

Interakcije lijekova u pacijenata s teškom astmom na biološkoj terapiji

Momčilović, Mirna

Professional thesis / Završni specijalistički

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:686712>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-09**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Mirna Momčilović

**INTERAKCIJE LIJEKOVA U PACIJENATA S TEŠKOM
ASTMOM NA BIOLOŠKOJ TERAPIJI**

Specijalistički rad

Zagreb, 2022.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Mirna Momčilović

INTERAKCIJE LIJEKOVA U PACIJENATA S TEŠKOM
ASTMOM NA BIOLOŠKOJ TERAPIJI

Specijalistički rad

Zagreb, 2022.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentori rada:

izv. prof. dr. sc. Petra Turčić, mag. pharm., univ. mag. admin. sanit., spec. kliničke farmacije,

prof. dr. sc. Sanja Popović-Grle, spec. pneumoftizilog, subspec. pulmolog.

Specijalistički rad obranjen je dana 2.6.2022. na Farmaceutsko –biokemijskom fakultetu

Sveučilišta u Zagrebu pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić

2. prof. dr. sc. Sanja Popović-Grle

3. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Rad ima 83 lista.

Ovaj rad izrađen je na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija „Klinička farmacija“, te na Zavodu za alergijske i opstruktivne plućne bolesti, Klinike za plućne bolesti Jordanovac, Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Petre Turčić i prof. dr. sc. Sanje Popović-Grle.

Zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Petri Turčić, mag.pharm., univ. mag. admin. sanit., spec. kliničke farmacije, na motivaciji za izradu ovog rada kao i stručnoj pomoći u svakom aspektu njegove izrade.

Također zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Sanji Popović-Grle, spec. pneumoftizologu, subsp. pulmologu, na uključenju u SHARP projekt u sklopu kojeg je izrađen ovaj rad, kao i na nesebičnom dijeljenju svog znanja o teškoj astmi koje je doprinijelo i ovom radu.

Dodatno se zahvaljujem svim zaposlenicima Zavoda za alergijske i opstruktivne plućne bolesti, Klinike za plućne bolesti Jordanovac na gostoprimstvu i ustupljenom prostoru za eksperimentalni dio rada.

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Cilj ovog retrospektivnog, opservacijskog istraživanja bio je prikazati broj i kliničku značajnost potencijalnih interakcija lijekova u pacijenata s teškom astmom na biološkoj terapiji, koji uz osnovnu bolest imaju i brojne pridružene komorbiditete koji zahtijevaju medikamentozno liječenje. Također, ovo istraživanje moglo bi koristiti u pronalaženju uloge kliničkog farmaceuta, koju bi kao dio multidisciplinarnog tima imao na kliničkom odjelu.

Ispitanici i metode

U istraživanje je bilo uključeno 60 pacijenata (< 18 godina) oba spola kojima je dijagnosticirana teška astma (MKB J45) i kojima je propisana biološka terapija (anti-IgE ili anti IL-5). Klinički i sociodemografski podaci o pacijentima dobiveni su iz bolničkog informatičkog sustava (BIS). Opće karakteristike ispitanika opisane su deskriptivnom statistikom, kao srednja vrijednost i standardna devijacija. Analiza potencijalnih interakcija napravljena je pomoću softverskog programa Lexicomp® Online, s naglaskom na interakcije stupnja značajnosti C, D i X. Interakcije stupnja značajnosti A i B su se samo evidentirale te se nisu posebno obrađivale. Dobiveni podaci obrađeni su programom Microsoft Excel 365. Ispitivanje je provedeno na Zavodu za alergijske i opstruktivne plućne bolesti, Klinike za plućne bolesti Jordanovac, Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Rezultati

Pojavnost potencijalno klinički značajnih interakcija iznosila je 86,65%. Evidentirane su 294 klinički značajne interakcije, od kojih 233 stupnja C (79,25%), 23 stupnja D (7,8%) i 38 (12,93%) stupnja X. Tek 13,33% ispitanika nije imalo niti jednu potencijalno klinički značajnu interakciju. Interakcije stupnja C, D i X javile su se redom kod: 83,33%, 25% i 33,33% pacijenata s prosječno $4,66 \pm 4,42$, $1,53 \pm 0,64$ i $1,9 \pm 0,85$ interakcija po pacijentu. Većina

evidentiranih interakcija uključivala je barem jedan antiastmatik. Antagonisti muskarinskih receptora stupali su interakcije najvišeg stupnja kliničkog značaja, X, međusobno i s antihistaminicima. Oralni kortikosteroidi stupali su u interakcije stupnja D i C, a β 2 agonisti i teofilin, kao predstavnik metilksantina, u interakcije stupnja C. Biološki lijekovi, inhalacijski kortikosteroidi i antileukotrijeni nisu stupali u klinički značajne interakcije.

Zaključci

Rezultati ukazuju na visoku pojavnost klinički značajnih interakcija u terapiji teške astme. Iako neke od njih mogu biti poželjne, kao što je sinergistički učinak ICS i β 2 agonista, većina ih je potencijalno štetna. Njihova identifikacija, prevencija i rješavanje zadatak su multidisciplinarnog tima, u kojem bi važnu ulogu trebao imati i klinički farmaceut. Sudjelovanje u odabiru terapije, pregled svakog lijeka na potencijalne interakcije, njihovo prezentiranje ostalim članovima multidisciplinarnog tima i sprječavanje te kontinuirano praćenje pacijenata na pojavu eventualnih nuspojava lijekova, samo su neki od zadataka kojima bi klinički farmaceut mogao pridonijeti optimizaciji terapije i postizanju maksimalnog terapijskog učinka lijeka.

SUMMARY

Objective

The aim of this retrospective observational study was to present the number of potential drug-drug interactions in patients with severe asthma on biological therapy, to identify them and point out their potential clinical meaning. Also, this research could contribute finding clinical pharmacist's role as a part of multidisciplinary team at the clinical department.

Subjects and methods

This study included 60 patients (< 18 years) of both gender, who were diagnosed with severe asthma (MKB J45) and prescribed biological therapy (anti-IgE ili anti IL-5). Clinical and sociodemographic data on patients were observed from the hospital information system. General characteristic of the patients were presented through descriptive statistics, as a mean value and standard deviation. Drug-drug interactions were analysed through Lexicomp® Online software, with an emphasis on interactions level C, D and X. Level A and B interactions were only recorded without being processed in detail. The obtained data were processed by Microsoft Excel 365. The study was conducted at the Department for Allergic and Obstructive Pulmonary Diseases, Clinic for Lung Diseases Jordanovac, University Hospital Center Zagreb.

Results

The incidence of potential clinically significant drug-drug interactions were 86.65%. 294 clinically significant interactions were recorded, out of which 233 level C (79.25%), 23 level D (7.8%) and 38 level X (12.93%). Only 13.33% of the patients had none of the potentially clinically significant drug-drug interaction. Interactions level C, D and X were recorded in, as followed: 83.33%, 25% i 33.33% patients with an average of 4.66, 1.53 i 1.9 interactions per patient. Most of them included at least one antiasthmatic agent. Muscarinic receptor antagonists entered into interactions of the highest level of clinical significance, X, with other drugs from

the same group and with antihistamines. Oral corticosteroides entered into level D and C interactions and β 2 agonists and theophylline, as a representative of methylxantine group, into level C interactions. Biologicals and leukotriene antagonists entered into no clinically significant interactions.

Conclusions

The results indicate a high incidence of clinically significant interactions in the treatment of severe asthma. While some may be desirable, such as the synergistic effect of ICS and β 2 agonists, most are potentially harmful. Their identification, prevention and resolution are the task of the multidisciplinary team, in which clinical pharmacist should play an important role. Participating in drug selection, reviewing each drug for potential interaction, presenting it to other members of multidisciplinary team, preventing and continuously monitoring patients for possible side effect of drugs are just some of the tasks by which a clinical pharmacist could contribute to optimizing therapy and maximizing its therapeutic effect.

SADRŽAJ

| | |
|---|-----------|
| 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA | 1 |
| 1.1. DEFINICIJA I EPIDEMIOLOGIJA ASTME | 2 |
| 1.2. ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA ASTME | 3 |
| 1.3. DIJAGNOZA ASTME | 5 |
| 1.4. LIJEČENJE ASTME | 6 |
| 1.4.1. B ₂ AGONISTI | 7 |
| 1.4.2. ANTAGONISTI MUSKARINSKIH RECEPTORA | 8 |
| 1.4.3. METILKSANTINI | 9 |
| 1.4.4. INHALACIJSKI I SISTEMSKI KORTIKOSTEROIDI | 10 |
| 1.4.5. ANTILEUKOTRIJENI | 11 |
| 1.4.6. STABILIZATORI MASTOCITA | 11 |
| 1.5. TEŠKA ASTMA | 12 |
| 1.5.1. BILOŠKA TERAPIJA | 16 |
| 1.6. INTERAKCIJE LIJEKOVA | 20 |
| 1.6.1. PODJELA INTERAKCIJA PREMA MEHANIZMU NASTANKA | 21 |
| 1.6.2. SOFTVERSKI PROGRAMI ZA INTERAKCIJE LIJEKOVA | 30 |
| 1.6.3. LEXICOMP® ONLINE | 32 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA | 34 |
| 3. ISPITANICI I METODE | 35 |
| 4. REZULTATI | 37 |
| 5. RASPRAVA | 60 |
| 6. ZAKLJUČAK | 70 |
| 7. LITERATURA: | 71 |
| 8. POPIS SKRAĆENICA | 78 |
| 9. ŽIVOTOPIS | 82 |

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Astma je heterogena bolest, karakterizirana kroničnom upalom dišnih puteva, koja posljedično uzrokuje piskanje, kratkoću daha, pritisak u prsima i kašalj. U liječenju astme koriste se bronhodilatatori (β_2 agonisti, antagonisti muskarinskih receptora i metilksantini), koji djeluju simptomatski i koriste se za brzo olakšanje simptoma te lijekovi s protuupalnim učinkom (kortikosteroidi, antagonisti leukotrijena, stabilizatori mastocita) koji su osnova terapije i koriste se za kontrolu bolesti.

Teška astma je ona koja zahtijeva visoke doze lijekova kako bi se spriječilo da bolest postane nekontrolirana, ili ona koja ostaje nekontrolirana usprkos terapiji. Uz navedene lijekove koji se koriste u terapiji astme, u teškoj astmi dodatno se primjenjuje i biološka terapija. Do sada je odobreno 5 bioloških lijekova u terapiji teške astme, a oni su omalizumab, reslizumab, benralizumab, mepolizumab i dupilumab.

Interakcija lijekova definira se kao promjena učinka jednog lijeka zbog istovremene ili prethodne primjene drugog lijeka. Nastankom potencijalne interakcije može doći do povećanja učestalosti nuspojava i štetnih učinaka lijekova i njihovog intenziteta. Obzirom da je poznato da broj potencijalnih interakcija raste s brojem lijekova koje pacijent uzima, a da pacijenti s teškom astmom koriste više od nekoliko lijekova u svrhu kontrole bolesti, za očekivati je i veći broj potencijalnih interakcija lijekova u ovoj skupini pacijenata. Njihovim prepoznavanjem, iste možemo predvidjeti te izbjeći, odnosno barem ublažiti, što može doprinijeti ukupnom terapijskom učinku lijekova.

1.1. Definicija i epidemiologija astme

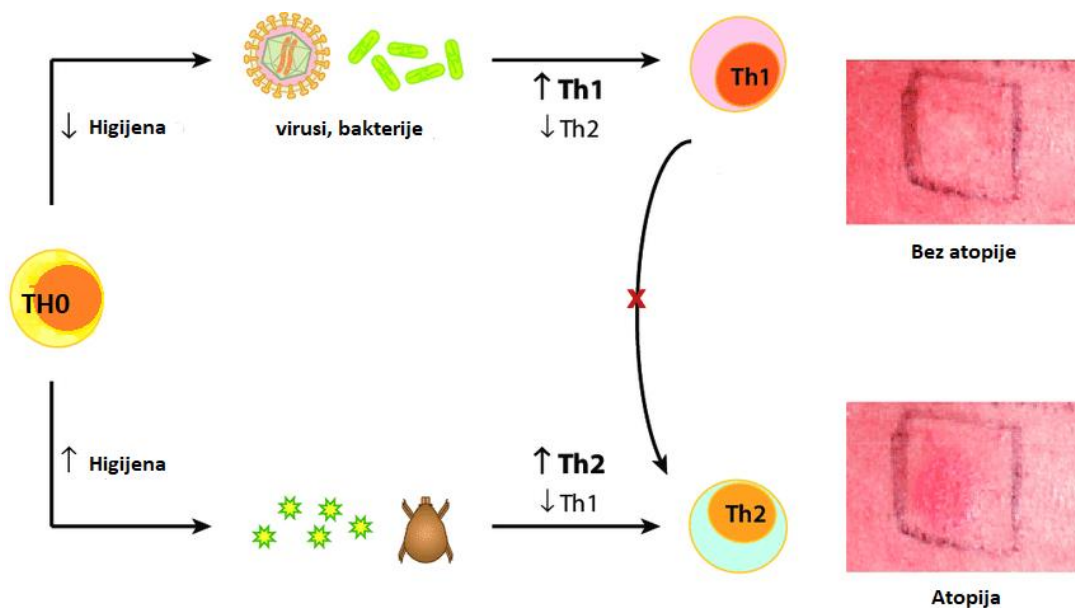
Astma je heterogena bolest, obično karakterizirana kroničnom upalom dišnih puteva. Određena je respiratornim simptomima u anamnezi, kao što su piskanje, kratkoća daha, pritisak u prsima i kašalj, koji kroz vrijeme variraju u intenzitetu, kao i s varijabilnom opstrukcijom dišnih puteva (1). Bolest je poznata još od antike, a naziv dolazi od grčke riječi *ἄσθμα*, *asthma*, što u prijevodu znači zaduha. Prije više od 2 tisuće godina Hipokrat ju je koristio da bi opisao epizode kratkoće daha. Procjenjuje se da u svijetu od astme boluje oko 300 milijuna ljudi te da će do 2025. godine oboljeti još dodatnih 100 milijuna ljudi (2). Prevalencija astme veća je u ekonomski razvijenijim zemljama i u obiteljima s manje djece, međutim smrtnost je veća u slabije razvijenim zemljama zbog teže dostupnih terapijskih opcija. Astma se može javiti u bilo kojoj dobi života. Najviše se dijagnosticira do 5. godine života, a gotovo 50% djece razvije simptome već do 2. godine života. Između 30% i 50% djece će imati znatno poboljšanje ili biti bez simptoma do odrasle dobi, dok kronična bolest perzistira kod 30-40% ljudi (3). Prediktori perzistentne astme u odrasloj dobi su atopija, početak bolesti u školskoj dobi i prisutnost hiperreaktivnosti bronha. Promatrajući astmu kroz DALY-s (eng. disability-adjusted life years), koja predstavlja mjeru utjecaja bolesti na život pacijenta kroz izgubljene godine života zbog bolesti, nemogućnosti uobičajenog funkcioniranja ili prerane smrti, teret astme najveći je u djece koji se približavaju adolescenciji i kod starijih. Teret je podjednak kod muških i ženskih osoba u dobi do 34 godine, a u starijoj dobi značajno veći kod muškaraca (4). Najčešći uzrok smrti zbog astme je neadekvatna procjena težine bolesti i neadekvatna terapija. Većina smrti dogodi se u vanbolničkim uvjetima, a ukoliko pravovremeno dođe do hospitalizacije, smrtnost je vrlo mala.

1.2. Etiologija i patofiziologija astme

Epidemiološke studije podupiru koncept zajedničkog utjecaja genetske predispozicije i čimbenika okoliša na razvoj astme. Astma predstavlja kompleksan genetski poremećaj u kojemu je fenotip astme najvjerojatnije rezultat poligenetskog nasljeđivanja. Okolišni čimbenici koji predstavljaju faktor rizika za razvoj astme su izloženost alergenima, socioekonomski status, veličina obitelji u kućanstvu, sekundarna izloženost pušenju tijekom uterinog razvoja, urbanizacija, prethodna infekcija respiratornim sincicijskim virusom i smanjena izloženost virusima uobičajenima za dječju dob (5). Higijenska hipoteza razvoja astme pretpostavlja da je rana životna dob esencijalna u razvoju imunološkog sustava prema Th1 (eng. T-helper cell type 1 lymphocytes) ili Th2 (eng. T-helper cell type 2 lymphocytes) profilu (Slika 1). Rana životna izloženost okolišu s normalnom mikroflorom usmjerava imunološki sustav prema Th1 profilu i kliničkom balansu, dok 'sterilna' okolina usmjerava imunološki sustav prema patološkom Th2 profilu koji pridonosi razvoju alergije i astme (6). Djeca koja imaju više braće i sestara, koja od rane dobi idu u vrtić i koja su izložena kućnim ljubimcima u ranoj životnoj dobi imaju manji rizik razvoja astme. Higijenska hipoteza također objašnjava i veću prevalenciju astme u razvijenim zemljama.

Povezanost između atopije i astme otprije je poznata te je jasna veza između senzitivacije i izloženosti alergenima, koja se očituje kroz skin-prick test ili povišen serum-specifični IgE (imunoglobulin E).

Osnovna karakteristika astme je upala i varijabilna opstrukcija dišnih puteva. Upala je dokazana u svim oblicima astme te korelira sa težinom bolesti.



Slika 1. Razvoj imunološkog odgovora prema Th1 ili Th2 profilu (preuzeto i prilagođeno iz 7).

Prilikom udisanja alergena, dolazi do reakcija rane faze koje su katkad praćene i reakcijama kasne faze. Reakcija rane faze počinje aktivacijom stanica koje na sebi imaju alergen-specifični IgE, koja u dišnim putevima uzrokuje brzu aktivaciju mastocita i makrofaga. Posljedično tomu, otpuštaju se proupalni medijatori histamin, eikozanoidi i reaktivni kisikovi spojevi koji uzrokuju kontrakciju glatkog mišića, sekreciju mukusa i vazodilataciju, što sve zajedno vodi do opstrukcije dišnih puteva (5). Reakcija kasne faze događa se unutar 6 do 9 sati od dodira s alergenom i uključuje aktivaciju eozinofila, T limfocita, bazofila, neutrofila i makrofaga. Aktivacija T limfocita dovodi do otpuštanja Th2 sličnih citokina koji moduliraju reakciju kasne faze.

Kada akutna upala pređe u kroničnu, povećava se hiperreaktivnost bronha i rizik egzacerbacija – pojačavanja simptoma i opstrukcije dišnih puteva kroz period od nekoliko dana do nekoliko tjedana. Hiperreaktivnost bronha korelira sa simptomima bolesti i potrebom za terapijom u svrhu kontrole bolesti. Pacijenti s blagim simptomima imaju malu hiperreaktivnost bronha (3). Kronična upala također dovodi do trajnih morfoloških promjena u strukturi dišnih

puteva (remodeliranja) u nekih pacijenata, što uzrokuje određeni stupanj ireverzibilne bronhoopstrukcije (8).

1.3. Dijagnoza astme

Dijagnoza se temelji na uzimanju pacijentove anamneze, prisutnim simptomima i dijagnostičkim testovima. Osnovna metoda postavljanja dijagnoze je mjerenje plućne funkcije (spirometrija). Osim što služi u dijagnostičke svrhe, spirometrija također služi i za procjenu težine bolesti i praćenje učinka liječenja. Pomoću spirometrije saznajemo koliki je stupanj opstrukcije bronha i njezina reverzibilnost. Osnovni spirometrijski parametar za astmu je FEV1 (eng. forced expiratory volume) koji označava maksimalnu količinu zraka koju pacijent može izdahnuti u 1 sekundi. Kriterij opstrukcije je FEV1 ispod 80% od očekivanog, uz snižen omjer FEV1/FVC (FVC, eng. forced vital capacity) gdje FVC označava maksimalnu količinu zraka koju pacijent može izdahnuti nakon maksimalno forsiranog udaha (9). Uredan nalaz FEV1/FVC je vrijednosti veće od 80%. Reverzibilnost opstrukcije bronha ispituje se bronhodilatacijskim testom. On podrazumijeva izvođenje spirometrije prije i nakon udisanja brzo djelujućeg bronhodilatatora, najčešće salbutamola, te se potom uspoređuju rezultati spirometrije nakon prvog i drugog testiranja. Test se smatra pozitivnim ukoliko je razlika u FEV1 veća od 12%, odnosno ako je porast veći od 200 mL. Alergološki status procjenjuje se mjerenjem razine ukupnog i specifičnog IgE te skin-prick testom (9).

Uz navedeno, korisno je napraviti analizu eozinofila u induciranom sputumu, obzirom da su eozinofili ključne stanice u Th2 profilu. Ukoliko se ne može ispitati u sputumu, mogu se odrediti eozinofili u krvi.

Mjerenje FeNO (eng. fractional exhaled nitric oxide) jeftina je i jednostavno izvediva metoda. Dušikov oksid produkt je upale dišnih puteva i prekomjerno se proizvodi u pacijenata

s astmom (10). Osim u dijagnostičke svrhe, koristi se i za praćenje odgovora na terapiju kortikosteroidima.

Za potvrdu dijagnoze astme ne postoji idealan test, već sve navedeno predstavlja objektivne pokazatelje koji podržavaju dijagnozu astme. Uzimajući u obzir spomenutu kompleksnu patogenezu nastanka astme, teško je za očekivati da će jedan biomarker biti dovoljan za dijagnozu bolesti.

1.4. Liječenje astme

Kako je spomenuto ranije u tekstu, osnovna obilježja astme su kronična upala i opstrukcija dišnih puteva koji predstavljaju i cilj djelovanja farmakoterapije. Stoga se u liječenju astme koriste bronhodilatatori (β_2 agonisti, antagonisti muskarinskih receptora i metilksantini), koji djeluju simptomatski i koriste se za brzo olakšanje simptoma te lijekovi s protuupalnim učinkom (kortikosteroidi, antagonisti leukotrijena, stabilizatori mastocita) koji su osnova terapije i koriste se za kontrolu bolesti. Osnovne lijekove pacijent treba uzimati svakodnevno, čak i kada je bolest simptomatska. Cilj terapije je postizanje i održavanje kontrole bolesti kroz duži vremenski period. Liječenje astme provodi se prema GINA smjernicama prema stadijima bolesti (Slika 2.).

Box 7

Odrasli i adolescenti 12+ godina

Personalizirani pristup bolesniku s astmom:
Procijeni, prilagodi, prati odgovor

Simptomi
Egzacerbacije
Nuspojave
Plućna funkcija
Zadovoljstvo pacijenta

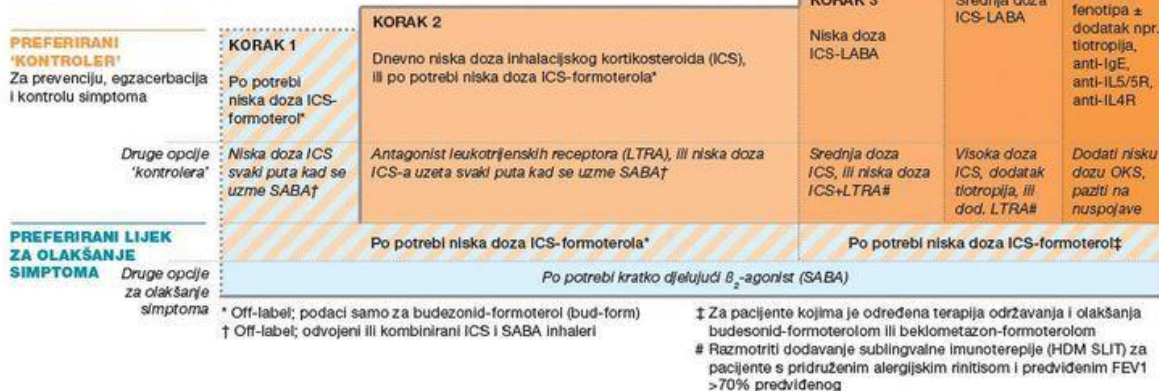


Potvrda dijagnoze ako je potrebno
Kontrola simptoma i promjenjivih čimbenika rizika (uključujući plućnu funkciju)
Komorbiditeti
Način upotrebe inhalera i pridržavanje propisane terapije
Ciljevi pacijenta



Opcije liječenja astme:

Prilagodi liječenje primjenom višeg ili nižeg koraka liječenja prema individualnim potrebama pacijenta



Za djecu od 6 do 11 godina, preferirani Korak 3 u liječenju je niska doza ICS-LABA ili srednja doza ICS

© Global Initiative for Asthma, www.ginasthma.org

Slika 2. GINA smjernice za liječenje astme u adolescenata i odraslih (preuzeto i prilagođeno iz 17).

1.4.1. β₂ agonisti

β₂ agonisti vežu se za β adrenoreceptore koji su prisutni na glatkim mišićima dišnih puteva. Nakon što se vežu, aktiviraju adenilat-ciklazu i tako potiču stvaranje cAMP-a (eng. cyclic adenosine monophosphate) koji potiče relaksaciju glatkog mišića i inhibira otpuštanje bronhokonstriktorskih medijatora iz mastocita. Najbolji učinak postiže se kada se primjenjuju inhalacijski jer je na taj način direktna dostava lijeka u pluća.

Kratkodjelujući β₂ agonist (SABA, eng. short acting β₂ agonist), *salbutamol*, u prijašnjim je GINA smjernicama bio prva linija za brzo olakšavanje simptoma. Uobičajeno doziranje za olakšavanje akutnog bronhospazma je 1-2 potiska od 100 mcg, uz maksimalno 8 potisaka po danu (800 mcg) (11).

Dugodjelujući β_2 agonisti, LABA (eng. long acting β_2 agonists), *salmeterol* (parcijalni agonist) i *formoterol* (pravi agonist) postižu dugotrajni učinak od 12 i više sati zbog svoje topljivosti u mastima. Obzirom da nemaju protuupalna svojstva, ne bi se trebali koristiti kao monoterapija astme. Uobičajeno doziranje salmeterola je 50 mcg 2 puta dnevno, u kombinaciji sa inhalacijskim kortikosteroidima (12). Formoterol je jedna od djelatnih tvari koja se, prema novim GINA smjernicama, koristi u novom MART (eng. maintenance and reliever therapy) pristupu, i redovito kao terapija održavanja i po potrebi za olakšavanje simptoma, u kombinaciji sa inhalacijskim kortikosteroidom.

Ultra dugodjelujući β_2 agonisti, *indakaterol*, *olodaterol* i *vilanterol* primjenjuju se samo jednom dnevno, ali su za sada indicirani samo u liječenju kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB).

Obzirom na njihov simpatomimetički učinak, glavnu zabrinutost njihove primjene predstavlja rizik precipitacije srčanih tahikardija, iako ovo nije u potpunosti utemeljeno.

1.4.2. Antagonisti muskarinskih receptora

Primjena ove skupine datira još iz stare Indije gdje su primjenjivali bijeli kužnjak, *lat. Datura stramonium*, u terapiji astme, a tek kasnije je otkrivena prisutnost atropina u ovoj biljci. Atropin je potentni kompetitivni inhibitor acetilkolina, bronhodilatator (13). Kasnije su razvijani analozi atropina koji se mogu primjenjivati inhalacijski i na taj način se u većoj mjeri izbjegavaju neželjeni sistemski učinci atropina.

Kratkodjelujući muskarinski antagonist, SAMA (eng. short acting muscarinic antagonists), *ipratropij*, primjenjuje se inhalacijski i na taj način ima minimalnu sistemsku apsorpciju. Iako sam po sebi ima nešto manji bronhodilatacijski učinak nego β_2 agonisti, primijenjen skupa s β_2 agonistima povećava njihov bronhodilatacijski učinak u teškoj astmi (13).

Dugodjelujući muskarinski antagonisti, LAMA (eng. long acting muscarinic antagonists), *tiotropij* i *akludinij* također se primjenjuju inhalacijski. Jednokratna primjena doze od 18 mcg tiotropija ima učinak kroz 24 sata, a primjena 400 mcg aklidinija kroz 12 sati, pa se on primjenjuje 2 puta dnevno. Ovi lijekovi primjenjuju se pretežno za liječenje KOPB, međutim pokazano je da dodatak tiotropija ima gotovo jednak učinak kao dodatak β 2 agonista u pacijenata s astmom koji su djelomično dobro kontrolirani monoterapijom inhalacijskim kortikosteroidima.

1.4.3. Metilksantini

Metilksantini inhibiraju nekoliko enzima iz skupine fosfodiesteraza. Smatra se da inhibicija fosfodiesteraze 3 (PDE3) uzrokuje opuštanje glatkih mišića dišnih puteva, a fosfodiesteraze 4 (PDE4) inhibiciju otpuštanja citokina. Protuupalni učinak postiže se pri nižim dozama no onima potrebnima za bronhodilataciju.

Od tri ksantina, teofilina, teobromina i kofeina, *teofilin* je najučinkovitiji bronhodilatator. Smanjuje opstrukciju dišnih puteva i olakšava simptome u pacijenata s kroničnom astmom. Primjenjuje se peroralnim putem u obliku soli, obzirom da je sam vrlo slabo topljiv u vodi. Obzirom na kratko poluvrijeme života, postoje brojni pripravci s produljenim oslobađanjem koji omogućavaju učinak kroz 12 i više sati, što utječe i na adherenciju jer pacijent ne mora uzimati terapiju više od 2 puta dnevno. Uobičajena doza za odrasle i djecu težu od 40 kg iznosi 350 mg dva puta dnevno (14). Teofilin je lijek uske terapijske širine i trebalo bi mu mjeriti koncentraciju u krvi. Poboljšanje plućne funkcije postiže se s koncentracijom u krvi 5-10 mg/L. Mučnina, povraćanje, abdominalna nelagoda, glavobolja, anksioznost i anoreksija mogu se javiti pri koncentraciji 15 mg/L, a učestalije su pri koncentracijama većima od 20 mg/L. Koncentracije veće od 40 mg/L mogu uzrokovati aritmije za koje često nema upozoravajućih prethodnih abdominalnih ili neuroloških simptoma (13). Indukcija jetrenih enzima može povećati klirens teofilina.

Teofilin se rijetko koristi kao monoterapija te je pretežno dodatak inhalacijskim kortikosteroidima kada nije postignut adekvatan terapijski učinak.

1.4.4. Inhalacijski i sistemski kortikosteroidi

Glavni mehanizam djelovanja kortikosteroida u kontroli astme je prevencija upalnog odgovora sprječavanjem lučenja proupalnih citokina. Kortikosteroidi nemaju direktan bronhodilatacijski učinak već smanjuju hiperreaktivnost bronha i učestalost egzacerbacija astme. Primijenjeni zajedno s β 2 agonistima, potenciraju njihov učinak. Pojava inhalacijskih kortikosteroida, ICS (eng. inhaled corticosteroids), bila je prekretnica u liječenju astme jer se na ovaj način omogućila direktna dostava lijeka u ciljno tkivo, s vrlo malo apsorpcije u sistemsku cirkulaciju, a time i malo sistemskih nuspojava kortikosteroida, koje su brojne. Učinkoviti su u svim aspektima astme: kontroli simptoma, smanjenju hiperreaktivnosti bronha i frekvencije egzacerbacija, poboljšanjem testova plućne funkcija i poboljšanjem kvalitete života pacijenta.

Najčešće korišteni inhalacijski kortikosteroidi su *budezonid*, *flutikazon*, *beklometazon*, *ciklezonid* i *mometazon*.

Najčešća nuspojava koja je povezana s primjenom ovih lijekova je orofaringealna kandidijaza zbog koje se pacijentima preporuča ispiranje usta vodom ili sokom nakon svake primjene lijeka.

Oralni (OCS, eng. oral corticosteroids) i parenteralni kortikosteroidi čuvaju se za pacijente koji zahtijevaju hitnu intervenciju i za one koji su simptomatski unatoč optimalnoj terapiji. Najčešće se koristi prednizon, peroralno, u dozi 30-60 mg dnevno ili metilprednizolon, intravenski u dozi 1 mg/kg svakih 6-12 h. Doza se smanjuje kada nastupi poboljšanje simptoma (13).

Nuspojave oralnih kortikosteroida su brojne, a za istaknuti su: prikrivanje znakova infekcije, adrenalna supresija, indukcija Cushingovog sindroma, dobivanje na težini, smanjena tolerancija glukoze, dijabetes, hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija, arterijska hipertenzija, gastrointestinalno krvarenje, osteoporoza i atrofija kože.

1.4.5. Antileukotrijeni

Leukotrijeni se sintetiziraju iz arahidonske kiseline posredovanjem 5-lipooksigenaze. Sintetiziraju se u brojnim upalnim stanicama dišnih puteva – eozinofilima, makrofagima, bazofilima i mastocitima. Povećavaju reaktivnost bronha, edem mukoze i hipersekreciju mukusa. *Montelukast* je antagonist receptora za leukotrijen D4, LTRA (eng. leukotriene receptor antagonists). Njegovom primjenom poboljšava se kontrola astme i smanjuje frekvencija egzacerbacija. Njegov je učinak značajno manji no onaj inhalacijskih kortikosteroida. Primjenjuje se peroralno, u uobičajenoj dozi za odrasle od 10 mg dnevno, navečer (14).

Antagonisti leukotrijena pokazali su značajnu ulogu u aspirinom-induciranoj astmi, kod koje uzimanje i malih doza acetilsalicilne kiseline uzrokuje jaku bronhokonstrikciju i sistemsko otpuštanje histamina. Reakcija na acetilsalicilnu kiselinu nije povezana s alergijskom senzitivacijom na acetilsalicilnu kiselinu ili njezine metabolite pa se smatra da je ona rezultat inhibicije ciklooksigenaze, koja rezultira pomicanjem metabolizma arahidonske kiseline u smjeru leukotrijena (13). Ovime se opravdava značajna uloga leukotrijena u aspirinom-induciranoj astmi.

Najčešće nuspojave su infekcije gornjih dišnih puteva, glavobolja i abdominalna bol.

1.4.6. Stabilizatori mastocita

Ova skupina lijekova gotovo je u potpunosti zamijenjena novijim, boljim lijekovima. Mehanizam djelovanja lijekova iz ove skupine, *kromolina* i *nedokromila*, je sprječavanje

kasnog odgovora na antigen u mastocitima i eozinofilima, inhibicijom kloridnih kanala u staničnoj membrani. Imaju slabu apsorpciju nakon oralne primjene te se stoga primjenjuju inhalacijski. Nemaju učinak na tonus glatkog mišića niti na bronhospazam.

Kromolin se pokazao učinkovitim u preventivnoj primjeni neposredno prije tjelovježbe kod pacijenata s tjelovježbom-induciranom astmom (16). Učinkoviti su i u smanjenju simptoma alergijskog konjuktivitisa, čestog komorbiditeta pacijenata s astmom.

Najčešće nuspojave su kašalj i suhoća usta, a rjeđe piskanje i stezanje u prsima.

1.5. Teška astma

Tešku astmu, prema Europskom respiratornom društvu (ERS, eng. European Respiratory Society) i Američkom torakalnom društvu (ATS, eng. American Thoracic Society) definiramo kao astmu koja zahtijeva visoke doze ICS/LABA i još jednog lijeka (tiotropij, LTRA ili OCS) kako bi spriječili da bolest postane nekontrolirana ili kao astmu koja ostaje nekontrolirana usprkos ovim lijekovima (18). Teška astma prema GINA klasifikaciji zahtijeva liječenje prema četvrtom ili petom koraku u prethodnoj godini ili liječenje OCS-om 50% prethodne godine da se prevenira nekontrolirana bolest ili da ona ne ostane nekontrolirana usprkos terapiji (17, 19).

Za definiciju nekontrolirane astme potreban je jedan od sljedećih kriterija (19):

- Loša kontrola simptoma: test kontrole astme (ACT, eng. asthma control test)
- Dvije ili više egzacerbacija u protekloj godini gdje je bilo potrebno korištenje OCS-a 3 ili više dana po egzacerbaciji
- Barem jedna hospitalizacija, boravak u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) ili primjena mehaničke ventilacije radi egzacerbacija u protekloj godini
- Bronhoopstrukcija s $FEV_1 < 80\%$ predviđenog i redukcijom omjera FEV_1/FVC

Od teške astme boluje oko 5-10% pacijenata, ali stvarna prevalencija može biti niža jer su u ovo uključeni i pacijenti s pogrešno dijagnosticiranom bolesti, nepravilnom tehnikom inhaliranja i komorbiditetima. Neke studije pokazuju rezultate prema kojima od teške astme boluje čak 20-30% pacijenata. U Danskoj od teške astme boluje oko 8% odraslih pacijenata, a u Švedskoj oko 4.2% odraslih pacijenata (2). Teška astma puno je češća u odrasloj dobi nego u djece, međutim nije isključena u djece.

Astma ima nekoliko različitih fenotipova uz koje se vežu različiti citokinski mehanizmi. Osnovni imunološki, upalni putevi koji su uključeni u tešku astmu su Th2-visoki i Th2-niski fenotip (20).

U Th2-visokom fenotipu astma je posljedica imunološkog upalnog odgovora u kojem pretežno posreduju Th2 limfociti, mastociti, interleukini IL-4, IL-5 i IL-13. U alergijskoj astmi dendritičke stanice prezentiraju antigen Th0 stanicama koje potom diferenciraju u Th2 stanice. Nastali IL-4 potiče sintezu IgE u plazma stanicama (21-23). Th2-visoki fenotip može se javiti kod mlađih osoba pa se radi o alergijskoj astmi ili u starijoj dobi, u kojoj se javlja eozinofilna astma.

U nealergijskoj eozinofilnoj astmi iz respiratornog epitela se oslobađaju alarmini koji u urođenim limfoidnim stanicama tipa 2 potiču stvaranje IL-4, IL-5 i IL-13. IL-5 u koštanoj srži potiče diferencijaciju i sazrijevanje eozinofila te njihovu transendotelnu migraciju i degranulaciju. IL-4 i IL-13 djeluju na receptor IL-4Ra putem kojeg uzrokuju povećanu sekreciju sluzi i bronhalnu hiperreaktivnost (24, 25, 26).

Oko 40-50% pacijenata s astmom predstavlja rani alergijski fenotip te razvije bolest u ranoj životnoj dobi, koja je karakterizirana polisenzibilizacijom na alergene, atopijom, visokim ukupnim IgE-om, visokim FeNO i eozinofilima u sputumu/krv. Neki od navedenih biomarkera

povezani su i sa nealergijskom eozinofilnom astmom – eozinofili i FeNO. U ovaj tip astme pripada oko 25% pacijenata s teškom astmom (23).

Th2-niski fenotip javlja se kod nealergičara i osoba s kasnim početkom bolesti. Glavni faktori koji su uključeni u razvoj ovog tipa astme su debljina i pušenje (27). Ovaj tip astme nije moguće povezati s molekularnim mehanizmima upale. Zasad se smatra da ulogu u patogenezi imaju neutrofili, pogotovo u osoba u kojih je povezana s pušenjem. Kod pacijenata kod kojih je astma povezana s debljinom nije jasno je li debljina komorbiditet ili sastavni dio mehanizma putem kojeg nastaje astma. Poznato je da se masno tkivo ponaša kao endokrini organ koji proizvodi brojne faktore koji bi mogli posredovati u nastanku astme (21,22).

Miješani fenotip uključuje pacijente kod kojih postoji i eozinofilna i neutrofilna komponenta. Ovo je najteži tip astme u kojem se isprepliću razni molekularni mehanizmi, brojne upalne stanice i elementi imunosti.

Iako ne zahvaća veliki broj pacijenata, teška astma povezana je s povećanom smrtnosti i hospitalizacijama, povećanim troškovima zdravstvene zaštite i smanjenom kvalitetom života (23).

Cilj liječenja teške astme je ublažiti simptome bolesti, prorijediti egzacerbacije, hitne intervencije ili hospitalizacije, smanjiti uporabu oralnih kortikosteroida i produžiti razdoblje bez potrebe za sistemskim kortikosteroidima.

2019. objavljene su GINA smjernice za evaluaciju i liječenje teške astme po koracima (19):

1. Potvrda dijagnoze u kojoj je bitno isključiti diferencijalno-dijagnostička stanja te krenuti s terapijom prema GINA 4 i 5 koracima.

2. Tražiti faktore koji pogoršavaju simptome i kvalitetu života poput različitih čimbenika kod kuće ili na poslu, pušenja, izloženosti alergenima, izloženosti lijekovima te prisutnosti različitih komorbiditeta.

3. Optimiziranje terapije. Prije uvođenja OCS potrebno je upotrijebiti najviše doze ICS (2000 mcg beklometazona, 1280 mcg ciklezonida, 1600 mcg budezonida ili do 1000 mcg flutikazona). Preporučuje se uvođenje tiotropija, LAMA i LTRA. U ovoj fazi treba razmotriti i način uporabe lijeka s tehničke strane (pravilno korištenje inhalera, pravilna tehnika udisanja) kao i eventualne druge bolesti i komorbiditete koje je potrebno liječiti. Također treba otkloniti sve okidače (prekinuti pušenje, vježbati zbog regulacije tjelesne težine, cijepiti se protiv gripe, itd.).

4. Evaluacija stanja bolesti nakon 3-6 mjeseci. Ukoliko je astma i dalje nekontrolirana, potvrđuje se dijagnoza teške astme. Ukoliko je postignuta dobra kontrola, može se započeti sa smanjenjem terapije, nakon čega, ako dođe do pogoršanja simptoma, potvrđuje se dijagnoza teške astme i nastavlja se s korakom 5.

5. Fenotipizacija astme i utvrđivanje čimbenika koji doprinose simptomima, kvaliteti života i egzacerbacijama: treba provesti alergološku obradu, detaljnu funkcionalnu obradu uključujući FeNO, CT paranazalnih sinusa, odrediti razinu IgE, citološki pregledati iskašljaj, učiniti bronhoskopiju s bronhoalveolarnim lavatom i, eventualno, biopsiju plućnog parenhima.

6. Ukoliko se NE radi o tipu 2 upale uputno je ponovno evaluirati dijagnozu, komorbiditete, rizične faktore, revidirati terapiju i razmotriti termoplastiku bronha.

Ukoliko se radi o tipu 2 upale uz ponovnu evaluaciju komorbiditeta, treba razmotriti primjenu biološke terapije. Primjenjuju se anti-IgE, anti IL-5/IL-5R ili anti IL-4R protutijela. Parametri za predviđanje odgovora i odabir terapije su:

- anti IgE: eozinofili u krvi $\geq 260/\mu\text{L}$, FeNO ≥ 20 ppb, astma u djetinjstvu
- anti IL-5: eozinofili u krvi $\geq 300/\mu\text{L}$, više egzacerbacija prošle godine, kasna pojava astme, nosna polipoza
- anti IL-4R: eozinofili u krvi $\geq 150/\mu\text{L}$, FeNO ≥ 20 ppb, nazalna polipoza, umjereni do teški atopijski dermatitis.

7. Provjera odgovora na terapiju. Ukoliko nema poboljšanja, treba razmotriti drugu terapiju, reevaluirati fenotip i opcije liječenja, uključujući dodavanje makrolida. Ukoliko dođe do dobrog odgovora na terapiju, treba reevaluirati stanje svakih 3-6 mjeseci (kontrola egzacerbacija, plućne funkcije, kontrola simptoma, lijekova) i razmotriti smanjenje doza ICS i OCS.

8. Optimiziranje terapije. Provjera tehnike inhaliranja, adherencije, liječenja drugih bolesti i komorbiditeta.

1.5.1. Biološka terapija

Teška astma prema GINA klasifikaciji zahtijeva liječenje prema četvrtom ili petom koraku. Četvrti korak podrazumijeva primjenu srednjih doza ICS-a i LABA-e ili visokih doza ICS-a, uz dodatak tiotropija ili LTRA. Peti korak podrazumijeva visoke doze ICS-a i LABA-e, a kao dodatna terapija primjenjuje se biološka terapija. Prema potrebi, dodaje se i OCS, koji je u ranijim smjernicama bio preferirana opcija u odnosu na biološku terapiju, no zadnje GINA smjernice prednost daju biološkoj terapiji, koja je rezultirala smanjenjem simptoma astme i poboljšanjem kvalitete života (17, 19).

Do sada je odobreno 5 bioloških lijekova za terapiju teške astme: omalizumab, reslizumab, benralizumab, mepolizumab i dupilumab. Njihovo doziranje i način primjene, odgovor na terapiju i najčešće nuspojave skupno su prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1. Odobreni biološki lijekovi u terapiji teške astme i njihove osnovne značajke.

| Protutijelo | Doziranje i način primjene | Odgovor | Nuspojave |
|---|--|---|--|
| Omalizumab (Xolair[®]) EMA (2005) | 75-600 mg s.c. svaka 2-4 tj. | ↓ egzacerbacije, ↑ kvaliteta života, ↑ FEV1, ↓ simptome bolesti; + djelovanje kod nosnih polipa | anafilaksija, glavobolja, reakcija na mjestu uboda, faringitis, respiratorne infekcije |
| Reslizumab (Cinqaero[®]) EMA (2016) | 3 mg/kg i.v. svaka 4 tj. | ↓ egzacerbacije, ↓ simptome bolesti, ↓ eozinofile, ↑ kvaliteta života, ↑ FEV1 | anafilaksija, povećanje razine kreatinin kinaze (povezuje se s oštećenjem mišića) |
| Mepolizumab (Nucala[®]) EMA (2015) | 100 mg s.c. svaka 4 tj. | ↓ egzacerbacije, ↓ simptome bolesti, ↓ eozinofile; ↑ kvaliteta života | reakcija na mjestu uboda, glavobolja, može se aktivirati herpes zoster |
| Benralizumab (Fasenra[®]) EMA (2018) | 30 mg s.c. svaka 4 tj. prve tri doze; dalje 30 mg svakih 8 tj. | ↓ egzacerbacije, ↓ simptome bolesti, ↓ eozinofile, ↑ FEV1 | reakcija na mjestu uboda, glavobolja, faringitis |
| Dupilumab (Dupixent[®]) EMA (2019) | 400 mg s.c. početna doza, dalje 200 mg svaka 2 tj. | ↓ egzacerbacije, ↓ simptome bolesti, ↓ eozinofile, ↑ QoL, ↑ FEV1, ↓ veličinu polipa, ↓ OKS | infekcije, reakcija na mjestu primjene |

Omalizumab je prvi odobren biološki lijek za pacijente s teškom astmom. Indiciran je kod pacijenata s visokom razinom IgE, bez obzira na početnu vrijednost eozinofila. Omalizumab se selektivno veže na Fc-regiju IgE-a i tako prekida alergijsku kaskadu (Slika 3.). Liječenje omalizumabom inhibira IgE-om posredovanu upalu, smanjuje posrednike upale IL-4, IL-5 i IL-13 te smanjuje eozinofile u krvi (29). Omalizumab u pacijenata s teškom astmom smanjuje broj egzacerbacija, poboljšava kontrolu simptoma, smanjuje broj hospitalizacija i potrebu za OCS, povećava FEV1 te povećava kvalitetu života (30, 31, 32). Također je 2020. godine odobren od strane Europske agencije za lijekove (EMA, eng. European Medicines Agency) u liječenju kroničnog rinosinusitisa s nosnom polipozom, čestog komorbiditeta astme. Doza i učestalost doziranja omalizumaba uvjetovana je početnom vrijednosti ukupnog IgE i tjelesnom težinom pacijenta. Pacijentu treba, prije inicijalne doze, odrediti razinu IgE kako bi se utvrdila doza. Ovisno o tim rezultatima, za svaku primjenu može biti potrebno 75 do 600 mg

omalizumaba. Najveća preporučena doza iznosi 600 mg svakih 2 tjedna (33). Najčešće nuspojave su anafilaksija, glavobolja, reakcija na mjestu uboda, faringitis i respiratorne infekcije.

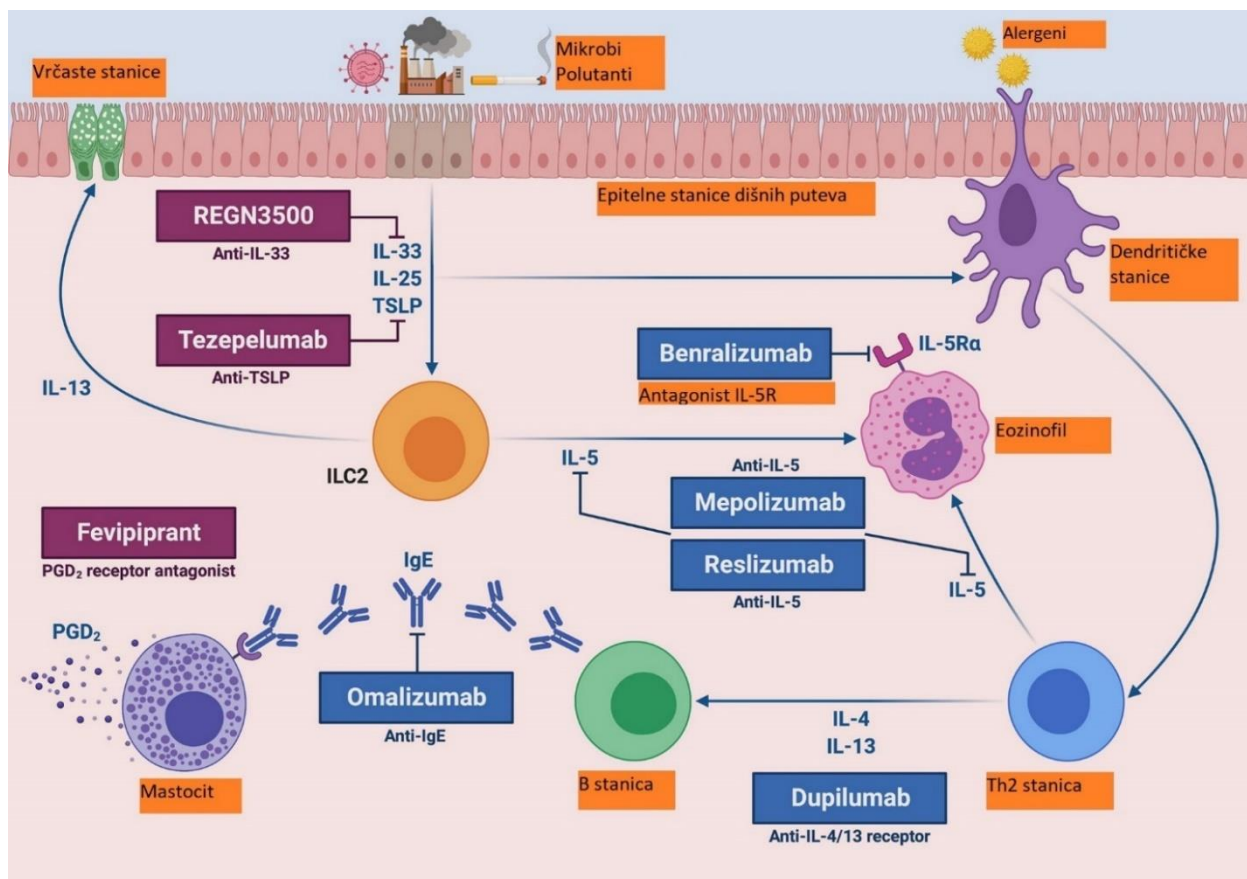
Reslizumab je monoklonsko protutijelo protiv IL-5 koji se specifično veže za IL-5 i ometa njegovo vezanje na receptor (Slika 3.) (34). Lijek se daje kao intravenska infuzija jedanput svaka četiri tjedna. Preporučena doza je 3 mg/kg tjelesne težine. Primjenjuje se u teškoj eozinofilnoj astmi gdje poboljšava kontrolu bolesti, smanjuje eozinofile, reducira broj egzacerbacija, produljuje vrijeme do prve egzacerbacije, poboljšava funkciju pluća i kvalitetu života (35, 36). Iznimno je učinkovit kod pacijenata s najtežim slikama teške astme (36). Najčešće nuspojave su anafilaksija i povećanje razine kreatinin kinaze.

Mepolizumab je monoklonsko protutijelo koje je visokoafinitetno i visokospecifično za IL-5 te sprječava njegovo vezanje na α podjedinicu IL-5R kojeg nalazimo na površini eozinofila (Slika 3.). Ovime se prekida daljnja signalizacija u proizvodnji eozinofila (37). Lijek se primjenjuje supkutano, u preporučenoj dozi 100 mg svakih 4 tjedna. Ujedno je i prvi lijek iz ove skupine koji je odobren za supkutanu primjenu. Brojne studije istraživale su benefite mepolizumaba, od kojih je za istaknuti sljedeće: studija MENSA pokazala je smanjenje broja eozinofila za 86% (smanjenje je bilo veće kod pacijenata koji su inicijalno imali više eozinofila), povišenje vrijednosti PEF-a (eng. peak expiratory flow) te smanjenje broja egzacerbacija i posjeta hitnoj službi za 61% (38); studija DREAM pokazala je značajno smanjenje eozinofila u krvi i sputumu, bez utjecaja na plućnu funkciju (39), a studija SIRUS pokazala je značajno smanjenje potrebe za korištenjem oralnih kortikosteroida (40). Najčešće nuspojave su reakcija na mjestu uboda, glavobolja i aktivacija herpes zostera.

Benralizumab je monoklonsko protutijelo koji se veže na α podjedinicu IL-5R koji se eksprimira specifično na eozinofilima i bazofilima (Slika 3.). Odsutnost fukoze u Fc domeni benralizumaba dovodi do njegovog većeg afiniteta za receptore na stanicama kao što su NK

(eng. natural killer) što dovodi do apoptoze eozinofila i bazofila putem pojačane stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima (41). Lijek djeluje na cirkulirajuće eozinofile i na one koji se nalaze u sputumu, sluznici dišnih puteva i koštanoj srži. Preporučeno doziranje je 30 mg supkutanom injekcijom, svaka 4 tjedna za prve 3 doze, a zatim svakih 8 tjedana. Lijek nakon prve doze pokazuje skoro potpunu depleciju eozinofila unutar 24 sata od primjene (42). Dovodi do smanjenja broja egzacerbacija, poboljšanja simptoma astme i umjerenog poboljšanja plućne funkcije. Najčešće nuspojave su reakcija na mjestu uboda, glavobolja i faringitis.

Dupilumab je monoklonsko protutijelo koje inhibira signalizaciju putem IL-4 i IL-13 (Slika 3.), koji su glavni pokretači tipa 2 upale, kao što su atopijski dermatitis i astma (43). Indiciran je kao dodatna terapija za tešku astmu s tipom 2 upale u kojoj su povišeni razina eozinofila u krvi i FeNO te kod atopijskog dermatitisa. Preporučena doza u terapiji astme je početna doza od 400 mg supkutano, nakon čega se primjenjuje doza od 200 mg svaki drugi tjedan. Primjenom dupilumaba smanjuje se broj egzacerbacija, poboljšana je kontrola bolesti, povećava se FEV1 i jutarnji PEF te se smanjuje učestalost noćnog buđenja (44, 45). Najčešće nuspojave su reakcija na mjestu primjene i infekcije.



Slika 3. Mehanizam djelovanja bioloških lijekova u teškoj astmi (preuzeto i prilagođeno prema 28).

1.6. Interakcije lijekova

Interakcija lijekova definira se kao promjena učinka jednog lijeka zbog istovremene ili prethodne primjene drugog lijeka. Interakcija može uzrokovati povećan ili smanjen učinak jednog ili oba lijeka, odnosno nemati utjecaj na učinak lijeka (46). Učinak lijeka, osim zbog interakcije s drugim lijekom, može biti promijenjen i hranom, dodacima prehrani, pušenjem, alkoholom i različitim bolestima (47).

Broj potencijalnih interakcija raste s brojem lijekova koje pacijent uzima (48, 50). Teoretska vjerojatnost pojave interakcije lijekova ukoliko pacijent uzima 5 lijekova je preko 50%, dok ista iznosi 100% ukoliko pacijent uzima 7 lijekova. Kada se ovi podaci preslikaju na

stvarnu populaciju, rezultat je otprilike jednak (49). Od ovih interakcija, otprilike 20% ima klinički značaj. Pojavnost interakcija varira kroz različite literaturne podatke u vrlo širokom rasponu od otprilike 2% pa sve do 70%. Primjerice, rad iz 2008. prikazuje da je postotak potencijalnih interakcija lijekova na bolničkim odjelima oko 60%, na hitnom prijemu u rasponu 16%-47%, a kod vanbolničkih pacijenata i do 70% (51). Poznato je da su interakcije češće kod određenih skupina pacijenata, primjerice starijih, pacijenata s više komorbiditeta i pacijenata koji se podvrgavaju kompliciranim kirurškim zahvatima. Lijekovi s uskom terapijskom širinom ili niskim terapijskim indeksom češće stupaju u interakcije s ozbiljnijim kliničkim posljedicama (53).

Nastankom potencijalne interakcije može doći do povećanja učestalosti nuspojava i štetnih učinaka lijekova i njihovog intenziteta. Jedna studija rađena u bolnici proučavala je pojavnost nuspojava lijekova ovisno o broju lijekova koje pacijent uzima. Rezultat je pokazao je da pojavnost 7% kod pacijenata koji su dobivali 6-10 različitih lijekova, a 40% kod onih koji su dobivali 16-20 različitih lijekova. Ovakav disproporcionalan porast potencijalno je obrazloživ interakcijama lijekova (52).

Prema studiji iz 2008. između 2,8% i 4,4% prijema u bolnicu povezano je s potencijalnim interakcijama lijekova (50). Slični rezultati prikazani su i u drugoj studiji iz 2007. prema kojoj su u 7% slučajeva ozbiljne interakcije lijekova dovele do hospitalizacije ili produljenja hospitalizacije (54).

1.6.1. Podjela interakcija prema mehanizmu nastanka

Interakcije lijekova prema mehanizmu nastanka dijelimo u tri skupine: farmakokinetičke, farmakodinamičke i fizičko-kemijske interakcije. Mnoge klinički važne

interakcije temelje se na više mehanizama. Poznavanjem mehanizma potencijalnih interakcija iste možemo predvidjeti te izbjeći, ili barem ublažiti, što ima velik klinički značaj.

1.6.1.1. Farmakokinetičke interakcije

Farmakokinetičke interakcije su one kod kojih jedan lijek mijenja apsorpciju, distribuciju, metabolizam ili eliminaciju drugog lijeka. Zbog postojanja interindividualnih razlika u navedenim procesima, interakcije se mogu očekivati, ali se njihov intenzitet ne može lako predvidjeti (47).

APSORPCIJA

Većina oralno primijenjenih lijekova apsorbira se kroz mukoznu membranu gastrointestinalnog trakta. Većina interakcija koje se događaju u ovom koraku rezultira više smanjenom nego povećanom apsorpcijom. Treba razlikovati one interakcije koje mijenjaju brzinu apsorpcije i one koje mijenjaju količinu apsorbiranog lijeka. Primjerice, kod lijekova kod kojih je potreban brz učinak, primjerice kod hipnotika ili analgetika, smanjenje brzine apsorpcije može dovesti do neadekvatnog učinka. S druge strane, kod lijekova koji se primjenjuju kronično, npr. oralni antikoagulansi, učinak na brzinu apsorpcije neće biti toliko važan jer ukupna količina apsorbirane tvari neće biti bitno promijenjena.

Postoje različiti mehanizmi interakcija lijekova na razini apsorpcije, a navedeni su oni najvažniji.

A) PROMJENE U PH VRIJEDNOSTI GASTROINTESTINALNOG TRAKTA

Prolaz lijeka kroz mukoznu membranu pasivnom difuzijom ovisi o stupnju u kojem lijek postoji u neioniziranom liposolubilnom obliku. Lijekovi koji mijenjaju gastrointestinalni pH mogu utjecati na apsorpciju drugih lijekova (55). Primjer ovakve interakcije je smanjena apsorpcija ketokonazola pri višim pH vrijednostima do kojih dolazi kod upotrebe inhibitora protonske pumpe (IPP) ili antagonista H₂ receptora.

Lijekovi koji su proizvedeni s ciljem otapanja u normalnom gastričnom pH, možda se neće otopiti u neutralnijem pH. Isto tako, obložene tablete, s ciljem oslobađanja u crijevima, mogu se pod utjecajem višeg pH otopiti u želudcu čime dolazi do promjene njihove apsorpcije (52).

B) KELIRANJE, ADSORPCIJA I OSTALI MEHANIZMI KOMPLEKSIRANJA

Stvaranje kompleksa može značajno smanjiti bioraspoloživost lijekova. Primjerice, bisfosfonati, koji se koriste u terapiji osteoporoze, imaju vrlo slabu bioraspoloživost od oko 0,5% do 2% (54). Ta mala bioraspoloživost dodatno se smanjuje prisutnošću kalcijevih iona iz mlijeka ili mineralne vode zbog nastanka kompleksa. Kationi mogu stvarati komplekse i s kinolonima i tetraciklinima i reducirati bioraspoloživost levotiroksina, stoga treba izbjegavati istovremenu primjenu hrane bogate kalcijem i antacide koji sadržavaju aluminijske i magnezijeve ione. Ovaj tip interakcije također se može izbjeći razdvajanjem doziranja ovih tvari od 2-3 h (52).

Aktivni ugljen, koji se koristi kao adsorbens kod predoziranja lijekovima ili drugih trovanja, na sebe može vezati i lijekove koji se istovremeno koriste u terapijske svrhe i utjecati na njihovu apsorpciju.

C) PROMJENE GASTROINTESTINALNOM MOTILITETU

Obzirom da se većina lijekova u najvećoj mjeri apsorbira u tankom crijevu, lijekovi koji utječu na pražnjenje želuca mogu utjecati na njihovu apsorpciju. Usporavanje ili ubrzavanje želučanog pražnjenja može dovesti do odgode/ubrzanja apsorpcije bez utjecaja na opseg apsorpcije ili do promjene u opsegu apsorpcije.

Primjer lijekova koji usporavaju motilitet gastrointestinalnog trakta su antikolinergici. Ako se primjenjuju zajedno s levodopom, mogu joj smanjiti apsorpciju jer duže ostaje u tankom crijevu gdje se razgrađuje.

Laksativi i metoklopramid ubrzavaju pražnjenje želuca i generalno povećavaju brzinu apsorpcije lijekova (56). Metoklopramid povećava apsorpciju ciklosporina i time mu povećava koncentraciju u krvi, dok s druge strane značajno smanjuje apsorpciju digoksina i smanjuje mu koncentraciju u krvi. Ovi lijekovi i uobičajeno zahtijevaju terapijsko praćenje, a osobito je to naglašeno u ovakvim slučajevima.

D) INDUKCIJA ILI INHIBICIJA TRANSPORTNIH PROTEINA

P-glikoprotein membranski je transporter koji se nalazi u crijevima, jetri, bubregu, na krvno-moždanoj barijeri, u placenti, testisima, limfocitima i tumorskim stanicama. Prvi put je opisan kada je otkriveno da je potencijalno uzrokom rezistencije tumora na neke kemoterapeutike. Ovaj transporter vraća lijek apsorbiran iz crijeva natrag u crijevo. Njegovom indukcijom, kao što to čini rifampicin, smanjuje se bioraspoloživost primjerice digoksina. S druge strane, njegovom inhibicijom, kao što to intenzivno čini verapamil, značajno se povećava bioraspoloživost digoksina, za kojeg je već spomenuto da je uske terapijske širine.

E) LIJEKOVIMA UZROKOVANA MALAPSORPCIJA

Lijekovi koji uzrokuju sindrom malapsorpcije, primjerice neomicin, smanjuju apsorpciju brojnih lijekova, primjerice digoksina i metotreksata (52).

DISTRIBUCIJA

A) VEZANJE NA PROTEINE PLAZME

Nakon apsorpcije, lijekovi se brzo cirkulacijom distribuiraju po tijelu. Najčešća interakcija lijekova u fazi distribucije nastaje zbog istiskivanja lijekova s veznih mjesta na proteinima plazme. Time se povećava slobodna frakcija lijeka koji je potisnut, a obzirom da je farmakološki aktivna samo slobodna frakcija lijeka, dolazi i do povećane farmakološke aktivnosti. Ovaj tip interakcije značajan je za lijekove koji se u visokom postotku vežu za proteine plazme i za one uske terapijske širine. Primjer važne interakcije je ona između varfarina i acetilsalicilne kiseline, gdje aspirin povećava slobodnu frakciju varfarina i može dovesti do povećanja protrombinskog vremena i rizika krvarenja. Za lijekove kod kojih se toksičnost ne povećava s malim porastom serumske koncentracije, ovaj tip interakcije nije značajan. Također, ukoliko se poveća slobodna frakcija lijeka, povećava se i dostupnost lijeka bubregu ili jetri za njegovu eliminaciju, čime se ponovno uspostavlja ravnoteža.

Kiseli lijekovi većinom se vežu za albumine, a bazični za α 1-kiseli glikoprotein.

B) INDUKCIJA ILI INHIBICIJA TRANSPORTNIH PROTEINA

Distribucija lijekova kroz krvno-moždanu barijeru ili neke organe kao što su testisi, ograničena je aktivnošću transportnih P-glikoproteina. Njihovom inhibicijom može doći do smanjenog izbacivanja lijeka iz stanice i povećanja koncentracije u mozgu, posljedično čemu se ili mogu javiti nuspojave u središnjem živčanom sustavu ili bolji farmakološki učinak, ovisno o kojem lijeku se radi (52).

METABOLIZAM

Kemijske promjene lijekova, u smislu modifikacije u manje liposolubilne komponente u svrhu lakšeg izlučivanja putem bubrega, nazivaju se metabolizam. Većina lijekova podliježe metabolizmu, a tek se rijetki izlučuju nepromijenjeni urinom. Dio metabolizma odvija se u serumu, bubrezima, koži i crijevima, ali se većina odvija putem enzima koji se nalaze u membranama endoplazmatskog retikuluma jetrenih stanica.

Lijekovi se mogu metabolizirati putem reakcija koje dijelimo u dvije faze: FAZA I (oksidacija, redukcija, hidroliza) u kojima se lijek prevodi u polarnije komponente i FAZA II (konjugacija s glukuronskom i sulfatnom kiselinom) u kojoj se lijek konjugira s drugim tvarima da bi se dobila inaktivna tvar. Većina reakcija faze I odvija se putem porodice enzima citokroma (CYP) P450, od kojih su najvažniji CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4. Uz njih, u reakcijama faze I sudjeluju monoamin-oksidge i epoksid-hidrolaze. Značaj ovih enzima za interakcije lijekova je u tome što ih brojni lijekovi mogu inducirati ili inhibirati i ovisno o tome mijenjati metabolizam nekog drugog lijeka.

A) INDUKCIJA ENZIMA

Kako su metaboliti lijekova većinom manje aktivni od lijeka, indukcijom enzima za očekivati je smanjen učinak lijeka. Indukcija enzima ovisna je o sintezi novih enzima CYP450 za koju je potrebno određeno vrijeme, pa je učinak vidljiv tek nakon određenog vremena od uvođenja induktora u terapiju. Indukcija je također ovisna i o poluvremenu života i dozi induktora (52). Lijek s dugim poluvremenom života trebat će i do tjedan dana prije nego nastupi vidljiv učinak indukcije, a učinak će potrajati i neko vrijeme nakon prestanka primjene lijeka.

Najjači induktori enzima su: karbamazepin, fenitoin, fenobarbital i rifampicin.

Ovaj tip interakcije moguće je riješiti povećanjem doze lijeka čiji je metabolizam induciran, uz pojačan nadzor. Međutim, ovim postupkom povećava se rizik predoziranja pacijenta ukoliko se induktor ukloni iz terapije, a zaboravi smanjiti doza drugog lijeka.

B) INHIBICIJA ENZIMA

Inhibicija enzima puno je češća od indukcije. Također, kao indukcija, ovisi o poluvremenu života lijeka inhibitora, pa se kod lijekova s kratkim poluvremenom života može javiti i biti klinički značajna već nakon 1-2 dana. Inhibicija je ovisna i o dozi jer je u podlozi kompetitivna inhibicija enzima.

Česti inhibitori enzima CYP450 su: ciprofloksacin, amiodaron, alopurinol, diltiazem, izoniazid, metronidazol, omeprazol, itrakonazol, oralni kontraceptivi, valproat, verapamil i sulfonamidi.

Kako su metaboliti lijekova većinom manje aktivni od lijeka, inhibicijom enzima za očekivati je pojačan učinak lijeka te je potencijalno potrebno smanjiti dozu lijeka čiji je metabolizam inhibiran.

Treba uzeti u obzir prolijekove, koji se putem CYP450 enzima moraju aktivirati u aktivni metabolit, kao što je klopidogrel, koji se, između ostalog, aktivira putem enzima CYP2C19 čiji je inhibitor omeprazol. Istovremenom primjenom klopidogrela i omeprazola, koja je u kliničkim uvjetima česta, plazmatska koncentracija klopidogrela može biti smanjena i do 30% (57).

ELIMINACIJA

Većina interakcija u fazi eliminacije događa se u bubrezima. Najčešći mehanizmi su promjene u urinarnom pH, promjene u brzini glomerularne filtracije i promjene u aktivnoj tubularnoj ekskreciji.

A) PROMJENE U URINARNOM PH

Slično kao i u crijevima, i u stanicama tubula pasivna reapsorpcija lijeka ovisi o stupnju ionizacije lijeka. Pri visokim pH vrijednostima, slabe kiseline su većinom u ioniziranom obliku i kao takve ne mogu difundirati kroz tubularne stanice pa će se izlučiti urinom. Suprotno će se dogoditi sa slabim bazama.

Klinički značaj ove vrste interakcija je mali jer, iako su većina lijekova slabe kiseline i baze, ipak ih se većina metabolizira u jetri u inaktivne komponente, a rijetko koji dođe u bubrež nepromijenjen.

Primjer ovakve interakcije je promjena u izlučivanju acetilsalicilne kiseline u analgetičkoj dozi kod istovremene primjene antacida te povećan klirens metotreksata kod istovremene primjene s lijekovima koji alkaliziraju urin.

B) PROMJENE U BRZINI GLOMERULARNE FILTRACIJE

Ovaj mehanizam značajan je u starijih jer brzina glomerularne filtracije opada s dobi. Da bi se kompenziralo smanjenje brzine, luče se vazodilatacijski prostaglandini. Primjenom lijekova kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID, eng. non-steroid antiinflammatory drugs) inhibira se ovaj kompenzatorni mehanizam i smanjuje se eliminacija lijekova. Primjerice, kod istovremene primjene NSAID-a i litija, smanjuje se eliminacija litija urinom.

C) PROMJENE U AKTIVNOJ TUBULARNOJ EKSKRECIJI

Lijekovi koji koriste iste transportne proteine u bubrežnim tubulima mogu se međusobno natjecati za ekskreciju. Primjerice, probenecid primijenjen istovremeno sa penicilinima, kinolonima ili cefalosporinima smanjuje njihovu eliminaciju i povećava serumsku koncentraciju (52).

1.6.1.2. Farmakodinamičke interakcije

Farmakodinamičke interakcije su one kod kojih je učinak jednog lijeka promijenjen prisutnošću drugog lijeka na mjestu njegova djelovanja. U njima dolazi do promjene kliničkog učinka lijeka. Ponekad se lijekovi direktno natječu za receptor, ali češće su u podlozi i brojni drugi fiziološki mehanizmi pa je stoga ovaj tip interakcija teže detektirati i objasniti nego farmakokinetičke interakcije.

Osnovna podjela je na sinergističke (aditivne) i antagonističke interakcije.

A) SINERGISTIČKE (ADITIVNE) INTERAKCIJE

Ukoliko se istovremeno primjenjuju dva lijeka sa istim farmakološkim učinkom, njihov učinak može biti sinergistički. Ponekad je takav učinak poželjan. Primjerice, kod istovremene primjene više antiinfektiva, sinergistički učinak je poželjan. Isto tako, u terapiji astme primjena β_2 agonista i ICS ima sinergistički učinak, koji je poželjan. S druge strane, istovremena primjena više depresora središnjeg živčanog sustava ili njihova kombinacija s alkoholom dovodi do neželjenih aditivnih učinaka. Slično je i kod istovremene primjene β_2 agonista i lijekova koji dovode do lučenja kalija (diuretici), kod kojih može doći do hipokalijemije. Istovremena primjena dva lijeka koja produljuju QT interval, amiodarona i dizopiramida, može dovesti do aditivne prolognacije QT intervala i aritmije *torsades des pointes*. Jedna od ozbiljnijih posljedica aditivnog učinka lijekova može biti i serotoniniski sindrom (npr. trciklički antidepresivi i inhibitori monoaminoksidaze).

B) ANTAGONISTIČKE INTERAKCIJE

Antagonističke interakcije uključuju lijekove koji imaju suprotan učinak jedan drugome. Primjerice, kumarini mogu prolongirati vrijeme zgrušavanja krvi kompetitivnom inhibicijom učinaka vitamina K. Ukoliko se poveća unos vitamina K,

smanjuje se učinak kumarina i protrombinsko vrijeme se vraća na normalne vrijednosti. Još neki primjeri antagonističkih interakcija su one između ACE inhibitora (eng. angiotensine converting enyzme) ili diuretika Henleove petlje s NSAID-ima, gdje prvi imaju snižavaju, a drugi povisuju krvni tlak; antidijabetici snižavaju glukozu u krvi, a glukokortikoidi povisuju, što je također primjer suprotnog učinka (52).

Antagonistički učinak poželjan je primjerice u slučaju naloksona koji antagonizira učinak opijata prilikom predoziranja (58).

U farmakodinamičke interakcije se još svrstavaju i interakcije uzrokovane poremećajima ravnoteže elektrolita, promjenama u transportnom mehanizmu lijeka i indirektno farmakodinamske interakcije.

1.6.1.3. Fizičko-kemijske interakcije

Do ove vrste interakcija dolazi kada se miješaju dvije kemijski inkompatibilne tvari u izvantjelesnim uvjetima, primjerice inkompatibilnost fenobarbitala s opioidnim analgeticima kada se miješa u istoj brizgalici neposredno prije primjene, prilikom čega može doći do inaktivacije obje tvari (51).

1.6.2. Softverski programi za interakcije lijekova

Potencijalnih interakcija lijekova je vrlo mnogo. Poznavanjem njihovih mehanizama, lijekova koji najčešće stupaju u interakcije i rizičnih skupina pacijenata, moguće ih je pokušati izbjeći ili barem ublažiti. Pomoć u tome pružaju i različiti softverski programi, među kojima su poznati: iFacts, Mobile Micromedex, Lexicomp Online, Mosby's Drug Consult, Clinical Pharmacology OnHand, ePocrates Rx, Handbook of Adverse Drug Interactions, Mobile PDR i Tarascon Pharmacopoeia Deluxe.

Studija iz 2004. godine uspoređivala je ove programe po točnost, sveobuhvatnosti i jednostavnosti za korištenje, na način da je u svakom programu ispitano 40 parova klinički značajnih i klinički neznčajnih interakcija.

Točnost je određena kao zbroj rezultata koji su prikazivali osjetljivost softvera, specifičnost te pozitivnu i negativnu prediktivnu vrijednost.

Sveobuhvatnost je određena je količinom i kvalitetom podataka u monografiji pojedinog lijeka. Jednostavnost za korištenje određena je vremenom potrebnim za identifikaciju i prijedloge postupanja s 5 klinički značajnih interakcija lijekova. Da bismo bolje razumjeli rezultate, potrebno je objasniti pojmove koji određuju točnost.

Osjetljivost se definira kao sposobnost programa da ispravno prepozna par lijekova čija je interakcija klinički značajna.

Specifičnost se definira kao sposobnost programa da ne prepozna par lijekova kao par koji stupa u interakcija, ako njihova interakcija nije klinički značajna.

Pozitivna prediktivna vrijednost je vjerojatnost da je interakcija lijekova koju je prepoznao softverski sustav definirana kao klinički značajna interakcija.

Negativna prediktivna vrijednost je vjerojatnost da je softverski program ne prepozna interakciju između dva lijeka i da ona nema oznaku klinički značajne interakcije.

Sa ukupno 777, odnosno 756 postignutih bodova, od ukupno 800, iFacts i Lexicomp® Online pokazani su kao najkompletniji, najkompetentniji programi za pregledavanje interakcija lijekova (59). Osnovni nedostatak programa je nedostatak individualizacije jer interakcije, osim o lijekovima, ovise i o pacijentu koji ih koristi, stoga oni kliničarima mogu biti samo pomoć u svakodnevnom radu, ali ne i jedina nit vodilja.

1.6.3. Lexicomp® Online

Lexicomp Online je internetska platforma koja predstavlja kompletan program za analizu interakcija između lijekova. Funkcionira na način da se redom unesu svi lijekovi koje pacijent koristi te ih program potom analizira i kategorizira prema stupnju kliničke značajnosti slovima A, B, C, D ili X. Redom kako su navedeni, raste stupanj kliničke značajnosti, ovisno o težini interakcije (Tablica 2).

Tablica 2. Podjela interakcija prema stupnju kliničke značajnosti prema programu Lexicomp® Online.

| STUPANJ KLINIČKE ZNAČAJNOSTI | OBRAZLOŽENJE | POSTUPANJE |
|---|---|--|
| A | Nema interakcija između odabranih lijekova. | Nije potrebno nikakvo postupanje. |
| B | Odabrani lijekovi mogu stupiti u interakciju, no dokaza o postojanju kliničkog značaja takve interakcije ima malo ili ih uopće nema. | Nije potrebna intervencija pri liječenju pacijenta. |
| C | Odabrani lijekovi mogu stupiti u klinički značajnu interakciju, ali je korist njihove istovremene primjene veća od rizika. | Pratiti pacijenta tijekom liječenja. Moguće potrebno prilagoditi dozu jednog ili oba lijeka kod određenog broja pacijenata. |
| D | Odabrani lijekovi mogu stupiti u klinički značajnu interakciju. | Procijeniti da li je korist istovremene primjene veća od rizika. Moguće potrebna prilagodba terapije – doze lijeka ili odabir alternativnog lijeka. Pratiti pacijenta tijekom liječenja. |
| X | Odabrani lijekovi mogu stupiti u klinički značajnu interakciju. Rizik njihove primjene u većini slučajeva veći je od koristi. Kombinacija se uglavnom smatra kontraindiciranom. | Izbjegavati kombinaciju. |

Monografije s A i B stupnjem kliničke značajnosti uglavnom su znanstvenog sadržaja, dok su one sa stupnjevima značajnosti C, D i X od kliničkog značaja i zahtijevaju posebnu pažnju liječnika i ljekarnika.

Monografije, osim stupnja kliničke značajnosti, sadrže i naslove: pojavnost, postupanje s pacijentom, popis djelatnih tvari koje stupaju u interakcije, raspravu temeljenu na dostupnoj literaturi, reference i dodatne napomene (60).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Teška astma je bolest koja zahtijeva liječenje većim brojem lijekova, što zbog složenosti same bolesti, a što zbog česte prisutnosti brojnih drugih komorbiditeta. Znajući da broj potencijalnih interakcija lijekova raste s brojem lijekova koje pacijent koristi, za očekivati je veći broj interakcija kod pacijenata s teškom astmom. One mogu predstavljati problem u optimizaciji terapije te im se stoga treba pridati određena pažnja.

Obzirom na navedeno, cilj ovog retrospektivnog, opservacijskog istraživanja je prikazati broj potencijalnih interakcija lijekova u pacijenata s teškom astmom na biološkoj terapiji, identificirati ih i ukazati na njihovo potencijalno kliničko značenje.

Također, pravovremeno prepoznavanje potencijalnih interakcija i njihovo izbjegavanje, ili barem ublažavanje, zadaća je kliničkog farmaceuta koja bi mu, uz ostale zadaće, mogla definirati ulogu na bolničkom odjelu kao dijelom multidisciplinarnog tima.

3. ISPITANICI I METODE

U ovo retrospektivno, opservacijsko istraživanje uključeni su odrasli pacijenti stariji od 18 godina, oba spola, kojima je dijagnosticirana teška astma (MKB J45) prema važećim internacionalnim smjernicama, na Zavodu za alergijske i opstruktivne plućne bolesti, Klinike za plućne bolesti Jordanovac, Kliničkog bolničkog centra Zagreb (KBC Zagreb) te im je propisana biološka terapija (omalizumab, mepolizumab, benralizumab, reslizumab).

Svi pacijenti uključeni u ovo istraživanje dio su Registra SHARP (eng. Severe Heterogenous Asthma Registry Patient-centered) pokrenutog od tvrtke SHARP i Europskog respiratornog društva, u suradnji sa stručnjacima diljem cijele Europe.

Obrađeno je ukupno 60 pacijenata, čiji su podaci dobiveni iz medicinske dokumentacije pacijenata putem bolničkog informatičkog sustava (BIS) i arhive Zavoda za alergijske i opstruktivne plućne bolesti, Klinike za plućne bolesti Jordanovac, Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Uključeni su pacijenti kojima je, od trenutka uvođenja biološke terapije za tešku astmu prvom pacijentu na KBC-u Zagreb, u rujnu 2015., do prosinca 2020. propisana biološka terapija za tešku astmu. Nisu uključeni pacijenti koji su dobivali biološku terapiju iz donacija.

Za svakog pacijenta prikupljeni su podaci: spol, dob, visina, težina, indeks tjelesne težine (eng. BMI – body mass index), pušački status, broj popušanih cigareta (pack years), stupanj astme prema GINA smjernicama, dominantni tip astme, dob u kojoj je postavljena dijagnoza astme, trajanje astme, komorbiditeti (depresija, osteoporoza, atopijski dermatitis, alergijski rinokonjuktivitis, kronični rinosinusitis, nosni polipi), ukupni IgE, podaci o terapiji (biološki lijek, OCS, ICS, ostala terapija astme i ostala terapija općenito).

Podaci ne otkrivaju identitet pojedinog pacijenta te su u ovom radu prezentirani zbirno. Istraživanje je provedeno u skladu sa svim važećim i primjenjivim smjernicama za pravilno

provođenje istraživanja, sigurnost i zaštitu osoba čiji se podaci obrađuju, uključujući Helsinšku deklaraciju, Osnove dobre kliničke prakse, Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN121/03) i Zakon o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN169/04). Svi pacijenti uključeni u SHARP registar dali su potpisani informirani pristanak. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC-a Zagreb i Etičkog povjerenstva Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Opće karakteristike ispitanika opisane su deskriptivnom statistikom, kao srednja vrijednost i standardna devijacija. Analiza potencijalnih interakcija napravljena je pomoću softverskog programa Lexicomp® Online, s naglaskom na interakcije stupnja značajnosti C, D i X. Interakcije stupnja značajnosti A i B su se samo evidentirale te se nisu posebno obrađivale. Dobiveni podaci obrađeni su programom Microsoft Excel 365.

4. REZULTATI

U ovom istraživanju korišteni su podaci iz baze podataka bolničkog informatičkog sustava (BIS) i arhive Zavoda za alergijske i opstruktivne plućne bolesti, Klinike za plućne bolesti Jordanovac, Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Podaci su skupljani za pacijente kojima je dijagnosticirana teška astma (MKB J45) prema važećim smjernicama, te kojima je propisana biološka terapija u periodu od rujna 2015. godine do prosinca 2020. godine. Svi pacijenti uključeni u ovo istraživanje uključeni su i u SHARP registar.

U istraživanje je bilo uključeno ukupno 60 pacijenata, prosječne dobi $56,2 \pm 12,89$ godina. Najmlađi pacijent imao je 32 godine, a najstariji 75 godina. Promatrano prema spolu, podjela je sljedeća: 36 (60%) žena i 24 (40%) muškaraca (Slika 4).



Slika 4. Raspodjela ispitanika obzirom na spol.

Indeks tjelesne težine, izračunat iz podataka o visini i težini pacijenata, u prosjeku je iznosio $26,47 \pm 4,23 \text{ kg/m}^2$ (raspon $17,4\text{-}37,7 \text{ kg/m}^2$). Prema smjernicama, vrijednost $18,5\text{-}24,99 \text{ kg/m}^2$ predstavlja normalnu tjelesnu težinu, iz čega se može zaključiti da ispitivana

skupina ima prosječno blago povišenu tjelesnu težinu. Vezano uz životne navike, 55% ispitanika bili su nepušači, 41,7% bivši pušači, a 3,3% aktivni pušači. Prosječna vrijednost pack-years, koja se računa kao: broj popušanih cigareta u danu × broj pušačkih godina / 20 (broj cigareta u kutiji), iznosila je $11,08 \pm 17,30$ (raspon 0-55).

Prema GINA smjernicama, u GINA 4 stupanj spadaju 54 pacijenta (90%), a u GINA 5 stupanj 5 (8,3%) pacijenata. Prosječna dob u kojoj je postavljena dijagnoza astme je $31 \pm 15,3$ godina (raspon 3-61 godina), a prosječna duljina trajanja bolesti bila je $25 \pm 15,27$ godina (raspon 1-68 godina). U ispitivanoj skupini, astma se a u 83,3% ispitanika dijagnosticirala u dobi većoj od 18 godina, a u 16,7% pacijenata mlađih od 18 godina. Prema fenotipu, najveći broj ispitanika je imao alergijsku astmu (47%), dok je alergijsko-eozinofilnu astmu imalo 26,7% ispitanika te isto toliko eozinofilnu astmu. Vezano uz biološku terapiju, 25 (41,7%) pacijenata primalo je omalizumab, po 10 (16,7%) reslizumab i benralizumab, a 15 (25%) mepolizumab.

Kliničke i sociodemografske karakteristike ispitanika prikazane su u Tablici 3.

Tablica 3. Kliničke i sociodemografske karakteristike ispitanika.

| | | |
|--------------------------|---------------------------------|---------------|
| SPOL | Ženski: n (%) | 24 (40) |
| | Muški: n (%) | 36 (60) |
| DOB | Srednja vrijednost | 56,2 ± 12,89 |
| BMI | Srednja vrijednost | 26,47 ± 4,23 |
| PUŠENJE | Nije pušač: n (%) | 33 (55) |
| | Bivši pušač: n (%) | 25 (41,7) |
| | Aktivni pušač: n (%) | 2 (3,3) |
| PACK-YEARS | Srednja vrijednost | 11,08 ± 17,30 |
| DIJAGNOZA ASTME | Srednja vrijednost | 31 ± 15,3 |
| TRAJANJE ASTME | Srednja vrijednost | 25 ± 15,27 |
| GINA STUPANJ | 4: n (%) | 54 (90) |
| | 5: n (%) | 5 (8,3) |
| DOMINANTAN | Alergijski: n (%) | 28 (47) |
| FENOTIP | Alergijsko – eozinofilni: n (%) | 16 (26,7) |
| | Eozinofilni: n (%) | 16 (26,7) |
| UKUPNI IgE | Srednja vrijednost | 474,2 |
| BIOLOŠKA TERAPIJA | Omalizumab: n (%) | 25 (41,7) |
| | Reslizumab: n (%) | 10 (16,7) |
| | Benralizumab: n (%) | 10 (16,7) |
| | Mepolizumab: n (%) | 15 (25) |

Prosječan broj lijekova koji se koriste za liječenje astme (uključujući biološki lijek) po pacijentu je $6,78 \pm 1,25$, a uključuje i one lijekove koji se koriste po potrebi. Najviše, njih 22 (36,67%) uzima 6 lijekova, što je prikazano u Tablici 4. Oralni kortikosteroid uzima 55 (91,7%)

pacijenata, a tek njih 5 (8,4%) ne uzima oralni kortikosteroid. Oralni kortikosteroidi koji se propisuju su prednizon i metilprednizolon. Prednizon koristi 26 (47,27%) pacijenata, a metilprednizolon 29 (52,73%) pacijenata. Svi pacijenti, njih 60, u terapiji imaju inhalacijski kortikosteroid. Inhalacijski kortikosteroidi koji se propisuju su budezonid, beklometazon, flutikazon i ciklezonid. Budezonid koristi 29 (48,33%), beklometazon 16 (26,67%), flutikazon 14 (23,3%), a ciklezonid 1 (1,67%) pacijenata.

Tablica 4. Raspodjela broja ispitanika prema broju istovremeno korištenih lijekova za liječenje teške astme.

| n (lijekovi za liječenje astme) | n (pacijenti) | % |
|--|----------------------|----------|
| 5 | 7 | 11,67 |
| 6 | 22 | 36,67 |
| 7 | 17 | 28,33 |
| 8 | 7 | 11,67 |
| 9 | 5 | 8,33 |
| 10 | 2 | 3,33 |

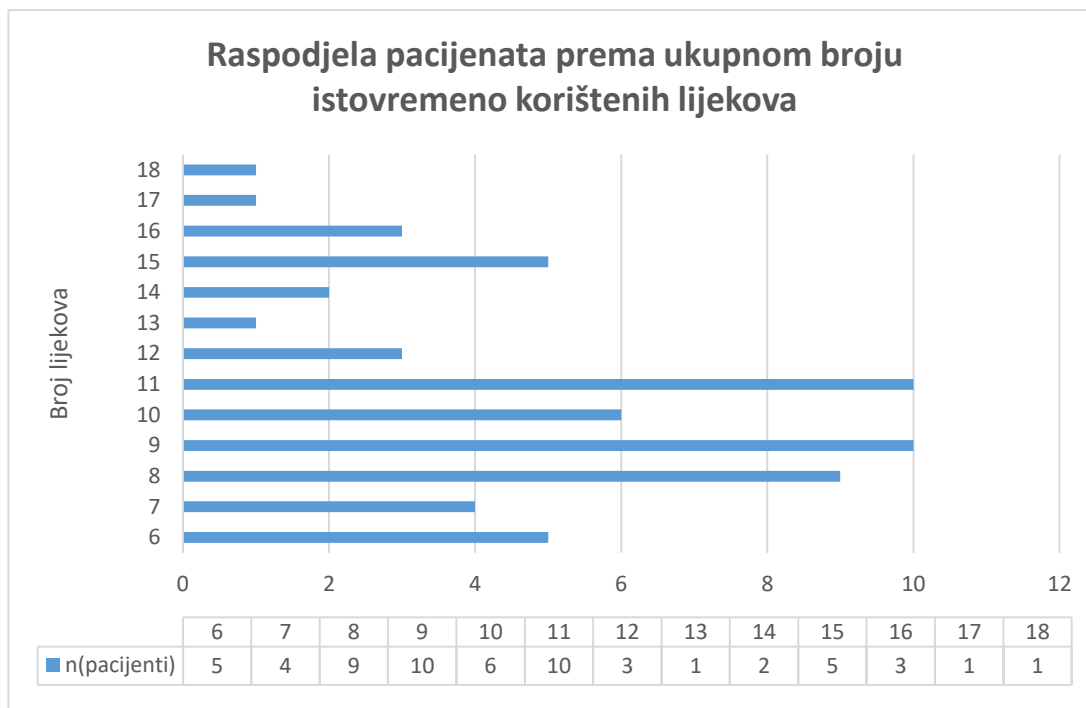
Za napomenuti je da je uzet broj lijekova koje je pacijent koristio u trenutku uvođenja biološke terapije. Obzirom da biološka terapija smanjuje potrebu za oralnim kortikosteroidima i smanjuje simptome bolesti, za očekivati je da bi kasnije, tijekom vremena bio manji prosječan broj lijekova u terapiji pojedinog pacijenta.

Obzirom da svi lijekovi koje ispitanici koriste za liječenje astme pripadaju R skupini ATK klasifikacije (ATK – anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija, R skupina – lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa), a da u tu skupinu spadaju i još neki lijekovi koje su ispitanici koristili, pretežno antihistaminici (flutikazon - intranazalno, bilastin - peroralno, levocetirizin - peroralno, mometazon - intranazalno, desloratadin - peroralno, azelastin - intranazalno i olopatadin - intraokularno), promatramo li ih sumirano, prosječan broj lijekova iz R skupine po pacijentu je $6,5 \pm 1,13$ (od antiastmatika u skupinu R ne pripadaju oralni kortikosteroidi).

Prosjek ukupnog broja lijekova po ispitaniku, uključujući i lijekove za astmu i sve ostale komorbiditete, iznosi $10,42 \pm 3,08$. 46,67 % ispitanika uzimalo je 5-9 lijekova, 41,67% 10-15 lijekova, a 6,67% više od 15 lijekova (Tablica 5, Slika 5).

Tablica 5. Raspodjela broja ispitanika prema ukupnom broju istovremeno korištenih lijekova.

| N (lijekovi) | n (pacijenti) | % |
|---------------------|----------------------|----------|
| 5-9 | 28 | 46,67 |
| 10-15 | 25 | 41,67 |
| Više od 15 | 4 | 6,67 |

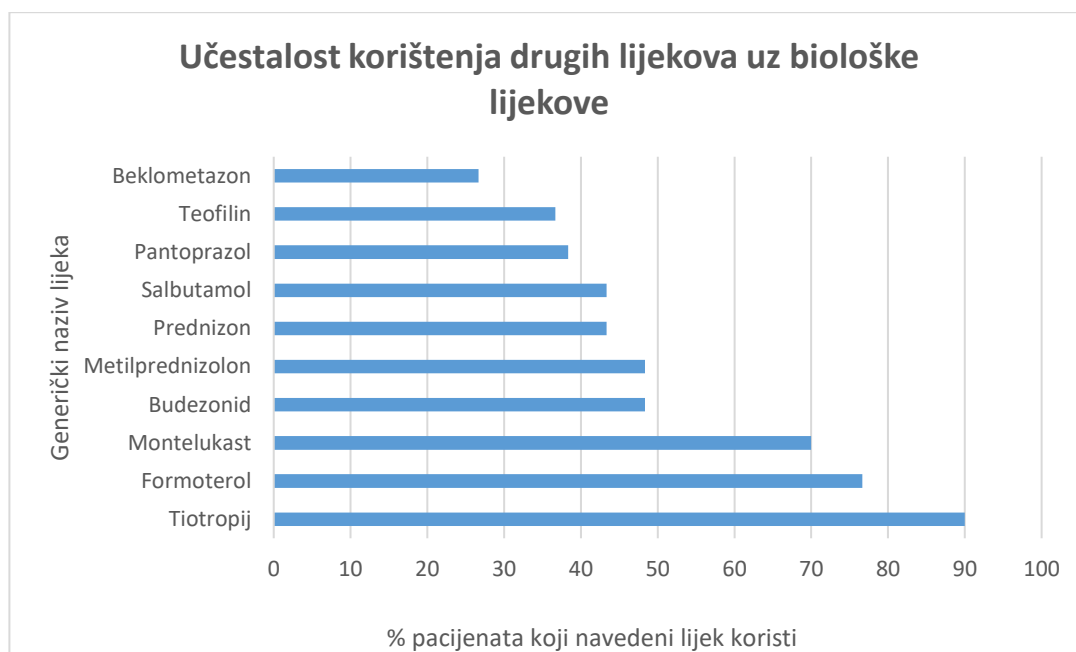


Slika 5. Raspodjela pacijenata prema ukupnom broju istovremeno korištenih lijekova.

U ispitivanju je 60 pacijenata koristilo ukupno 88 lijekova iz 8 različitih skupina Anatomske terapijske kemijske (ATK) klasifikacije.

Najviše lijekova, njih 29 (33%) je iz R skupine (lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa), zatim iz skupine C (lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje) njih 20 (22,7%), iz skupine A (lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari) njih 14 (15,9%) te još iz skupina: N (lijekovi s djelovanjem na živčani sustav), njih 9 (10,23%); H (lijekovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem, izuzev spolnih hormona), njih 4 (4,54%); B (lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe), njih 3 (3,4%); M (lijekovi s djelovanjem na mišićno-koštani sustav), njih 3 (3,4%) i S (lijekovi s djelovanjem na osjetila), 1 lijek (1,14%).

Najčešće korišteni lijekovi, uz biološke lijekove za liječenje teške astme, su redom prema učestalosti: tiotropij, formoterol, montelukast, budezonid, metilprednizolon, prednizon, salbutamol, pantoprazol, teofilin i beklometazon, prikazani na Slici 6.



Slika 6. Učestalost korištenja drugih lijekova uz biološke lijekove.

Promatrajući izolirano ostale lijekove, isključivši one koji se koriste u liječenju teške astme, najčešće su propisivani redom prema učestalosti: pantoprazol, kolekalciferol, kalcijeve soli (kalcijev karbonat, kalcijev citrat), flutikazon za intranazalnu primjenu, mometazon za intranazalnu primjenu, ramipril i nebivolol.

Analiza potencijalnih interakcija napravljena je pomoću softverskog programa LexiComp® Online, koji interakcije razvrstava prema stupnju kliničkog značaja.

Ukupan broj evidentiranih interakcija iznosi 518, od čega, razvrstano po stupnju kliničkog značaja, 0 (0%) interakcija značaja A, 224 (43,24%) interakcija značaja B, 233 (45%) interakcija značaja C, 23 (4,44%) interakcija značaja D i 38 (7,3%) interakcija značaja X (Slika 7).



Slika 7. Raspodjela interakcija po stupnju kliničkog značaja.

Interakcija stupnja X javila se kod 20 (33,33%) pacijenata, s prosječno $1,9 \pm 0,85$ interakcija po pacijentu, u rasponu od 1 do 4. Ukupno je bilo 10 različitih interakcija, a prikazane su u Tablici 6. Najčešća interakcija bila je ona između tiotropija i ipratropija.

Tablica 6. Interakcije lijekova kliničkog značaja X.

| LIJEK | INTERAKT | MEHANIZAM NASTANKA | PREPORUKA INTERVENCIJE |
|--------------|-----------------|--|--|
| Tiotropij | Ipratropij | Međusobno pojačavanje antikolinergičkog učinka. | Izbjegavati istodobnu primjenu, a ukoliko to nije moguće, pratiti na znakove toksičnosti vezane uz antikolinergike: retencija urina, konstipacija, suha usta i ostalo. |
| Tiotropij | Bilastin | | |
| Ipratropij | Feksofenadin | | |
| Tiotropij | Feksofenadin | | |
| Tiotropij | Loratadin | | |
| Ipratropij | Aklidinij | | |
| Aklidinij | Feksofenadin | | |
| Tiotropij | Levocetirizin | | |
| Aklidinij | Bilastin | | |
| Bilastin | Propafenon | Propafenon može povećati serumsku koncentraciju bilastina. | Izbjegavati istodobnu primjenu, osobito kod pacijenata s umjerenom do teškom renalnom insuficijencijom. |

Interakcija stupnja D javila se kod 15 (25%) pacijenata, s prosječno $1,53 \pm 0,64$ interakcije po pacijentu, u rasponu od 1 do 3. Ukupno je bilo 13 različitih interakcija, a prikazane su u Tablici 7. Najčešća interakcija bila je ona između kortikosteroida – metilprednizolona i prednizona, i kalcijevih soli.

Tablica 7. Interakcije lijekova kliničkog značaja D.

| LIJEK | INTERAKT | MEHANIZAM NASTANKA | PREPORUKA INTERVENCIJE |
|------------------|-----------------|--|---|
| Torasemid | Meloksikam | NSAID mogu smanjiti diuretički učinak diuretika Henleove petlje. Diuretici Henleove petlje mogu pojačati nefrotoksični učinak NSAID. | Izbjegavati istodobnu primjenu kod pacijenata sa zatajivanjem srca i cirozom jetre. Upotrijebiti NSAID koji ima manji potencijal stupanja u interakcije, primjerice ketoprofen. |
| Metilprednizolon | Kalcij | Kalcij može smanjiti bioraspoloživost kortikosteroida. | Razdvojiti doziranje barem 2h. |
| Ibandronat | Kalcij | Pripravci koji sadrže polivalentne katione mogu smanjiti učinak bisfosfonata. | Primijeniti kalcij 60 min nakon ibandronata. |
| Levotiroksin | Kalcij | Kalcijeve soli mogu smanjiti učinak levotiroksina. | Razdvojiti doziranje barem 4 h. |
| Prednizon | Kalcij | Kalcij može smanjiti bioraspoloživost kortikosteroida. | Razdvojiti doziranje barem 2h. |
| Gliklazid | Linagliptin | Linagliptin može pojačati hipoglikemijski učinak gliklazida. | Smanjiti dozu gliklazida kada se uvodi linagliptin. |
| Fursemid | Naproksen | NSAID mogu smanjiti diuretički učinak diuretika Henleove petlje. Diuretici Henleove petlje mogu pojačati nefrotoksični učinak NSAID. | Izbjegavati istodobnu primjenu kod pacijenata sa zatajivanjem srca i cirozom jetre. Upotrijebiti NSAID koji ima manji potencijal stupanja u interakcije, primjerice ketoprofen. |
| Perindopril | Urapidil | Urapidil nepoznatim mehanizmom može stupiti u interakciju s perindoprilom. | Izbjegavati istovremenu primjenu. |
| Simvastatin | Amlodipin | Amlodipin može povećati serumsku koncentraciju simvastatina. | Ograničiti dozu simvastatina na maksimalno 20 mg dnevno. Pratiti na pojavu simptoma rabdomiolize. |

| | | | |
|----------------|--------------|--|--|
| Tramadol | Alprazolam | Depresori SŽŠ mogu imati aditivan učinak. | Izbjegavati istovremenu primjenu opioidnih agonista i depresora SŽŠ. Ukoliko je primjena neophodna, ograničiti ju na što kraće vrijeme i što manju dozu. |
| Tramadol | Feksofenadin | Depresori SŽŠ mogu imati aditivan učinak. | Izbjegavati istovremenu primjenu opioidnih agonista i depresora SŽŠ. Ukoliko je primjena neophodna, ograničiti ju na što kraće vrijeme i što manju dozu |
| Loratadin | Amiodaron | Amiodaron može povećati serumsku koncentraciju loratadina. | Obzirom na prijavljene slučajeve produljenja QT intervala i 'torsades des pointesa' uz ovu kombinaciju, koristiti alternativu loratadinu. |
| Aspart inzulin | Linagliptin | Linagliptin može pojačati hipoglikemijski učinak inzulina. | Smanjiti dozu inzulina kod uvođenja linagliptina, pratiti na pojavu hipoglikemije. |

5.

Interakcija stupnja C javila se kod 50 (83,33%) pacijenata, s prosječno $4,66 \pm 4,42$ interakcije po pacijentu, u rasponu od 1 do 25. Ukupno je bilo 115 različitih interakcija, a prikazane su u tablici 8. Najčešće su se javljale interakcije: formoterol-salbutamol, kolekalciferol-kalcij, salbutamol-teofilin i formoterol-teofilin, te one između antidijabetika i kortikosteroida, odnosno diuretika i kortikosteroida.

Tablica 8. Interakcije lijekova kliničkog značaja C.

| LIJEK | INTERAKT | MEHANIZAM NASTANKA | PREPORUKA INTERVENCIJE |
|------------------|------------------|--|--|
| Formoterol | Salbutamol | Simpatomimetici mogu pojačati toksični učinak drugih simpatomimetika. | Pratiti na pojačane simpatomimetičke učinke (krvni tlak, puls...). |
| Indapamid | Formoterol | β 2 agonisti mogu povećati hipokalijemiju uzrokovanu tiazidima. | Pratiti na znakove hipokalijemije (npr. srčana provodljivost). |
| Indapamid | Metilprednizolon | Kortikosteroidi mogu pojačati hipokalijemiju uzrokovanu tiazidima. | Pratiti serumski kalij. Moguća potreba za dodatkom suplementacije kalija ili kalij štedećim diuretikom. |
| Indapamid | Salbutamol | β 2 gonisti mogu pojačati hipokalijemiju uzrokovanu tiazidima. | Pratiti na znakove hipokalijemije (npr. srčana provodljivost). |
| Indapamid | Tiotropij | Antikolinergici mogu povećati serumsku koncentraciju tiazida. | Pratiti na pojačan učinak diuretika, osobito kada je doza antikolinergika dovoljna da utječe na crijevni motilitet. |
| Perindopril | Indapamid | Tiazidi mogu pojačati hipotenzivni učinak ACE-inhibitora i njihovu nefrotoksičnost. | Pratiti na simptome hipotenzije i zatajivanja bubrega kod pacijenata kojima se perindopril uvodi u terapiju, a koji su hipovolemični ili hiponatremični. |
| Kolekalciferol | Kalcij | Kalcijeve soli mogu povećati toksični učinak analoga vitamina D. | Pratiti na simptome hiperkalcijemije. |
| Meloksikam | Metilprednizolon | Kortikosteroidi mogu povećati toksični učinak NSAID. Dugotrajna upotreba povećava rizik GIT krvarenja. | Pratiti na simptome sistemskog krvarenja. |
| Mesalazin | Meloksikam | NSAID mogu povećati nefrotoksičnost mesalazina. | Pratiti bubrežne parametre. |
| Metilprednizolon | Verapamil | Inhibitori CYP3A4 mogu povećati | Pratiti na pojačane nuspojave metilprednizolona. |

| | | | |
|-------------|------------------|--|--|
| | | serumsku koncentraciju metilprednizolona. | |
| Torasemid | Formoterol | β 2 agonisti mogu pojačati hipokalijemiju uzrokovanu diureticima. | Pratiti na znakove hipokalijemije (npr. srčana provodljivost). |
| Torasemid | Metilprednizolon | Kortikosteroidi mogu pojačati hipokalijemiju uzrokovanu diureticima. | Pratiti serumski kalij, moguća potreba za dodatkom suplementacije kalija ili kalij štedecim diuretikom. |
| Torasemid | Salbutamol | β 2 agonisti mogu povećati hipokalijemiju uzrokovanu diureticima. | Pratiti na znakove hipokalijemije (npr. srčana provodljivost). |
| Verapamil | Kalcij | Kalcijeve soli mogu smanjiti terapijski učinak blokatora Ca kanala. | Pratiti na smanjeni učinak blokatora Ca kanala ukoliko se uvodi kalcij u terapiju ili mu se povećava doza. |
| Bilastin | Furosemid | Diuretici mogu povećati QT prolongaciju uzrokovanu bilastinom. | Pratiti na učinke prolongacije QT intervala. |
| Furosemid | Prednizon | Kortikosteroidi mogu pojačati hipokalijemiju uzrokovanu diureticima. | Pratiti serumski kalij, moguća potreba za dodatkom suplementacije kalija ili kalij štedecim diuretikom. |
| Furosemid | Vilanterol | β 2 agonisti mogu povećati hipokalijemiju uzrokovanu diureticima. | Pratiti na znakove hipokalijemije (npr. srčana provodljivost). |
| Paracetamol | Karbamazepin | Karbamazepin može pojačati metabolizam paracetamola i tako mu smanjiti terapijski učinak, a pojačati hepatotoksičnost. | Pratiti učinak paracetamola. |
| Prednizon | Karbamazepin | Induktori CYP3A4 mogu smanjiti serumsku koncentraciju prednizona. | Pratiti na smanjeni učinak prednizona. |
| Formoterol | Teofilin | Teofilin može pojačati toksični učinak formoterola i njegov hipokalijemijski učinak. | Pratiti na pojačane učinke formoterola (hipokalijemija, povećan tlak, puls). |

| | | | |
|------------------|------------------|--|---|
| Salbutamol | Teofilin | Simpatomimetici mogu pojačati toksični učinak drugih simpatomimetika. | Pratiti na pojačane simpatomimetičke učinke (krvni tlak, puls). |
| Salbutamol | Teofilin | β_2 agonisti mogu povećati toksični učinak teofilina i njegov hipokalijemijski učinak. | Pratiti na aditivnu hipokalijemiju i pojačan simpatomimetički učinak. |
| Kalcij | Hidroklorotiazid | Tiazidi mogu smanjiti lučenje kalcija što dugotrajno može dovesti do metaboličke alkaloze. | Pratiti na toksične učinke kalcija. |
| Kolekalciferol | Hidroklorotiazid | Tiazidi mogu pojačati hiperkalcemični učinak analoga vitamina D. | Pratiti serumski kalcij i odgovor na kolekalciferol. |
| Hidroklorotiazid | Formoterol | β_2 agonisti mogu pojačati hipokalijemiju uzrokovanu tiazidima. | Pratiti na znakove hipokalijemije (npr. srčana provodljivost). |
| Hidroklorotiazid | Prednizon | Kortikosteroidi mogu pojačati hipokalijemiju uzrokovanu diureticima. | Pratiti serumski kalij, moguća potreba za dodatkom suplementacije kalija ili kalij štedećim diuretikom. |
| Hidroklorotiazid | Salbutamol | β_2 agonisti mogu povećati hipokalijemiju uzrokovanu tiazidima. | Pratiti na znakove hipokalijemije (npr. srčana provodljivost). |
| Hidroklorotiazid | Tiotropij | Antikolinergici mogu povećati serumsku koncentraciju diuretika. | Pratiti na pojačani učinak diuretika. |
| Ibandronat | Esomeprazol | IPP mogu smanjiti terapijski učinak bisfosfonata. | Procijeniti potrebu za IPP. |
| Teofilin | Levotiroksin | Levotiroksin može povećati metabolizam teofilina. | Pratiti na smanjeni učinak teofilina ukoliko se levotiroksin uvodi u terapiju ili obratno |
| Metformin | Prednizon | Kortikosteroidi mogu umanjiti terapijski učinak antidijabetika. | Učestalije pratiti GUK, nekad potrebno povećanje doze ili uvođenje novih antidijabetika. |
| Metformin | Ramipril | ACEi mogu pojačati rizik hipoglikemije i laktacidoze uzrokovane metforminom. | Pojačano praćenje pacijenta, osobito uz druge rizike hipoglikemije i laktacidoze. |
| Furosemid | Metilprednizolon | Kortikosteroidi mogu pojačati hipokalijemiju | Pratiti serumski kalij, moguća potreba za |

| | | | |
|---------------|------------------|--|--|
| | | uzrokovanu diureticima. | dodatkom suplementacije kalija ili kalij štedećim diuretikom. |
| Gliklazid | Metilprednizolon | Kortikosteroidi mogu umanjiti terapijski učinak antidijabetika. | Učestalije pratiti GUK, nekad potrebno povećanje doze ili uvođenje novih antidijabetika. |
| Linagliptin | Furosemid | Furosemid može smanjiti terapijski učinak linagliptina. | Učestalije pratiti GUK, nekad potrebno povećanje doze ili uvođenje novih antidijabetika. |
| Linagliptin | Metilprednizolon | Kortikosteroidi mogu umanjiti terapijski učinak antidijabetika. | Učestalije pratiti GUK, nekad potrebno povećanje doze ili uvođenje novih antidijabetika |
| Spironolakton | Atorvastatin | Atorvastatin može pojačati toksični učinak spironolaktona, osobito u vidu reduciranja endogene steroidne aktivnosti. | Koristiti spironolakton s oprezom kod pacijenata koji dobivaju atorvastatin. |
| Spironolakton | Valsartan | ARB mogu povećati hiperkalijemiju uzrokovanu spironolaktonom. | Pratiti kalij u serumu, osobito u pacijenata s većim rizikom razvoja hiperkalijemije kao što su dijabetičari ili pacijenti sa smanjenom bubrežnom funkcijom. |
| Teofilin | Vilanterol | Simpatomimetici mogu pojačati toksični učinak drugih simpatomimetika. | Pratiti na pojačane simpatomimetičke učinke (krvni tlak, puls). |
| Teofilin | Vilanterol | β_2 agonisti mogu pojačati toksični učinak teofilina i njegov hipokalijemijski učinak. | Pratiti na aditivnu hipokalijemiju i pojačan simpatomimetički učinak. |
| Gliklazid | Furosemid | Furosemid može smanjiti terapijski učinak gliklazida. | Učestalije pratiti GUK, nekad potrebno povećanje doze ili uvođenje novih antidijabetika. |
| Bisoprolol | Naproksen | NSAID mogu smanjiti učinak antihipertenziva. | Pratiti krvni tlak kada se naproksen uvodi ili uklanja iz terapije. |
| Empagliflozin | Metilprednizolon | Metilprednizolon može smanjiti učinak empagliflozina. | Učestalije pratiti GUK, nekad potrebno povećanje doze ili uvođenje novih antidijabetika. |

| | | | |
|--------------|------------------|--|--|
| Formoterol | Bisoprolol | β 1 selektivni β blokator može smanjiti brohodilatacijski učinak β 2 agonista, osobito kada se daje u većoj dozi. | Pratiti na smanjene učinke β 2 agonista. |
| Furosemid | Empagliflozin | Empagliflozin može povećati hipotenzivni učinak diuretika. | Pratiti na znakove smanjenog intravaskularog volumena (ortostatska hipotenzija, dehidracija, sinkopa). |
| Furosemid | Formoterol | β 2 agonisti mogu povećati hipokalijemiju uzrokovanu diureticima. | Pratiti na znakove hipokalijemije (npr. srčana provodljivost). |
| Levotiroksin | Furosemid | Furosemid može smanjiti vezanje na proteine plazme levotiroksina, što uzrokuje prolazno povišenje tiroidnih hormona, a zatim sniženje. | Pratiti na smanjenu serumsku koncentraciju tiroidnih hormona. |
| Naproksen | Metilprednizolon | Kortikosteroidi mogu povećati toksični učinak NSAID. Dugotrajna upotreba povećava rizik krvarenja u GIT. | Pratiti na simptome sistemskog krvarenja. |
| Naproksen | Ramipril | Kombinacija ovih lijekova može dovesti do oštećenja bubrega, a NSAID mogu smanjiti hipotenzivni učinak ACEi. | Razmotriti primjenu alternativnog protuupalnog lijeka, osobito u pacijenata sa zatajivanjem srca i kod kronične primjene NSAID |
| Ramipril | Furosemid | Diuretici mogu smanjiti hipotenzivni učinak ACEi i povećati njihovu nefrotoksičnost. | Pratiti na simptomatsku hipotenziju i oštećenje bubrega. Moguća potreba za smanjenjem doze diuretika. |
| Ramipril | Kalijev citrat | Aditivan učinak hiperkalijemije. | Pratiti na znakove hiperkalijemije. |
| Amlodipin | Kalcij | Kalcijeve soli mogu smanjiti učinak blokatora Ca kanala. | Pratiti na smanjeni učinak blokatora Ca kanala. |
| Formoterol | Nebivolol | β 1 selektivni β blokator može smanjiti brohodilatacijski učinak β 2 agonista, | Pratiti na smanjene učinke β 2 agonista. |

| | | | |
|------------|-------------|--|---|
| | | osobito kada se daje u većoj dozi. | |
| Teofilin | Nebivolol | β 1 selektivni beta blokator može smanjiti brohodilatacijski učinak teofilina. | Pratiti na smanjeni učinak teofilina, osobito kod primjene neivolola u višim dozama. |
| Amlodipin | Urapidil | α 1 blokatori mogu povećati hipotenzivni učinak blokatora Ca kanala. | Pratiti na simptome hipotenzije. |
| ISDN | Amlodipin | α 1 blokatori mogu povećati hipotenzivni učinak blokatora Ca kanala. | Pratiti na simptome hipotenzije. |
| ISDN | Nebivolol | Aditivan hipotenzivni učinak. | Pratiti na simptome hipotenzije. |
| ISDN | Perindopril | Aditivan hipotenzivni učinak. | Pratiti na simptome hipotenzije. |
| ISDN | Urapidil | Aditivan hipotenzivni učinak. | Pratiti na simptome hipotenzije. |
| Metformin | Perindopril | ACEi mogu pojačati rizik hipoglikemije i laktacidoze uzrokovane metforminom. | Pojačano praćenje pacijenta, osobito uz druge rizike hipoglikemije i laktacidoze. |
| Salmeterol | Nebivolol | β 1 selektivni beta blokator može smanjiti brohodilatacijski učinak β 2 agonista, osobito kada se daje u većoj dozi. | Pratiti na smanjene učinke β 2 agonista. |
| Urapidil | Nebivolol | β blokatori mogu pojačati ortostatsku hipotenziju uzrokovanu α blokatorima. | Pratiti na pojavu hipotenzije kod prvih nekoliko dana terapije, moguća potreba za smanjenjem doze α blokatora. |
| Salbutamol | Salmeterol | Simpatomimetici mogu pojačati toksični učinak drugih simpatomimetika. | Pratiti na pojačane simpatomimetičke učinke (krvni tlak, puls). |
| Salmeterol | Teofilin | Simpatomimetici mogu povećati toksični učinak drugih simpatomimetika. | Pratiti na pojačane simpatomimetičke učinke (krvni tlak, puls). |
| Salmeterol | Teofilin | β 2 agonisti mogu povećati toksični učinak teofilina i njegov hipokalijemijski učinak. | Pratiti na aditivnu hipokalijemiju i pojačan simpatomimetički učinak. |

| | | | |
|----------------|------------------|--|---|
| Ibuprofen | Lizinopril | Kombinacija ovih lijekova može dovesti do oštećenja bubrega, a NSAID mogu smanjiti hipotenzivni učinak ACEi. | Razmotriti primjenu alternativnog protuupalnog lijeka, osobito u pacijenata sa zatajivanjem srca i kod kronične primjene NSAID. |
| Alprazolam | Feksofenadin | Depresori SŽŠ mogu imati aditivan učinak. | Pratiti pacijenta na znakove depresije SŽŠ. Moguće potrebno smanjenje doze jednog ili oba lijeka. |
| Tramadol | Ipratropij | Antikolinergici mogu pojačati toksični učinak opioidnih antagonista. | Pratiti na pojavu retencije urina, konstipacije. |
| Tramadol | Tiotropij | Antikolinergici mogu pojačati toksični učinak opioidnih antagonista. | Pratiti na pojavu retencije urina, konstipacije. |
| Aspart inzulin | Furosemid | Furosemid može smanjiti učinak inzulina. | Učestalije pratiti GUK. |
| Aspart inzulin | Metilprednizolon | Kortikosteroidi mogu umanjiti terapijski učinak antidijabetika. | Učestalije pratiti GUK. Nekad je potrebno povećanje doze ili uvođenje novih antidijabetika. |
| Ibandronat | Rabeprazol | IPP mogu smanjiti terapijski učinak bisfosfonata. | Procijeniti potrebu za IPP. |
| Alprazolam | Desloratadin | Depresori SŽŠ mogu imati aditivan učinak. | Pratiti pacijenta na znakove depresije SŽŠ, moguće potrebno smanjenje doze jednog ili oba lijeka. |
| Salbutamol | Vilanterol | Simpatomimetici mogu povećati toksični učinak drugih simpatomimetika. | Pratiti na pojačane simpatomimetičke učinke (krvni tlak, puls). |
| Amiodaron | Formoterol | Sinergističko produljenje QT intervala. | Pratiti na produljenje QT intervala. |
| Amiodaron | Salbutamol | Sinergističko produljenje QT intervala. | Pratiti na produljenje QT intervala. |
| Nebivolol | Amiodaron | Amiodaron može pojačati bradikardni učinak β blokatora i do srčanog aresta, tako što povećava serumsku | Pratiti na simptome bradikardije. |

| | | | |
|------------------|--------------------------|--|---|
| | | koncentraciju β blokatora. | |
| Salbutamol | Nebivolol | β 1 selektivni β blokator može smanjiti brohodilatacijski učinak β 2 agonista, osobito kada se daje u većoj dozi. | Pratiti na smanjene učinke β 2 agonista. |
| Teofilin | Amiodaron | Amiodaron može smanjiti metabolizam teofilinskih derivata. | Pratiti na toksične učinke teofilina kod uvođenja amiodarona ili povećanja doze. |
| Varfarin | Prednizon | Kortikosteroidi mogu pojačati antikoagulacijski učinak antagonista vitamina K. | Pažljivo pratiti INR. |
| Alprazolam | Amlodipin | Amlodipin može povećati serumsku koncentraciju alprazolama inhibicijom CYP3A4. | Pratiti na pojačane učinke alprazolama. |
| Bilastin | Bromazepam | Depresori SŽŠ mogu imati aditivan učinak. | Pratiti pacijenta na znakove depresije SŽŠ. Moguća potreba za smanjenjem doze oba lijeka. |
| Hidroklorotiazid | Metilprednizolon | Kortikosteroidi mogu pojačati hipokalijemiju uzrokovanu diureticima. | Pratiti serumski kalij. Moguća potreba za dodatkom suplementacije kalija ili kalij štedećim diuretikom. |
| Hidroklorotiazid | Bilastin | Antikolinergici mogu povećati serumsku koncentraciju diuretika. | Pratiti na pojačan učinak diuretika. |
| Metilprednizolon | Acetilsalicilna kiselina | Salicilati mogu pojačati toksični učinak kortikosteroida, s naglaskom na gastrointestinalno krvarenje. Kortikosteroidi mogu smanjiti serumsku koncentraciju salicilata. Ukidanje kortikosteroida može rezultirati toksičnošću ASA-e. | Pratiti na smanjene učinke ASA-e ukoliko se kortikosteroidi uvode u terapiju i obratno. |

| | | | |
|------------------|--------------------------|--|---|
| Aspart inzulin | Acetilsalicilna kiselina | Salicilati mogu pojačati hipoglikemijski učinak antidijabetika. | Pratiti na znakove hipoglikemije. |
| Aspart inzulin | Gliklazid | Sinergistički hipoglikemijski učinak. | Pratiti na znakove hipoglikemije. |
| Aspart inzulin | Hidroklorotiazid | Diuretici mogu smanjiti učinak antidijabetika. | Pažljivije pratiti GUK. |
| Aspart inzulin | Prednizon | Kortikosteroidi mogu umanjiti terapijski učinak antidijabetika. | Učestalije pratiti GUK. Nekad je potrebno povećanje doze ili uvođenje novih antidijabetika. |
| Gliklazid | Prednizon | Kortikosteroidi mogu umanjiti terapijski učinak antidijabetika. | Učestalije pratiti GUK. Nekad je potrebno povećanje doze ili uvođenje novih antidijabetika. |
| Gliklazid | Acetilsalicilna kiselina | Salicilati mogu pojačati hipoglikemijski učinak antidijabetika. | Pratiti na znakove hipoglikemije. |
| Gliklazid | Hidroklorotiazid | Diuretici mogu smanjiti učinak antidijabetika | Pažljivije pratiti GUK. |
| Hidroklorotiazid | Ipratropij | Antikolinergici mogu povećati serumsku koncentraciju diuretika. | Pratiti na pojačani učinak diuretika. |
| Linagliptin | Acetilsalicilna kiselina | Salicilati mogu pojačati hipoglikemijski učinak antidijabetika. | Pratiti na znakove hipoglikemije. |
| Linagliptin | Hidroklorotiazid | Diuretici mogu smanjiti učinak antidijabetika. | Pažljivije pratiti GUK. |
| Linagliptin | Prednizon | Kortikosteroidi mogu umanjiti terapijski učinak antidijabetika. | Učestalije pratiti GUK. Nekad je potrebno povećanje doze ili uvođenje novih antidijabetika. |
| Prednizon | Acetilsalicilna kiselina | Salicilati mogu pojačati toksični učinak kortikosteroida, s naglaskom na gastrointestinalno krvarenje. Kortikosteroidi mogu smanjiti serumsku koncentraciju salicilata. Ukidanje kortikosteroida može rezultirati toksičnošću ASA-e. | Pratiti na smanjene učinke ASA-e ukoliko se kortikosteroidi uvode u terapiju i obratno. |

| | | | |
|-------------|--------------------------|--|--|
| Ropinirol | Diazepam | Depresori SŽŠ mogu pojačati sedativni učinak ropinirola. | Pratiti na pojačan sedativni učinak. |
| Ropinirol | Hidroklorotiazid | Aditivan hipotenzivni učinak. | Pratiti na hipotenziju. |
| Ropinirol | Ramipril | Aditivan hipotenzivni učinak. | Pratiti na hipotenziju. |
| Ramipril | Hidroklorotiazid | Diuretici mogu pojačati hipotenzivni učinak ACEi i njihovu nefrotoksičnost. | Pratiti pacijentu parametre bubrežne funkcije i simptome hipotenzije. |
| Ramipril | Linagliptin | Linagliptin može pojačati nuspojave ACEi, osobito rizik angioedema. | Educirati pacijente o riziku i objasniti da odmah prijave nuspojavu. |
| Ramipril | Acetilsalicilna kiselina | Salicilati mogu smanjiti terapijski učinak ACEi i pojačati njihovu nefrotoksičnost. | Pratiti pacijentu parametre bubrežne funkcije i simptome smanjenog terapijskog učinka ramiprila. |
| Ibandronat | Pantoprazol | IPP mogu smanjiti terapijski učinak bisfosfonata. | Procjeniti potrebu za IPP. |
| Ibuprofen | Metilprednizolon | Kortikosteroidi mogu povećati toksični učinak NSAID, dugotrajna upotreba povećava rizik GIT krvarenja. | Pratiti na simptome sistemskog krvarenja. |
| Indakaterol | Salbutamol | Simpatomimetici mogu povećati toksični učinak drugih simpatomimetika. | Pratiti na pojačane simpatomimetičke učinke (krvni tlak, puls). |
| Valsartan | Hidroklorotiazid | Hidroklorotiazid može povećati hipotenzivni učinak valsartana. Valsartan može povećati serumsku koncentraciju tiazida. | Pratiti hemodinamski status, status elektrolita i bubrežnu funkciju. |
| Bilastin | Diazepam | Depresori SŽŠ mogu imati aditivan učinak. | Pratiti pacijenta na znakove depresije SŽŠ. Moguća potreba za smanjenjem doze oba lijeka. |
| Bilastin | Metoklopramid | Depresori SŽŠ mogu imati aditivan učinak | Pratiti pacijenta na znakove depresije SŽŠ. Uzeti u obzir ukidanje metoklopramida |
| Diazepam | Metoklopramid | Depresori SŽŠ mogu imati aditivan učinak. | Pratiti pacijenta na znakove depresije SŽŠ, |

| | | | |
|------------------|-----------|---|---|
| | | | uzeti u obzir ukidanje metoklopramida. |
| Diazepam | Teofilin | Teofilin može smanjiti terapijski učinak benzodiazepina. | Pratiti na smanjeni učinak benzodiazepina, osobito u JIL-u. |
| Hidroklorotiazid | Aklidinij | Antikolinergici mogu povećati serumsku koncentraciju diuretika. | Pratiti na pojačani učinak diuretika. |
| Metoklopramid | Aklidinij | Antikolinergici mogu smanjiti terapijski učinak gastrointestinalnih lijekova. | Pratiti na smanjenu učinkovitost metoklopramida. |
| Metoklopramid | Tiotropij | Antikolinergici mogu smanjiti terapijski učinak gastrointestinalnih lijekova. | Pratiti na smanjenu učinkovitost metoklopramida. |
| Fenobarbiton | Diazepam | Jaki induktori CYP3A4 mogu smanjiti serumsku koncentraciju benzodiazepina. | Pratiti na smanjenu učinkovitost diazepama. |
| Fenobarbiton | Prednizon | Jaki induktori CYP3A4 mogu smanjiti serumsku koncentraciju prednizona. | Pratiti na smanjenu učinkovitost prednizona. |
| Fenobarbiton | Ramipril | Barbiturati mogu pojačati hipotenzivni učinak antihipertenziva. | Pratiti hemodinamske promjene, osobito znakove hipotenzije. |

20% pacijenata uzima barem jedan lijek koji stupa u potencijalnu interakciju X značaja.

25% pacijenata uzima barem jedan lijek koji stupa u potencijalnu interakciju D značaja.

83,33% pacijenata uzima barem jedan lijek koji stupa u potencijalnu interakciju C značaja.

Tek 8, odnosno 13,33% pacijenata od njih ukupno 60 u kroničnoj terapiji nema lijek s potencijalnom interakcijom jednakom ili većom od C stupnja kliničkog značaja. Iz ovoga proizlazi da je pojavnost klinički značajnih interakcija u ovoj skupini ispitanika 86,67%.

Nije evidentirana niti jedna interakcija u koju su stupili biološki lijekovi za liječenje teške astme.

5. RASPRAVA

Astma je kronična bolest koja pogađa preko 300 milijuna ljudi diljem svijeta, s tendencijom porasta prevalencije, te kao takva predstavlja globalni javnozdravstveni problem. Terapija astme, osim u najblažim oblicima bolesti, sastoji se od više lijekova. Uz to, pacijenti koji boluju od astme pod povećanim su rizikom razvoja i drugih stanja koja također zahtijevaju liječenje lijekovima, kao što su alergijski rinosinuzitis, alergijski rinokonjuktivitis, alergijski dermatitis, ekcemi, depresija te kortikosteroidima izazvani dijabetes i osteoporozna. Kronicitet astme objašnjava njezinu učestalost i u pacijenata starije životne dobi, kod kojih je za očekivati i druge komorbiditete za koje koriste dodatne lijekove, primjerice arterijsku hipertenziju ili fibrilaciju atrijsku, čime se povećava ukupan broj korištenih lijekova po pacijentu.

Teška astma najteži je oblik astme, a odnosi se na pacijente koji imaju simptome bolesti unatoč primjeni odgovarajuće terapije, odgovarajućeg inhalera, dobroj tehnici inhalacije te provjereno dobroj suradljivosti. Obuhvaća oko 5-10% ukupnog broja pacijenata s astmom. Iako ovaj postotak nije velik, teška astma povezana je sa povećanom smrtnošću i smanjenom kvalitetom života zbog učestalih egzacerbacija, hitnih intervencija i smanjene plućne funkcije. Uz to, uzrokom je i povećanih troškova zdravstvene zaštite. Teška astma prema GINA klasifikaciji zahtijeva liječenje prema četvrtom ili petom koraku. Četvrti korak podrazumijeva primjenu srednjih doza ICS-a i LABA-e ili visokih doza ICS-a, uz dodatak tiotropija ili LTRA. Peti korak podrazumijeva visoke doze ICS-a i LABA-e, a kao dodatna terapija primjenjuje se biološka terapija. Prema potrebi, dodaje se i OCS. Znajući da broj potencijalnih interakcija lijekova raste s brojem lijekova koje pacijent koristi, pacijenti s teškom astmom pod posebnim su rizikom od pojave potencijalnih interakcija lijekova.

Studija koja je uključivala 9900 bolničkih pacijenata, pokazala je da je 6,5% svih nuspojava lijekova uzrokovano interakcijama lijekova, a kod pacijenata s kroničnim bolestima

taj broj je veći i iznosi čak 22% (61), što ukazuje na veći značaj interakcija lijekova kod ove skupine pacijenata i potrebu za njihovom identifikacijom i prevencijom. Iz svega navedenog proizlazi i cilj ovog istraživanja koji je bio prikazati broj potencijalnih interakcija lijekova u pacijenata s dijagnosticiranom teškom astmom koji su na biološkoj terapiji, identificirati ih i ukazati na njihovo potencijalno kliničko značenje.

U ovo retrospektivno istraživanje bilo je uključeno 60 pacijenata Zavoda za alergijske i opstruktivne plućne bolesti, Klinike za plućne bolesti Jordanovac, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, kojima je dijagnosticirana teška astma (GINA 4/5) te koji su dio SHARP registra i koji uzimaju biološku terapiju, izuzev dupilumaba koji se do sada nije primjenjivao na navedenom Zavodu. Raspodjela pacijenata prema spolu ide u korist žena, 60% naspram 40%. Prosječna duljina trajanja astme od $25 \pm 15,27$ godina potvrđuje kronicitet ove bolesti.

Zabilježeno je korištenje velikog broja lijekova, u prosjeku $10,42 \pm 3,08$ po pacijentu radi li se o ukupnom broju korištenih lijekova, odnosno $6,78 \pm 1,25$ radi li se samo o lijekovima za astmu. Najviše pacijenata imalo je 8, 9 ili 11 propisanih lijekova. Razlog politerapiji, koja je pogodovala nastanku interakcija, je već navedena potreba za liječenjem teške astme većim brojem lijekova te prisutnost mnogih drugih komorbiditeta koji određuju i propisivanje drugih lijekova uz one za astmu.

Promatrano prema skupinama ATK klasifikacije, najzastupljenija je skupina R sa ukupno 25 različitih lijekova što je za očekivati obzirom na uključni kriterij dijagnoze teške astme; zatim skupina C sa ukupno 20 različitih lijekova, što je, obzirom na vodeće mjesto kardiovaskularnih bolesti u prevalenciji kroničnih bolesti također očekivano; zatim skupina A sa ukupno 14 različitih lijekova, pretežno inhibitora protonske pumpe i antidijabetika. Inhibitori protonske pumpe učestalo se propisuju uz terapiju kortikosteroidima ukoliko postoji rizik neželjenih gastrointestinalnih događaja, a koji se procjenjuje prema dobi pacijenta, gastroduodenalnim ulkusom, gastrointestinalnim krvarenjem ili gastroduodenalnom

perforacijom u anamnezi, istovremenim korištenjem lijekova koji povećavaju vjerojatnost neželjenih gastrointestinalnih događaja (antitkoagulansi, antitrombotici, NSAID, SSRI) i prisutnošću komorbiditeta, primjerice karcinoma. Kortikosteroidi dugotrajnom primjenom mogu dovesti do razvoja dijabetesa, čime se objašnjava učestalost primjene antidijabetika u ispitivanoj skupini, u kojoj čak 91,7% pacijenata koristi oralni kortikosteroid. Uz navedene, u skupini A najčešće propisivani lijekovi su kolekalciferol i kalcij, u svrhu prevencije kortikosteroidima uzrokovane osteoporoze.

Pojavnost klinički značajnih interakcija u ovoj skupini ispitanika iznosila je 86,67%. Prema dosadašnjim studijama, pojava interakcija iznimno varira ovisno o prosječnoj dobi ispitanika, broju komorbiditeta i o tome radi li se o bolničkim uvjetima, hitnom prijemu ili vanbolničkim uvjetima. Rad iz 2008. prikazuje da je postotak potencijalnih interakcija lijekova na bolničkim odjelima oko 60%, na hitnom prijemu u rasponu 16%-47%, a kod vanbolničkih pacijenata i do 70% (51). Teoretska vjerojatnost pojave interakcije lijekova ukoliko pacijent uzima 5 lijekova je preko 50%, dok ista iznosi 100% ukoliko pacijent uzima 7 lijekova (49). Obzirom da je prosječan broj lijekova po ispitaniku u ovom istraživanju 10,42, logična je i ovako velika pojava klinički značajnih interakcija.

Ukupan broj evidentiranih interakcija iznosi 518. Nije evidentirana niti jedna interakcija značaja A, a interakcija značaja B bilo je 43,24%. Ova dva stupnja interakcija ne smatraju se klinički značajnima te nisu detaljno obrađivane. Broj pacijenata koji je imao isključivo interakciju B stupnja, odnosno niti jednu klinički značajnu interakciju, iznosi tek 8, odnosno 13,33%.

Od klinički značajnih interakcija, najviše je bilo njih stupnja C, 45%, zatim stupnja X, njih 7,3% i stupnja D njih 4,44%

Barem jedna interakcija stupnja C javila se kod 83,33% pacijenata, s prosječno $4,66 \pm 4,42$ interakcije po pacijentu, te je bilo 115 različitih interakcija, a one najučestalije uključivale su lijekove koji se koriste za liječenje astme, SABA, LABA, OCS i teofilin.

Barem jedna interakcija stupnja X javila se kod 33,33% pacijenata, s prosječno $1,9 \pm 0,85$ interakcija po pacijentu, te ukupno 10 različitih interakcija, od kojih je većina uključivala antagoniste muskarinskih receptora.

Barem jedna interakcija stupnja D javila se kod 25% pacijenata, s prosječno $1,53 \pm 0,64$ interakcije po pacijentu te ukupno 13 različitih interakcija, od kojih je najučestalija bila ona između oralnih kortikosteroida i kalcijevih soli.

Dalje u tekstu bit će detaljnije prikazane interakcije antiastmatika po farmakološkim skupinama. Biološki lijekovi, inhalacijski kortikosterodi i antileukotrijeni nisu stupili u niti jednu interakciju. Obzirom da su biološki lijekovi u odnosu na ostale relativno novi, slijedi pregled njihovih do sad poznatih interakcija s ostalim lijekovima prema sustavu LexiComp® Online.

BIOLOŠKI LIJEKOVI

Nije evidentirana niti jedna interakcija koja bi uključivala biološki lijek, što je u skladu s dosadašnjim spoznajama prema kojima za biološke lijekove benralizumab, mepolizumab i reslizumab do današnjeg dana nisu poznate potencijalne interakcije.

Omalizumab prema literaturi stupa u interakciju samo sa loksapinom, i to kliničkog značaja X, a odnosi se isključivo na zaštićeni naziv Adasuve®, koji je registriran u Hrvatskoj, ali se ne nalazi niti na osnovnoj niti na dopunskoj listi lijekova. Mehanizam nastanka interakcije još nije poznat, a istovremena upotreba može dovesti do povećanog rizika bronhospazma. Loksapin nije korišten niti kod jednog od ispitanika.

Dupilumab prema literaturi stupa u interakciju kliničkog značaja X sa živim cjepivima te interakciju značaja B s metoprololom. Mehanizam nastanka interakcije sa živim cjepivima je pojačanje nuspojava cjepiva. Obzirom da se radi o interakciji kliničkog značaja X, treba izbjegavati istovremenu primjenu dupilumaba i živih cjepiva. Mehanizam nastanka interakcije dupilumaba s metoprololom je povećanje serumske koncentracije metoprolola, međutim kako ona nema kliničkog značaja, nije potrebno poduzimati nikakve intervencije. Dupilumab nije korišten niti kod jednog od ispitanika.

β2 AGONISTI

β2 koje su ispitanici koristili su: salbutamol, salmeterol, formoterol, vilanterol i indakaterol. Najviši stupanj interakcije u koju su stupili β2 agonisti je kliničkog značaja C.

Najčešća je bila interakcija kratkodjelujućeg β2 agonista salbutamola s ostalim dugodjelujućim β2 agonistima. Mehanizam nastanka je aditivan simpatomimetički učinak te se preporuča pratiti na pojavu simptoma pojačane aktivnosti simpatikusa, primjerice povišenog tlaka ili pulsa. Ovaj tip interakcije u terapiji astme je poželjan te korist nadmašuje rizik.

Dalje, β2 agonisti stupali su u interakcije s β blokatorima, bisoprololom i nebivololom. Mehanizam nastanka ove interakcije je međusobno antagoniziranje učinka. Ovaj tip interakcije važniji je kod primjene neselektivnih β blokatora kao što je propranolol, koji blokira i β2 receptore u bronhima i na taj način smanjuje ili zaustavlja bronhodilataciju. Kardioselektivni β blokatori preferabilno blokiraju β1 receptore u srcu, s manje učinka na β2 receptore u bronhima. Neselektivni β blokatori ne bi se trebali koristiti kod pacijenata s astmom. Kardioselektivni β blokatori, kao što su ovdje navedeni bisoprolol i nebivolol, također ponekad mogu uzrokovati bronhospazam kod astmatičara, ali generalno ne antagoniziraju učinak β2 agonista. Pregled ukupno 29 studija, koje su uključivale pacijente s reverzibilnom bolešću dišnih puteva, pokazao je da kod pacijenata s blagom do umjerenom bolešću kratkotrajna

primjena kardioselektivnih β blokatora ne uzrokuje neželjene respiratorne učinke. Informacije o učincima u pacijenata s težom ili manje reverzibilnom astmom nisu poznate (62).

Dalje, β_2 agonisti stupali su u interakcije s diureticima Henleove petlje – furosemidom i torasemidom, i tiazidskim diureticima – indapamidom i hidroklorotiazidom. Mehanizam nastanka ovih interakcija je aditivan hipokalijemijski učinak. Isto je prikazano i u literaturi, gdje je, primjerice, upotrebom tiazidskog diuretika, bendroflumetiazida u dozi od 5 mg primijećen pad serumskog kalija za 0,71 mmol/L kroz 7 dana. Dodatkom od 100 mg do 2 mg inhalatornog salbutamola, serumski kalij snizio se za dodatnih 1,06 do 2,72 mmol/L, ovisno o dozi salbutamola, uz vidljive promjene na EKG-u (63). Hipokalijemijski učinak može biti pojačan istovremenom upotrebom kortikosteroida i teofilina te hipoksijom, stoga se preporuča poseban oprez kod pacijenata s teškom astmom. Prema potrebi se može dodati kalij štedeći diuretik, spironolakton ili triamteren. Potrebno je pažljivo pratiti koncentraciju kalija u serumu i promjene u EKG-u jer hipokalijemija može rezultirati aritmijama u pacijenata s ishemijskom srčanom bolesti te promijeniti učinak nekih lijekova kao što su antiaritmici i glikozidi digitalisa.

Dalje, β_2 agonisti stupali su u interakcije s teofilinom. Mehanizam nastanka ovih interakcija je aditivan hipokalijemijski učinak, te aditivan simpatomimetički učinak koji se pretežno manifestira kao tahikardija. Kombinacija ovih lijekova korisna je u liječenju astme, međutim preporuča se pažljivije praćenje koncentracije kalija u serumu prilikom eventualne parenteralne primjene β_2 agonista te kod pacijenata s teškom astmom, obzirom na aditivan hipokalijemijski učinak β_2 agonista, teofilina, kortikosteroida, diuretika i hipoksije.

KORTIKOSTEROIDI

Klinički značajne interakcije kortikosteroida kada se oni primjenjuju inhalacijski su vrlo male, zbog male sistemske apsorpcije i niske plazmatske koncentracije, Stoga, za većinu

klinički značajnih interakcija kortikosteroida odgovorni su oni koji se primjenjuju oralno ili parenteralno.

Oralni kortikosteroidi koje su ispitanici koristili su prednizon i metilprednizolon.

Najviši stupanj interakcije u koji su stupili bio je D, i to s kalcijevim solima. Mehanizam ove interakcije nije u potpunosti razjašnjen, no smatra se da istovremena primjena kalcija s OCS smanjuje njihovu bioraspoloživost. Preporuka je razdvojiti doziranje barem 2 sata.

OCS su također stupili u interakcije značaja C, i to sa: diureticima (furosemid, hidroklorotiazid, indapamid), antidijabeticima (metformin, aspart inzulina, gliklazid, linagliptin, empagliflozin), acetilsalicilnom kiselinom, varfarinom, NSAID (meloksikam, naproksen, ibuprofen), karbamazepinom, fenobarbitonom, verapamilom i empagliflozinom.

Mehanizam interakcije kortikosteroida s diureticima je aditivan hipokalijemijski učinak te se preporuča pažljivije praćenje serumskog kalija, osobito u pacijenata s teškom astmom koji su na terapiji i drugim lijekovima koji mogu dovesti do hipokalijemije. Ponekad je potrebno dodati kalij štedeći diuretik, spironolakton ili triamteren.

Mehanizam interakcije kortikosteroida s antidijabeticima je smanjenje terapijskog učinka antidijabetika. Kortikosteroidi mogu uzrokovati klinički značajnu hiperglikemiju, a pojavnost prema literaturi iznosi najmanje 10%. Preporuča se prilikom uvođenja kortikosteroida u terapiju učestalije pratiti GUK i prema potrebi povećati dozu antidijabetika ili uvesti dodatni antidijabetik.

Interakcija između kortikosteroida i acetilsalicilne kiseline je dvosmjerna. Acetilsalicilna kiselina primijenjena istodobno s kortikosteroidima može pojačati njihove nuspojave, a to se osobito odnosi na gastrointestinalno krvarenje i ulceracije. Kortikosteroidi mogu smanjiti serumsku koncentraciju acetilsalicilne kiseline. Preporuča se pažljivo pratiti na pojavu gastrointestinalnih simptoma te na smanjeni učinak salicilata kada se kortikosteroidi

uvode u terapiju. Pacijentima koji kronično koriste veće doze acetilsalicilne kiseline nekad je potrebno smanjiti dozu kada se kortikosteroidi uklanjaju iz terapije.

Kortikosteroidi primijenjeni istodobno s NSAID mogu pojačati njihove nuspojave te dugotrajna upotreba može dovesti do povećanog rizika gastrointestinalnog krvarenja.

Mehanizam interakcije kortikosteroida s karbamazepinom/fenobarbitonom je indukcija CYP3A4 enzima preko kojeg se metaboliziraju prednizon i metilprednizolon. Preporuča se uzeti u obzir povećanje doze kortikosteroida ukoliko se koriste istodobno s karbamazepinom/fenobarbitonom.

Mehanizam interakcije kortikosteroida s verapamilom je inhibicija CYP3A4 enzima preko koje se metaboliziraju prednizon i metilprednizolon. Preporuča se pažljivo pratiti na nuspojave kortikosteroida.

ANTAGONISTI MUSKARINSKIH RECEPTORA

Antagonisti muskarinskih receptora koje su ispitanici koristili su: ipratropij, tiotropij i akolidinij

Najviši stupanj interakcije u koji su ovi lijekovi stupili je X, i to međusobno te sa antihistaminicima (bilastin, feksofenadin, loratadin, levocetirizin). U oba slučaja, mehanizam nastanka interakcija je aditivan antikolinergički učinak. Prema literaturnim podacima, ovaj tip interakcije značajniji je kod upotrebe dugodjelujućih muskarinskih antagonista, nego onih kratkodjelujućih. Iako se radi o inhalacijskim lijekovima koji imaju minimalnu sistemska apsorpciju, potvrđeno je da mogu dovesti do antikolinergičkih učinaka, kao što su suha usta, povišen intraokularni tlak i retencija urina, osobito u kombinaciji s drugim antikolinergicima. Ovaj aditivni antikolinergički učinak od posebnog je značaja za pacijente koji, osim od teške astme, boluju i od glaukoma zatvorenog kuta, hiperplazije prostate ili opstrukcije vrata

mokraćnog mjehura. Općenito se preporuča izbjegavati primjenu dugodjelujućih muskarinskih antagonista sa sistemskim lijekovima koji imaju antikolinergičke nuspojave (64).

Antagonisti muskarinskih receptora također su stupali u interakcije stupnja C i to sa: diureticima (indapamid, hidroklorotiazid) i s tramadolom.

Mehanizam nastanka interakcija s diureticima je povećanje njihove serumske koncentracije odgađanjem njihove apsorpcije smanjenjem gastrointestinalnog motiliteta. Preporuča se pažljivo pratiti na pojačane učinke diuretika i prema potrebi im smanjiti dozu.

Mehanizam nastanka interakcije s tramadolom je povećanje nuspojava uzrokovanih ovim lijekom, i to osobito rizika retencije urina i konstipacije zbog aditivnog učinka na mokraćni mjehur i na crijeva (65). Preporuča se savjetovati pacijentu da pažljivo prati na pojavu ovih simptoma te da ih prijavi.

METILKSANTINI

Lijek iz ove skupine kojeg su ispitanici koristili je teofilin.

Najviši stupanj interakcije u koju je stupio teofilin bio je C i to sa: β 2 agonistima (salbutamol, salmeterol, formoterol, vilanterol), β 1 antagonistom (nebivolol), levotiroksinom, amiodaronom i diazepamom.

Interakcija teofilina s β 2 agonistima objašnjena je prethodno u odlomku koji se odnosi na β 2 agoniste.

β 1 selektivni antagonisti mogu antagonizirati bronhodilatacijski učinak teofilina. Iako najveći potencijal stupanja u ovu interakciju imaju neselektivni β blokatori, primjerice propranolol, čak i oni selektivni mogu dovesti do ovakvog učinka, osobito ako se primjenjuju u višim dozama. Uz to, neželjeni kardiovaskularni i metabolički učinci teofilina koji su posredovani β receptorima, smanjeni su istodobnom primjenom β blokatora (66, 67).

Interakcija teofilina i levotiroksina objašnjava se time što se smatra da tiroidni status utječe na stupanj metaboliziranja teofilina, u smislu da se on povećava u hipertiroidizmu, a smanjuje u hipotiroidizmu. Stoga je potrebno razmotriti opciju povećanja doze teofilina u slučaju započinjanja terapije hipotiroidizma levotiroksinom. Stabilizacija tiroidnog statusa nekada traje tjednima do mjesecima te je tijekom cijelog tog perioda potrebno pratiti koncentraciju teofilina u krvi. Ovo se također odnosi i na primjenu lijekova koji mogu utjecati na tiroidni status kao što je amiodaron.

Mehanizam interakcije teofilina s amiodaronom nije u potpunosti razjašnjen, no smatra se da amiodaron reducira metabolizam teofilina putem jetre. Uz to, amiodaron može dovesti do disfunkcije štitnjače što može imati učinak na potrebnu dozu teofilina. Izolirani slučaj prikazuje pacijenta u dobi od 86 godina, koji je u terapiji imao furosemid, digoksin, domperidon i teofilin prilagođenog oslobađanja te koji je razvio znakove toksičnosti teofilina nakon što mu je u terapiju uveden amiodaron u dozi od 600 mg dnevno. 9 dana nakon uvođenja amiodarona, serumska koncentracija teofilina gotovo se udvostručila, sa 16,8 na 35 mg/L. Toksičnost je potpuno nestala uklanjanjem amiodarona iz terapije. Obzirom da se radi o izoliranom slučaju, potrebne su daljnje studije o ovoj interakciji (68).

Pretpostavljeni mehanizam interakcije teofilina s diazepamom i ostalim benzodiazepinima je blokada receptora za adenozin i indukcija metabolizma benzodiazepina, čime se smanjuje njihov terapijski učinak (69, 70).

6. ZAKLJUČAK

Rezultati ovog retrospektivnog, opservacijskog istraživanja ukazuju na visoku pojavnost potencijalno klinički značajnih interakcija, koja iznosi 86,67% u ispitivanoj skupini od 60 pacijenata starosti do 75 godina. Evidentirane su 294 klinički značajne interakcije, 233 stupnja C (79,25%), 23 stupnja D (7,8%) i 38 (12,93%) stupnja X. Tek 13,33% ispitanika nije imalo niti jednu potencijalno klinički značajnu interakciju.

Interakcija stupnja X javila se kod 33,33% pacijenata, s prosječno $1,9 \pm 0,85$ interakcija po pacijentu. Interakcija stupnja D javila se kod 25% pacijenata, s prosječno $1,53 \pm 0,64$ interakcije po pacijentu. Interakcija stupnja C javila se kod 83,33% pacijenata, s prosječno $4,66 \pm 4,42$ interakcije po pacijentu.

Većina evidentiranih interakcija uključuje barem jedan antiastmatik. Antagonisti muskarinskih receptora stupali su interakcije najvišeg stupnja kliničkog značaja, X, međusobno i s antihistaminicima. Oralni kortikosteroidi stupali su u interakcije stupnja D i C, a $\beta 2$ agonisti i teofilin, kao predstavnik metilksantina, u interakcije stupnja C. Biološki lijekovi, inhalacijski kortikosteroidi i antileukotrijeni nisu stupali u klinički značajne interakcije.

Zaključimo da je u terapiji teške astme vrlo visoka pojavnost klinički značajnih interakcija kojima se ne pridaje dovoljno pažnje. Iako neke od njih mogu biti poželjne, kao što je sinergistički učinak ICS i $\beta 2$ agonista, većina ih je potencijalno štetna. Njihova identifikacija, prevencija i rješavanje zadatak su multidisciplinarnog tima, u kojem bi važnu ulogu trebao imati i klinički farmaceut. Sudjelovanje u odabiru terapije, pregled svakog lijeka na potencijalne interakcije, njihovo prezentiranje ostalim članovima multidisciplinarnog tima i sprječavanje te kontinuirano praćenje pacijenata na pojavu eventualnih nuspojava lijekova, samo su neki od zadataka kojima bi klinički farmaceut mogao pridonijeti optimizaciji terapije i postizanju maksimalnog terapijskog učinka lijeka.

7. LITERATURA:

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2021. update). Dostupno na: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>. Pristupljeno 5.11.2021.
2. Dharmage SC, Perret JL, Custovic A. Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front Pediatr* 2019; 7:246.
3. National Institutes of Health: National Heart, Lung and Blood Institute. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma (EPR-3). Dostupno na: https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/EPR-3_Asthma_Full_Report_2007.pdf. Pristupljeno 5.11.2021.
4. Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2014. Dostupno na: http://globalasthmareport.org/2014/Global_Asthma_Report_2014.pdf. Pristupljeno 5.11.2021.
5. Busse WW, Lemanske RF Jr. Asthma. *N Eng J Med* 2001; 344:350-362.
6. Renz H, Blumer N, Virna S, Sel S, Garn H. The immunological basis of the hygiene hypothesis. *Chem Immunol Allergy* 2006; 91:30-48.
7. Hamid Q, Tulic MK. Immunobiology of asthma. *Annual Review of Physiology* 2009; 71:489-507.
8. Melen E, Pershagen G. Pathophysiology of asthma: Lessons from genetic research with particular focus on severe asthma. *J Intern Med* 2012; 272:108-120.
9. Papi A, Brightling C, Pederson S, Reddel HK. Asthma. *Lancet* 2018; 391:783-800.
10. Menzies-Gow A, Mansur AH, Brightling CE. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in severe asthma management. *Eur Resp J* 2020; in press (<http://doi.org/10.1183/13993003.01633-2019>).

11. HALMED (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode). Sažetak opisa svojstava lijeka Ventolin 100 mcg. Dostupno na: [Ventolin-stlaceni-inhalat-suspenzija-SPC.pdf](#). Pristupljeno 8.11.2021.
12. HALMED (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode). Sažetak opisa svojstava lijeka Seretide Inhaler 25 mcg + 50 mcg. Dostupno na: [Seretide-Inhaler-SPC_1.pdf](#). Pristupljeno 8.11.2021.
13. Katzung BG, Trevor AJ. Basic & Clinical Pharmacology. McGraw Hill Education; 2015: 342-343.
14. HALMED (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode). Sažetak opisa svojstava lijeka Teotard 200 mg. Dostupno na: [SPC_UP-I-530-09-16-02-121-122.pdf](#). Pristupljeno 8.11.2021.
15. HALMED (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode). Sažetak opisa svojstava lijeka Monlast 10 mg. Dostupno na: [Monlast-10-mg-filmom-oblozene-tablete-SPC.pdf](#). Pristupljeno 8.11.2021.
16. Anderson SD. Single-dose agents in the prevention of exercise-induced asthma: a descriptive review. Treat Resp Med 2004; 3(6):365-379.
17. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2020. Dostupno na: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/Main-pocket-guide_2020_04_03-final-wms.pdf. Pristupljeno 8.11.2021.
18. Hekking PP, Wener RR, Amelink M et al. The prevalence of the severe refractory asthma. J Allergy Clin Immunol 2015; 135:896-902.
19. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Dostupno na: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>. Pristupljeno 9.11.2021.

20. Agachel I. Severe asthma phenotypes and endotypes. *Semin Immunol* 2019; 46:101301.
21. De Ferrari L, Chiappori A, Bagnasco D et al. Molecular phenotyping and biomarker development: are we on our way towards targeted therapy for severe asthma? *Expert Rev Respir Med* 2016; 10:29-76.
22. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012; 18:716-25.
23. Rogliani P, Calzetta L, Matera MG et al. Severe asthma and biological therapy: when, which, and for whom. *Pulm Ther* 2020; 6:47-66.
24. Varricchi G, Bagnasco D, Borriello F et al. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016; 16:186-200.
25. Israel E, Reddel HK. Severe and difficult to treat asthma in adults. *N Engl J Med* 2017; 377:965-76.
26. Mory Y, Iwasaki H, Kohno K et al. Identification of the human eosinophil lineage-committed progenitor: revision of phenotypic definition of the human common myeloid progenitor. *J Exp Med* 2009; 206:183-93.
27. Newcomb DC, Peebles RS Jr. Th17-mediated inflammation in asthma. *Curr Opin Immunol* 2013; 25:755-60.
28. Pelaia C, Crimi C, Vatrella A, Tinelo C, Terraciano R, Pelaia G. Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma. *Front Immunol* 2020; 11: 603312.
29. Sattler C, Garcia G, Humbert M. Novel targets of omalizumab in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2017; 23:56-61.
30. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care: *Allergol Int* 2019; 23:56-61.

31. Pelaia C, Calabrese C, Terraciano R, de Blaiso F, Vatrella A, Pelaia G. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of asthma: more than a decade of real life effectiveness. *Ther Adv Respir Dis* 2018; 12:[1753466618810192](https://doi.org/10.1177/1753466618810192).
32. Pelaia C, Calabrese C, Barbuto S et al. Omalizumab lowers asthma exacerbations, oral corticosteroid intake and blood eosinophils: a result of a 5-year single centre observational study. *Pulm Pharmacol Ther* 2019; 54:25-30.
33. HALMED (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode). Sažetak opisa svojstava lijeka Xolair. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_hr.pdf. Pristupljeno 11.11.2021.
34. HALMED (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode). Sažetak opisa svojstava lijeka Cinquaero. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorised-presentations/cinquaero-epar-all-authorised-presentations_hr.pdf. Pristupljeno 11.11.2021.
35. Corren J, Weinstein MD, Yanka L, Zangrilli J, Garrin M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. *Chest* 2016; 150(4):799-810.
36. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3(5):355-66.
37. HALMED (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode). Sažetak opisa svojstava lijeka Nucala. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_hr.pdf. Pristupljeno 11.11.2021.

38. Ortega HG, Liz MC, Pavord ID et al. Mepolizumab Treatment in Patients With Severe Eosinophilic Asthma. *N Eng J Med* 2014; 371:1198-1207.
39. Pavord ID, Korn S, Howarth P et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380: 651-9.
40. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Eng J Med* 2014; 371:1189-97.
41. HALMED (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode). Sažetak opisa svojstava lijeka Fasenra. Dostupno na:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_hr.pdf. Pristupljeno 11.11.2021.
42. Gonzales ID, Benitez M, Quirce S. Benralizumab: A New Approach for the Treatment of Severe Eosinophilic Asthma. *J Investig Allerg Clin Immunol* 2019; 29:84-93.
43. HALMED (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode). Sažetak opisa svojstava lijeka Dupixent. Dostupno na:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_hr.pdf. Pristupljeno 11.11.2021.
44. Wenzel S, Ford L, Pearlman D et al. Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels. *N Eng J Med* 2013; 368: 2455-2466.
45. Castro M, Corren J, Pavord ID et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Eng J Med* 2018; 378:2486-2946.
46. Hartshorn EA. Drug Interaction. *Ann Pharmacother* 2006; 40(1): 112-13.
47. Lee A, Stockley IH. Interakcije lijekova. U: Walker E, Edwards C. *Klinička farmacija i terapija*. Školska knjiga; 2004;23-32.

48. Fontanele Lima RE, De Bortoli Cassiani SH. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Rev Lation-am Enfermagem* 2009; 17(2): 222-7.
49. Karas Jr S. The potential for drug interactions. *Ann Emerg Med* 1981; 10: 627-30.
50. Manheimer B, Ulfvarson J, Eklof S, Bergqvist M, von Bahr C. A clinical evaluation of the Janus Web Application, a software screening tool for drug-drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:1209-1214.
51. Riechelmann RP, Zimmerman C, Chin SN et al. Potential Drug Interactions in Cancer Patients Receiving Supportive Care Exclusively. *Journal of Pain and Symptom Management* 2008; 35: 535-543.
52. Baxter K. *Stockley's Drug Interactions*. Pharmaceutica Press 2008; 1-11.
53. Ansari JA. Drug Interactions and Pharmacist. *J Young Pharm* 2010; 2(3): 326-331.
54. Cascorbi I. Drug Interactions – Principles, Examples and Clinical Consequences. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109 (33-43):546-56.
55. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. *Critical reviews in Oncology/Haematology* 2003; 48:133-143.
56. Benet LZ, Mitchell JR, Sheiner LB. Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution and elimination. In: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editors. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics* 8th ed. Pergamon Press 1990; 3-32.
57. Ho PM, Maddox TM, Wang L et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301(9): 937-44.
58. DRUGBANK Online. Naloxone. Dostupno na: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01183>. Pristupljeno 18.11.2021.

59. Barrons R. Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2004; 61(4): 80-385.
60. Lexicomp Online. Dostupno na: <https://online.lexi.com/lco/action/login>. Pristupljeno 18.11.2021.
61. Snell NJ. Drug interactions with anti-asthma medication. *Respiratory Medicine* 1994; 88:83-88.
62. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter EE. Cardio selective β -blockers in patients with reversible airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002; 137:715-25.
63. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Prior treatment with diuretic augments the hypokalemic and electrocardiographic effects of inhaled albuterol. *Am J Med* 1989; 86:653-7.
64. Ajimura CM, Jagan N, Morrow LE, Malesker MA. Drug Interactions With Oral Inhaled Medications. *Journal of Pharmacy Technology* 2018; 34:273-280.
65. Verhamme KM, Sturkenboom MC, Stricker BH, Bosch R. Drug-induced urinary retention: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2008; 31:373-88.
66. Conrad KA, Prosnitz EH. Cardiovascular effects of theophylline. Partial attenuation by beta-blockade. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 21:109-114.
67. Kemps J, Rusterholtz T, Ber C et al. Haemodynamic Study as Guideline for the Use of Beta Blockers in Acute Theophylline Poisoning. *Intensive Care Med* 1996; 22:585-7.
68. Soto J, Sacristian JA, Arellano F, Hazas J. Possible theophylline-amiodarone interaction. *DICP Ann Pharmacother* 1990; 24:1115.
69. Henauer SA, Hollister LE, Gillespie HK et al. Theophylline antagonizes diazepam-induced psychomotor impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25:743-747.
70. Tuncok Y, Akpinar O, Guven H et al. The effects of theophylline on serum alprazolam levels. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32(12):642-645.

8. POPIS SKRAĆENICA

ACE *eng. Angiotensine Converting Enzyme* – angiotenzin konvertirajući enzim

ACEi – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima

ACT *eng. Asthma Control Test* – test kontrole astme

ARB *eng. Angiotensin Receptor Blockers* – blokatori receptora za angiotenzin II

ASA *eng. AcetylSalicylic Acid* – acetilsalicilna kiselina

ATK – anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija

ATS *eng. American Thoracic Society* - Američko torakalno društvo

BIS – bolnički informatički sustav

BMI *eng. Body Mass Index* – indeks tjelesne težine

cAMP *eng. Cyclic Adenosine Monophosphate* – ciklički adenzin monofosfat

DALY *eng. Disability Adjusted Life Years* – godine života korigirane u odnosu na nesposobnost

EKG - elektrokardiogram

EMA *eng. European Medicines Agency* – Europska agencija za lijekova

ERS *eng. European Respiratory Society* - Europsko respiratorno društvo

FeNO *eng. Fractional Exhaled Nitric Oxide* – koncentracija izdahnutog dušikova oksida

FEV1 *eng. Forced Expiratory Volume* – maksimalna količina zraka koju pacijent može izdahnuti u 1 sekundi

FVC *eng. Forced Vital Capacity* - maksimalna količina zraka koju pacijent može izdahnuti nakon maksimalno forsiranog udaha

GINA *eng. Global Initiative for Asthma* – međunarodna udruga koja izdaje smjernice zdravstvenim radnicima za liječenje astme

GIT – gastrointestinalni trakt

GUK – glukoza u krvi

ICS *eng. Inhaled Corticosteroids* – inhalacijski kortikosteroidi

IgE - imunoglobulin E

IL-13 – interleukin 13

IL-4 – interleukin 4

IL-4R – receptor za interleukin 4

IL-5 – interleukin 5

IL-5R – receptor za interleukin 5

INR *eng. International Normalized Ratio* – mjera izražavanja protrombinskog vremena kod pacijenata na oralnoj antikoagulacijskoj terapiji

IPP – inhibitori protonske pumpe

ISDN – isosorbid dinitrat

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

KBC Zagreb – Klinički bolnički centar Zagreb

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

LABA eng. *Long Acting β 2 Agonists* – dugodjelujući β 2 agonisti

LAMA eng. *Long-Acting Muscarinic Antagonists* – dugodjelujući antagonisti muskarinskih receptora

LTRA eng. *Leukotriene Receptor Antagonists* – antagonist lekotrijenskih receptora

MART eng. *Maintenance and Reliever Therapy* – terapija održavanja i olakšavanja simptoma

NSAID eng. *Non-Steroid Antiinflammatory Drugs* – nesteroidni protuupalni lijekovi

NSAID eng. *Nonsteroid AntiInflammatory Drugs* – nesteroidni protuupalni lijekovi

OCS eng. *Oral Corticosteroids* – oralni kortikosteroidi

PDE3 eng. *Phosphodiesterase 3* – fosfodiesteraza 3

PDE4 eng. *Phosphodiesterase 4* – fosfodiesteraza 4

PEF eng. *Peak Expiratory Flow* – vršni ekspiratorni protok zraka

SABA eng. *Short Acting β 2 Agonist* – kratkodjelujući β 2 agonist

SAMA eng. *Short Acting Muscarinic Antagonists* – kratkodjelujući antagonisti muskarinskih receptora

SHARP eng. *Severe Heterogenous Asthma Registry Patient-centered* – registar pacijenata s teškom astmom

SSRI eng. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* - selektivni inhibitori ponovnog povrata serotonina

SŽŠ – središnji živčani sustav

Th1 eng. *T-helper cell type 1 lymphocytes* – pomagački T limfociti tipa 1

Th2 eng. *T-helper cell type 2 lymphocytes* – pomagački T limfociti tipa 2

β_2 – beta-2 adrenoreceptori

9. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: **Mirna Momčilović**

Datum rođenja: 12. rujna 1991.

Adresa: Kneza Branimira 14, 44000 Sisak

Telefon: 099/844-0314

Elektronička pošta: mirna.momcilovic@gmail.com; mirna.momcilovic@kbc-zagreb.hr

Državljanstvo: hrvatsko

Članski broj HLJK: 4384

OBRAZOVANJE:

2020. - danas - Specijalističko usavršavanje - Klinička farmacija

2018. - danas - Poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmacija

2010. - 2015. Farmaceutsko - biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu – akademski naslov mag.pharm.

2006. - 2010. Gimnazija Sisak, Sisak

1998. - 2006. Osnovna škola Braća Bobetko, Sisak

RADNO ISKUSTVO:

2020. - danas - Specijalizant kliničke farmacije, KBC Zagreb, Zagreb

2018. - 2020. Magistra farmacije, ZU Ljekarne Pavlič, Sisak

2018. - 2019. Farmaceut suradnik, Srednja škola Viktorovac, Sisak

2017. - 2018. Magistra farmacije, Ljekarna Štrbac – Đozić, Sisak

2016. - 2017. Pripravnički staž za magistre farmacije, Ljekarna Štrbac - Đozić, Sisak

2016. - 2016. Praksa za magistre farmacije, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Njemačka

POPIS RADOVA I AKTIVNIH SUDJELOVANJA NA KONGRESIMA:

- Momčilović M, Jurić A, Ercegović A, Tečić Vuger A, Pavlica V, Šeparović R. Emeza u hospitaliziranih onkoloških bolesnika, 3. kongres Hrvatskog društva za internističku onkologiju HLZ-a, Zagreb, 21. – 23.11.2015.
- Momčilović M, Turčić P. 2020.- godina novih izazova za hrvatske bolničke ljekarnike – potres(i) u jeku COVID-19 pandemije. PharmaCRO 2021 s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb (on-line), 23. - 25.09.2021.

ČLANSTVA U PROFESIONALNIM UDRUGAMA/DRUŠTVIMA:

Vijeće biomedicinskog područja Sveučilišta u Zagrebu – predstavnik studenata poslijediplomskih studija Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta (2017.-2019.)

Hrvatska ljekarnička komora (HLJK) (2015. – danas)

Hrvatsko farmaceutsko društvo (HFD) (2015. – danas)

European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) (2021. – danas)