

Procjena potrebe za depreskripcijom inhibitora protonске pumpe u bolesnika starije životne dobi

Muhasilović Delalić, Lamia

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:163:194081>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-26**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Lamia Muhasilović Delalić

PROCJENA POTREBE ZA DEPRESKRIPTCIJOM INHIBITORA
PROTONSKE PUMPE U BOLESNIKA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

Specijalistički rad

Zagreb, 2022.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić

Specijalistički rad obranjen je dana 28. rujna 2022. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Petra Turčić

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet

2. izv. prof. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet

3. nasl. izv. prof. dr. sc. Srećko Marušić

KB Dubrava

Rad ima 56 listova.

Ovaj rad izrađen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija „Klinička farmacija“ pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Maje Ortner Hadžiabdić.

Zahvaljujem se svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Maji Ortner Hadžiabdić, na stručnom vodstvu tijekom izrade ovog rada, vrijednim savjetima, strpljenju i uloženom vremenu.

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj je ovog istraživanja procijeniti racionalnost korištenja inhibitora protonske pumpe (IPP) kod bolesnika starije životne dobi i pomoću kriterija sastavljenih prema smjernicama *Depreskripcija inhibitora protonske pumpe (Canadian family physician)*, odrediti udio bolesnika kojima bi depreskripcija IPP-a donijela korist.

Ispitanici i metode: Istraživanje je provedeno na uzorku 391 bolesnika starije životne dobi u sklopu *EuroAgeism Horizon 2020* projekta. Podaci su prikupljeni u javnim ljekarnama pomoću upitnika razvijenog za potrebe ovog istraživanja. Na temelju smjernica za depreskripciju IPP-a (*Depreskripcija inhibitora protonske pumpe, Canadian family physician*) definirano je pet kriterija prema kojima se odlučivalo o potrebi za depreskripcijom IPP-a kod bolesnika koji su ih imali u terapiji.

Rezultati: U ispitivanju je sudjelovao 391 ispitanik (248 žena i 143 muškarca). Prosječna je dob ispitanika 74,33 (SD=10,65) godine, a u terapiji su imali prosječno šest lijekova. IPP je koristilo 122 (32,0%) ispitanika, a najčešće korišteni bio je pantoprazol. Pomoću kriterija za depreskripciju dobiveni su rezultati da bi 25 (20,5%) ispitanika moglo imati korist od depreskripcije IPP-a. Najviše ispitanika kandidati su za depreskripciju prema kriteriju C: *Navedena indikacija za IPP je gastroprotekcija, ali ne postoji jasna potreba za njom*, a iza njega slijedi kriterij B: *indikacija je prisutna u bolesnikovoj anamnezi, ali ne uključuje dugotrajno korištenje IPP-a, te je trenutno trajanje terapije predugo*.

Zaključak: Rezultati ovog istraživanja ukazali su na potrebu za racionalnijim korištenjem IPP-a u bolesnika starije životne dobi te su pokazali u kojim bi situacijama bolesnici od depreskripcije mogli imati koristi. Smjernice i kriteriji koji definiraju potrebu za depreskripcijom mogli bi biti vrijedan alat i pridonijeti racionalizaciji uporabe IPP-a.

Potencijalna korist depreskripcije bila bi povećanje racionalizacije farmakoterapije IPP-ovima; manji broj lijekova u terapiji, smanjenje mogućnosti pojave interakcija s drugim lijekovima ili nuspojava do kojih može doći zbog dugotrajne primjene te financijska ušteda za zdravstveni sustav i bolesnike.

SUMMARY

Objectives: The objective of this study was to determine rationality of proton pump inhibitor (PPI) use among older adults and to identify patients who would benefit from PPI deprescription based on deprescribing guidelines (*Deprescribing proton pump inhibitors, Canadian Family Physician*).

Patients and Methods: 391 older adult patients participated in the study which is part of *EuroAgeism Horizon 2020* research. Data was collected in community pharmacies using a standardized questionnaire. Based on the deprescribing guidelines for PPI (*Deprescribing proton pump inhibitors*) five criteria for deprescribing were defined and used to determine the need for deprescribing PPI among the patients that use them.

Results: 391 patients participated in this study (248 women and 143 men). On average, they were 74,33 (SD=10,65) years old, and were prescribed on average 6 different medications. 122 patients had PPI in their therapy, and the most commonly used was pantoprazole. Based on deprescription criteria, 25 (20,5%) patients could benefit from deprescription of PPI. The majority of patients are candidates for deprescription primarily according to the criteria C: *the indication for PPI use is gastroprotection, but there is no clear need for it*, and secondarily criteria B: *the indication is present in patient's history, but it doesn't include long-term use of PPI and it is used for too long*.

Conclusion: The results of this research indicate the need for a more rational use of PPI in older patients and situations where deprescription is recommended and beneficial. Guidelines and criteria which define the need for deprescription could provide a valuable tool for the rationalisation of PPI use.

A potential benefit of deprescription would be an increase in rational use of PPI; fewer medications in therapy, reduced risk of interactions with other drugs or side effects that may occur due to long-term use, as well as financial benefits for the healthcare system and the patients.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. INHIBITORI PROTONSKE PUMPE.....	2
1.1.1. STRUKTURA I FARMAKOKINETIKA IPP-A	3
1.1.2. FARMAKODINAMIKA IPP-A	5
1.1.3. NUSPOJAVE	5
1.1.4. INTERAKCIJE	6
1.2. BOLESTI I FUNKCIONALNI POREMEĆAJI ŽELUCA I DUODENUMA	10
1.2.1. ULKUSNA BOLEST.....	11
1.2.2. GASTRITIS	18
1.2.3. FUNKCIONALNA DISPEPSIJA.....	19
1.2.4. GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEST (GERB).....	20
1.2.5. ZOLLINGER-ELLISONOV SINDROM	21
1.3. OSOBE STARIJE ŽIVOTNE DOBI	22
1.3.1. PROMJENE U FARMAKOKINETICI	22
1.3.2. PROMJENE U FARMAKODINAMICI	24
1.3.3. POTENCIJALNO NEPRIKLADNI LIJEKOVI KOD OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI	24
1.4. DEPRESKRIPCIA	25
1.4.1. IZAZOVI DEPRESKRIPCIE.....	26
1.4.2. DEPRESKRIPCIA I STARIJA ŽIVOTNA DOB	26
1.4.3. DEPRESKRIPCIA IPP-A	27
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	29
3. ISPITANICI I METODE	30
4. REZULTATI.....	35
4.1. DEMOGRAFSKI PODACI	35
4.2. LIJEKOVI U TERAPIJI.....	35
4.3. ZASTUPLJENOST INDIKACIJA ZA KORIŠTENJE IPP-A	37
4.4. PROCJENA POTREBE ZA DEPRESKRIPCIJOM IPP-A	38
4.5. POTENCIJALNE KLINIČKI ZNAČAJNE INTERAKCIJE	40
5. RASPRAVA.....	42
5.1. DEPRESKRIPCIA IPP-A.....	42
5.2. METODA PROVOĐENJA DEPRESKRIPCIE	44
5.3. KLINIČKI ZNAČAJNE INTERAKCIJE I NJIHOV UTJECAJ NA DEPRESKRIPCiju	45

5.4. DEPRESKRIPCIJA IPP-A KOD BOLESNIKA STARIJE ŽIVOTNE DOBI.....	45
5.5. ULOGA LJEKARNIKA U DEPRESKRIPCIJI IPP-A.....	46
5.6. PROBLEMI VEZANI ZA DEPRESKRIPCIJU IPP-A	47
5.7. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA.....	47
6. ZAKLJUČAK	48
7. LITERATURA.....	49
8. ŽIVOTOPIS	56

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Inhibitori protonske pumpe (IPP) lijekovi su koji se koriste za liječenje ulkusne bolesti želuca i dvanaesnika, u eradikacijskoj terapiji infekcije bakterijom *Helicobacter pylori* (H.pylori), za liječenje i prevenciju gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB) te kod Zollinger-Ellisonovog sindroma. Koriste se u liječenju lezija sluznice uzrokovanih primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova i za prevenciju istih kod rizičnih skupina bolesnika (1). Od IPP-a, u Hrvatskoj su registrirani omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol i esomeprazol (2).

Prema Izvješću o potrošnji lijekova u 2020. godini, na listi *Potrošnja lijekova u 2020. godini po terapijskim skupinama ATK klasifikacije prema DDD/1000 stanovnika/dan*, ATK skupina A02, u koju spadaju IPP, nalazi se na sedmom mjestu. Na listi *50 najkorištenijih lijekova po DDD/1000 stanovnika/dan u 2020. godini* pantoprazol je na petom mjestu, a esomeprazol je na 22. mjestu. Pantoprazol je na 10. mjestu na listi *50 najprodavanijih lijekova prema financijskoj potrošnji izraženo u kunama u 2020. godini*, što govori o tome koliko su IPP veliko financijsko opterećenje za zdravstveni sustav (3).

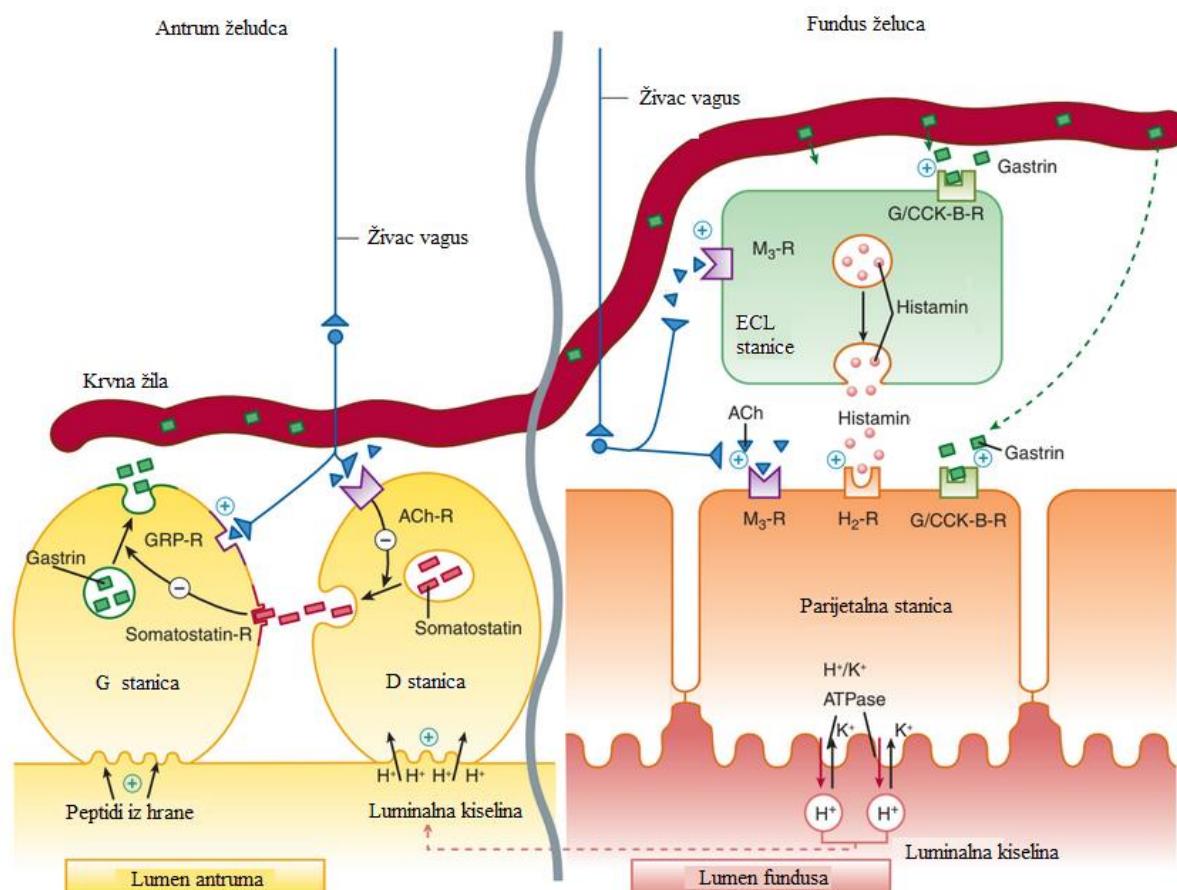
IPP se smatraju sigurnim lijekovima koji se dobro podnose. Osim njihove povećane i ponekad neprikladne uporabe, sve je više pitanja o potencijalnim nuspojavama koje se vežu za dugoročno korištenje IPP-a. Neke su od njih kronična bolest bubrega, demencija, koštani lomovi, infekcija bakterijom *Clostridium difficile*, nedostatak mikronutrijenata i dr. Podaci o tim nuspojavama dobiveni su uglavnom u opservacijskim studijama koje nemaju veliku razinu jačine dokaza, ali svakako ukazuju na važnost toga da se IPP treba uzimati samo za odobrene indikacije, u najmanjoj učinkovitoj dozi, kroz najkraći potreban period (4).

Depreskripcija je planirani i kontrolirani proces smanjivanja doze ili ukidanja lijeka iz terapije koji bi potencijalno mogao štetiti bolesniku ili mu više ne donosi korist. Cilj je depreskripcije smanjenje financijskog opterećenja i štetnosti lijekova, uz održavanje ili poboljšanje kvalitete života (5). Bolesnici starije životne dobi često imaju više kroničnih bolesti i zbog toga često imaju više lijekova u terapiji. Unatoč potencijalnoj koristi koju mogu imati od lijekova, stariji bolesnici su pod većim rizikom za razvijanje nuspojava lijekova. Korištenje više lijekova nego što je indicirano može povećati taj rizik. Zbog toga je kod njih posebno važno ukinuti lijekove od kojih potencijalno više nemaju koristi (6).

1.1. INHIBITORI PROTONSKE PUMPE

U acidopeptične bolesti ubrajaju se: GERB, ulkusi (želuca i dvanaesnika) i ozljede mukoznog tkiva povezane sa stresom. Ozljede želučane sluznice i ulceracije nastaju kad agresivni čimbenici (kiselina, žuč i pepsin) prevladaju nad obrambenim želučanim čimbenicima (lučenje želučane sluzi i bikarbonata, prostaglandini, protok krvi i procesi zacjeljivanja nakon ozljede tkiva). Lijekovi za liječenje acidopeptičkih bolesti dijele se u dvije skupine; lijekovi koji smanjuju kiselost u želucu i lijekovi koji povećavaju obranu želučane sluznice (7).

Kiselinu u želucu luče parijetalne stanice koje na lučenje vodikovih iona (H^+) potiču gastrin (djelovanjem na gastrin/CCK-B receptor), acetilkolin (M_3 receptor) i histamin (H_2 receptor). Acetilkolin otpušta se iz vagalnih postganglijskih živaca, a gastrin se oslobađa iz antralnih G stanica u krv. Kada se acetilkolin i gastrin vežu za receptore u parijetalnim stanicama, uzrokuju povećanje razine kalcija u citosolu, što stimulira protein kinaze koje stimuliraju sekreciju kiseline pomoću H^+/K^+ -ATP-aze (protonske pumpe) na površini kanalikula. Enterokromafinske (ECL) stanice koje se nalaze blizu parijetalnih stanica u želucu, također imaju receptore za gastrin i acetilkolin koji stimuliraju otpuštanje histamina. On se veže na H_2 receptore parijetalnih stanica, što uzrokuje aktivaciju adenil ciklaze, koja povećava unutarstanični ciklički adenozin monofosfat (cAMP) i aktivira protein kinaze koji stimuliraju lučenje kiseline pomoću H^+/K^+ -ATP-aze. Lučenje kiseline prekida somatostatin. On se luči porastom intraluminalne koncentracije H^+ iona i CCK kojeg u krvotok otpuštaju duodenalne stanice kao odgovor na proteine i masti. Somatostatin se veže na receptore na G stanicama i inhibira otpuštanje gastrina (Slika 1) (7).

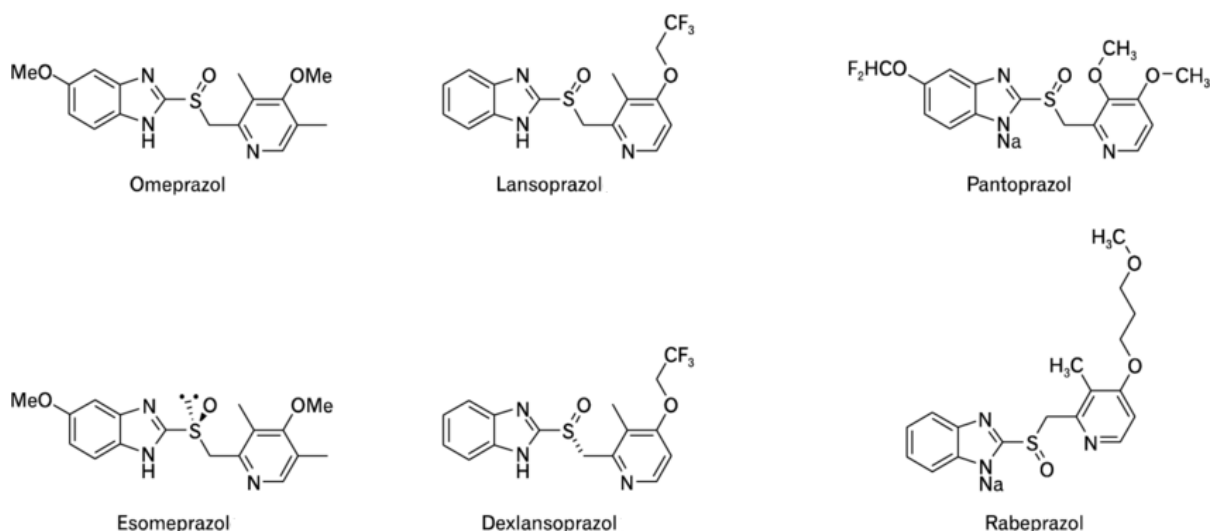


Slika 1. Proces lučenja kiseline u želucu (prilagođeno prema Katzung i suradnicima (7))

U lijekove koji smanjuju želučanu kiselost ubrajaju se antacidi, blokatori H₂ receptora i IPP. IPP su prvi put predstavljani na tržištu krajem 1980-tih i jedni su od najpropisivanijih lijekova u svijetu (7).

1.1.1. STRUKTURA I FARMAKOKINETIKA IPP-A

U Hrvatskoj je registrirano pet inhibitora protonske pumpe; omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol i esomeprazol (2). Omeprazol je bio prvi otkriveni lijek iz skupine, 1989. godine (4). Prema strukturi svi IPP-ovi su supstituirani benzimidazoli. Omeprazol i lansoprazol su racemske smjese R- i S-izomera, a esomeprazol je S-izomer omeprazola (7). Strukture IPP-a su prikazane na Slici 2 (8).



Slika 2. Strukture IPP-a (prilagođeno prema Shin i suradnicima (8))

IPP se primjenjuju kao prolijekovi (neaktivan oblik) koji su nestabilni u prisutnosti kiselog pH i zato se proizvode u obliku želučano otpornih kapsula ili tableta. Nakon što prođu želudac, u lužnatom okruženju crijevnog lumena, acidorezistentne ovojnice lijeka se razgrade i prolijek se apsorbira. IPP su slabe lipofilne baze (pK_a 4-5) koje nakon crijevne apsorpcije difundiraju kroz lipidne membrane u kisele odjeljke (npr. parijetalna stanica kanalikula). Prolijek se protonira u kanalikulu i prelazi u aktivan oblik; tiofilni sulfonamidni kation, koji s H^+/K^+ -ATP-azom formira kovalentnu vezu i ireverzibilno inaktivira enzim (7, 8). U Tablici 1 prikazana je farmakokinetika IPP-a. Iako razlike u farmakokinetici između pojedinih IPP-a mogu utjecati na brzinu početka djelovanja i trajanja inhibicije lučenja kiseline kroz prvih par dana terapije, one imaju mali značaj kroz kontinuiranu dnevnu primjenu (7).

Tablica 1. Farmakokinetika IPP-a (7, 9, 10, 11, 12, 13)

Lijek	pK_a	Bioraspoloživost (%)	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	Uobičajena dnevna doza (mg)
Omeprazol	4	40-65%	0,5-1	1-3	20-40
Esomeprazol	4	>80	1,5	1,6	20-40
Lanzoprazol	4	>80	1,0-2,0	1,7	30
Pantoprazol	3,9	77	1,0-1,9	2,5-4,5	20-40
Rabeprazol	5	52	1,0-2,0	3,1	20

Bioraspoloživost im je smanjena otprilike 50% ako se primjenjuju uz obrok, tako da bi ih trebalo uzimati natašte. U stanju gladovanja, samo 10% protonskih pumpi aktivno luči kiselinu i podložno je inhibiciji. IPP treba primijeniti otprilike jedan sat prije obroka (obično doručka), tako da se vršna koncentracija u serumu podudara s maksimalnom aktivnošću lučenja protonske pumpe. Unatoč kratkom vremenu polueliminacije, lijekovi imaju dugotrajan učinak (do 24 h), zbog ireverzibilne inaktivacije protonske pumpe. Potrebno je minimalno 18 sati kako bi se sintetizirale nove molekule protonske pumpe. Obzirom da se ne inaktiviraju sve protonske pumpe prvom dozom lijeka, potrebno je tri do četiri uzastopna dana uzimanja IPP-a kako bi postigao svoj maksimalan učinak. Nakon prestanka uzimanja lijeka, potrebno je tri do četiri dana kako bi se potpuno uspostavila sekrecija kiseline (7).

IPP se metaboliziraju u jetri i imaju zanemariv bubrežni klirens. Dozu nije potrebno prilagoditi kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom i kod blage do umjerene jetrene bolesti, ali je potrebno prilagoditi dozu kod bolesnika s ozbiljnim oštećenjem jetre (7, 8).

1.1.2. FARMAKODINAMIKA IPP-A

IPP specifičnim djelovanjem na protonske pumpe parijetalnih stanica inhibiraju izlučivanje klorovodične kiseline u želucu (7, 12). Oni inhibiraju izlučivanje kiseline u stanju gladovanja (bazalna sekrecija) i izlučivanje potaknuto obrokom (stimulirana sekrecija). U standardnim dozama inhibiraju 90-98% 24-satnog lučenja kiseline. Kada se primjenjuju u ekvivalentnim dozama, pokazuju male razlike u kliničkoj učinkovitosti. Srednja vrijednost za 24-satni intragastrični pH varira od 3,3 (pantoprazol, 40 mg) do 4,0 (esomeprazol, 40 mg), a srednji broj sati tijekom kojih je pH bio viši od 4, varirao je od 10,1 (pantoprazol, 40 mg) do 14,0 (esomeprazol, 40 mg). Razlog toga je što supresija kiseline ovisi više o ireverzibilnoj inaktivaciji protonske pumpe nego o farmakokinetici različitih sredstava (7).

1.1.3. NUSPOJAVE

IPP se smatraju lijekovima koji se dobro podnose i rijetko uzrokuju nuspojave. Neke od tih nuspojava su nadutost, glavobolja, proljev, konstipacija, bol u trbuhu i mučnina, te ih je moguće otkloniti prelaskom na drugi IPP (4, 12).

Zbog široke primjene IPP-a, primijećene su nove nuspojave koje nisu bile zabilježene na početku njihove primjene, kao što su; povećan rizik od bubrežnih, jetrenih i kardiovaskularnih

bolesti, demencija, endokrini tumori u gastrointestinalnom traktu, povećan rizik od respiratornih i gastrointestinalnih infekcija, smanjena apsorpcija nutrijenata i koštani lomovi (4, 14). Podaci o tim nuspojavama dobiveni su uglavnom u opservacijskim studijama koje nemaju veliku razinu jačine dokaza, ali svakako ukazuju na važnost toga da se IPP treba uzimati samo za odobrene indikacije, u najmanjoj učinkovitoj dozi, kroz najkraći potreban period (4). Kod bolesnika koji imaju indikacije kod kojih je opravdana dugotrajna primjena IPP-a, korist njihove primjene mogla bi prevladati rizik od razvoja nuspojava. Oni bolesnici koji nemaju indikaciju koja opravdava dugotrajno korištenje IPP-a, nemaju korist koja bi prevladala rizik od razvoja nuspojava. Obzirom da se takve potencijalne nuspojave mogu razviti kroz nekoliko godina, ili čak desetljeća, potrebno je dobro razmotriti potrebu dugoročne primjene, pogotovo kod mladih bolesnika koji bi lijek uzimali kroz dugi period (15).

Primjena IPP-a povezuje se s povećanom pojavom infekcije bakterijom *Clostridium difficile*, što se povezuje s činjenicom da je kiselina u želucu dio imunosne barijere u gastrointestinalnom traktu. Smanjenjem kiselosti djelovanjem IPP-a, mijenja se crijevna flora, povećava se rizik bakterijske kolonizacije i podložnost crijevnim infekcijama (7, 14). Obzirom da je kiselina važna za otpuštanje vitamina B12 iz hrane, može doći do smanjene apsorpcije tog vitamina kod dugotrajne terapije IPP-om. Kiselina je bitna i za apsorpciju željeza, netopljivih kalcijevih soli i magnezija (7). Prijavljena je teška hipomagnezijemija u bolesnika koji su bili liječeni IPP-ovima kroz najmanje tri mjeseca, do godinu dana. Hipomagnezijemija se manifestira umorom, tetanijom, delirijem, konvulzijama i omaglicama. Kod većine bolesnika, hipomagnezijemija se poboljšala nakon nadoknade magnezija i prekida terapije IPP-om (9). Meta-analize pokazale su skroman porast rizika loma kuka kod bolesnika koji dugotrajno koriste IPP, čemu uzrok može biti smanjena apsorpcija kalcija ili inhibicija funkcije osteoklasta (7).

1.1.4. INTERAKCIJE

Smanjenje želučane kiselosti može ometati apsorpciju lijekova koji su slabe kiseline ili baze, što utječe na njihovu bioraspoloživost (npr. ketokonazol, itraconazol, digoksin i dr.) (7, 16). Svi IPP-ovi se metaboliziraju u jetri pomoću citokroma P450 (CYP2C19 i CYP3A4). Zbog kratkog vremena polueliminacije, klinički značajne interakcije su rijetke. Rabeprazol i pantoprazol imaju najmanje klinički značajnih interakcija (7).

Klinički značajne interakcije IPP-ova prikazane su u Tablici 2.

Tablica 2. Klinički značajne interakcije IPP-ova

Lijek	Interakcija	Stupanj kliničke značajnosti*
Metotreksat	Istodobna primjena IPP-a s visokim dozama metotreksata može uzrokovati blokadu eliminacije metotreksata, što uzrokuje povišenje razine metotreksata u plazmi s kliničkim znakovima i simptomima toksičnosti metotreksata (17).	Stupanj D – potrebno je razmotriti promjenu terapije (17). U uvjetima kad se primjenjuju visoke doze metotreksata, potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene IPP-a, a ako se primjenjuju zajedno, potrebno je pratiti znakove toksičnosti metotreksata (17).
Kapecitabin	Novije studije pokazuju kako IPP-ovi mogu umanjiti terapijsko djelovanje kapecitabina. Mehanizam interakcije nije jasan, a pretpostavlja se da povišenje želučanog pH, uzrokovano uporabom IPP-a, može smanjiti otapanje tablete kapecitabina ili smanjiti apsorpciju lijekovite tvari (18).	Stupanj C – potrebno je razmotriti stvarnu potrebu za primjenom inhibitora protonske pumpe. Pratiti znakove smanjene učinkovitosti kapecitabina (18)
Bisfosfonati	U Hrvatskoj su registrirani bisfosfonati alendronatna, ibandronatna, pamidronatna, risedronska i zoledronatna kiselina (19). IPP mogu smanjiti terapijski učinak bisfosfonata smanjenjem njihovih koncentracija u serumu (20).	Sve kombinacije IPP-a i bisfosfonata ulaze u interakciju stupnja C, dok risedronat sa svim IPP-ovima ulazi u interakciju stupnja D. Potrebno je pažljivo procijeniti potrebu za primjenom IPP-a, a ako je neizbježna, ograničiti ju na najkraći period u najnižoj dozi (20).
Doksiciklin	Istodobna primjena doksiciklina i IPP-a može uzrokovati smanjenu bioraspoloživost doksiciklina, do čega najvjerojatnije dolazi zbog	Stupanj C – potrebno je praćenje učinkovitosti antibiotika (21)

	promjene želučane pH vrijednosti (21).	
Mikofenolat-mofetilom	Kod istovremene primjene s IPP-om, primijećeno je smanjenje serumske koncentracije mikofenolat-mofetila zbog čega dolazi do smanjene izloženosti aktivnoj mikofenolatnoj kiselini. Pretpostavlja se da je mehanizam interakcije smanjenje apsorpcije mikofenolata i hidroliza lijeka pri višim želučanim pH vrijednostima do kojih dolazi zbog primjene IPP-a. Istovremenom primjenom IPP-a i mikofenolat-mofetila u obliku pripravka sa želučano otpornom ovojnicom, nije došlo do značajnog smanjenja koncentracije lijeka u krvi (22).	Stupanj C – potrebno je praćenje terapije i praćenje koncentracije imunosupresiva u serumu, ako je moguće (22).
Varfarin	IPP mogu povećati serumske koncentraciju varfarina. Pretpostavlja se da je mehanizam interakcije inhibicija metabolizma R-varfarina (enantiomer varfarina) preko CYP2C19 (23).	Stupanj B s pantoprazolom i rabeprazolom. Stupanj C s esomeprazolom, lansoprazolom i omeprazolom. Potrebno je pratiti terapiju, tj. znakove povećanog učinka varfarina (povećan INR i simptomi krvarenja) (23).
Cefuroksim	Interakcija IPP-a i cefuroksima odnosi se samo na oralne oblike cefuroksima i nije potvrđena kliničkom studijom. IPP smanjuje apsorpciju cefuroksima i njegovu bioraspoloživost (24).	Stupanj X – potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu IPP-a i cefuroksima (24).

Klopidogrel	IPP mogu umanjiti serumske koncentracije aktivnog metabolita klopidogrela, inhibirajući metabolizam klopidogrela u njegov aktivni metabolit (25).	Klopidogrel stupa u interakciju stupnja X s esomeprazolom i omeprazolom te je navedenu kombinaciju potrebno izbjegavati i ako je moguće zamijeniti s drugim IPP-om koji ne stupa u interakciju stupnja X. S pantoprazolom i lansoprazolom u stupa u interakciju stupnja C. Potrebno je pratiti terapiju. S rabeprazolom stupa u interakciju stupnja B, te je najbolji izbor od IPP-a za kombinaciju s klopidogrelom (25).
Azolni antimikotici	Od azolnih antimikotika u Hrvatskoj su registrirani flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, mikonazol, posakonazol, vorikonazol i izavukonazol (26). IPP mogu promijeniti serumske koncentracije itrakonazola, ketokonazola i posakonazola. To je rezultat povećanja pH u želucu, što uzrokuje smanjenje apsorpcije tih antimikotika. Navedeni antimikotici mogu uzrokovati povećanje koncentracije IPP-a u serumu. Interakcija između IPP-a i flukonazola nastaje jer je flukonazol snažan inhibitor	Stupanj D – između IPP-a i itrakonazola, ketokonazola i posakonazola. Potrebno je razmotriti promjenu terapije. IPP bi trebalo primijeniti 2 sata prije ili nakon primjene itrakonazola, te je potrebno pratiti terapiju. Interakcija ovisi o obliku primjene antimikotika (npr. značajnost interakcije je veća kod primjene oralne suspenzije posakonazola, nego kod primjene tableta s produženim oslobađanjem) (27). Stupanj C – između IPP-a i flukonazol i vorikonazol. Potrebno je praćenje terapije, tj. pratiti znakove pojačanog učinka ili toksičnosti IPP-a i antimikotika (27).

	CYP2C19 i može povećati serumske koncentracije IPP-a.	
	Vorikonazol može povećati serumske koncentracije IPP-a, a IPP-ovi mogu povećati serumske koncentracije vorikonazola (27).	
Lijekovi za liječenje HIV-a (inhibitori HIV proteaze)	Ne preporuča se istovremena primjena IPP-a i inhibitora HIV proteaze čija je apsorpcija ovisna o pH (atazanavir ili nelfinavir) zbog značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti i utjecaja na njihovu djelotvornost (9, 12).	Atazanavir i nelfinavir s IPP-ovima ulaze u D stupanj interakcije te bi istovremenu primjenu trebalo izbjegavati (28).
Inhibitori protein kinaze	Pretpostavljeni mehanizam svih interakcija je smanjenje apsorpcije inhibitora protein kinaze uslijed povišenog želučanog pH zbog djelovanja IPP-a, što uzrokuje smanjenje terapijskog učinka inhibitora protein kinaze (9,12). IPP uzrokuju smanjenje serumskih koncentracija inhibitora protein kinaze (29).	Dakomitinib, dasatinib, erlotinib, neratinib, pazopanib s IPP-ovima stupaju u interakciju X stupnja i te kombinacije je potrebno izbjegavati. Gefitinib i nilotinib stupaju u interakciju D stupnja. Potrebno je izbjegavati kombinaciju, ukoliko je moguće i pratiti klinički odgovor inhibitora protein kinaze (29).

* stupanj kliničke značajnosti prema Lexicomp (A-najniži stupanj; X-najviši stupanj) (30)

1.2. BOLESTI I FUNKCIONALNI POREMEĆAJI ŽELUCA I DUODENUMA

IPP se koriste za liječenje ulkusne bolesti želuca i dvanaesnika, primjenjuju se kao dio eradikacijske terapije infekcije bakterijom *H. pylori*, za liječenje i prevenciju refluksnog ezofagitisa (GERB-a) i za liječenje Zollinger-Ellisonovog sindroma. Koriste se i za liječenje sluzničnih lezija pri primjeni nesteroidnih antireumatika (NSAR-a) i u prevenciji njihovog nastanka kod rizičnih skupina bolesnika (1).

1.2.1. ULKUSNA BOLEST

Pojam peptički ulkus odnosi se na ozljedu sluznice u gastrointestinalnom sustavu koja nastaje djelovanjem želučane kiseline i pepsina. Peptički se ulkusi najčešće nalaze u želucu i duodenumu, ali se mogu pojaviti i u ezofagusu ili Meckelovom divertikulumu (31). Do ozljede želučane sluznice dolazi zbog neravnoteže između agresivnih i zaštitnih mehanizama sluznice gastrointestinalnog trakta (32). Sluznicu probavnog trakta štiti lučenje sluzi i bikarbonata, primjerena prokrvljenost i obnova epitelnih stanica te lučenje prostaglandina PGE2 i PGI2. Sluz se luči iz želučanih i duodenalnih površinskih epitelnih stanica. Sastoji se od vode (95%) i mješavine fosfolipida i glikoproteina (mucin). Bikarbonati se također luče iz površinskih epitelnih stanica gastroduodenalne sluznice u sluz i tamo reguliraju pH, koji u sluzi uz površinu epitelnih stanica iznosi 6-7. Prostaglandini se nalaze u želučanoj sluznici i reguliraju otpuštanje mukoznih bikarbonata i sluzi, inhibiraju sekreciju iz parijetalnih stanica te su važni u održavanju protoka krvi u sluznici i obnovi epitelnih stanica (33).

Oštećenju sluznice doprinose unutarnji čimbenici; lučenje želučane kiseline, pepsina i žuči te vanjski čimbenici; konzumiranje alkoholnih pića, pušenje, infekcija bakterijom *H. pylori* i korištenje ulcerogenih lijekova (32, 33). Želučana kiselina i pepsinogen imaju fiziološku ulogu u razgradnji proteina, apsorpciji željeza, kalcija, magnezija i vitamina B12 te djeluju kao zaštita od progutanih bakterija. Razlikujemo bazalnu i stimuliranu sekreciju kiseline. Bazalna sekrecija najveća je noću, a najniža ujutro i reguliraju je živac vagus i histaminski sustav. Stimulirana sekrecija odvija se u tri faze, ovisno o mjestu podražaja, a to su; cefalična, želučana i crijevna faza. Cefaličnu fazu stimulira živac vagus, a pokreće je okus i miris hrane. Želučana faza započinje kada hrana dođe do želuca, gdje aminokiseline direktno stimuliraju stanice G na otpuštanje gastrina, koji potiče parijetalne stanice na lučenje kiseline. Posljednja faza sekrecije kiseline započinje kada hrana doprije u crijeva, kada također započinju procesi koji inhibiraju lučenje kiseline. Somatostatin se luči iz D stanica želučane sluznice kao odgovor na klorovodičnu kiselinu i može direktno inhibirati lučenje želučane kiseline djelovanjem na parijetalne stanice ili indirektno, smanjenjem lučenja histamina iz ECL stanica i gastrina iz G stanica. Još neki neuralni i humoralni mehanizmi imaju ulogu u zaustavljanju lučenja kiseline (33). Proces lučenja kiseline odvija se pomoću enzima H^+/K^+-ATP -aze na parijetalnim stanicama u želucu, a proces je detaljnije opisan u poglavlju 1.1.

Ulkusi se definiraju kao pukotine na površini sluznice veće od pet milimetara veličine, koje se protežu do submukoze (33). Peptički je ulkus uzrok značajnog morbiditeta i mortaliteta u svijetu, a njegove posljedice mogu varirati od boli u trbuhu, gastrointestinalnog krvarenja pa

sve do perforacija u probavnom sustavu. Muški spol i starija životna dob povećavaju incidenciju peptičkog ulkusa (34). *H. pylori* i korištenje NSAR ili acetilsalicilne kiseline glavni su rizični čimbenici za razvoj želučanog i duodenalnog ulkusa, međutim oni se ne razvijaju kod svih osoba koje su zaražene *H. pylori* ili koje uzimaju NSAR, što ukazuje na to da je individualna osjetljivost ključan faktor za početak oštećenja želučane sluznice (31). Ostali uzročnici ulkusa prikazani su u Tablici 3.

Tablica 3. Uzročnici ulkusa, osim H. pylori i NSAR-a (33)

INFEKCIJA
Citomegalovirus, virus Herplex simplex, Helicobacter heilmannii
LIJEK/TOKSIN
Bisfosfonati, kemoterapija, klopidoogrel, Crack kokain, glukokortikoidi (u kombinaciji s NSAR-om), mikofenolat mofetil, kalij klorid
RAZNO
Bazofilija u mijeloproliferativnoj bolesti, duodenalna opstrukcija, infiltrirajuća bolest, ishemija, radiacijska terapija, eozinofilna infiltracija, sarkoidoza, kronova bolest, idiopatsko hipersekretorno stanje

Infekcija *H. pylori* prisutna je kod 50-70% bolesnika s duodenalnim ulkusom i kod 30-60% onih s ulkusom na želucu (33). Tipično se prenosi fekalno-oralnim putem tijekom ranog djetinjstva i traje desetljećima (35). *H. pylori* bakterija je koja kolonizira želučanu sluznicu, zbog koje se razvija gastritis, do potencijalno peptičkog ulkusa i želučanog karcinoma (33, 34). Infekcija rezultira razvojem gastritisa kod 80-100% osoba, među kojima oko 80% tijekom života nema znatnijih gastrointestinalnih tegoba. 10% inficiranih osoba razvije peptički ulkus, 1% karcinom želuca, a manje od 0,1% MALT limfom (36). Prosječna stopa zaraženosti *H. pylori* stanovništva u Hrvatskoj u dobi između 20 i 70 godina je između 60,4% i 68%. Prevalencija infekcije raste u starijim dobnim skupinama, posebno kod osoba starijih od 45 godina (32). Glavni su čimbenici koji povećavaju stupanj incidencije kolonizacije s *H. pylori* loš socioekonomski status i niži stupanj obrazovanja. Ostali su čimbenici rođenje u zemljama u razvoju, nesanitarni životni uvjeti i dr. (33).

H. pylori Gram-negativna je mikroaerofilna bakterija koja se nalazi u dubokom sloju sluzi želučane sluznice ili između sluzi i želučanog epitela. Može se vezati za želučani epitel, ali u normalnim okolnostima ne napada stanice. Njezine karakteristike omogućavaju joj

preživljavanje u agresivnom okolišu poput želuca i izbjegavanje obrambenih mehanizama domaćina. Ima oblik slova S, veličine je 0,5-3 mikrometra i ima više bičeva. Može se transformirati u kokoidni oblik u kojem se olakšava opstanak u nepovoljnim uvjetima.

Krajnji rezultat infekcije *H. pylori* (gastritis, ulkus, želučani MALT limfom, želučani karcinom) ovisi o kompleksnom odnosu između bakterijskih čimbenika i čimbenika domaćina. Važni su čimbenici patogeneze i kolonizacije *H. pylori* vanjski membranski protein (Hop proteini), ureaza i vakuolizirajući citotoksin (Vac A). Različiti sojevi proizvode različite virulentne čimbenike. Specifičan dio bakterijskog genoma kodira virulentne čimbenike Cag A i pic B. Ti čimbenici, zajedno s drugim sastavnicama bakterije, mogu uzrokovati oštećenje sluznice. Cag A protein nakon ulaska u stanicu pokreće rast stanice i proizvodnju citokina. Vac A cilja CD4 T stanice, inhibira njihovu proliferaciju i uz to može poremetiti normalnu funkciju B stanica, CD8 T stanica, makrofaga i mastocita. Ureaza, koju *H. pylori* proizvodi, iz ureje stvara amonijak, koji alkalizira okruženje bakterije i omogućava joj preživljavanje u kiselom okruženju te direktno oštećuje želučane stanice. *H. pylori* može direktno inhibirati aktivnost protonske pumpe, što dovodi do smanjenja proizvodnje kiseline. Proizvodi površinske kemotaktične čimbenike koji privlače neutrofile i monocite, što doprinosi oštećenju epitela stanice. Čimbenici domaćina koji utječu na pojavu ulkusa dužina su izloženosti bakteriji, upalni odgovor na bakteriju koji umjesto eradikacije bakterije može doprinijeti oštećenju tkiva te komenzalne bakterije prisutne kod domaćina. Postoje istraživanja koja pokazuju da postoje genetski čimbenici koji mogu biti predispozicija za stjecanje *H. pylori* (33).

Od bolesnika koji kontinuirano koriste NSAR, 15–30% razvije ulkus. Preko 80% bolesnika koji razviju ulkus uzrokovan NSAR-om nemaju prethodno simptome dispepsije koji bi upozorili na razvoj bolesti. Zbog toga je vrlo važno odrediti koji bi bolesnici mogli imati povećan rizik od razvoja nuspojava. Čak i kod uzimanja niske doze acetilsalicilne kiseline moguć je razvoj ulkusa, što govori da primjena ni jedne doze NSAR-a nije sasvim sigurna. Rizični čimbenici za razvoj ulkusa prilikom uzimanja NSAR-a starija su životna dob, pozitivna anamneza ulkusa, istovremena primjena glukokortikoida, visoka doza NSAR-a ili primjena više njih istovremeno, istovremena primjena antikoagulansa i antiagregacijskih lijekova. Mogući su rizici također istovremena infekcija s *H. pylori*, pušenje i konzumiranje alkohola. NSAR uzrokuju oštećenje želučane sluznice jer inhibiraju sintezu prostaglandina koji igraju ključnu ulogu u održavanju integriteta želučane sluznice, njezine obrane i obnove. Inhibicijom djelovanja prostaglandina dolazi do povećanja lučenja želučane kiseline, a smanjenja lučenja sluzi i bikarbonata (33).

Najčešći su simptomi peptičkog ulkusa epigastična bol povezana s dispepsijom, nadutosti, mučninom i osjećajem punoće (34). Mogući su simptomi i gubitak apetita, povraćanje, žgaravica i nepodnošenje masne hrane (32). Bolesnici s duodenalnim ulkusom uglavnom osjećaju glad i imaju noćnu abdominalnu bol, a kod bolesnika sa želučanim ulkusom bol se pojavljuje uglavnom nakon obroka, kao i mučnina, povraćanje i gubitak na težini (31). Dio bolesnika starije životne dobi nema simptom boli, već se kod njih bolest manifestira simptomima poput konfuzije, nemira, osjećaja nadutosti i sl. Izostanak boli kao simptoma može biti posljedica uzimanja NSAR-a (32). Moguće su komplikacije peptičkog ulkusa krvarenje, perforacija, penetracija i opstrukcija izlaznog dijela želuca (34).

Kako bi se ulkus dijagnosticirao, potrebno je znati bolesnikovu anamnezu; je li i koliko je dugo koristio NSAR te ima li prethodno dokumentiranu infekciju *H. pylori* (34). U slučaju bolesnika sa simptomima dispepsije mlađih od 50 godina i bez alarmantnih simptoma (mršavljenje, disfagija, znakovi gastrointestinalnog krvarenja, palpatorna rezistencija u trbuhu, sideropenična anemija) primjenjuje se strategija *testiraj i liječi*, tj. takve je bolesnike potrebno neinvazivno testirati na infekciju *H. pylori*. Kod bolesnika starijih od 50 godina, kao i kod onih s alarmantnim simptomima neovisno o dobi, potrebno je postupiti prema strategiji *endoskopiraj i liječi*, što znači da je potrebno napraviti pretragu endoskopskog pregleda jednjaka, želuca i dvanaesnika. Tijekom pregleda obvezno je uzimanje biopsijskih uzoraka želučane sluznice kako bi se provelo testiranje infekcije *H. pylori*. Kod svih pozitivnih bolesnika potrebno je provesti liječenje infekcije *H. pylori* (36). Provođenjem endoskopije s biopsijom moguće je razlikovati je li ulkus benignog ili malignog podrijetla (34).

Dijagnostički testovi infekcije *H. pylori* dijele se na neinvazivne i invazivne testove. Pod neinvazivne testove spadaju: urejni izdisajni test, test antigena *H. pylori* u stolici i serološki testovi. Invazivne su metode vezane za endoskopiju s uzimanjem uzorka želučane sluznice uz patohistološku analizu (brzi test ureaze, mikrobiološka analiza, molekularni testovi) (36). Urejnim izdisajnim testom i testom dokazivanja antigena *H. pylori* u stolici moguće je dokazati samo aktivnu infekciju *H. pylori* i u slučaju provođenja tih testova potrebno je prekinuti terapiju IPP-om dva tjedna prije pretrage. Provođenjem serološkog testa na antitijelo *H. pylori*, nije moguće razlikovati aktivnu i prethodnu infekciju *H. pylori*, ali nije potrebno prekidati terapiju IPP-om. Endoskopijom s biopsijom također je moguće precizno dijagnosticirati prisutnost *H. pylori* (35).

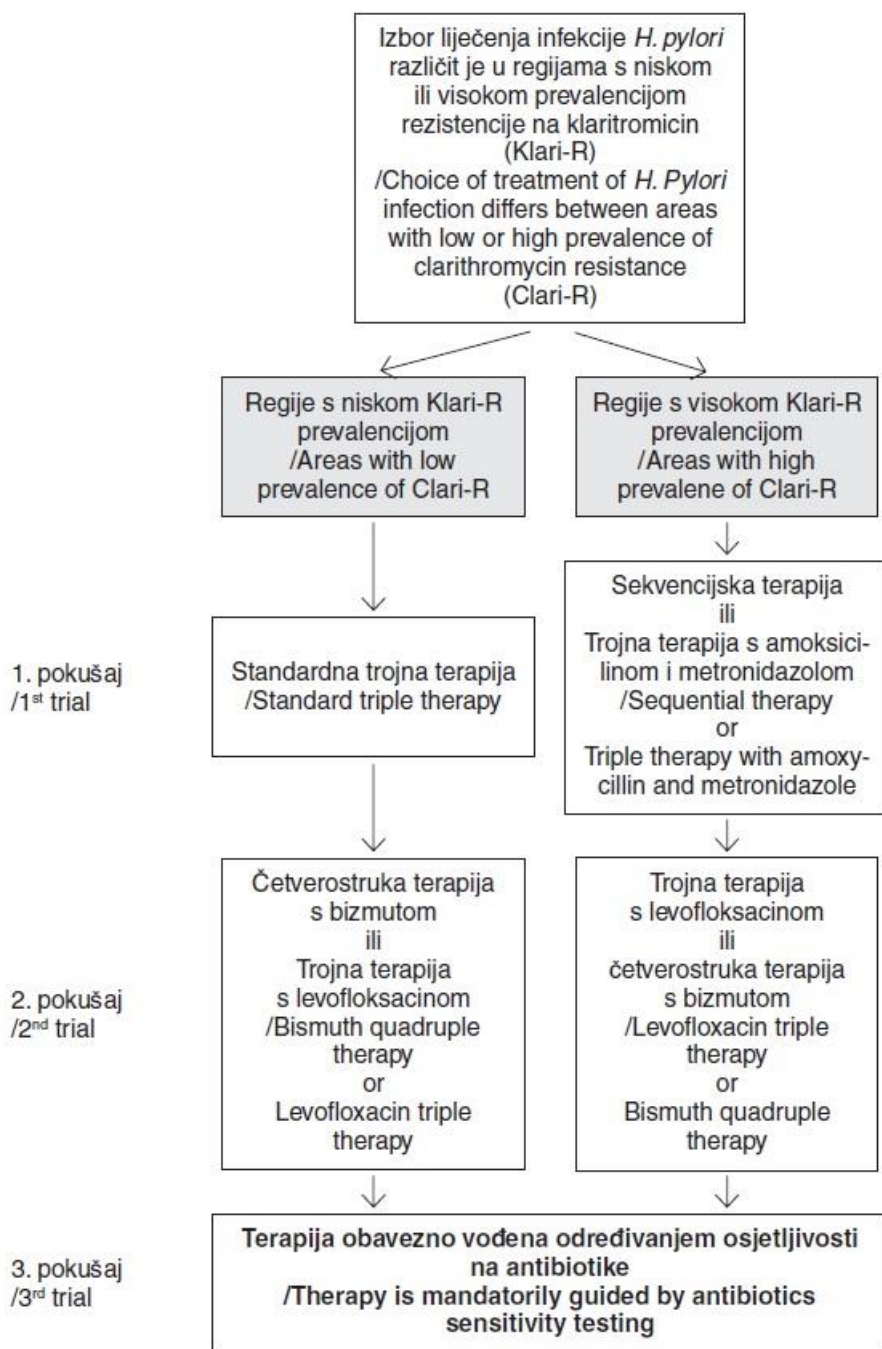
Terapijski je cilj liječenja ulkusne bolesti izlječenje ulkusa i nestanak simptoma te prevencija recidiva i komplikacija. Navedenih pravila trebalo bi se pridržavati kod liječenja ulkusa:

- liječenje ulkusne bolesti mora početi eradikacijom *H. pylori* u svih inficiranih bolesnika,
- protusekretorna terapija predstavlja osnovnu terapiju pri liječenju svih neinficiranih bolesnika te je osnovica terapije održavanja, ako je ona potrebna,
- potrebno je ukloniti sve potencijalno ulcerogene čimbenike kao što su NSAR-terapija, pušenje, veće količine alkoholnih pića, itd.,
- izbjegavanje hrane koja uzrokuje dispepsiju (37).

Bolesnici pozitivni na *H. pylori* moraju biti podvrgnuti liječenju, jer eradikacija infekcije *H. pylori* reducira broj recidiva ulkusa. Više različitih čimbenika utječe na uspješnost terapije eradikacije infekcije *H. pylori*, a to su:

- izbor antimikrobnog lijeka i ostalih lijekova u terapijskim shemama,
- otpornost (rezistencija) *H. pylori* na antimikrobni lijek
- pridržavanje uputa o uzimanju lijekova (suradljivost bolesnika), što ovisi o nuspojavama liječenja (36).

Europska radna grupa za infekciju *H. pylori* na svakom je sastanku (sastanci u Maastrichtu) donosila terapijske preporuke za liječenje. Dugo se smatralo da terapija mora biti trojna, dva antibiotika i jedan protusekrecijski lijek (jedan od IPP-a; omeprazol 2x20 mg, pantoprazol 2x40 mg ili lansoprazol 2x30 mg). Od antibiotika, Europska grupa daje prednost klaritromicinu (makrolidni antibiotik), uz koji preporučuje amoksisilin ili metronidazol/tinidazol kao drugi antibiotik u trojnoj terapiji. Hrvatska radna skupina za infekciju *H. pylori* na svojem je sastanku 1998. preporučila slične sheme liječenja, samo je umjesto klaritromicina tada predložen azitromicin (3x1000 mg) tijekom prva tri dana, obzirom da tada klaritromicin nije bio registriran u Hrvatskoj. Novije studije pokazale su pad učinkovitosti takve terapije, a glavni je razlog porast rezistencije *H. pylori* na klaritromicin i zato novije smjernice preporučaju različite terapije za područja s primarnom rezistencijom na klaritromicin nižom od 20%, od onih s višom. U novije smjernice nisu uvedeni novi lijekovi, već nove kombinacije postojećih antibiotika. Na Slici 3 prikazan je izbor liječenja infekcije *H. pylori* u regijama s niskom ili visokom prevalencijom rezistencije na klaritromicin (36).



Slika 3. Liječenje infekcije *H. pylori* u regijama s visokom i niskom prevalencijom rezistencije na klaritromicin (36)

Sekvencijska terapija sastoji se od petodnevnog uzimanja IPP-a i amoksicilina, a potom sljedećih pet dana IPP, klaritromicin i metronidazol/tinidazol. Četverostruka *konkomitantna* terapija uključuje istodobno davanje IPP-a uz tri antibiotika (amoksicilin, klaritromicin i metronidazol) tijekom sedam do deset dana. Kako bi se europska preporuka mogla primijeniti na cijelu Hrvatsku, potrebno je nadopuniti istraživanja osjetljivosti *H. pylori* na antibiotike u

svim područjima Hrvatske. Do tada se pretpostavlja da je u cijeloj Hrvatskoj primarna rezistencija *H. pylori* na klaritromicin viša od 20 %, tako da se njega bez dokaza osjetljivosti ne bi trebalo propisivati u trojnoj eradikacijskoj shemi. Hrvatska radna skupina za infekciju *H. pylori* preporučuje da prva terapija bude *sekvencijska* terapija u trajanju 10 dana ili terapija s IPP-om, amoksisicilinom i metronidazolom u trajanju 10 do 14 dana. U slučaju neuspjelog liječenja prve linije terapije, klaritromicin se i dalje ne bi trebao koristiti bez mikrobiološkog dokaza osjetljivosti. Europska grupa kao drugu liniju liječenja sugerira četverostruku terapiju s bizmutom (IPP, metronidazol, tetraciklin i bizmut supcitrata) u trajanju od 10 dana ili trojnu terapiju s levofloksacinom (IPP, levofloksacin i amoksisicilin/metronidazol) (36). U Hrvatskoj za levofloksacin nije odobrena indikacija *za terapiju infekcije H. pylori* (38). Nakon neuspjeha drugog pokušaja liječenja, daljnju terapiju potrebno je odrediti nakon određivanja osjetljivosti *H. pylori* na antibiotike u svim regijama (36).

Kod liječenja bolesnika s alergijom na penicilin, u regijama s niskom klaritromicinskom rezistencijom, prva linija terapije je IPP u kombinaciji s klaritromicinom i metronidazolom, dok je u regijama s visokom rezistencijom (kao što je Hrvatska), prva linija IPP u kombinaciji s metronidazolom i tetraciklinom ili četverostruka terapija s bizmutom. Druga linija terapije može biti trojna terapija s levofloksacinom (IPP, levofloksacin i metronidazol) (36).

U slučaju funkcijske dispepsije i nekompliciranog ulkusa na dvanaesniku, nakon završene eradikacijske terapije nije potrebno nastaviti s protusekrecijskom terapijom IPP-om, ali ju je potrebno nastaviti nakon završetka eradikacijske terapije u slučaju želučanog ulkusa i kompliciranog ulkusa na dvanaesniku. Kod bolesnika s infekcijom *H. pylori* koji imaju krvarenje iz peptičkog ulkusa, moguće je započeti liječiti infekciju *H. pylori* nakon uspostavljanja peroralne prehrane (36).

Kod bolesnika kod kojih se ne dokaže infekcija *H. pylori*, kao terapija se primjenjuju protusekretorni lijekovi, koji su prikazani u Tablici 4.

Tablica 4. Podjela protusekretornih protuulkusnih lijekova (37)

Skupina lijekova	Lijekovi
Antacidi	Kombinirani pripravci sa spojevima Al, Ca i Mg: Al-hidroksid-Mg-karbonat+Mg-hidroksid Ca-karbonat+Mg-karbonat Hidrotalcit (2)
Antagonisti H₂-receptora	Ranitidin, famotidin (2)
IPP	Omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol (2)
Ostali	Sukralfat, bizmut oksid (2, 39)

Primjenom pune doze antagonista H₂-receptora postiže se dobar učinak početne terapije, ali su IPP djelotvorniji lijekovi. Cijeljenje ulkusa brže je primjenom IPP-a nego antagonistima H₂-receptora, a ta razlika veća je kod duodenalnih ulkusa, nego kod želučanih (37). Antacidi se koriste kao pomoćna terapija u liječenju, za kratkotrajno simptomatsko ublažavanje hiperaciditeta kod bolesnika s peptičkim ulkusom, gastritisom, refluksnim ezofagitisom ili hijatalnom hernijom (40). Bizmut se koristi u liječenju ulkusa želuca i dvanaesnika te kao pomoć u eradikaciji bakterije *H. pylori* u kombinaciji s drugim lijekovima. Pod učinkom želučane kiseline, iz trikalijeva dicitratobizmutata nastaje talog koji se veže primarno na područje ulkusa i inhibira aktivnost pepsina. On također štiti sluznicu tako što stimulira sintezu i izlučivanje endogenih prostaglandina, što povećava proizvodnju bikarbonata i sluzi. Trikalijev dicitratobizmutat ima i antibakterijsku aktivnost protiv *H. pylori* (39).

1.2.2. GASTRITIS

Gastritis je histološka dijagnoza, a može ga se dijagnosticirati i prilikom endoskopije.

U akutnom gastritisu može doći do pojave erozija i krvarenja. Glavni uzročnici akutnog gastritisa su alkohol i lijekovi (NSAR i acetilsalicilna kiselina). Drugi uzročnici mogu biti drugi lijekovi poput preparata željeza, ozbiljan fiziološki stres (npr. opekline, traume središnjeg živčanog sustava), refluks žuči i virusne infekcije (npr. citomegalovirus (CMV), herpes simpleks virus, virus HIV-a). Simptomi mogu biti dispepsija, anoreksija, mučnina, povraćanje, hematemeza i melaena. Najčešće je kratkog trajanja i nema potrebe za pretragama, a u

ozbiljnijim slučajevima potrebno je napraviti endoskopiju i biopsiju kako bi se isključila dijagnoza peptičkog ulkusa ili karcinoma. Od lijekova se mogu primijeniti antacidi, IPP, prokinetici (domperidon) ili antiemetici (metoklopramid), kao kratkotrajna, simptomatska terapija.

Najčešći je uzrok kroničnog gastritisa infekcija *H. pylori*. Većina bolesnika nema simptome i ne trebaju terapiju, a bolesnici sa simptomima dispepsije mogli bi imati korist od eradikacijske terapije infekcije *H. pylori*.

Ostali uzročnici kroničnog gastritisa mogu biti autoimunog podrijetla (perniciozna anemija), infekcije (npr. CMV, tuberkuloza), sistemske bolesti (npr. sarkoidoza), i drugo (41).

1.2.3. FUNKCIONALNA DISPEPSIJA

Funkcionalna dispepsija funkcionalni je poremećaj u gornjem dijelu probavnog sustava, kojeg karakterizira kronična dispepsija, koja se javlja bez prisustva organske bolesti. Simptomi koji se također pojavljuju su rana sitnost, punoća, nadutost i mučnina (41, 42). Uzrok nije sasvim poznat, a vjerojatno obuhvaća mukozne, motilitetne i psihijatrijske poremećaje. Zahvaća uglavnom mlađe bolesnike (< 40 godina) i češća je kod žena. Karakteristično je da se javljaju jutarnji simptomi i bol ili mučnina koji se mogu pojaviti nakon buđenja. Mora se razmotriti mogućnost ulkusne bolesti ili maligne bolesti, pogotovo kod starijih bolesnika.

Sve bolesnike s dispepsijom potrebno je testirati na prisustvo infekcije *H. pylori*, a kod bolesnika s alarmantnim simptomima i starijih od 50 godina potrebno je napraviti endoskopiju (36).

U liječenju poremećaja važno je razmotriti moguće psihološke faktore koji mogu imati učinak na želučanu funkciju. Bolesnicima se preporuča uzimanje manjih porcija obroka i ograničenje unosa masti, kao i izbjegavanje faktora za koje su primijetili da im utječu na pojavu dispepsije kao što su pušenje, alkohol, kava, čokolada i dr. (41, 43). Dokazan je terapijski učinak IPP-ova, fitoterapijskih lijekova (paprena metvica, kim, matičnjak, pelin, itd.) i lijekova za eradikaciju *H. pylori* (kod bolesnika kojima je dokazana prisutnost bakterije *H. pylori*), a kod upornijih slučajeva mogu se promijeniti triciklički antidepressivi (amitriptilin) i psihoterapija (41, 42). Bolesnike kod kojih nije dokazano prisustvo *H. pylori* potrebno je liječiti s niskom dozom IPP-a ili antagonistima H_2 -receptora kroz četiri tjedana. Ukoliko se simptomi nastave nakon inicijalnog liječenja, potrebno je nastaviti terapiju s IPP-ovima ili antagonistima H_2 -receptora

u najnižoj učinkovitoj dozi ili koristiti po potrebi za kontrolu simptoma (43). Pokazalo se da antacidi imaju učinkovitost u liječenju simptoma funkcionalne dispepsije, ali ih se ne preporuča koristiti kontinuirano jer samo kratkotrajno olakšavaju simptome (41, 43). Ukoliko su izraženi mučnina, povraćanje ili nadutost, mogu se primijeniti prokinetički lijekovi, poput metoklopramina ili domperidona. Kod noćnih bolova ili žgaravice mogu se primijeniti antagonisti H₂-receptora (41).

1.2.4. GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEST (GERB)

Kod zdravih pojedinaca moguća je pojava gastroezofagealnog refluksa, ali zbog djelovanja peristaltičkih valova koji pročiste jednjak i lužnatog pH sline koja neutralizira ostatke kiseline, ne dolazi do pojave simptoma.

Bolest se razvija kod dugotrajne izloženosti jednjaka kiselini, što rezultira simptomima i u određenim slučajevima ezofagitisom. Faktori su koji mogu utjecati na razvoj GERB-a: neispravnost donjeg sfinktera jednjaka, neispravno pražnjenje jednjaka, hiatus hernia, odgođeno želučano pražnjenje, debljina, prehrana, i dr. Donji je sfinkter jednjaka u normalnim okolnostima kontrahiran i opušta se samo tijekom gutanja. Dio bolesnika s GERB-om imaju smanjeni tonus donjeg sfinktera jednjaka, zbog čega dolazi do refluksa kada naraste intra-abdominalni tlak. Kod drugih bolesnika, tonus sfinktera je normalan, ali se refluks događa kada se dogode epizode neprikladnog opuštanja sfinktera.

Glavni su simptomi žgaravica i regurgitacija, izazvani savijanjem, naprezanjem ili ležanjem. Često dolazi do salivacije koja se pojavljuje kao odgovor na kiselinu koja ulazi u ždrijelo. Dio bolesnika se budi noću zbog gušenja, do čega dolazi zbog toga što kiselina iritira grkljan. Moguć je razvoj odinofagije i disfagije, promuklosti, kroničnog kašlja i astme.

Moguće su komplikacije GERB-a ezofagitis i Barretov ezofagitis. Provođenjem endoskopije u slučaju ezofagitisa, mogu se primijetiti promjene, od blagog crvenila, do ozbiljnih krvarenja s ulceracijama. Barretov ezofagitis predmaligno je stanje u kojem se zamjenjuje normalna skvamozna sluznica donjeg dijela jednjaka stupastom sluznicom. Pojavljuje se kod 10% bolesnika kod kojih se provodi endoskopija zbog simptoma refluksa (41).

Prva linija terapije GERB-a je IPP, kroz 4-8 tjedana. Ukoliko se simptomi vrte nakon inicijalnog liječenja, može se primijeniti najniža učinkovita doza IPP-a kao terapija održavanja. Kod bolesnika koji ne reagiraju na liječenje IPP-ovima mogu se ponuditi antagonisti H₂-

receptora. Kod ozbiljnog ezofagitisa potrebno je primijeniti IPP u standardnoj dozi kroz 8 tjedana, a ukoliko takva terapija ne bude dovoljna, potrebno je primijeniti IPP u visokoj dozi. Kod bolesnika s ozbiljnim ezofagitisom preporuča se standardna doza IPP-a kao terapija održavanja, u kojem slučaju u obzir treba uzeti želju bolesnika i druge okolnosti, kao što su podnošenje IPP-a i potencijalne interakcije s drugim lijekovima te trošak terapije IPP-om (43).

1.2.5. ZOLLINGER-ELLISONOV SINDROM

Zollinger-Ellisonov sindrom poremećaj je kojeg karakteriziraju neuroendokrini tumori (gastrinomi) koji ektopično luče gastrin, zbog čega dolazi do hipersekrecije želučane kiseline. Posljedice su toga GERB, peptički ulkus i kroničan proljev (44). Zollinger-Ellisonov sindrom uzrokuje 0,1% slučajeva duodenalnog ulkusa. Gastrinomi se najčešće nalaze na duodenumu i gušterači. Nije primijećena razlika u učestalosti pojave sindroma između spolova, može se pojaviti u bilo kojoj dobi, ali se najčešće pojavljuje između 30. i 50. godine života (41).

Budući da su simptomi Zollinger-Ellisonovog sindroma nespecifični i preklapaju se s drugim gastrointestinalnim poremećajima, prosječno je vrijeme od prve pojave simptoma do dijagnoze pet godina. Hipergastrinemija je glavno obilježje Zollinger-Ellisonovog sindroma. Kako bi se dijagnosticirao, potrebno je dokazati neprikladno lučenje gastrina, povezano sa želučanim hiperaciditetom. Nakon što se posumnja na postojanje gastrinoma, potrebno je lokalizirati primarni tumor i njegove metastaze (44).

Tumori su u pola slučajeva višestruki i mogu varirati u veličini od 1 mm do 20 cm. Jedna-polovina do dvije-trećine tumora su maligni, ali je njihov razvoj spor. Tumor luči gastrin, koji stimulira lučenje kiseline do maksimalnog kapaciteta i trostruko do šesterostruko povećava količinu parijetalnih stanica. Ponekad lučenje može biti toliko da kiselina doseže do gornjeg dijela tankog crijeva. Dolazi do prestanka djelovanja lipaze koju luči gušterača, što uzrokuje taloženje žučnih kiselina te kao posljedica toga dolazi do dijareje i steatoreje (41).

Liječenje Zollinger-Ellisonovog sindroma i gastrinoma uključuje liječenje simptoma i operaciju, ukoliko je ona moguća (44). Oko 30% malih, pojedinačnih tumora može se lokalizirati i resekirati (41). Kada je moguće, preporuča se operacijsko odstranjivanje primarnog tumora i njegovih metastaza, a pokazalo se da se nakon operacije primarnog tumora smanjila pojava metastaza na jetri. Međutim, bolest se često dijagnosticira kada je prekasno za operaciju (44). Glavna terapija za kontrolu simptoma su IPP-ovi koji imaju visoku učinkovitost u

suprimiranju lučenja kiseline, a potrebno ih je primijeniti u dvostrukoj standardnoj dozi. Oni značajno smanjuju mortalitet i morbiditet koji uzrokuje ozbiljna ulkusna bolest. Nakon što se uspostavi kontrola nad peptičkim ulkusom, savjetuje se postepeno smanjenje doze do doze održavanja (41, 44). Okreotid, sintetski analog somatostatina, smanjuje sekreciju gastrina, a primjenjuje se subkutanom injekcijama (41, 45).

1.3. OSOBE STARIJE ŽIVOTNE DOBI

Dobna je granica kojom se definira starija životna dob 65 i više godina (46). Svjetsko stanovništvo stari i u svim državama svijeta dolazi do povećanja udjela starog stanovništva, a taj je trend prisutan i u Hrvatskoj (46, 47). U procesu starenja dolazi do postupnog smanjenja funkcije organa i organskih sustava. Zbog tih su promjena starije osobe sklone kroničnim bolestima i imaju velik broj lijekova u terapiji (46). Osobe starije životne dobi imaju veći rizik za razvoj nuspojava lijekova, a glavni čimbenici koji tome doprinose su prisutnost komorbiditeta, veća količina lijekova u terapiji zbog prisutnosti više kroničnih bolesti, ženski spol i određena stanja poput bubrežnog zatajenja. Promjene u farmakokinetici i farmakodinamici kod starijih osoba također imaju veliku ulogu u povećanju rizika za razvoj nuspojava (48).

Korištenje više od pet lijekova istovremeno naziva se politerapija. Posljedice politerapije su veći rizik prisutnosti interakcija između lijekova i povećanje broja neželjenih učinaka lijekova, kao što su veći broj hospitalizacija, padova i prerane smrtnosti te je ona financijsko opterećenje za bolesnika (6, 49).

1.3.1. PROMJENE U FARMAKOKINETICI

Zbog fizioloških promjena koje se pojavljuju zbog starenja dolazi do promjene u apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i eliminaciji lijekova.

Kod osoba starije životne dobi apsorpcija može biti smanjena. Uzroci toga su povišen želučani pH zbog smanjenja lučenja želučane kiseline, odgođeno pražnjenje želuca, smanjen protok krvi u crijevima i smanjena pokretljivost crijeva (48, 50). Međutim, glavne promjene u apsorpciji lijeka povezane sa starijom životnom dobi odnose se na učinak metabolizma prvog prolaska na bioraspoloživost. Nakon oralne primjene lijeka i apsorpcije, lijek portalnom venom dolazi do jetre gdje se odvija metabolizam lijeka prije nego što dođe u sistemsku cirkulaciju. Taj je

metabolizam smanjen kod starijih osoba, zbog smanjenog protoka krvi, što može dovesti do povećanja bioraspoloživosti kod određenih lijekova kojima klirens ovisi o hepatičkom krvotoku. Takve lijekove bi potencijalno trebalo primijeniti u nižim dozama. Metabolizam prvog prolaska proliješkova također može biti smanjen, što može uzrokovati smanjene koncentracije aktivnog oblika lijeka u plazmi (50). Dob može imati utjecaj i na druge puteve primjene lijekova (48, 50). Kod transdermalne primjene lijekova u osoba starije životne dobi nije primijećen učinak na transdermalnu apsorpciju u kliničkoj praksi, unatoč tome što je koža starijih osoba suha naspram kože mlađih osoba, što bi u teoriji moglo utjecati na apsorpciju hidrofilnih lijekova (48).

Distribucija lijekova može biti značajno promijenjena kod osoba starije životne dobi. Dolazi do povećanja masnih zaliha u tijelu, smanjenog udjela vode u tijelu i nemasne tjelesne mase (48, 50). Posljedica povećanog udjela masti u tijelu je povećanje volumena distribucije lipofilnih lijekova, što može uzrokovati produljenje djelovanja lijeka, zbog čega može biti potrebno smanjiti učestalost doziranja lipofilnih lijekova. Smanjeni udio vode u tijelu uzrokuje smanjenje volumena distribucije hidrofilnih lijekova, što dovodi do povećanja koncentracije lijeka u plazmi te je u tom slučaju potrebno smanjenje početne doze lijeka. Zbog smanjenja koncentracije albumina u krvi, kod lijekova koji se intenzivno vežu na proteine plazme, može biti potrebna prilagodba doze (50).

Većina lijekova metabolizira se u jetri. U jetri se odvijaju reakcije prve faze, u koje se ubrajaju enzimske reakcije oksidacije, redukcije i hidrolize pomoću enzima citokroma P450 (CYP). Reakcije druge faze uključuju reakcije glukuronidacije, acetilacije i sulfatiranja. Na metabolizam lijekova u jetri utječe hepatička cirkulacija, intrinzički klirens (aktivnost enzima koji metaboliziraju lijekove u jetri) i udio lijeka koji se ne veže na proteine plazme. U starijoj dobi smanjuje se hepatička cirkulacija i veličina jetre (48, 50). Zbog toga može doći do smanjenja klirensa određenih lijekova, zbog čega im je potrebno smanjiti dozu (50).

Starenjem bubreg gubi svoju masu i broj glomerula u njemu se smanjuje, što značajno mijenja izlučivanje lijekova putem bubrega. Međutim, teško je odvojiti utjecaj starenja od utjecaja bolesti i politerapije koji također mogu imati utjecaj na bubrežnu funkciju. Dolazi do smanjenja krvotoka u bubregu i stupnja glomerularne filtracije, što dovodi do smanjenog klirensa lijekova koji se izlučuju bubregom. Zbog toga može biti potrebno smanjiti doze ili interval doziranja lijekova koji se izlučuju bubregom (48, 50).

1.3.2. PROMJENE U FARMAKODINAMICI

Farmakodinamika je pojam koji označava biokemijski i fiziološki utjecaj lijekova na njihovom mjestu djelovanja. Ovisi o koncentraciji lijeka na receptorima te interakciji lijeka i receptora (promjena broja receptora lijeka, afinitetu prema receptoru i staničnom odgovoru). Na farmakodinamiku utječu i dob, spol, etnička pripadnost, genetika i bolesti pojedinca (48). Manje je podataka o promjeni farmakodinamike pod utjecajem starosti, naspram onih o farmakokinetici, a najviše su primijećene kod lijekova koji utječu na središnji živčani sustav i kardiovaskularni sustav. Primjerice, pokazalo se da je kod starijih osoba potrebna manja doza midazolama kako bi se postigao hipnotički učinak, naspram mlađih pojedinaca. Kod drugih benzodiazepina je također primijećena povećana osjetljivost kod starijih osoba, a isto je primijećeno i kod opioida. Primjenom blokatora kalcijevih receptora kod starijih osoba, primijećen je veći pad tlaka nego kod mlađih ispitanika (50).

1.3.3. POTENCIJALNO NEPRIKLADNI LIJEKOVI KOD OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

Propisivanje lijekova kod osoba starije životne dobi može biti kompleksno zbog prisustva komorbiditeta i većeg broja lijekova u terapiji, što pridonosi većoj učestalosti interakcija. Osobe starije životne dobi imaju veći rizik za razvoj nuspojava koje uzrokuju lijekovi i osjetljiviji su na propisivanje potencijalno neprikladnih lijekova.

S ciljem identificiranja neprikladnog propisivanja lijekova, razvijeni su kriteriji za procjenu prikladnosti lijekova. Pojmovi neprikladno propisivanje i neprikladni lijekovi odnose se na korištenje lijeka koji ima visok rizik za uzrokovanje nuspojava, dok postoji učinkovitiji ili jednako učinkovit lijek kao moguća alternativa, što uključuje i nekorištenje lijeka. Najpoznatiji takvi kriteriji su Beersovi kriteriji, objavljeni 1991. godine, koji su obnovljeni 2012. godine.

Neprikladno propisivanje lijekova može se identificirati pomoću implicitnih i eksplicitnih kriterija (51). Implicitni kriteriji uključuju procjenu prikladnosti lijeka za pojedinog bolesnika, a provodi ju kliničar koji ima opširno znanje o farmakoterapiji kod starijih osoba, pri čemu uzima u obzir indikacije, učinkovitost, doziranje, lijek-lijek i lijek-bolest interakcije. Ograničenje ovakvih metoda je to što zahtijevaju puno vremena i prisutnost kliničara, ali su orijentirane na bolesnika i uzimaju u obzir njegovo cjelokupno stanje. Primjer implicitnih kriterija je *Indeks prikladnosti lijeka* (engl. *Medication Appropriateness Index* (MAI)).

EksPLICITNI kriteriji sadrže popis lijekova ili skupina lijekova koje bi se trebalo izbjegavati kod starijih osoba zbog ograničene učinkovitosti ili povećanog rizika za razvoj nuspojava. Prednosti takvih kriterija su jednostavnost, brza primjena, objektivnost i činjenica da ne zahtijevaju kliničku stručnost. Međutim, oni ne uzimaju u obzir složenost stanja pojedinog bolesnika (51, 52). Primjer eksPLICITNIH kriterija su Beersovi kriteriji, STOPP i START kriteriji, Basger kriteriji, itd. (51).

1.4. DEPRESKRIPCIIJA

Depreskripcija je planirani i kontrolirani proces smanjivanja doze ili ukidanja lijeka iz terapije koji bi potencijalno mogao štetiti bolesniku ili mu više ne donosi korist. Cilj depreskripcije je smanjiti količinu lijekova u terapiji, uz održavanje ili poboljšanje kvalitete života (5, 52, 53).

Prisutnost indikacija za korištenje lijekova može se mijenjati vremenom, tako da lijekovi koji su bili potrebni u prošlosti, to više nisu. Depreskripcija različitih lijekova (antipsihotici, benzodiazepini i dr.) isprobana je u više okruženja, pri čemu se nije pokazalo da uzrokuje štetu, dok je u nekim situacijama poboljšala ishode (53). Prilikom provođenja depreskripcije, važno je informirati bolesnika o potencijalnim koristima depreskripcije i naglasiti da će se iz terapije ukidati lijekovi koji donose minimalnu korist ili čak uzrokuju štetu. Plan depreskripcije potrebno je razviti zajedno s bolesnikom (52, 53).

Depreskripciju bi trebalo započeti uzimanjem medikacijske povijesti bolesnika gdje bi se prikupile opće informacije o bolesniku, trenutne i prethodne dijagnoze te popis svih lijekova koje koristi, uključujući i bezreceptne lijekove i dodatke prehrani. Zatim je potrebno odrediti imaju li svi lijekovi u terapiji opravdanu indikaciju. Potrebno je procijeniti kod kojih lijekova bi bilo moguće provesti depreskripciju, npr. ako ne postoji indikacija zbog koje se lijek uzima, duplikacija terapije, pogrešno doziranje, postojanje interakcija između lijekova, lijekova i bolesti te lijekova i hrane, a u tom procesu mogu pomoći kriteriji za procjenu prikladnosti lijeka. Idući korak je određivanje omjera koristi i rizika pojedinog lijeka te cijene terapije. Potrebno je razmotriti terapijske ciljeve postavljene za pojedinog bolesnika. Uz sve prikupljene podatke, zajedno s bolesnikom razvija se plan za depreskripciju. Prvi kandidati za depreskripciju bili bi lijekovi s niskim omjerom koristi i rizika te lijekovi koji imaju najmanji rizik za razvoj simptoma ustezanja ili povratka bolesti. Nakon određivanja plana depreskripcije, potrebno je pratiti taj proces i bolesnicima dati jasne upute o postupku. Nije preporučljivo ukidati više od jednog lijeka istovremeno (52, 53).

1.4.1. IZAZOVI DEPRESKRIPCije

Pozitivni učinci depreskripcije i manji broj lijekova u terapiji donose korist bolesnicima, liječnicima i zdravstvenom sustavu. Provođenje depreskripcije otežavaju; otpor bolesnika, vremenska ograničenja, pritisak zbog usklađivanja sa smjernicama za liječenje određenih bolesti i nedostatak dokaza koji podupiru depreskripciju kao rutinsku medicinsku praksu (52, 53).

Bolesnici koji dugotrajno uzimaju lijekove brinu o mogućnosti pogoršanja svog stanja nakon prekida uzimanja lijeka, unatoč dokazima da im ti lijekovi više nisu korisni ili im štete. Prisutan je i problem opterećenja zdravstvenog sustava i ograničenosti vremena liječnika opće prakse koji nemaju dovoljno vremena da savjetuju bolesnike o politerapiji i da razvijaju plan depreskripcije u suradnji s njima. Bolesnici kod kojih je više liječnika propisalo različite lijekove mogu negodovati ukoliko bi liječnik proveo depreskripciju lijeka koji je drugi liječnik propisao. U takvim slučajevima važna je međusobna komunikacija liječnika (52).

1.4.2. DEPRESKRIPCija I STARIJA ŽIVOTNA DOB

Bolesnici starije životne dobi često imaju više kroničnih bolesti zbog kojih imaju veći broj lijekova u terapiji te je važno pažljivo odrediti koje nove lijekove uvesti u terapiju, prilagoditi doze postojećih lijekova i ukinuti lijekove koji im više ne donose korist. Unatoč velikoj koristi koju mogu imati od lijekova, stariji bolesnici imaju povećan rizik za razvijanje nuspojava, a korištenje više lijekova nego što je potrebno može povećati taj rizik (6). Broj lijekova koje osoba uzima može biti glavni indikator za predviđanje nuspojava (54).

Poticaaj za depreskripciju kod osoba starije životne dobi su povećana učestalost padova, uz delirij ili kognitivnu onesposobljenost i zdravstvene poteškoće pri kojima se ne očekuje duže preživljenje (51, 53).

Kako bi provođenje depreskripcije bilo sigurno za bolesnika važno je imati nadzor nad postupkom depreskripcije. Kod određenih lijekova prilikom depreskripcije moguća je pojava simptoma ustezanja ili vraćanja stanja zbog kojeg se lijek uzimao. Zato je dobro postupno ukidati lijekove titriranjem prema nižoj dozi.

Ponekad nije moguće odrediti da li će stanje biti prisutno nakon što se ukine lijek (u slučaju lijekova koji djeluju na olakšavanje simptoma) i te lijekove je potrebno posebno pažljivo ukidati iz terapije. Ukoliko se simptomi vrate, lijek se treba ponovo primijeniti u najnižoj djelotvornoj dozi (51).

1.4.3. DEPRESKRIPCija IPP-A

Razlog prekomjernog korištenja IPP-ova su njihova učinkovitost i dobra podnošljivost. Međutim, sve je više pitanja o sigurnosti vezanoj za njihovo dugotrajno korištenje. Njihovo prekomjerno korištenje doprinosi politerapiji, riziku za razvoj nuspojava i interakcija. Takvo prekomjerno korištenje ima i financijski utjecaj na bolesnike i zdravstveni sustav (55).

Prilikom depreskripcije IPP-a, prema svakom bolesniku potrebno je imati individualan pristup, razmotriti njegovu cjelokupnu kliničku sliku i stanje, a u odluci o provođenju depreskripcije mogu pomoći smjernice za provođenje depreskripcije (5).

Prvi korak depreskripcije IPP-a je procjena opravdanosti indikacije za koju se uzima IPP i njegove učinkovitosti. Potrebno je prikupiti sve podatke koji bi mogli utjecati na odluku o provođenju depreskripcije, kao što su postojanje krvarećeg ulkusa u anamnezi, nalazi gastroskopije, drugi lijekovi u terapiji (zbog kojih je potrebno koristiti IPP kao gastroprotekciju ili koji bi mogli stupati u interakcije s IPP-om) i učestalost simptoma u gornjem dijelu probavnog sustava (5). Smjernice za depreskripciju IPP-a odnose se na bolesnike koji su liječeni IPP-om minimalno četiri tjedna za simptome u gornjem dijelu probavnog sustava. Odnose se na indikacije GERB-a i ezofagitisa te liječenje simptoma u gornjem dijelu probavnog sustava, za koje je predviđeno kratkotrajno liječenje IPP-om. Smjernice za depreskripciju ne odnose se na bolesnike koji imaju stanja koja mogu zahtijevati dugotrajno liječenje IPP-om, kao što su Barretov ezofagitis, ozbiljan ezofagitis, Zollinger-Ellisonov sindrom ili krvareći ulkus u anamnezi (5, 55).

Idući korak uključuje procjenu omjera koristi i štete terapije IPP-om te je potrebno saznati bolesnikova očekivanja od terapije i interes za provođenjem depreskripcije. Ukoliko je odlučeno da se provodi depreskripcija, potrebno je odrediti na koji način će se provoditi. Može se provesti naglim ukidanjem lijeka iz terapije, postupnim titriranjem prema nižoj dozi dok se ne ukine iz terapije, korištenjem lijeka prema potrebi (u slučaju pojave simptoma) ili

smanjenjem doze na najmanju učinkovitu dozu. Potrebno je provesti još istraživanja kako bi se utvrdio najbolji pristup depreskripciji IPP-a.

Nakon provođenja depreskripcije nužno je pratiti stanje bolesnika (5, 55). Prati se je li došlo do ponovne pojave simptoma kao što su žgaravica, dispepsija i bol u epigastriju. U slučaju povremene pojave simptoma, preporuča se primjena nefarmakoloških mjera kao što su izbjegavanje obroka dva do tri sata prije spavanja, povišeno uzglavlje kreveta, gubitak težine kod pretilih bolesnika i izbjegavanje hrane koja izaziva simptome. Ukoliko simptome nije moguće kontrolirati primjenom nefarmakoloških mjera, preporuča se kratkotrajno korištenje antacida, antagonista H₂-receptora ili IPP-a po potrebi, kako bi se uklonili simptomi. Kod pojave upornijih simptoma, koji se pojavljuju unatoč pridržavanju nefarmakoloških mjera i povremenog korištenja lijekova za kontrolu simptoma, potrebno je razmotriti testiranje na H. pylori i vraćanje na korištenje doze IPP-a koja se koristila prije provođenja depreskripcije (5).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja je procijeniti racionalnost korištenja IPP-a kod bolesnika starije životne dobi i pomoću kriterija sastavljenih prema smjernicama *Depreskripcija inhibitora protonske pumpe* (Canadian family physician) (5), odrediti udio bolesnika kojima bi depreskripcija IPP-a donijela korist.

3. ISPITANICI I METODE

Istraživanje je provedeno kao ne-intervencijsko, opservacijsko istraživanje, a dio je većeg istraživanja koje se provodi u više europskih zemlja u sklopu *Horizon 2020 EuroAgeism* projekta.

Istraživanje je provedeno na uzorku od 391 bolesnika starije životne dobi (>65 godina), na području Zagreba, Istre i Slavonije. Podaci su prikupljeni u javnim ljekarnama, u periodu od ožujka 2019. do ožujka 2020. Uključni kriteriji su bili starija životna dob (bolesnici stariji od 65 godina), stabilno zdravstveno stanje (bolesnici koji nemaju akutno pogoršanje zdravstvenog stanja koje zahtijeva hospitalizaciju i nisu bili na odjelu hitne službe u posljednja tri dana i bolesnici kojima nije potrebna palijativna skrb). Podaci su prikupljeni pomoću standardiziranog upitnika razvijenog za potrebe ovog istraživanja. Njime su prikupljeni podaci o socio-demografskim karakteristikama, životnim navikama, nutritivnom statusu, mobilnosti i snazi, procjeni obavljanja aktivnosti svakodnevnog života, procjeni krhkosti, kognitivnom statusu, raspoloženju, zdravstvenom stanju, korištenju zdravstvene zaštite, dijagnozama, simptomima, boli, padovima, lijekovima i laboratorijskim nalazima. Svi uključeni bolesnici svojevrijedno su potpisali informirani pristanak. Istraživanje je odobrilo Povjerenstvo za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (Klasa: 643-02/19-01/02, Ur.broj: 251-62-03-19-40).

Na temelju smjernica za depreskripciju IPP-a (*Depreskripcija inhibitora protonske pumpe, Canadian family physician*) (5) sastavljeni su kriteriji prema kojima se odlučivalo o potrebi za depreskripcijom IPP-a kod bolesnika koji u terapiji imaju IPP (122 bolesnika).

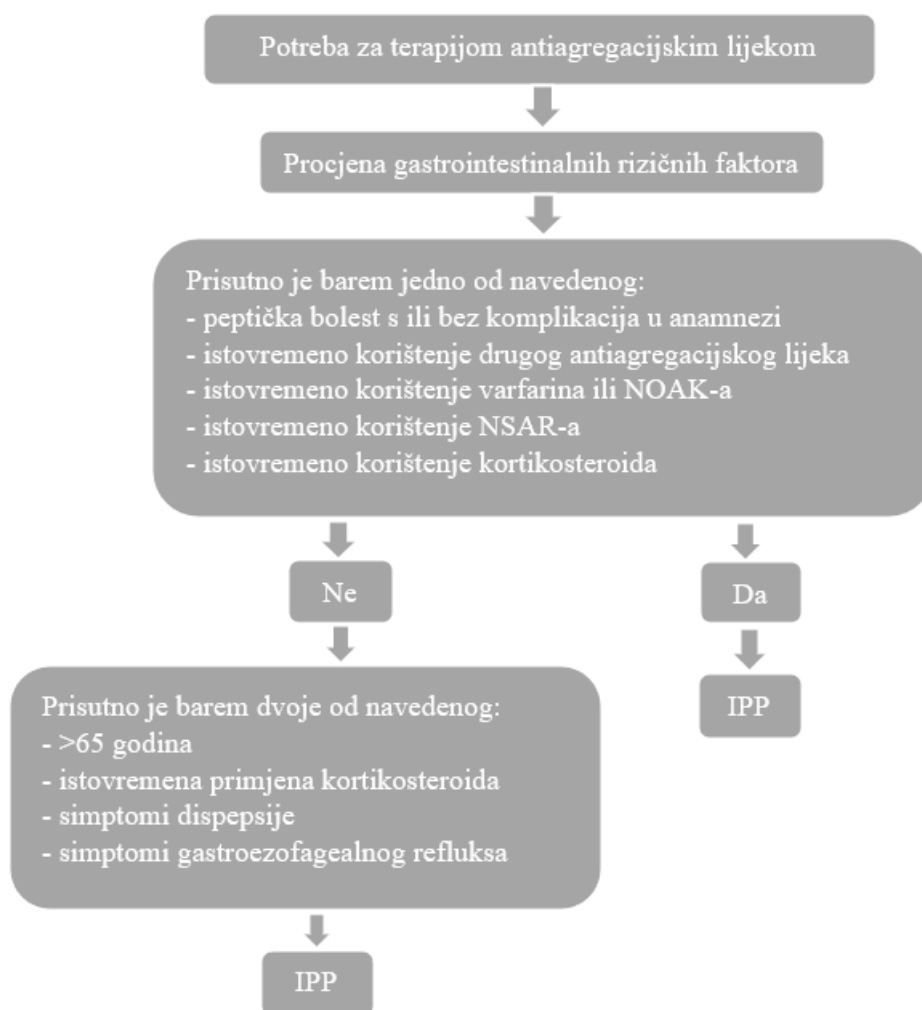
Za potrebe ovog istraživanja definirano je pet kriterija za depreskripciju:

A) ne postoji indikacija za korištenje IPP-a (5), kao što je liječenje erozivnog refluksnog ezofagitisa, simptomatsko liječenje gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB) (10), eradikcija *H. pylori* u kombinaciji s antibiotskom terapijom kod bolesnika s ulkusima izazvanima *H. pylori*, liječenje želučanog i duodenalnog ulkusa, liječenje Zollinger-Ellisonovog sindroma i druga patološka hipersekretorna stanja (12), kratkotrajno liječenje simptoma refluksa (npr. žgaravica, regurgitacija kiseline) (56), kratkotrajno liječenje gastritisa (41);

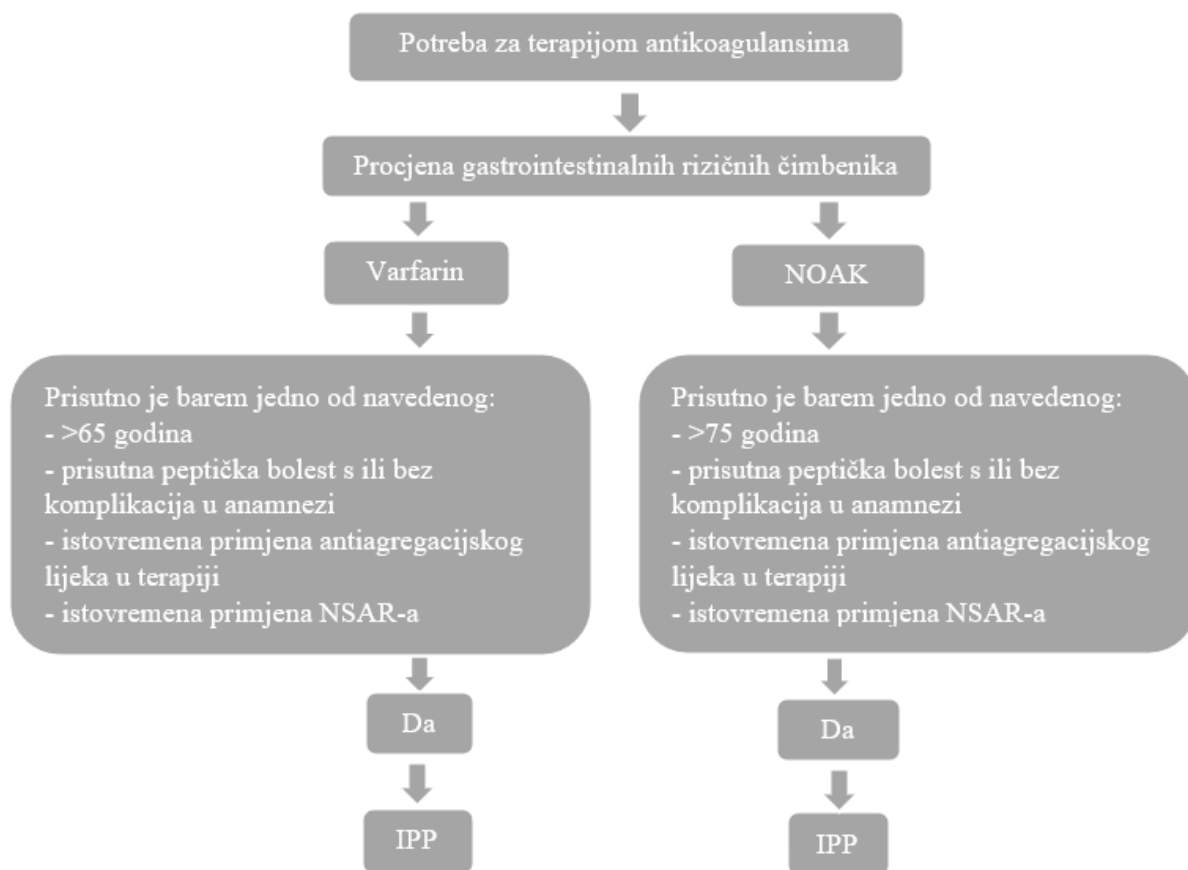
B) indikacija je prisutna u bolesnikovoj anamnezi, ali ne uključuje dugotrajno korištenje IPP-a te je trenutno trajanje terapije predugo, što je kod liječenja refluksnog ezofagitisa period duži

od 8 tjedana, simptomatskog liječenja GERB-a period duži od 4 tjedna (10, 56), liječenja ulkusa izazvanog H. Pylori kroz period duži od 12 tjedana (5), liječenja želučanog ulkusa kroz period duži od 8 tjedana, a kod duodenalnog ulkusa 4 tjedna (12) i nisu prisutne indikacije kod kojih je opravdana dugotrajna primjena IPP-a (povijest krvarenja želučanog ulkusa, NSAR u terapiji, Barretov ezofagus, ozbiljan ezofagitis) (5).

C) Navedena indikacija za IPP je gastroprotekcija, ali ne postoji jasna potreba za njom (5). U slučaju kontinuirane terapije NSAR-om, bolesnici koji imaju umjeren (1 do 2 rizična čimbenika) ili visok (bolesnici s anamnezom kompliciranog ulkusa ili prisutno 3 ili više rizičnih čimbenika) rizik od nastanka ulkusa želuca, trebali bi uzimati IPP kao gastroprotekciju, a u slučaju kontinuirane terapije COX-2 inhibitorom, gastroprotekcija je potrebna samo u slučaju visokog rizika. Rizični su čimbenici starija životna dob, visoka doza NSAR-a, anamneza nekompliciranog ulkusa, istovremena terapija s acetilsalicilnom kiselinom (uključujući nisku dozu od 100 mg), kortikosteroidima ili antikoagulansima (5, 57). Bolesnici koji u terapiji imaju antikoagulanse ili antiagregacijske lijekove, također imaju povećan rizik nastanka ulkusa i u određenim slučajevima je kod njih opravdana gastroprotekcija IPP-om (58). Kod bolesnika koji u terapiji imaju antiagregacijski lijek, potrebna je u slučaju ako bolesnik ima jedno od navedenog; u anamnezi prisutan komplicirani ili nekomplicirani peptički ulkus, istovremeno prisutan drugi antiagregacijski lijek, antikoagulans, NSAR ili kortikosteroid ili ako je prisutno barem dvoje od navedenog; starija životna dob, istovremeno u terapiji prisutan kortikosteroid, simptomi GERB-a ili dispepsije (Slika 4). Ako bolesnik ima antikoagulans u terapiji, gastroprotekcija IPP-om potrebna je u slučaju barem jednog od navedenog; starije životne dobi (kod terapije varfarinom za bolesnike starije od 65 godina, a NOAK-om starije od 75 godina), anamneze peptičkog ulkusa, s ili bez komplikacija, istovremene primjene antiagregacijskog lijeka ili NSAR-a (Slika 5) (58). Bolesnicima koji koriste kortikosteroide nije potrebna gastroprotekcija IPP-om, osim ako imaju ulkus želuca ili ako istovremeno koriste NSAR (59).



Slika 4. Primjena gastroprotekcije u slučaju korištenja antiagregacijskog lijeka (prilagođeno prema Abrignani i suradnicima (58))



Slika 5. Primjena gastroprotekcije u slučaju korištenja antikoagulanasa (prilagođeno prema Abrignani i suradnicima (58))

D) Četvrti kriterij za depreskripciju odnosi se na korištenje više doze IPP-a nego što je preporučeno za indikaciju *profilaksa gastropatije u bolesnika na kontinuiranoj terapiji s NSAR i povišenim rizikom GI komplikacija* (gastroprotekcija). Preporučene doze IPP-a za gastroprotekciju su: esomeprazol 20 mg/dan (10, 60), pantoprazol 20 mg/dan (60), omeprazol 20 mg/dan (60, 9), lansoprazol 30 mg/dan (60, 11). Ukoliko su kod ispitanika doze za navedene indikacije više, moguće je provesti depreskripciju smanjenjem doze, osim ako su istovremeno prisutne druge indikacije za korištenje IPP-a, simptomi žgaravice ili dispepsije ili ako su u terapiji prisutni drugi lijekovi koji povećavaju rizik od krvarenja u probavnom sustavu (60).

E) Peti kriterij za depreskripciju odnosi se na ispitanike kojima je jedina indikacija za korištenje IPP-a gastroprotekcija zbog korištenja NSAR-a, ali NSAR ne koriste kontinuirano, nego po potrebi. U tom slučaju moguće je provesti depreskripciju, na način da se i IPP koristi samo po potrebi uz NSAR, a ne kontinuirano.

U ovome su radu također određene interakcije IPP-a s drugim lijekovima. Interakcije su određivane pomoću Lexicomp baze (Wolters Kluwer).

Prema Lexicomp interakcije se s obzirom na stupanj kliničke značajnosti dijele u pet skupina, koje su prikazane u Tablici 5.

Tablica 5. Klasifikacija interakcija prema stupnju značajnosti prema bazi podataka LexiComp® (30)

Stupanj interakcije	Preporuka za postupanje u slučaju interakcije
A	Nema poznate interakcije
B	Nije potrebna intervencija pri liječenju
C	Potrebno je praćenje terapije
D	Razmotriti promjenu terapije
X	Izbjegavati kombinaciju

4. REZULTATI

4.1. DEMOGRAFSKI PODACI

U ispitivanju je sudjelovao ukupno 391 ispitanik, od kojih je 143 muškaraca i 248 žena. Prosječna dob ispitanika je 74,33 (SD=10,65) godine (Tablica 6).

Tablica 6. Demografski podaci

UKUPAN BROJ ISPITANIKA	391
DOB	
PROSJEČNA DOB	74,33
STANDARDNA DEVIJACIJA (SD)	10,65
RASPON (MIN – MAX)	65 - 92
SPOL	
MUŠKI	143 (37%)
ŽENE	248 (63%)

4.2. LIJEKOVI U TERAPIJI

Ispitanici su imali prosječno šest lijekova u terapiji (Tablica 7). U Tablici 8 prikazano je 20 najčešće korištenih skupina lijekova u terapiji i njihov udio u ukupnom broju lijekova u terapiji.

Tablica 7. Prosječan broj lijekova u terapiji

PROSJEČAN BROJ LIJEKOVA U TERAPIJI	5,85
SD	3,15
RASPON (MIN – MAX)	0 - 18

Tablica 8. Najčešće korištene skupine lijekova

BR.	SKUPINA LIJEKOVA	Ukupno	Udio (%)
1	Beta blokatori	179	7,9
2	ACE inhibitori	172	7,6
3	Statini	145	6,4
4	Benzodiazepini	138	6,1
5	NSAR	126	5,5
6	Lijekovi s djelovanjem na mehanizam zgrušavanja krvi (otežavanje zgrušavanja)	124	5,5
7	IPP	122	5,4
8	Oralni antidiabetici	119	5,2
9	Inhibitori kalcija	87	3,8
10	Antagonisti angiotenzina II	76	3,3
11	Diuretici	76	3,3
12	Hormoni štitnjače	70	3,1
13	Narkotički lijekovi	60	2,6
14	Lijekovi za liječenje benigne hipertrofije prostate	57	2,5
15	Hipnotici i sedativi	43	1,9
16	Blokatori alfa receptora	41	1,8
17	Antidepresivi	40	1,8
18	Lijekovi koji djeluju na povišen tlak	36	1,6
19	Vitamin D	35	1,5
20	Ostali analgetici	34	1,5

IPP koristi 122 ispitanika, a najčešće je korišten pantoprazol. U Tablici 9 je prikaz zastupljenosti pojedinih IPP među ispitanicima. Prosječan period korištenja IPP-a je 5,19 (SD=4,85) godina.

Tablica 9. Zastupljenost IPP-a

IPP	ATK šifra	Broj ispitanika koji koriste pojedini IPP	Udio ispitanika koji koriste pojedini IPP (%)
Omeprazol	A02BC01	0	0
Pantoprazol	A02BC02	97	79,5
Lanzoprazol	A02BC03	2	1,6
Rabeprazol	A02BC04	4	3,3
Esomeprazol	A02BC05	19	15,6
Ukupno	A02BC	122	

4.3. ZASTUPLJENOST INDIKACIJA ZA KORIŠTENJE IPP-A

U Tablici 10 prikazane su najčešće indikacije vezane za primjenu IPP-a. Najučestalije indikacije za korištenje IPP-a su gastritis i GERB, a kod 6 ispitanika su bili prisutni istovremeno. Zatim slijedi gastroprotekcija, a za 2 ispitanika nemamo zabilježenu indikaciju za korištenje IPP-a.

Tablica 10. Podjela indikacija za korištenje IPP-a prema učestalosti među ispitanicima

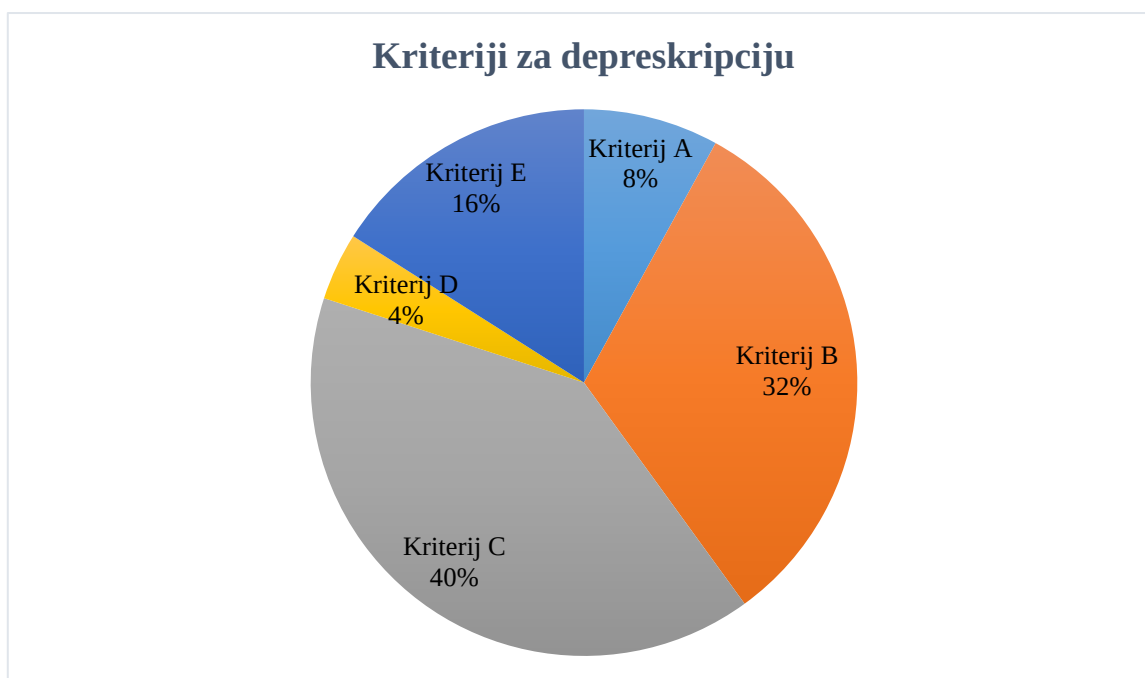
Indikacija za korištenje IPP-a	Učestalost indikacije
Gastroprotekcija	35
Gastritis	31
GERB	30
Peptički ulkus	8
Gastritis i GERB	6
Žgaravica	3
Dispepsija	2
Nepoznato	2
H. pylori	2
Barretov ezofagitis	1
Gastritis i gastroprotekcija	1
GERB i peptički ulkus	1

4.4. PROCJENA POTREBE ZA DEPRESKRIPCIJOM IPP-A

Od ukupnog broja ispitanika (391), 122 imaju IPP prisutan u terapiji. Među ispitanicima koji u terapiji imaju IPP, pomoću kriterija definiranih za procjenu depreskripcije, utvrđeno je da bi kod 25 (20,5%) ispitanika depreskripcija IPP-a mogla donijeti korist, što je detaljnije prikazano u Tablici 11. Na Slici 6 prikazana je raspodjela pojedinih kriterija kao razloga za provođenje depreskripcije.

Tablica 11. Procjena potrebe za depreskripcijom

Kriterij	Broj ispitanika koji su potencijalni kandidati za depreskripciju prema određenom kriteriju (n)	Udio ispitanika koji su potencijalni kandidati za depreskripciju prema određenom kriteriju (%)
Kriterij A – ne postoji indikacija za korištenje IPP-a	2	1,6
Kriterij B – indikacija je prisutna u bolesnikovoj anamnezi, ali ne uključuje dugotrajno korištenje IPP-a te je trenutno trajanje terapije predugo	8	6,6
Kriterij C – navedena indikacija za IPP je gastroprotekcija, ali ne postoji jasna potreba za njom	10	8,2
Kriterij D - smanjenje doze u slučaju korištenja više doze IPP-a nego što je preporučeno za gastroprotekciju zbog korištenja NSAR-a	1	0,8
Kriterij E – prekid konstantnog korištenja IPP-a i korištenje po potrebi uz NSAR	4	3,3
Ukupan broj ispitanika kod kojih bi depreskripcija mogla donijeti korist	25	20,5



Slika 6. Zastupljenost pojedinog kriterija kao razloga za provođenje depreskripcije

Najviše ispitanika su kandidati za depreskripciju prema kriteriju C; „navedena indikacija za IPP je gastroprotekcija, ali ne postoji jasna potreba za njom“. Idući najzastupljeniji kriterij za depreskripciju je kriterij B; „indikacija je prisutna u bolesnikovoj anamnezi, ali ne uključuje dugotrajno korištenje IPP-a, te je trenutno trajanje terapije predugo“.

4.5. POTENCIJALNE KLINIČKI ZNAČAJNE INTERAKCIJE

U ovom ispitivanju zabilježeno je ukupno 15 klinički značajnih interakcija IPP-a. U Tablici 12 prikazana je zastupljenost klinički značajnih interakcija IPP-a.

Tablica 12. Zastupljenost klinički značajnih interakcija IPP-a

IPP	Lijek s kojim stupa u interakciju	Broj interakcija (udio)	Stupanj kliničke značajnosti
Pantoprazol	Ibandronat	1	C
Esomeprazol	Ibandronat	1	C
Pantoprazol	Cefuroksim	1	X
Esomeprazol	Cefuroksim	1	X
Pantoprazol	Klopidogrel	4	C
Esomeprazol	Mikofenolat mofetil	2	C
Esomeprazol	Varfarin	2	C
Pantoprazol	Pazopanib	1	X
Ukupan broj klinički značajnih interakcija		13	

Prisutno je 12 interakcija C stupnja kliničke značajnosti i 3 interakcije X stupnja kliničke značajnosti. Najzastupljenija je interakcija između pantoprazola i klopidogrela.

5. RASPRAVA

5.1. DEPRESKRIPCIJA IPP-A

IPP su jedni od najčešće korištenih lijekova u Hrvatskoj i veliko su financijsko opterećenje za zdravstveni sustav. Prema Izvješću o potrošnji lijekova u 2020. godini, na listi *Potrošnja lijekova u 2020. godini po terapijskim skupinama ATK klasifikacije prema DDD/1000 stanovnika/dan*, ATK skupina A02, u koju spadaju IPP, nalazi se na sedmom mjestu. Na listi *50 najkorištenijih lijekova po DDD/1000 stanovnika/dan u 2020. godini* pantoprazol je na petom mjestu, a esomeprazol je na 22. mjestu. Pantoprazol je na 10. mjestu na listi *50 najprodavanijih lijekova prema financijskoj potrošnji izraženo u kunama u 2020. godini* (3). Karakteristike uzorka prikupljenog u ovom istraživanju poklapaju se s navedenim podacima; od najčešće korištenih skupina lijekova koje ispitanici imaju u terapiji, IPP su na sedmom mjestu, pantoprazol je najčešće korišten IPP (79,5% ispitanika), a nakon njega omeprazol (15,6% ispitanika).

Ovim istraživanjem pokazalo se da bi od 122 ispitanika koji koriste IPP, 25 (20,5%) ispitanika bili potencijalni kandidati za depreskripciju IPP-a. Najviše ispitanika bili su kandidati za depreskripciju prema kriteriju *navedena indikacija za IPP je gastroprotekcija, ali ne postoji jasna potreba za njom*. U slučaju kontinuirane primjene NSAR-a, bolesnici bi već uz jedan rizični čimbenik trebali koristiti gastroprotekciju IPP-om, što je u slučaju ovog istraživanja kod svih ispitanika starija životna dob (57). NICE smjernice za osteoartritis navode kako bi svi bolesnici koji za indikaciju osteoartritisa koriste NSAR, bez obzira na rizične čimbenike, trebali koristiti IPP kao gastroprotekciju (61). Kratkotrajno korištenje NSAR-a također donosi rizik krvarenja u probavnom sustavu, tako da je kod tih bolesnika potrebno uvesti gastroprotekciju tijekom korištenja NSAR-a, ovisno o prisutnim rizičnim čimbenicima (59). U sažecima opisa svojstava IPP-ova, gastroprotekcija je odobrena kao indikacija jedino kod bolesnika kojima je potrebna trajna terapija NSAR-om (10). Međutim, određeni stručni radovi i smjernice preporučaju primjenu IPP-a kao gastroprotekcije i tijekom dugotrajnog korištenja drugih lijekova koji imaju visok rizik razvoja krvarenja u probavnom sustavu, kao što su antikoagulansi i antiagregacijski lijekovi (58, 59). Preporuča se korištenje IPP-a kao gastroprotekcije kod bolesnika s povišenim rizikom, a kao jedan od rizičnih čimbenika se navodi starija životna dob (59). Odluka o depreskripciji kod bolesnika koji koriste antikoagulanse i antiagregacijske lijekove detaljno je obrazložena u poglavlju 3 (C kriterij za depreskripciju). IPP se često uvodi u terapiju kao gastroprotekcija bolesnicima koji koriste

kortikosteroide. Terapija kortikosteroidima ne uzrokuje oštećenje želučane sluznice, ali povećava gastrointestinalni rizik povezan s korištenjem NSAR-a, tako što usporava zacjeljivanje ulkusa kojeg NSAR može uzrokovati (59, 62). Bolesnicima koji koriste kortikosteroide nije potrebna gastroprotekcija IPP-om, osim ako imaju ulkus želuca ili ako istovremeno koriste NSAR (59).

Drugi najzastupljeniji kriterij za depreskripciju je *indikacija je prisutna u bolesnikovoj anamnezi, ali ne uključuje dugotrajno korištenje IPP-a te je trenutno trajanje terapije predugo*. To podupire i činjenica da je prosječan period korištenja IPP-a među ispitanicima pet godina, što prelazi predviđeno vrijeme liječenja za većinu indikacija koje zahtijevaju liječenje IPP-om. Trajanje terapije IPP-om za pojedine indikacije napisano je u poglavlju 3 (B kriterij za depreskripciju), a najduži predviđeni period korištenja je 12 tjedana. Duže korištenje opravdano je za gastroprotekciju (NSAR, antiagregacijski lijekovi i antikoagulansi), kod bolesnika koji imaju Barretov ezofagitis, povijest krvarenja želučanog ulkusa ili ozbiljan ezofagitis (5).

U upitniku pomoću kojeg su prikupljani podaci za istraživanje, za pojedinu je indikaciju moglo biti navedeno da ju ispitanik *nema*, da ju je *imao prije, ali trenutno nema* te da ju *ima trenutno*. U slučaju ispitanika kod kojih je za pojedine indikacije IPP-a (za koje je predviđeno kratkotrajno liječenje samo u slučaju prisutnosti simptoma) bilo navedeno da ih imaju trenutno, a IPP koriste duže od jedne godine, nije bilo moguće znati na koji način je utvrđena indikacija i je li za cijeli period od navođenja početka terapije lijek korišten neprekidno. Takve ispitanike nismo svrstali u kandidate za depreskripciju budući da nismo mogli zanemariti podatak da je indikacija trenutno prisutna. Međutim, 12 takvih ispitanika, koji uz to nisu imali prisutne simptome dispepsije ili žgaravice, potencijalni su kandidati za depreskripciju, obzirom na mogućnost da kod njih bolest više nije aktivna. Kada bi se i kod njih provela depreskripcija, ukupno bi 37 (30,3%) ispitanika bili kandidati za depreskripciju.

Najčešća indikacija za korištenje IPP-a u ovom istraživanju je gastritis i dio bolesnika kod kojih je gastritis naveden kao indikacija koriste IPP dulje od godinu dana. Istraživanja pokazuju da kod histološki potvrđenog gastritisa samo 21% slučajeva nije uzrokovano infekcijom *H. pylori* (63). Nije nam dostupna informacija je li kod svih ispitanika s gastritisom provedeno ispitivanje na prisutnost *H. pylori*, što bi svakako bilo potrebno napraviti kako bi se u slučaju onih kod kojih je prisutna, mogla provesti terapija eradikacije *H. pylori*. Također, nije dostupna informacija ima li ispitanik prisutne simptome gastritisa i kakvog su intenziteta. Obzirom na nedostatak spomenutih podataka i mogućnost potrebe za provođenjem simptomatskog liječenja, ispitanike za koje je navedeno da trenutno imaju gastritis nismo odabrali kao

kandidate za depreskripciju, ali dio njih, koji nisu imali druge rizične faktore i simptome, a dugotrajno koriste IPP, smatramo potencijalnim kandidatima za depreskripciju.

Dobiveni rezultati mogu se usporediti s prethodnim studijama o depreskripciji IPP-a. U australskom istraživanju iz 2017. godine, pregledom internacionalnih studija provedenih u razdoblju između 2000. i 2016. godine, zapažene su velike varijacije u pogledu dobivenih rezultata neprikladne upotrebe IPP-a (11%-84%), zbog različitih metoda istraživanja i definicija primjerene upotrebe (64). U presječnom istraživanju provedenom u Kanadi kod bolesnika koji primaju kućnu njegu, od ukupno 147 kandidata, 93 bolesnika (63%) bili su kandidati za depreskripciju, a najčešći razlog depreskripcije bio je korištenje IPP-a za indikaciju GERB-a više od osam tjedana, bez pokušaja depreskripcije kroz zadnjih godinu dana. Drugi najčešći razlog bio je nepostojanje indikacije za korištenje IPP-a (65). U retrospektivnoj analizi opisanoj u članku *Analiza potencijalno nepotrebnih lijekova u hospicijskoj skrbi*, provedenoj na bolesnicima koji primaju palijativnu njegu, koristeći *OncPal* smjernice za depreskripciju, dobiveni su podaci da od analiziranih sedam skupina lijekova koji se smatraju potencijalno nepotrebnim lijekovima prema smjernicama *OncPal*, najčešće su korišteni gastroprotektivi (61,9 % bolesnika) i da su kod 30,6 % bolesnika potencijalno nepotrebni u terapiji (66).

Kako bi se spriječila potreba za provođenjem depreskripcije, svakom bolesniku potrebno je pristupiti individualno i na početku terapije unaprijed postaviti cilj i plan liječenja te prilikom svakog ponovnog propisivanja razmotriti potrebu za nastavkom terapije (55).

5.2. METODA PROVOĐENJA DEPRESKRIPCije

Depreskripciju IPP-a moguće je provesti na nekoliko načina:

- naglim prekidom terapije,
- postupnim ukidanjem lijeka (titriranjem),
- prelaskom na nižu dozu IPP-a,
- prekidom korištenja IPP-a i korištenje po potrebi, ukoliko se pojave simptomi.

Međutim, nema jedinstvenih smjernica koje upućuju na to kako ju je najbolje provesti (5, 55).

U slučaju gastroprotekcije zbog korištenja NSAR-a, gdje je potrebno nastaviti koristiti IPP, ali u manjoj dozi, kao metodu depreskripcije, u smislu ovog istraživanja, odabrali bismo smanjenje doze. U ostalim slučajevima cilj je potpuno ukloniti IPP iz terapije, čemu se može pristupiti

titriranjem prema nižoj dozi ili naglim ukidanjem IPP-a iz terapije i zatim, u slučaju pojave simptoma, ponovnim uvođenjem IPP-a kroz potreban period da se simptomi razriješe, a pristup bi trebalo odabrati zajedno s bolesnikom (5, 67).

5.3. KLINIČKI ZNAČAJNE INTERAKCIJE I NJIHOV UTJECAJ NA DEPRESKRIPCIJU

U ispitivanju nisu zabilježene nuspojave uzrokovane uzimanjem IPP-a.

Ukupno je zabilježeno 13 klinički značajnih interakcija, od kojih je najčešće prisutna interakcija između pantoprazola i klopidozola, stupnja kliničke značajnosti C. Zabilježene su 3 interakcije stupnja kliničke značajnosti X, tj. interakcija kod kojih je kontraindicirana istovremena primjena IPP-a i određenog lijeka. Dvije od njih su interakcije pantoprazola iesomeprazola s cefuroksimom, a posljedica tih interakcija je smanjenje bioraspoloživosti cefuroksima prilikom njihove istovremene primjene. Bilo bi potrebno isključiti IPP iz terapije za vrijeme liječenja cefuroksimom ili koristiti drugi antibiotik, ukoliko je to moguće. U slučaju ispitanika kod kojeg je prisutna interakcija između pantoprazola i cefuroksima, odlučeno je da će se provoditi depreskripcija i iz drugih razloga, osim zbog postojanja interakcije. U slučaju interakcije cefuroksima iesomeprazola, depreskripcija je rizična, obzirom da bolesnik ima aktivan peptički ulkus, tako da bi u tom slučaju bilo bolje zamijeniti antibiotik, ukoliko je to moguće. Treća interakcija kliničke značajnosti X je između pantoprazola i pazopaniba. Istovremeno korištenje tih lijekova se ne preporuča, te bi bilo najbolje ukinuti IPP iz terapije, a ukoliko je primjena IPP-a neophodna, preporuka je uzimati pazopanib jednom dnevno navečer, bez hrane, istodobno s IPP-om (68). U ovom slučaju bolesnik koristi IPP već devet godina kao gastroprotekciju zbog uzimanja varfarina, a pazopanib tri godine. Depreskripcija bi bila moguća, obzirom da ispitanik nije razvio peptički ulkus ili druga stanja za koje se IPP koristi, ali je i rizična zbog terapije varfarinom. Druga opcija je koristiti pazopanib jednom dnevno navečer, istodobno s IPP-om.

5.4. DEPRESKRIPCIJA IPP-A U BOLESNIKA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

Bolesnici starije životne dobi često imaju veći rizik za razvoj nuspojava koje uzrokuju lijekovi, a korištenje više lijekova nego što je potrebno može povećati taj rizik (6). IPP su lijekovi koji se općenito dobro podnose i imaju malu vjerojatnost za razvoj nuspojava, ali kod bolesnika

starije životne dobi je taj rizik povećan (5). S druge strane, starija životna dob jedan je od glavnih čimbenika koji utječu na povećanje rizika od razvoja komplikacija želučanog ulkusa. Taj rizik deset puta je veći kod osoba starije životne dobi, nego kod mlađe populacije. Mnogi rizični čimbenici pojavljuju se sa starijom životnom dobi (zaraza *H. pylori*, politerapija i veći broj komorbiditeta) i teško je odrediti koliko životna dob utječe na rizik neovisno o drugim čimbenicima (62). Zato je potrebno svakom bolesniku pristupiti individualno i kod donošenja odluke uzeti u obzir stav i želju bolesnika o provođenju depreskripcije (5). Obzirom da je istraživanje osmišljeno kao ne-intervencijsko i opservacijsko, nismo imali mogućnost naknadno komunicirati s ispitanicima i provjeriti, u suglasnosti s liječnikom, njihov stav o depreskripciji. U Hrvatskoj je provedeno istraživanje koje je ispitalo stav bolesnika prema depreskripciji. Oko 84% ispitanika je tvrdilo da su zadovoljni sa svojom trenutnom terapijom, a isti postotak ispitanika bio je zainteresiran za ukidanje lijeka iz terapije, ukoliko bi se njihov liječnik s tim složio. Ispitanici starije životne dobi bili su zainteresiraniji za depreskripciju lijekova od mlađih ispitanika (69).

5.5. ULOGA LJEKARNIKA U DEPRESKRIPCiji IPP-A

Obzirom na problem preopterećenosti liječnika obiteljske medicine i njihovog ograničenog vremena za provođenje kvalitetne depreskripcije (52), potrebno je razmotriti ulogu ljekarnika u depreskripciji. Ljekarnici u javnim ljekarnama imaju sve veću ulogu u nadzoru terapije bolesnika. Njihova uloga u depreskripciji lijekova istražena je u preglednom istraživanju koje je obuhvaćalo pretraživanje literature o istraživanjima u kojima su ljekarnici u javnim ljekarnama započinjali ili vodili proces depreskripcije te koja su proučavala uspjeh tih intervencija. Proučavane studije razlikovale su se prema tipu intervencija koje su provedene u svrhu depreskripcije lijekova. U proučavanim istraživanjima, najčešći primarni ishodi bili su smanjenje broja lijekova i propisivanja lijekova te uspjeh intervencija. Najčešći sekundarni ishodi intervencija bili su učestalost prihvatanja ljekarničkih intervencija, uspjeh depreskripcije, financijske uštede i korištenje medicinskih usluga. Istraživanja nisu pokazala utjecaj tih intervencija na rizik ili učestalost padova, hospitalizacija ili utjecaj na kvalitetu života. Zaključeno je da su ljekarnici bitni sudionici procesa depreskripcije i da mogu uspješno nadzirati provođenje depreskripcije kako bi se osigurao njezin uspjeh. Potrebno je provesti analizu troškova i učinkovitosti (*cost-effectiveness analysis*) različitih pristupa depreskripciji i provesti dodatna ispitivanja kako bi se utvrdio najbolji pristup depreskripciji (70). U

istraživanju provedenom u Hrvatskoj, većina bolesnika se izjasnila (71,11%) kako bi im bilo prihvatljivo da ljekarnik bude uključen u proces depreskripcije (69).

5.6. PROBLEMI VEZANI ZA DEPRESKRIPCiju IPP-A

Jedan od glavnih problema vezanih za depreskripciju IPP-a je hipergastrinemija koja se može javiti kao posljedica njihovog dugotrajnog korištenja. Fenomen povratne hipersekrecije kiseline nastaje kao rezultat hipertrofičnog učinka gastrina na ECL stanice u želucu. Dolazi do povećane sekrecije kiseline, čak i nakon prestanka korištenja IPP-a, što može uzrokovati simptome dispepsije i često je razlog ponovnog propisivanja lijeka.

Drugi problem vezan za depreskripciju IPP-a je što smjernice predlažu moguće načine provođenja depreskripcije (ukidanje lijeka iz terapije, smanjenje doze ili korištenje po potrebi), ali nema jedinstvenih internacionalnih smjernica temeljenih na dokazima, koje potvrđuju koju metodu bi trebalo primijeniti.

U istraživanjima o depreskripciji većina bolesnika je dobro podnosila intervencije, međutim zbog kratkog trajanja tih istraživanja, ograničeni su podaci o dugotrajnim učincima depreskripcije (55).

5.7. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA

Ono što nas je ograničilo u istraživanju je to što prema upitniku kojim su prikupljeni podaci ne možemo točno razlikovati intenzitet ili stupanj određene bolesti, tj. ozbiljnost indikacije. Taj podatak bitan je u pojedinim situacijama, npr. u slučaju ezofagitisa, kako bi se mogao razlikovati slab do umjereni ili ozbiljan stupanj ezofagitisa, jer se prema smjernicama za depreskripciju te dvije kategorije bolesti različito tretiraju. U slučajevima gdje nije bilo izričito navedeno da se radi o ozbiljnom stupnju ezofagitisa, prilikom depreskripcije uzimalo se kao da je riječ o slabom do umjerenom ezofagitisu.

U nekoliko slučajeva nedostajali su određeni podaci. Najčešće su nedostajali podaci o duljini korištenja IPP-a, što je jedan od glavnih čimbenika koji utječu na odluku o provođenju depreskripcije. Iako je podatak o trajanju terapije bitan za donošenje odluke o depreskripciji, u našem slučaju drugi su čimbenici upućivali na potrebu za IPP-om te je bilo jasno da u navedenim slučajevima depreskripcija ne bi bila opravdana.

6. ZAKLJUČAK

IPP su jedni od najčešće korištenih lijekova u Hrvatskoj i veliko su financijsko opterećenje za zdravstveni sustav. Također, potencijalne nuspojave koje mogu nastati njihovom dugotrajnom primjenom mogu ugroziti sigurnost bolesnika. Potencijalna korist depreskripcije bila bi povećanje racionalizacije farmakoterapije IPP-ovima; manji broj lijekova u terapiji, što bi smanjilo opterećenje bolesnika, a uz to bi se smanjila mogućnost pojave interakcija s drugim lijekovima ili nuspojava do kojih može doći zbog dugotrajne primjene, što je pogotovo važno kod bolesnika starije životne dobi, koji imaju povećan rizik za razvoj nuspojava i koji imaju velik broj lijekova u terapiji. Depreskripcija IPP-a mogla bi donijeti i financijsku korist za zdravstveni sustav i bolesnike.

Ovim istraživanjem dobiven je podatak da bi 20,5% ispitanika starije životne dobi koji koriste IPP moglo imati korist od njihove depreskripcije. Najčešći razlog za provođenje depreskripcije je navedena *indikacija za IPP je gastroprotekcija, ali ne postoji jasna potreba za njom*, a iza njega slijedi razlog *indikacija je prisutna u bolesnikovoj anamnezi, ali ne uključuje dugotrajno korištenje IPP-a te je trenutno trajanje terapije predugo*.

Rezultati ovog istraživanja ukazali su na potrebu za racionalnijim korištenjem IPP-a u bolesnika starije životne dobi te su pokazali u kojim bi situacijama bolesnici od depreskripcije mogli imati koristi. Smjernice i kriteriji koji definiraju potrebu za depreskripcijom mogli bi biti vrijedan alat i pridonijeti racionalizaciji uporabe IPP-a.

7. LITERATURA

1. Macan B, Krznarić Ž, Pavlić-Renar I, Makar-Aušperger K, Barić I. Probavni sustav i mijena tvari. U: Francetić I, ur. Farmakoterapijski priručnik. Međ naklada; 2015, str. 82-87.
2. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Udruga poslodavaca u zdravstvu Hrvatske; 2021, str. 411.
3. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2020. godini. Dostupno na: https://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/#Tablica_5. Pristupljeno 21.12.21.
4. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. Gastroenterology 2017;153(1):35-48.
5. Farrell B, Pottie K, Thompson W i sur. Deprescribing proton pump inhibitors. Can Fam Physician 2017;63(5):354-364.
6. Liacos M, Page AT, Etherton-Beer C. Deprescribing in older people. Aust Prescr 2020;43(4):114-120.
7. McQuaid KR, Drugs Used in the Treatment of Gastrointestinal Diseases. U: Katzung BG, ur. Basic & Clinical Pharmacology. McGraw-Hill Education; 2018, str. 1087-1097.
8. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. J Neurogastroenterol Motil 2013;19(1):25-35.
9. Halmed. Sažetak opisa svojstava lijeka OrtaloX 20 mg želučanootporne kapsule. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/OrtaloX-20-mg-zelucanootporne-kapsule/13746/>. Pristupljeno 26.3.2022.
10. Halmed. Sažetak opisa svojstava lijeka Emanera 40 mg želučanootporne kapsule. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Emanera-40-mg-zelucanootporne-kapsule/13400/>. Pristupljeno 26.3.2022.
11. Halmed. Sažetak opisa svojstava lijeka Lanzul 30 mg tvrde kapsule. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Lanzul-30-mg-tvrde-kapsule/12583/>. Pristupljeno 26.3.2022.

12. Halmed. Sažetak opisa svojstava lijeka Controloc 40 mg želučanootporne tablete. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Controloc-40-mg-zelucanootporne-tablete/12282/>. Pristupljeno 26.3.2022.
13. Halmed. Sažetak opisa svojstava lijeka Ares 20 mg želučanootporne tablete. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Ares-20-mg-zelucanootporne-tablete/14011/>. Pristupljeno 26.3.2022.
14. Yibirin M, De Oliveira D, Valera R, Plitt AE, Lutgen S. Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. Cureus 2021;13(1):e15279
15. Fossmark R, Martinsen TC, Waldum HL. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors- Evidence and Plausibility. Int J Mol Sci 2019;20(20):5203.
16. Ogawa, R., Echizen, H. Drug-Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors. Clin Pharmacokinet 2010;49:509–533
17. Lexicomp. Interactions: pantoprazol, omeprazol, esomeprazol, rabeprazol, lansoprazol, metotrexat. Dostupno na: <https://online.lexi.com/lco/action/login?reauth>. Pristupljeno 28.03.2022.
18. Lexicomp. Interactions: pantoprazol, omeprazol, esomeprazol, rabeprazol, lansoprazol, kapecitabin. Dostupno na: <https://online.lexi.com/lco/action/login?reauth>. Pristupljeno: 28.03.2022.
19. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Udruga poslodavaca u zdravstvu Hrvatske; 2021, str.445.
20. Lexicomp. Interactions: pantoprazol, omeprazol, esomeprazol, rabeprazol, lansoprazol, ibandronate, risendronate, alendronate, pamidronate, zoledronate. Dostupno na: <https://online.lexi.com/lco/action/login?reauth>. Pristupljeno 28.03.2022.
21. Lexicomp. Interactions: pantoprazol, omeprazol, esomeprazol, rabeprazol, lansoprazol, doxycycline. Dostupno na: <https://online.lexi.com/lco/action/login?reauth>. Pristupljeno 28.03.2022.
22. Lexicomp. Interactions: pantoprazol, omeprazol, esomeprazol, rabeprazol, lansoprazol, mycophenolate mofetil. Dostupno na: <https://online.lexi.com/lco/action/login?reauth>. Pristupljeno 28.03.2022.

23. Lexicomp. Interactions: pantoprazol, omeprazol, esomeprazol, rabeprazol, lansoprazol, Warfarin Dostupno na: <https://online.lexi.com/lco/action/login?reauth>. Pristupljeno 28.03.2022.
24. Lexicomp. Interactions: pantoprazol, omeprazol, esomeprazol, rabeprazol, lansoprazol, cefuroxime Dostupno na: <https://online.lexi.com/lco/action/login?reauth>. Pristupljeno 28.03.2022.
25. Lexicomp. Interactions: pantoprazol, omeprazol, esomeprazol, rabeprazol, lansoprazol, clopidogrel. Dostupno na: <https://online.lexi.com/lco/action/login?reauth>. Pristupljeno 28.03.2022.
26. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Udruga poslodavaca u zdravstvu Hrvatske; 2021, str.436.
27. Lexicomp. Interactions: pantoprazol, omeprazol, esomeprazol, rabeprazol, lansoprazol, fluconazole, ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole. Dostupno na: <https://online.lexi.com/lco/action/login?reauth>. Pristupljeno 28.03.2022.
28. Lexicomp. Interactions: pantoprazol, omeprazol, esomeprazol, rabeprazol, lansoprazol, atazanavir, nelfinavir. Dostupno na: <https://online.lexi.com/lco/action/login?reauth>. Pristupljeno 28.03.2022.
29. Lexicomp. Interactions: pantoprazol, omeprazol, esomeprazol, rabeprazol, lansoprazol, dasatinib, erlotinib, neratinib, pazopanib, dacomitinib, gefitinib, nilotinib. Dostupno na: <https://online.lexi.com/lco/action/login?reauth>. Pristupljeno 28.03.2022.
30. Milić C. Potencijalne klinički značajne interakcije inhibitora protonske pumpe. Završni specijalistički. Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet; 2021, str. 20. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:372477>. Pristupljeno 25.03.2022.
31. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. Lancet 2017;390(10094):613-624.
32. Radošević Quadranti N, Diminić-Lisica I, Bašić Marković N, Popović B. Bolesnik s ulkusnom bolesti. Acta Med Croatica 2015;69(4):287-290.
33. Valle J. Peptic Ulcer Disease and Related Disorders. U: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. ur. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw Hill, 2018. Dostupno na:

<https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2129§ionid=192282176>.

Pristupljeno: 30.03.2022.

34. Kavitt RT, Lipowska AM, Anyane-Yeboa A, Gralnek IM. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease. *Am J Med* 2019;132(4):447-456.

35. Fashner J, Gitu AC. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease and H. pylori Infection. *Am Fam Physician* 2015;91(4):236-242.

36. Katičić M, Duvnjak M, Filipec Kanižaj T i sur. Hrvatski postupnik za dijagnostiku i terapiju infekcije *Helicobacterom pylori*. *Liječ Vjesn* 2014;136:1-17.

37. Katičić M. Peptička ulkusna bolest. *Medicus* 2006;15:39-52.

38. Halmed. Sažetak opisa svojstava lijeka Levalox 500 mg filmom obložene tablete. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Levalox-500-mg-filmom-oblozene-tablete/11218/>. Pristupljeno 10.04.2022.

39. Halmed. Sažetak opisa svojstava lijeka Ulcamed 120 mg filmom obložene tablete. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Ulcamed-120-mg-filmom-oblozene-tablete/12040/>. Pristupljeno 15.04.2022.

40. Halmed. Sažetak opisa svojstava lijeka Gastal tablete. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Gastal-tablete/11406/>. Pristupljeno 15.04.2022.

41. El-Omar E, McLean MH, Gastroenterology. U: Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson R. ur. *Davidson's principles and practice of medicine*. Elsevier Health Sciences; 2018, str. 763-844.

42. Madisch A, Andresen V, Enck P, Labenz J, Frieling T, Schemann M. The Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115(13):222-232.

43. NICE guidelines. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg184>. Pristupljeno 17.04.2022.

44. Rossi RE, Elvevi A, Citterio D i sur. Gastrinoma and Zollinger Ellison syndrome: A roadmap for the management between new and old therapies. *World J Gastroenterol* 2021;27(35):5890-5907.

45. Halmed. Sažetak opisa svojstava lijeka Sandostatin 0,5 ml otopina za injekciju/infuziju. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Sandostatin-05-mg-ml-otopina-za-injekciju-infuziju/15488/>. Pristupljeno 16.04.2022.
46. Popek I, Rodin U. Samoprocjena funkcionalne sposobnosti osoba starije životne dobi. Acta Med Croatica 2018;72:125-132.
47. UN.org. Global issues: Ageing. Dostupno na: <https://www.un.org/en/global-issues/ageing>. Pristupljeno 16.04.2022.
48. Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. Curr Med Chem 2010;17(6):571-84.
49. Duraković Z, Vitezić D. Pharmacodynamics and pharmacokinetics in the elderly. Period biol 2013;115(4):517-520.
50. Sera L, Uritsky T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in older adults and implications for palliative care. Prog Palliat Care 2016;24(5):255-261.
51. Elliot RA, Stehlik P. Identifying Inappropriate Prescribing for Older People. J Pharm Pract Res 2013;43(4):312-319.
52. Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D. Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. Am Fam Physician 2019;100(1):32-38.
53. Phn Tasmania. Deprescribing fact sheet. Dostupno na: <https://www.primaryhealthtas.com.au/resources/deprescribing-resources/>. Pristupljeno 19.04.2022.
54. Bloomfield HE, Greer N, Linsky AM i sur. Deprescribing for Community-Dwelling Older Adults: a Systematic Review and Meta-analysis. J Gen Intern Med 2020;35(11):3323-3332.
55. Helgadottir H, Bjornsson ES. Problems Associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors. Int J Mol Sci 2019;20(21):5469.
56. Halmed. Sažetak opisa svojstava lijeka Controloc Control. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Controloc-Control/9530/>. Pristupljeno 30.12.21.

57. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728-38.
58. Abrignani MG, Gatta L, Gabrielli D i sur. Gastroprotection in patients on antiplatelet and/or anticoagulant therapy: a position paper of National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *Eur J Intern Med* 2021;85:1-13.
59. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C; SIF-AIGO-FIMMG Group; Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med* 2016;14(1):179.
60. Lee HL, Chua SS, Mahadeva S. Utilization of gastroprotective strategies for nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal events in a major teaching hospital. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:1649-1657.
61. NICE guidelines. Osteoarthritis: care and management. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177>. Pristupljeno 30.03.2022.
62. Kanno T, Moayyedi P. Who Needs Gastroprotection in 2020? *Curr Treat Options Gastroenterol* 2020;11:1-17.
63. Nordenstedt H, Graham DY, Kramer JR i sur. *Helicobacter pylori*-negative gastritis: prevalence and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2013;108(1):65-71.
64. Naunton M, Peterson GM, Deeks LS, Young H, Kosari S. We have had a gutful: The need for deprescribing proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther* 2018;43(1):65-72.
65. Doell A, Walus A, To J, Bell A. Quantifying Candidacy for Deprescribing of Proton Pump Inhibitors among Long-Term Care Residents. *Can J Hosp Pharm* 2018;71(5):302-307.
66. Golčić M, Dobrila-Dintinjana R, Golčić G, Gović-Golčić L, Vlahović-Palčevski V. Analiza potencijalno nepotrebnih lijekova u hospicijskoj skrbi koristeći OncPal smjernice za depreskripciju. *Med fluminensis* 2021;57(2):177-182.

67. Calvo LLJ, García Cámara P, Llorente Barrio M i sur. Successful deprescribing of proton pump inhibitors with a patient-centered process: the DESPIBP Project. *Eur J Clin Pharmacol* 2021;77(12):1927-1933.
68. HALMED. Sažetak opisa svojstava lijeka Votrient. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Votrient/10072/>. Pristupljeno 31.3.2022.
69. Bužančić I, Dragović P, Pejaković TI, Markulin L, Ortner Hadžiabdić M. Exploring Patients' Attitudes Toward Deprescribing and Their Perception of Pharmacist Involvement in a European Country: A Cross-Sectional Study. *Patient Prefer Adherence* 2021;15:2197-2208.
70. Bužančić I, Kummer I, Držaić M, Ortner Hadžiabdić M. Community-based pharmacists' role in deprescribing: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2022;88(2):452-463.

8. ŽIVOTOPIS