

Potencijalne klinički značajne interakcije inhibitora protonske pumpe

Milić, Celija

Professional thesis / Završni specijalistički

2021

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:163:372477>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-24**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Celija Milić

POTENCIJALNE KLINIČKI ZNAČAJNE INTERAKCIJE
INHIBITORA PROTONSKE PUMPE

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

Poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmacija

Mentor rada: izv.prof.dr.sc. Vesna Bačić Vrca

Specijalistički rad obranjen je dana 13. svibnja 2021. na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc.dr.sc. Maja Ortner Hadžiabdić
2. prof.dr.sc. Vesna Bačić Vrca
3. nasl. izv. prof. dr. sc. Srećko Marušić

Rad ima 68 listova.

Ovaj rad izrađen je na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagreb u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija „Klinička farmacija“ pod stručnim vodstvom prof.dr.sc. Vesne Bačić Vrca.

Zahvaljujem mentorici, prof.dr.sc. Vesni Bačić Vrca na stručnom vodstvu, vrijednim savjetima i pomoći tijekom izrade ovog specijalističkog rada.

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Istražiti učestalost i vrstu potencijalnih interakcija inhibitora protonске pumpe s drugim istodobno korištenim lijekovima, na uzorku pacijenata iz četiri najveća grada u Republici Hrvatskoj – Zagreba, Splita, Rijeke i Osijeka te istražiti moguće razlike među njima.

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključeno 718 pacijenata iz javne ljekarne, koji su uz inhibitor protonске pumpe u terapiji također imali najmanje još jedan propisan receptni lijek. Podatci o terapijama prikupljeni su pomoću zapisa o podizanju terapije dostupnog u elektroničkim bazama uključenih ljekarni. Interakcije su identificirane pomoću baze podataka Lexicomp®, Lexi-Interact™ online.

Rezultati: Prosječna dob ispitanika u gradu Zagrebu iznosi 67,36 (SD=14,35), u Splitu 65,11 (SD=14,97), u Rijeci 65,50 (SD=14,49) te u Osijeku 65,23 (SD=12,86) godine. U svim je gradovima uključeno više žena nego muškaraca, a prosječan broj istodobno korištenih lijekova jest 5 (SD=2,4). Najčešće korišteni lijekovi uz inhibitore protonске pumpe bili su lijekovi s djelovanjem na kardiovaskularni sustav, anksiolitici te NSAID. Incidencija pojavnosti klinički značajnih interakcija inhibitora protonске pumpe na ukupnom uzorku iznosila je 8,2%. Nisu uočene statistički značajne razlike između pojedinih regija Republike Hrvatske. Također, najčešće propisivan inhibitor protonске pumpe kako u ukupnom uzorku, tako i u svakom pojedinom gradu, bio je pantoprazol. U svim promatranim regijama, najviše uočenih interakcija bilo je stupnja kliničke značajnosti C, a lijekovi s kojima je zabilježen najveći broj interakcija jesu klopidogrel, nadomjesni pripravci željeza te bisfosfonati.

Zaključak: Incidencija pojavnosti klinički značajnih interakcija inhibitora protonске pumpe na ukupnom uzorku iznosila je 8,2%. Nisu uočene statistički značajne razlike između pojedinih regija Republike Hrvatske. Inhibitori protonске pumpe imaju tendenciju za ulazak u klinički značajne interakcije pri čemu najčešće dolazi do smanjene koncentracije i smanjenog terapijskog učinka istodobno primijenjenog lijeka. Kako bismo pacijentima osigurali sigurnu i učinkovitu farmakoterapiju, potrebno je pravovremeno uočiti potencijalnu prisutnost istih.

SUMMARY

Objectives: The aim of this research was to investigate the frequency and types of clinically significant interactions of proton pump inhibitors in patients who were prescribed a proton pump inhibitor with other concomitantly used drugs on a sample of patients from four largest cities in Croatia – Zagreb, Split, Rijeka and Osijek.

Patients and methods: The study included 718 patients from a public pharmacy, who in addition to a proton pump inhibitor in therapy also had at least one other prescribed drug. Patient therapies were reviewed using an electronic pharmacotherapy database of the pharmacies involved. Interactions were identified using the Lexicomp® database, Lexi-Interact™ online.

Results: The average age of respondents in the city of Zagreb was 67.36, in Split 65.11, in Rijeka 65.50 and in Osijek 65.23. In all cities involved, more women than men were included. The average number of concomitant drugs was 5. The most used drugs in addition to proton pump inhibitors were drugs with effects on the cardiovascular system, anxiolytics and NSAIDs. The incidence of clinically significant proton pump inhibitor interactions in the total sample was 8.2%. No statistically significant differences were observed between individual regions of Croatia. Also, the most prescribed proton pump inhibitor both in the total sample and in each individual city was pantoprazole. In all observed regions, the most observed interactions were of grade C clinical significance, and the drugs with the highest number of interactions were clopidogrel, iron replacement preparations and bisphosphonates.

Conclusion: The incidence of clinically significant proton pump inhibitor interactions in the total sample was 8.2%. No statistically significant differences were observed between individual regions of Croatia. Proton pump inhibitors tend to enter into clinically significant interactions and the most common results of interactions are reduced concentration and reduced therapeutic effect of the co-administered drug. In order to provide patients with safe and effective pharmacotherapy, it is necessary to detect their potential presence in a timely manner.

SADRŽAJ:

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. PEPTIČKI ULKUS	2
1.1.1. Epidemiologija i patogeneza.....	3
1.1.2. Klinička slika	6
1.1.3. Dijagnostika	6
1.1.4. Lijekovi u liječenju peptičkog ulkusa	8
1.1.5. Preporuke za liječenje	9
1.2. ZOLLINGER-ELLISONOV SINDROM	12
1.3. GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEST	13
1.4. INTERAKCIJE LIJEKOVA	15
1.4.1. Farmakokinetičke interakcije	15
1.4.2. Farmakodinamičke interakcije	18
1.4.3. Učestalost interakcija	19
1.5. INHIBITORI PROTONSKE PUMPE	21
1.5.1. Farmakokinetičke osobitosti	21
1.5.2. Farmakodinamičke osobitosti	24
1.5.3. Nuspojave.....	25
1.6. INTERAKCIJE INHIBITORA PROTONSKE PUMPE	27
1.6.1. Interakcija inhibitora protonske pumpe s metotreksatom	27
1.6.2. Interakcija inhibitora protonske pumpe s mesalazinom	29
1.6.3. Interakcija inhibitora protonske pumpe s kapecitabinom	29
1.6.4. Interakcija inhibitora protonske pumpe s bisfosfonatima	30
1.6.5. Interakcija inhibitora protonske pumpe s doksiciklinom	31
1.6.6. Interakcija inhibitora protonske pumpe s mikofenolat-mofetilom	32
1.6.7. Interakcija inhibitora protonske pumpe s varfarinom.....	33
1.6.8. Interakcija inhibitora protonske pumpe s cefuroksimom	34
1.6.9. Interakcija inhibitora protonske pumpe s preparatima željeza.....	34
1.6.10. Interakcija inhibitora protonske pumpe s azolnim antimikoticima	35
1.6.11. Interakcija inhibitora protonske pumpe s lijekovima za liječenje HIV-a.....	37
1.6.12. Interakcija inhibitora protonske pumpe s inhibitorima protein kinaze	38
1.6.13. Interakcija inhibitora protonske pumpe s klopidogrelom.....	39
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	41
3. ISPITANICI I METODE	42
4. REZULTATI.....	43

4.1. DEMOGRAFSKI PODATCI.....	43
4.2. KLINIČKI ZNAČAJNE INTERAKCIJE INHIBITORA PROTONSKE PUMPE.....	44
4.3. KLINIČKI ZNAČAJNE INTERAKCIJE POJEDINIH INHIBITORA PROTONSKE PUMPE.....	45
4.4. NAJČEŠĆI LIJEKOVI KOJI STUPAJU U KLINIČKI ZNAČAJNE INTERAKCIJE S INHIBITORIMA PROTONSKE PUMPE.....	47
4.5. NAJČEŠĆI ISTODOBNO KORIŠTENI LIJEKOVI UZ INHIBITORE PROTONSKE PUMPE.....	50
4.6. UČESTALOST KLINIČKI ZNAČAJNIH INTERAKCIJA INHIBITORA PROTONSKE PUMPE U ODNOSU NA SPOL I BROJ ISTODOBNO KORIŠTENIH LIJEKOVA	53
5. RASPRAVA	57
6. ZAKLJUČAK	60
7. LITERATURA.....	61

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Inhibitori protonске pumpe (IPP) predstavljaju skupinu lijekova čija je domena djelovanja inhibicija lučenja želučane kiseline. Na tržištu su se prvi put pojavili 1988. godine te u potpunosti promijenili način liječenja stanja povezanih s pojačanim lučenjem želučane kiseline čime su u gastroenterologiji izazvali svojevrsnu revoluciju. Prvi predstavnik IPP-ova koji se pojavio u kliničkoj praksi bio je omeprazol, a na današnjem tržištu prisutno ih je još nekoliko – esomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol te rabeprazol (1, 2). Primjenom lijekova iz skupine inhibitora protonске pumpe u liječnju peptičkog ulkusa, gastroezofagealno refluksne bolesti (GERB), infekcije bakterijom *Helicobacter pylori*, kao i nekih drugih oboljenja (npr. Zollinger-Elisonova sindroma) postižu se zadovoljavajući rezultati koji uključuju brzu eliminaciju simptoma bolesti, ubrzano cijeljenje lezija, preciznost djelovanja lijekova, sprječavanje nastanka komplikacija i recidiva kao i inhibiciju metaboličkih funkcija bakterije *H. pylori* (2, 3). Zbog svoje efikasnosti i sigurnosti, inhibitori protonске pumpe predstavljaju jednu od najpropisivanijih skupina lijekova u svijetu (4).

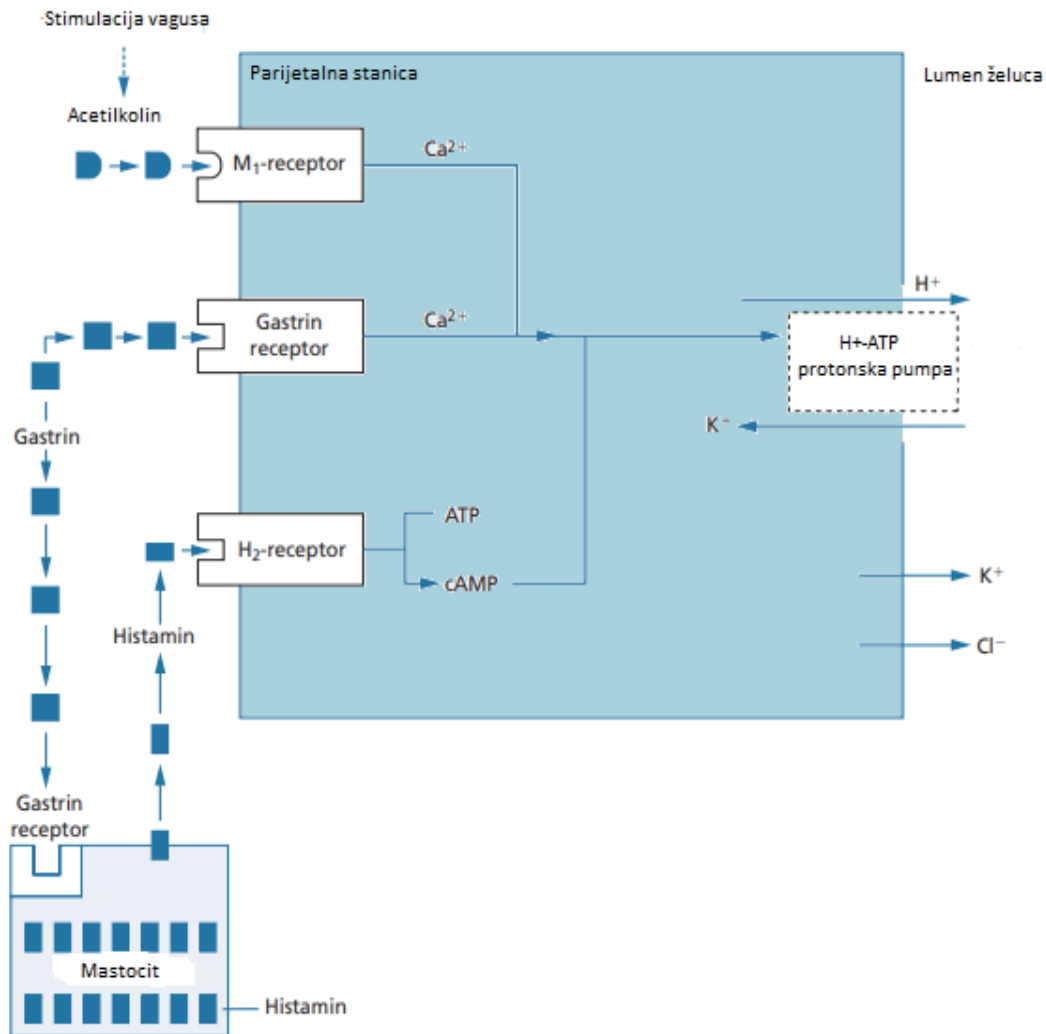
Prema podacima Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) o potrošnji lijekova tijekom 2019. godine, lijekovi za liječenje poremećaja kiselosti nalaze se pri samom vrhu, tj. na osmom mjestu (64,99 DDD/1000/dan). Dva lijeka iz ove skupine iste su se godine našla i na listi 50 najkorištenijih lijekova – radi se o pantoprazolu koji zauzima peto, te esomeprazolu koji se nalazi na dvadeset i šestom mjestu ljestvice (5). Pregledom potrošnje lijekova u razdoblju od 2013. – 2017. godine, vidljiv je stalan trend povećanja potrošnje lijekova iz skupine inhibitora protonске pumpe pri čemu se potrošnja pantoprazola u navedenom razdoblju povećala za 65% (DDD/TSD) (6).

S obzirom na to da sve veći broj pacijenata koristi lijekove iz skupine inhibitora protonске pumpe kao dio kronične terapije te činjenicu da povećanje broja lijekova u terapiji dovodi do povećane vjerojatnosti pojave interakcija među korištenim lijekovima, predviđanje i prevencija njihova nastanka od iznimne su važnosti za sigurnu i racionalnu farmakoterapiju.

1.1. PEPTIČKI ULKUS

Ulkusna bolest predstavlja poremećaj gastrointestinalnog trakta karakteriziran oštećenjem sluznice uslijed kaustičnog djelovanja kiseline i pepsina iz želučanog soka. Ulkus (hrvatski: čir, vrijed) nastaje kao posljedica neravnoteže između zaštitnih i agresivnih mehanizama sluznice gastrointestinalnog trakta. Osim pepsina i želučane kiseline, oštećenju sluznice također pridonose: lučenje žuči, pušenje, pretjerana konzumacija alkoholnih pića, stres, infekcija bakterijom *H. pylori* te uzimanje ulcerogenih lijekova – nesteroidnih antireumatika (NSAID). Nasuprot tome, ulogu u zaštiti gastrointestinalne sluznice imaju lučenje sluzi i bikarbonata, primjerena prokrvljenost i obnova epitelnih stanica, kao i lučenje nekih prostaglandina – PGE₂ i PGI₁ (7, 8). Za lučenje klorovodične kiseline odgovorne su parijetalne stanice želuca, a sam mehanizam regulacije lučenja kiseline prikazan je na Slici 1. Sekreciju kiseline stimuliraju gastrin, acetilkolin i histamin, dok neki endogeni medijatori imaju ulogu u supresiji njenog lučenja. Važan gastroprotektivni medijator jest prostaglandin E₂ koji uzrokuje inhibiciju lučenja kiseline, potiče sekreciju protektivnog mukusa te dovodi do vazodilatacije submukoznih krvnih žila. Mukoza želuca i duodenuma zaštićena je od djelovanja kiseline i pepsina mukoznim slojem u koji se luče bikarbonati. Medijatori poput salicilata, alkohola i žuči narušavaju protektivnu funkciju mukoznog sloja. Kiselina difundira iz lumena u stijenku želuca na mjesta na kojima je oštećen zaštitni sloj sluzi, a prisutnost jake kiseline u submukozi dovodi do daljnjih oštećenja. Prisutnost vodikovih iona u intersticiju inicira ili pogoršava peptičku ulceraciju. Vodikovi ioni iz submukoze uklanjaju se difuzijom u krvne žile nakon čega odlaze u cirkulaciju. Lokalna vazodilatacija žila u stijenkama želuca stoga predstavlja važan dio zaštitnog mehanizma protiv oštećenja kiselinom i pepsinom (9).

Najčešća sjelna ulkusne bolesti u probavnom traktu jesu želudac i/ili dvanaesnik, iako ulkus može nastati u bilo kojem dijelu sluznice probavnog sustava ukoliko je epitel bio pod štetnim kaustičnim djelovanjem kiseline i pepsina u dovoljnoj koncentraciji te u dovoljno dugom vremenskom periodu (10). Prirodni tijek bolesti kreće se od potpunog zacjeljenja ulkusa i bez liječenja pa sve do razvoja komplikacija sa značajnim mordibitetom i mortalitetom kao što su krvarenje i perforacija (11).



Slika 1. Mehanizam regulacije lučenja klorovodične kiseline (9).

1.1.1. Epidemiologija i patogeneza

Peptična ulkusna bolest jedna je od najčešćih gastrointestinalnih bolesti. U općoj populaciji prevalencija iznosi 5-10 %, dok u populaciji inficiranoj s bakterijom *H. pylori* iznosi čak 10-20 % (12). *H. pylori* uzrokuje oko 85% vrijedova dvanaesnika te 80-85% želučanih vrijedova (9). Iz navedenih podataka jasno je da je infekcija želuca *H. pylori* ujedno i najvažniji epidemiološki čimbenik koji uzrokuje ulkusnu bolest. Prosječna stopa zaraženosti *H. pylori* stanovništva u Hrvatskoj u dobi između 20 i 70 godina iznosi 60,4 - 68%. Prevalencija infekcije raste u starijim dobnim skupinama, posebno kod starijih od 45 godina (7). Bakterija *H. pylori* je gram-negativna, zavijena, mikroaerofilna bakterija koja obitava između sloja mukoze i površine epitelnih stanica. Bakterija producira citotoksin-združeni gen A (CagA) protein i vakuolizirajući citotoksin kao što je vac A koji u organizmu domaćina aktivira upalnu kaskadu.

Prediktore ulcerogene sposobnosti bakterije čine upravo CagA status te jedan od genotipova *vac A*. Sojevi s vakulotoksinom A češće uzrokuju peptički ulkus, a sojevi s CagA proteinom češće dovode do razvoja karcinoma želuca. VacA je protein koji nakon endocitoze uzrokuje stvaranje vakuola te dovodi do oštećenja endotelih stanica. CagA nalazi se na otoku patogenosti (sadržava 30 gena) koji određuje strukturu pomoću koje se CagA protein ubacuje u epitelne stanice domaćina i oštećuje ih. Otok patogenosti također potiče stvaranje IL-8 koji djeluje kemotaksijski na neutrofile. Također, *H. pylori* izlučuje brojne enzime kao što su ureaza, hemolizini, neuraminidaza i fukozidaza, a uzročno su povezani s oštećenjem tkiva. Ureaza cijepa ureu na amonijak i ugljikov dioksid što uzrokuje lokalno povišenje pH te štiti bakteriju od pogubnog djelovanja želučane kiseline. Amonijak koji pritom nastaje može djelovati toksično na epitelne stanice želuca. Lipaza i proteaza imaju ulogu u razgradnji zaštitne mukoze. Infekcija *H. pylori* dovodi i do promjena u homeostazi gastrina - glavnog hormona odgovornog za stimuliranje sekrecije želučane kiseline. Povišena koncentracija ovog hormona može nastati kao posljedica smanjenog inhibitornog učinka somatostatina radi promijenjenih i smanjenih antralnih D-stanica koje ga izlučuju. Također, moguća je izravna stimulacija stanica gastrina pod djelovanjem citokina koji se oslobađaju u upalnom procesu. Dugotrajna hipergastrinemija dovodi do povećanja mase parijetalnih stanica, a jako kiseli sadržaj u proksimalnom dvanaesniku dovodi do metaplazije sluznice gastričnog tipa, stvarajući tako niše za *H. pylori*, nakon čega slijedi razvoj upale i ulkusa (11, 13). Najvažniji čimbenik rizika za infekciju *H. pylori* jesu niski socioekonomski standardi i prevelike skupine (loši životni uvjeti za vrijeme djetinjstva). Međutim, visoki i niski postotak zaraženosti *H. pylori* u zemljama u razvoju i razvijenim zemljama nije u korelaciji s ulkusnom bolesti što ukazuje za važnost drugih čimbenika domaćina, kao i psihičkih čimbenika, za razvoj bolesti (8). Unatoč navedenom, incidencija i prevalencija nekomplikirane ulkusne bolesti posljednjih je godina u opadanju uglavnom zbog smanjenja prevalencije infekcijom *H. pylori* što zahvaljujemo razvoju učinkovitih eradikacijskih protokola. No, sve širom kliničkom primjenom acetilsalicilne kiseline i drugih nesteroidnih antireumatika (NSAID) ulkusna bolest i dalje ima znatan morbiditet (9). Najvažnija sustavna reakcija NSAID u nastanku ulkusa jest smanjena produkcija prostaglandina sluznice putem inhibicije enzima ciklooksigenaze – enzima koji prevodi arahidonsku kiselinu u prostaglandine koji igraju važnu ulogu u zaštitnoj sposobnosti želučane kiseline. Također, mogu uzrokovati direktnu iritaciju epitelih stanica što se poglavito povezuje s kiselim NSAID te njihovom sposobnošću da smanjuju hidrofobnosti mukoznog sloja. Rizik od oštećenja sluznice povećan je čak i kod niskih doza NSAID, poglavito acetilsalicilne kiseline. Uporaba NSAID-a povećava rizik od komplikacija ulkusa za dva do deset puta, a sam

rizik posebno je povećan tijekom prvog mjeseca liječenja. Također, rizik od komplikacija raste i s dobi pacijeta koji koriste ovu vrstu lijekova (8, 13).

Razlikujemo i niz drugih dobro definiranih uzročnika (Tablica 1) koji su znatno rjeđi, međutim, padom prevalencije infekcije *H. pylori* u razvijenim zemljama, postaju sve uočljiviji (11).

Tablica 1. Uzorci ulkusne bolesti (11)

1. ULKUSI UZROKOVANI POZNATIM MEHANIZMIMA
INFEKCIJE
<i>Helicobacter pylori</i> HSV CMV <i>Helicobacter heilmanni</i>
UZIMANJE LIJEKOVA
Nesteroidni antireumatici i salicilati (NSAID) Kortikosteroidi (kada se uzimaju zajedno s NSAID) Bisfosfonati Klopidogrel Mikofenolat mofetil Kalijev klorid Kemoterapija (npr. hepatalna infuzija s 5-FU) Kokain (izaziva vaskularnu insuficijenciju)
HORMONALNI I MEDIJATORSKI UZROCI
Gastrinom (Zollinger-Ellisonov sindrom) Sistemska mastocitoza Bazofilija u mijeloprotektivnoj bolesti Hiperfunkcija antralnih G-stanica
MEHANIČKI UZROCI
Opstrukcija dvanaesnika (npr. anularni pankreas)
ZRAČENJE
INFILTRITANE BOLESTI
Sarkoidoza Chronova bolest
SISTEMSKE BOLESTI
Stres (stresni ulkus) Kronična opstruktivna plućna bolest

Ciroza jetre Bubrežna insuficijencija Transplantacija organa
2. IDIOPATSKI PEPTIČKI ULKUS
Hipersekretorni (<i>H. pylori</i> – negativni) duodenalni ulkusi Ostali non-HP, non-NSAID peptički ulkusi

1.1.2. Klinička slika

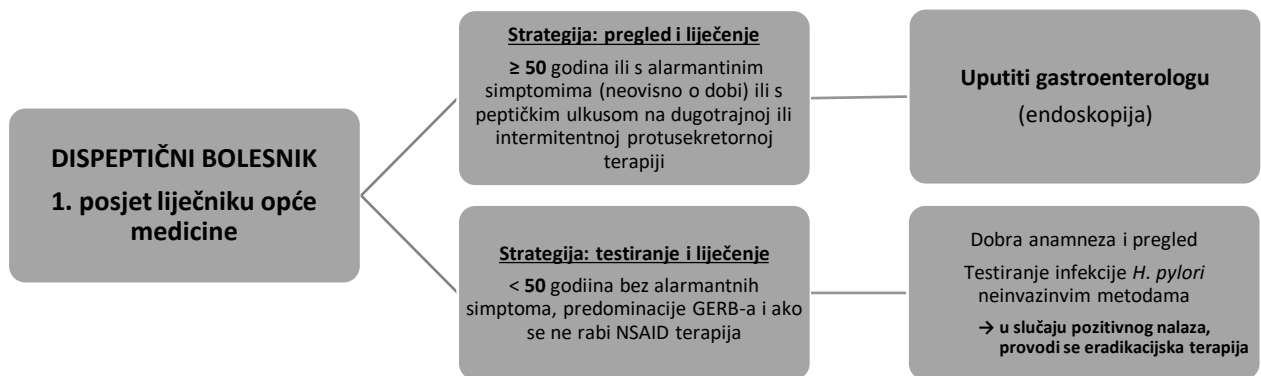
Karakterističan simptom ulkusne bolesti jest bol u gornjem dijelu abdomena koja se javlja jedan do tri sata nakon objeda ili natašte, odnosno tijekom noći, a ublažava se unosom hrane. Bol nastaje „kupanjem“ ulkusa u kiseline te je najčešće lokalizirana u epigastriju. Moguće je širenje boli u leđa, no primarna je bol u leđima atipična. Ulkusna je bol karaktera pečenja, a ponekad je poput grčeva gladi. U ostale simptome koje možemo povezati s razvojem bolesti spadaju gubitak apetita i težine, osjećaj mučnine, povraćanje, žgaravica, podrigivanje te nepodnošenje masne hrane (7, 8, 14). Gotovo trećina starijih bolesnika s ulkusom ne žali se na bol – bolest se manifestira nespecifičnim simptomima kao što su nemir, konfuzija i osjećaj nadutosti. Izostanak boli kao simptoma postojanja ulkusa može biti posljedica uzimanja NSAID-a (7).

Komplikacije peptičkog vrieda mogu se dogoditi s prethodnim peptičkim simptomima, ali i bez njih. U komplikacije ubrajamo hemoragiju, anemiju uzrokovanu kroničnim nedostatkom željeza, stenozu pilorusa i perforaciju. Također, bitno je napomenuti kako peptički ulkus ima tendenciju relapsa od kojih se 70-80 % javlja unutar jedne do dvije godine od liječenja antisekretornim lijekovima. Učestalost relapsa znatno je smanjena nakon uspješne eradikacije *H. pylori* (8).

1.1.3. Dijagnostika

S obzirom na nespecifičan nalaz fizikalnog pregleda bolesnika s ulkusnom bolesti, dijagnoza se obično postavlja endoskopskim pregledom pri čemu je također moguća i dijagnostika prisutnosti bakterije *H. pylori* kao i uzimanje bioptičkih uzoraka sluznice s ciljem razlikovanja malignih od benignih lezija. Iako je invazivna i skupa, endoskopska pretraga predstavlja metodu izbora radi svoje osjetljivosti, specifičnosti i sigurnosti. Međutim, radi neosporne važnosti infekcije *H. pylori* u etiologiji ulkusne bolesti, današnja je dijagnostika često ograničena na

otkrivanje postojanja infekcije bez endoskopske potvrde postojanja ulkusa. Sukladno Hrvatskom postupniku za dijagnostiku i terapiju infekcije *H. pylori*, sve bolesnike s dispeptičnim smetnjama koji su mlađi od 50 godina te nemaju prisutne alarmantne simptome kao što su mršavljenje, disfagija, znakovi krvarenja u gastrointestinalnom traktu, papilatorna rezistencija u trbuhu ili sideropenična anemija, potrebno je neinvazivno testirati na infekciju bakterijom *H. pylori* – kratko nazvano „testiranje i liječenje“ (engl. *Test and treat*). Sve bolesnike koji su stariji od 50 godina ili u anamnezi imaju prisutne alarmantne simptome potrebno je uputiti na gastroenterološku obradu odnosno endoskopski pregled jednjaka, želuca i dvanaesnika s obaveznom biopsijom želučane sluznice radi testiranja prisutnosti bakterije - strategija „endoskopiraj i liječi“ (engl. *Scope and treat*) (7, 8).



Slika 2. Smjernice za obradu dispeptičkih bolesnika u ambulanti primarne zdravstvene zaštite

Prema Europskim smjernicama za postupak kod infekcije *H. pylori*, glavni neinvazivni testovi koji se mogu koristiti za njenu dijagnostiku jesu ureja izdisajni test i monoklonski test antigena u stolici. Testovi imaju visoku osjetljivost i specifičnost te se mogu provoditi na razini primarne zdravstvene zaštite. Kako bi se izbjegla pojava lažno negativnog rezultata kod pacijenata koji su na terapiji inhibitorima protonske pumpe, potrebno je obustaviti liječenje ovom skupinom lijekova barem dva tjedna prije provođenja testiranja. U neinvazivne metode otkrivanja infekcije *H. pylori* također ubrajamo i serološke testove. Budući da se radi o kroničnoj infekciji, u obzir se uzima detekcija IgG protutijela. Praćenje uspjeha eradikacije serološkim testovima potpuno je neopravdano i nesvrishodno jer je nalaz protutijela u serumu dugotrajno pozitivan, odnosno, donošenje zaključaka o eradikaciji *H. pylori* na temelju ovakvih testova možemo donijeti minimalno 6 mjeseci nakon završetka liječenja (7, 8).

Glavno ograničenje u primjeni neinvazivnih testova jest činjenica da, osim podataka o postojanju infekcije, nije moguće dobiti druge relevantne informacije o endoskopskom i histološkom nalazu sluznice ili rezistenciji na antibiotike (15).

1.1.4. Lijekovi u liječenju peptičkog ulkusa

Razvoj lijekova za liječenje peptičkog ulkusa usmjeren je na postizanje povoljne ravnoteže između obrambenog mehanizma sluznice gastrointestinalnog sustava i hipersekrecije želučane kiseline. Danas dostupni lijekovi primarno djeluju na inhibiciju hipersekrecije želučane kiseline, a prikazani su u Tablici 2 (10).

Tablica 2. Skupine lijekova koje se rabe u terapiji peptičkog ulkusa (10)

	MEHANIZAM	PRIMJENA
ANTAGONISTI H₂-RECEPTORA <i>cimetidin, ranitidin, famotidin, nizantidin, roksatidin</i>	inhibicija hipersekrecije želučane kiseline	na <i>H. pylori</i> negativan peptički ulkus; postupno su zamijenjeni IPP-ovima
INHIBITORI PROTONSKE PUMPE <i>omeprazol, pantoprazol, lanzoprazol, rabeprazol, esomeprazol</i>	mного potentnija supresija želučane kiseline	standardna terapija za sve na <i>H. pylori</i> negativne peptičke ulkuse; prevencija ulkusa koji uzrokuju NSAID i salicilati
ANALOZI PROSTAGLANDINA <i>Mizoprostol</i>	povećanje rezistencije mukoze; slaba supresija kiseline	na <i>H. pylori</i> negativan želučani ulkus; prevencija ulkusa uzrokovanih NSAID
H. pylori ERADIKACIJSKA TERAPIJA (IPP uz dva antibiotika)	izliječenje infekcije bakterijom <i>H. pylori</i>	standardna terapija za sve na <i>H. pylori</i> pozitivne ulkuse

SOLI BIZMUTA (subcitrata, subsalicilat)	slab antibakterijski učinak; povećavaju sintezu prostaglandina	u četverostrukoj eradikacijskoj terapiji <i>H. pylori</i>
---	--	---

Iako su revolucionirali liječenje peptičkog ulkusa, tijekom proteklog razdoblja antagonisti H₂-receptora uglavnom su zamijenjeni inhibitorima protonske pumpe koji pokazuju potentniji terapijski učinak. IPP-ovi selektivno inhibiraju djelovanje H⁺K⁺-ATP-aze parijetalnih stanica želuca čime inhibiraju hipersekreciju kiseline želuca. Mizoprostol, analog prostaglandina, djeluje na način da pojačava mukozne barijere. Primjena mu je ograničena radi znatnih abdominalnih nuspojava, iako se ranije često primjenjivao kao prevencija ulkusne bolesti uzrokovane NSAID-om. Ovaj lijek nije dostupan na hrvatskom tržištu. Nadalje, sukralfat i soli bizmuta također djeluju tako da potenciraju cijeljenje sluznice. Dodatni benefiti sukralfata obuhvaćaju djelomično smanjenje hipersekrecije želučane kiseline kao i suprimiranje infekcije bakterijom *H. pylori* (8).

Današnji standard terapije ulkusne bolesti podrazumijeva eradikaciju bakterije *H. pylori* ukoliko se radi o ulkusu pozitivnom na navedenog uzročnika. Za cijeljenje i prevenciju ulkusa uzrokovanih ulcerogenim lijekovima, prvenstveno NSAID i ASA, koriste se inhibitori protonske pumpe (8).

1.1.5. Preporuke za liječenje

Osnovni terapijski ciljevi pri liječenju ulkusne bolesti jesu izliječenje ulkusa i nestanak simptoma kao i prevencija recidiva i komplikacija. Postoje određena pravila kojih bi se pritom trebalo pridržavati:

- 1) liječenje ulkusne bolesti mora započeti eradikacijom *H. pylori* u svih inficiranih bolesnika;
- 2) ključnu i osnovnu terapiju, kao i terapiju održavanja pri liječenju svih neinficiranih bolesnika predstavlja protusekretorna terapija;
- 3) nužno je ukloniti sve potencijalno ulcerogene čimbenike (NSAID, alkohol, pušenje, stres,..);
- 4) bolesnici moraju izbjegavati hranu koja im ne odgovara, odnosno uzrokuje dispepsiju (11).

S obzirom na vrlo visoku prevalenciju infekcije *H. pylori* među bolesnicima s dispepsijom i peptičkim ulkusom na bilo kojoj lokaciji te činjenicu da eradikacija infekcije značajno reducira broj recidiva ulkusa, svi ulkusni bolesnici pozitivni na *H. pylori* moraju biti podvrgnuti liječenju te infekcije. Do 2005. godine preporuka za inicijalnu terapiju u Europi bila je ova: terapija mora biti trojna, protokol jednostavan, a preporučeno vrijeme uzimanja iznosilo je tjedan dana. Trojna terapija podrazumijeva istodobnu primjenu jednog IPP-a i dva antibiotika. Kao protusekretorni lijek preporučuje se uporaba jednog od četiri IPP-a (omeprazol 2x20 mg, pantoprazol 2x40 mg, lansoprazol 2x30 mg ili esomeprazol 2x40 mg). Europska agencija preporučuje davanje jedne od triju slijedećih antibiotskih kombinacija:

- klaritromicin (2x250 mg) + metronidazol (2x400 mg) ili tinidazol (2x500 mg)
 - klaritromicin (2x500 mg) + amoksisilin (2x1000 mg)
 - amoksisilin (2x1000 mg) + metronidazol (2x400 mg) ili tinidazol (2x500 mg)
- (10, 12)

Stupanj postizanja eradikacije pomoću navedenih lijekova uglavnom je iznosio 90%, a neugodne nuspojave rijetko su se javljale zbog čega je suradljivost pacijenata također bila zadovoljavajuća. Međutim, novije studije pokazale su značajan pad djelotvornosti dotada uobičajene terapije. U većini novih kontroliranih studija, trojnom terapijom eradikirano je najviše 70% bolesnika, što je znatno niže od željenih 80-90%. Takav pad djelotvornosti uzrokovan je, između ostalog, porastom primarne rezistencije *H. pylori* na klaritromicin s 9% u 1998. godini na 17,6% u 2009. godini. Istraživanja provedena na području Hrvatske također pokazuju značajan porast primarne rezistencije – u sjevernim područjima zabilježen je porast sa 7% iz 1999. godine na 25,6% 2011. godine, dok je u priobalnom području rezistencija također porasla na značajnih 22% (15).

Sukladno hrvatskom postupniku za dijagnostiku i terapiju infekcije *H. pylori*, da bi se europska preporuka mogla primijeniti na područje čitave Hrvatske, potrebno je nadopuniti istraživanja osjetljivosti *H. pylori* na antibiotike, s naglaskom na područja na kojima istraživanja rezistencije nisu provedena. Do tada se potrebno voditi pretpostavkom da je primarna rezistencija bakterije na klaritromicin viša od 20% na čitavom području te izbjevati primjenu klaritromicina kao dijela IPP-trojne terapije bez prethodnog testiranja osjetljivosti na navedeni antibiotik. Ipak, sekvencijska terapija može postići zadovoljavajući uspjeh eradikacije te se može primijeniti bez prethodne kulture i ispitivanja rezistencije na klaritromicin unatoč visokoj rezistenciji. Takva terapija obuhvaća petodnevno uzimanje IPP-a zajedno s amoksicilinom, nakon čega slijedi

petodnevno uzimanje kombinacije IPP-klaritromicin-metronidazol/tinidazol. Ovakav princip liječenja temelji se na hipotezi da tijekom prve faze sekvencijske terapije djelovanjem amoksicilina dolazi do redukcije broja mutanata rezistentnih na klaritromicin što dovodi do povećane učinkovitosti klaritromicina u drugoj fazi liječenja. Slijedom navedenog, ekspertna hrvatska skupina preporučuje da prva linija terapije bude sekvencijska desetodnevna terapija ili terapija IPP-amoksicilin-metronidazol u trajanju 10 do 14 dana (15).

Ukoliko prva linija liječenja rezultira neuspješnom eradikacijom, i dalje vrijedi preporuka o nepropisivanju klaritromicina bez mikrobiološkog dokaza osjetljivosti (kulture). U tim slučajevima, europska preporuka temeljena na više metaanaliza jest četverostruka terapija bizmutom u trajanju od 10 dana ili IPP-trojna terapija koja sadržava levofloksacin, također u trajanju od 10 dana. Četverostruka terapija bazirana na bizmutu sastoji se od IPP-a, bizmuta, metronidazola i tetraciklina, a temelji se na činjenici da do sada nije opisana rezistencija *H. pylori* na preparate bizmutom, dok je primarna antibiotska rezistencija na tetraciklin iznimno rijetka. Sistematski pregled i metaanaliza randomiziranih kliničkih studija koje su evaluirale nuspojave eradikacijskih protokola baziranih na bizmutu nisu utvrdili značajnu razliku u pojavnosti nuspojava u usporedbi s drugim eradikacijskim protokolima. Nakon neuspjeha drugog pokušaja liječenja, daljnji terapijski postupci moraju biti vođeni određivanjem osjetljivosti *H. pylori* na antibiotike (15). Upute o nastavku uzimanje protusekretorne terapije nakon eradikacije *H. pylori* su različite, međutim, smatra se rizičnim prekinuti protusekretornu terapiju neposredno nakon prestanka uzimanja antibiotika u svim slučajevima u kojima bi brzi recidiv ulkusa mogao dovesti do komplikacija. Prema tome, protusekretornu terapiju valja nastaviti kod svih želučanih te kod kompliciranih duodenalnih ulkusa. Uobičajeno je nastaviti s jednokratnim uzimanjem inhibitora protonske pumpe kroz naredna 3-4 tjedna u slučajevima duodenalnih ulkusa, te kroz 4-6 tjedana ukoliko se radi o želučanom ulkusu. Ukoliko pacijent boluje od kompliciranih, orijaških, multiplih ulkusa ili ulkusa s ozbiljnim krvarenjem, protusekretorna terapija nastavlja se sve do endoskopski potvrđenog izliječenja ulkusa i eradikacije infekcije bakterijom *H. pylori* (11).

Drugi najčešći uzročnik peptičkog vrieda jest uzimanje NSAID-a. Brojna djelovanja NSAID-a na gastrointestinalni trakt posredovana su inhibicijom enzima ciklooksigenaze što posljedično uzrokuje inhibiciju sinteze prostaglandina koji imaju značajnu ulogu u nizu fizioloških funkcija kao što su stimulacija sluznične sekrecije bikarbonata, stimulacija sekrecije sluzi, povećanje sluzničkog protoka krvi te prevencija disrupcije želučane sluznične barijere. Također, NSAID imaju i izravan topički efekt na gastrointestinalnu sluznicu neovisan o inhibiciji

ciklooksigenaze. Naime, NSAID jesu slabe organske kiseline koje se u kiselom okruženju želuca ioniziraju što im osigurava otapanje u lipidima. Po otapanju u lipidima nastaje difuzija NSAID-a kroz membrane sluzničkih epitelih stanica u intracelularnu citoplazmu gdje je vrijednost pH oko 7. Intracelularni se NSAID ioniziraju te tako postaju topljivi u vodi i bivaju uhvaćeni unutar stanice. Akumulacija visokih koncentracija NSAID unutar stanice izaziva lokalne toksične učinke. Primjenom NSAID u obliku tableta sa želučano-otpornom ovojnicom smanjuju se lokalni toksični učinci ovih lijekova čime se značajno smanjuje rizik akutnog oštećenja želučane sluznice tijekom prva 1-2 tjedna terapije. Međutim, zbog sistemske supresije sinteze prostaglandina, kasnije ipak dolazi do pojave gastroduodenalnih ulkusa. Iz istog razloga, gastroduodenalni ulkusi javljaju se i prilikom primjene NSAID-a intravenskim putem te putem supozitorija (14). Ulkusi koji su u svezi s NSAID-om također mogu biti *H. pylori* pozitivni. U takvih bolesnika, uspješnost eradikacije zasada je nepoznata. Trenutačna praksa jest eradikacija *H. pylori* te nastavak antiulkusne terapije uobičajenim lijekovima do zacijeljenja ulkusa pri čemu inhibitori protonske pumpe pokazuju bolji učinak u odnosu na antagoniste H₂-receptora. Terapijom antagonistima H₂-receptora, 87-94% duodenalnih ulkusa zacijeljet će za osam tjedana. Sličan efekt postižu i inhibitori protonske pumpe, ali u dvostruko kraćem vremenskom periodu. Prednost inhibitora protonske pumpe nad antagonsitima H₂-receptora uočena je i pri liječenju želučanih ulkusa, međutim nije toliko izražena kao pri liječenju duodenalnih lezija (10). U bolesnika s peptičnim ulkusom uzrokovanih NSAID-om (*H. pylori* negativnim), zacijeljivanje ulkusa očekuje se u preko 90% slučajeva nakon osam tjedana protusekretorne terapije, ali pod uvjetom prekida daljnje terapije NSAID-om. Ukoliko se NSAID uzimaju i dalje, cijeljenje nije osobito učinkovito. Bolesnici s peptičnim ulkusom koji nemaju dokazanu infekciju bakterijom *H. pylori* niti su liječeni NSAID-om tijekom produljenog razdoblja, rijedak su klinički entitet. U takvih bolesnika potrebno je provjeriti točnost negativnog rezultata na prisutnost bakterije te u slučaju ponovljenog negativnog nalaza proširiti dijagnostiku u smjeru rijedih uzroka peptičnog ulkusa navedenih u Tablici 1 (10).

1.2. ZOLLINGER-ELLISONOV SINDROM

Zollinger-Ellisonov sindrom (gastrinom) rijetki je sindrom uzrokovan tumorom ne- β -stanica otočića pankreasa koje sadržavaju i otpuštaju gastrin čime dolazi do gastrične hipersekrecije te razvoja jake ulkusne bolesti. Često se javljaju i ekstrapankreatični gastrinomi koje možemo naći u stijenci dvanaesnika. Kod dijela bolesnika također je prisutan i tumor hipofize te paratiroidne žlijezde (multipla endokrina neoplazma tip 1) (8). U većine bolesnika prvi je simptom bolesti

bol koja je tipična za peptični ulkus. Bol se najčešće javlja noću ili na „prazan“ želudac, a smanjuje se ili nestaje nakon uzimanja antacida. Bol je vrlo uporna te ne reagira na klasičnu antiulkusnu terapiju, a često je povezana i s bolju ispod prsne kosti radi refluksnog ezofagitisa. Čest simptom gastrinoma jest i dijareja koja može biti vodenasta ili steatoreja. Dijareja je posljedica niskog pH u crijevu što dovodi do oštećenja sluznice jejunuma, dok steatoreja nastaje zbog inaktivacije gušteračine lipaze niskom pH vrijednosti. Glavni je dokaz gastrinoma povišen serumski gastrin. U zdravih pojedinaca serumske vrijednosti gastrina kreću se ispod 150 pg/ml, dok u bolesnika s gastrinomom nalazimo na vrijednosti do 100 000 pg/ml. Smatra se da je dijagnoza sigurna ukoliko vrijednosti serumskog gastrina prelaze 1 000 pg/ml (14).

Liječenje se provodi kirurškom resekcijom gastrinoma te inhibitorima protonske pumpe. U terapiji se može koristiti i oktreotid, analog somatostatina, ali do sada nije razjašnjeno je li njegova učinkovitost značajnija u odnosu na IPP-ove (8).

1.3. GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEST

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) patološko je stanje koje obuhvaća kliničke simptome ili patohistološke promjene koje nastaju kao rezultat refluksa kiseline, pepsina i žuči iz želuca u jednjak i dišne puteve, a danas je jedna od najučestalijih gastrointestinalnih smetnji zapadnog svijeta. Nažalost, GERB je kronična bolest koja može uzrokovati teške komplikacije te dovesti do razvoja karcinoma jednjaka. Karakteristični simptomi GERB-a jesu žgaravica, podrigivanje kiseline i regrutacija osobito nakon konzumacije obilnog i teškog obroka. Ekstraesofagealnu refluksnu bolest čini široki spektar pojavnosti različitih simptoma povezanih s gornjim i donjim dijelom respiratornog sistema kao što su kašalj, laringitis, astma, kronična opstruktivna bolest pluća (KOPB), promuklost, sinusitis - postnazalni drip (kapajući) sindrom, upala srednjeg uha, rekurentna pneumonija te karcinom larinksa (8, 16).

Prevalencija GERB-a u zapadnom svijetu iznosi 10-20%, a temelji se na procjeni pojavnosti žgaravice kao glavnog simptoma. S obzirom na to da većina bolesnika ovaj simptom kontrolira primjenom bezreceptnih pripravaka i bez konzultacije s liječnikom, prevalencija je vjerojatno mnogo viša te se navodi da iznosi i do 40 % (15). Mehanizam nastanka često je posljedica različitih čimbenika, kao što su smanjen tonus ili tranzitorna relaksacija donjeg sfinktera jednjaka, hijatalna hernija te poremećeno čišćenje jednjaka od kiseline. Komplikacije GERB-a

moгу biti strikture jednjaka, ulkus jednjaka i formiranje nakupina cilindričnih stanica na gastroezofagealnom spoju (Barrettov jednjak) (8).

Najučinkovitiji lijekovi u liječenju ove bolesti jesu inhibitori protonske pumpe. Terapija se provodi u trajanju od 8 tjedana pri čemu jednodnevno doziranje dovodi do učinkovitog uklanjanja simptoma i zacjeljenja tkiva kod 85-90% bolesnika, dok ih otprilike 15% zahtjeva doziranje dva puta dnevno. Iako u djelovanju pojedinih IPP-ova nema značajnih razlika, smatra se da je omeprazol kao brzo oslobađajući predstavnik najučinkovitiji u kontroli noćne promjene pH želuca, osobito u prva četiri sata sna. Jedna studija potvrdila je značajnu učinkovitost lanzoprazola u kontroli ezofagealnog pH i to prilikom uzimanja terapije neovisno o dobu dana i obroku (4, 16). Terapija održavanja IPP-om preporuka je za osobe kod kojih se simptomi GERB-a ponovno pojavljuju nakon prekida s terapijom, a uzima se najmanja djelotvorna doza IPP-a. Kod pacijenata bez erozivnih promjena, kao terapija održavanja preporuča se primjena H₂-antagonista, osobito ukoliko ona dovodi do olakšanja najprepoznatljivijeg simptoma – žgaravice (16).

1.4. INTERAKCIJE LIJEKOVA

Interakcija je promjena očekivanog učinka jednoga lijeka radi neposredne ili istodobne primjene drugog lijeka. Promjena učinka najčešće se odnosi na pojačanje ili smanjenje istoga, međutim može označavati i promjenu brzine postizanja terapijskog učinka, povećanje učestalosti nuspojava, pojavu nove nuspojave ili razvoj intoksikacije. Svaka promjena učinka lijeka posljedično može uzrokovati kompromitaciju tijeka i ishoda liječenja.

Uzrok promjene učinka lijeka također mogu biti alkohol, pušenje, biljni pripravci ili hrana. Iako ih uglavnom spominjemo u negativnoj konotaciji, interakcije se u terapiji zapravo koriste poprilično često. Primjeri namjernog korištenja interakcija u svrhu izlječenja jesu liječenje tuberkuloze, hipertenzije, bronhijalne astme ili složenih bakterijskih infekcija. Razlikujemo farmakokinetičke i farmakodinamičke te očekivane i neočekivane interakcije (17, 18).

1.4.1. Farmakokinetičke interakcije

Farmakokinetičke interakcije jesu one koje nastaju kada jedan lijek utječe na apsorpciju, distribuciju, metabolizam ili eliminaciju drugog lijeka iz organizma čime se mijenja njegova aktivnost, odnosno uočava slabije ili jače djelovanje. Interakcije ovog tipa vrlo su teško predvidive s obzirom na postojanje interindividualnih varijabilnosti u procesima na koje utječu (17, 18).

Utjecajem na apsorpciju lijeka, najčešće dolazi do promjene brzine, a u određenoj mjeri i opsega same apsorpcije. Ukoliko se ne mijenja ukupna količina apsorbiranog lijeka, promjena brzine apsorpcije uglavnom ne predstavlja značajan problem. Međutim, odgađanje apsorpcije svakako može imati kliničku važnost ukoliko nam je potrebna brza maksimalna koncentracija lijeka (npr. analgetici ili hipnotici) ili ukoliko se radi o lijeku s kratkim vremenom poluživota. Većina interakcija koje se odvijaju u fazi apsorpcije rezultira smanjenjem količine lijeka u plazmi što svakako može rezultirati nedostatnom terapijom. Ovakav tip interakcija moguće je izbjeći razdvajanjem primjene lijekova koji ulaze u interakciju u vremenskom razmaku od 2-3 sata.

Neke važne apsorpcijske interakcije prikazane su u Tablici 3 (17, 19).

Tablica 3. Neke klinički važne apsorpcijske interakcije (19)

AFICIRANI LIJEK	INTERAKTANT	UČINAK INTERAKCIJE
Digoksin Tiroksin Varfarin	Kolestiramin	↓ apsorpcija uzrokovana vezanjem / kompleksacijom u crijevu
Tetraciklini Ciprofloksacin Bisfosfonati	Antacidi (koji sadržavaju aluminijske soli željeza)	↓ apsorpcija uzrokovana formiranjem kelatnog kompleksa u crijevu
Bisfosfonati	Antacidi, soli kalcija	↓ apsorpcija uzrokovana kelacijom

Neki lijekovi uzajamno reagiraju izravno u gastrointestinalnom traktu formirajući kelate i komplekse koji se ne mogu lako apsorbirati. Najčešće su u ovaj tip interakcija uključeni kinolonski antibiotici i tetraciklini koji se mogu kompleksirati sa željezom te antacidima koji sadržavaju aluminijske soli kalcija ili magnezij. Također, na apsorpciju lijekova može utjecati i promjena gastrointestinalne pH vrijednosti – primjerice, povišenjem pH želuca, antacidi, H₂-antagonisti te inhibitori protonske pumpe mogu značajno smanjiti bioraspoloživost lijekova poput ketokonazola koji za adekvatnu apsorpciju zahtijevaju kiseli medij (19).

Nadalje, s obzirom na to da je za najveći broj lijekova primijenjenih oralno glavno mjesto apsorpcije upravo tanko crijevo, pražnjenje želuca predstavlja bitnu stavku u brzini apsorpcije. Prema tome, lijekovi koji usporavaju pražnjenje želuca kao što su triciklički antidepresivi i opijati, mogu usporiti ili odgoditi apsorpciju drugih lijekova te time produžiti vrijeme potrebno za postizanje vršnih plazmatskih koncentracija. Nasuprot tomu, metoklopramid povećava brzinu pražnjenja želuca čime se ubrzava apsorpcija lijekova poput diazepam, litija ili paracetamola (19).

Nakon apsorpcije, lijek se distribuira do mjesta djelovanja pri čemu također može stupati u interakcije s drugim lijekovima. Najčešći mehanizam ovog tipa interakcije jest istiskivanje i zamjena lijekova s veznih mjesta na proteinima plazme što dovodi do povećanja slobodne frakcije potisnutog lijeka koja ujedno predstavlja i farmakološki aktivnu frakciju lijeka. Ovakve interakcije klinički su bitne za one lijekove koji se uvelike vežu za proteine plazme (više od 90%) jer tada relativno maleno smanjenje njihove vezane frakcije rezultira velikim postotkom povećanja slobodne frakcije. Čak i u takvim slučajevima, možemo očekivati samo prolazno povećanje aktivnosti lijeka jer istodobno dolazi i do pojačane eliminacije takvog lijeka. Primjer

ovakve interakcije istodobno je korištenje varfarina s NSAID, sulfonamidima ili oralnim antidiabeticima. Međutim, bitno je znati da se pri ovakvoj kombinaciji lijekova također inhibira sam metabolizam varfarina što uzrokuje još veći porast koncentracije u plazmi čime se posljedično uočava pojačan antikoagulantni učinak navedenog lijeka (17, 19).

Među klinički najznačajnije interakcije ubrajamo one koje uključuju djelovanje jednog lijeka na metabolizam drugog lijeka. Metabolizam lijekova u tijelu pretežno se odvija u jetri. Kako bismo razumjeli interakcije na metaboličkoj razini, bitno je razlikovati induktore i inhibitore mikrosomalnih enzima jetre. Indukcija hepatskih mikrosomalnih enzima jednim lijekom može promijeniti metabolizam drugog lijeka, odnosno rezultirati smanjenom koncentracijom lijeka u plazmi te tako dovesti do smanjenja terapijskog odgovora na lijek primijenjen u uobičajenoj dozi. Navedeno se ne može primijeniti na prolijekove - lijekove s farmakološki aktivnim metabolitima. Maksimalan učinak indukcije najčešće je vidljiv nakon 2-3 tjedna jer sam proces indukcije enzima zahtjeva sintezu proteina. U kliničkoj su praksi najjači induktori enzima antibiotik rifampicin te brojni antiepileptici (barbiturat, fenitoin, karbamazepin). Metaboličke enzime također mogu inducirati i ugljikovodici iz dima cigarete (18, 19).

Najčešći mehanizam koji je u pozadini interakcije dvaju lijekova upravo je inhibicija enzima. Inhibicijom jetrenih mikrosomalnih enzima dolazi do povišenja koncentracije drugog lijeka u plazmi što može dovesti do porasta koncentracije lijeka do toksične razine. Među inhibitore enzima ubrajamo lijekove kao što su alopurinol, amiodaron, androgeni, cimetidin, ciprofloksacin, disulfiram, eritromicin, omeprazol, valproat i verapamil. Interakcije ovog tipa češće se pojavljuju kod lijekova s malom terapijskom širinom poput teofilina (19).

Tablica 4. Najčešći induktori i inhibitori enzima u kliničkoj praksi (19)

INDUKTORI ENZIMA		INHIBITORI ENZIMA	
Rifampicin	Karbamazepin	Amiodaron	Eritromicin
Barbiturati	Pušenje	Itrakonazol	Ciprofloksacin
Fenitoin	Etanol (kronična konzumacija)	Ketokonazol	Verapamil
Fenobarbiton	Grizeofulvin	Metronidazol	Cimetidin

Većina interakcija koje uključuju eliminaciju ili izlučivanje odvija se na razini bubrega. Do promjene eliminacije nekih lijekova mogu dovesti promjena brzine glomerularne filtracije, tubularne sekrecije ili pH urina. Na primjer, istodobna primjena amiodarona, diltiazema i

verapamila može uzrokovati inhibiciju renalnog klirensa digoksina te posljedično dovesti do povećanja njegove serumske koncentracije. Također, lijekovi poput tiazidnih diuretika, ACE-inhibitora i NSAID mogu inhibirati izlučivanje litija što može rezultirati intoksikacijom (19).

1.4.2. Farmakodinamičke interakcije

Farmakodinamičke interakcije nastaju pri primjeni onih lijekova koji imaju jednak ili antagonistički učinak zbog kompetencije primijenjenih lijekova za ista receptorska mjesta ili radi djelovanja lijekova na isti fiziološki sustav. Drugim riječima, radi se o promijeni učinka jednog lijeka radi prisutnosti drugog lijeka na mjestu njegova djelovanja. Zbog poznavanja farmakodinamike lijekova, najčešće ih je moguće predvidjeti (17, 19).

U farmakodinamičke interakcije ubrajamo – interakcije antagonista, aditivne ili sinergističke interakcije, interakcije uzrokovane promjenama u transportnim mehanizmima lijeka, interakcije uzrokovane poremećajima ravnoteže elektrolita te indirektno farmakodinamičke interakcije (19).

Interakcije antagonista označavaju očekivane interakcije između lijekova koje imaju agonističko djelovanje za određeni receptor s lijekom koji posjeduje antagonističko djelovanje za isti receptor čime se smanjuje farmakološki učinak primjenjenog lijeka. Primjer takvog djelovanja jest antagoniziranje brohodilatatornog djelovanja salbutamola koji djeluje kao selektivni β_2 -adrenoreceptorski agonist istodobnom primjenom β -adrenergijskog antagonista kao i primjena lijeka i antidota (npr. morfin + nalokson) (19).

Aditivne ili sinergističke interakcije uočavamo ako se istodobno primjenjuju dva lijeka s jednakim farmakološkim djelovanjem. Interakcije ovog tipa uzrokuju povećanja farmakološkog učinka primjenjenog lijeka. Mnogo je primjera takvih aditivnih učinaka, a među češće ubrajamo povećanje rizika krvarenja kod osoba koje uz antikoagulantnu terapiju koriste i salicilate kao i ekscesivnu pospanost ukoliko se istovremeno koristi više od jednog lijeka s depresornim učincima na središnji živčani sustav (19).

Farmakološko djelovanje blokatora adrenergičnih neurona ovisno je o njihovom unosu i pohrani u neurone. Triciklički antidepresivi blokiraju transportni mehanizam u staničnoj stijenci neurona te time sprječavaju pristup blokatora adrenergičkih neurona mjestima pohrane noradrenalina

čime smanjuju njihov farmakološki učinak. Ovakve interakcije ubrajamo u interakcije uzrokovane promjenama u transportnim mehanizmima lijeka (19).

Nadalje, u farmakodinamičke interakcije ubrajamo i interakcije uzrokovane poremećajima ravnoteže elektrolita (ACE inhibitori koji imaju učinak „štednje“ kalija u istodobnoj primjeni s diureticima koji štede kalij ili nadomjesnim pripravcima kalija mogu dovesti do razvoja opasne hiperkalemije) te indirektno farmakodinamičke interakcije (istodobnom primjenom antagonista β -adrenoreceptora s oralnim antidijabeticima može doći do razvoja hipoglikemije) (19).

1.4.3. Učestalost interakcija

Svijest o potencijalnim problemima koji mogu nastati razvojem interakcija pojedinih lijekova od iznimnog je značaja za rad farmaceuta u praksi. Iznimno veliku mogućnost nastanka interakcija lijekova zahvaljujemo velikom broju lijekova, složenosti dostupnih terapijskih agensa te široko prisutnom problemu polipragmatizacije. Procjena incidencije interakcija lijekova pokušala se utvrditi brojnim studijama što je rezultiralo procjenom učestalosti na 2,2 do 30% kod hospitaliziranih te 9,2 do 70,3% kod ambulantnih pacijenata. Na sreću, većina interakcija smatra se beznačajnim i neopasnim, a učestalost interakcija koje su klinički značajne iznosi samo 3-5%. Pritom, klinički važnim interakcijama smatramo one slučajeve u kojima određena terapijska kombinacija dovodi do neočekivane promjene ili komplikacije stanja bolesnika. Porast učestalosti interakcija uočavamo prilikom istodobnog korištenja većeg broja lijekova – npr. učestalost interakcija prilikom istodobnog uzimanja deset ili više lijekova iznosi čak 20%. Posebno ugroženu skupinu čine stariji bolesnici koji često istodobno boluju od nekoliko različitih bolesti. U njihovom slučaju nerijetko uočavamo neracionalno propisivanje više različitih lijekova što može dovesti do neželjenih uzajamnih djelovanja, povećane opasnosti od razvoja nuspojava te smanjene vjerojatnosti uspješnog provođenja terapije (17 - 19).

1.4.4. Klasifikacija interakcija

Sukladno bazi podataka Lexicomp®, interakcije prema kliničkoj značajnosti klasificiramo u pet stupnjeva – A, B, C, D i X. Općenito, interakcije klasificirane stupnjem A i B spadaju u interakcije akademskog, ali ne i kliničkog značaja. Interakcije svrstane u kategorije C, D i X

klinički su značajne i zahtijevaju našu pažnju. Obrazloženje svakog od navedenih stupnjeva vidljivo je u Tablici 5 (20).

Tablica 5. Klasifikacija interakcija lijekova (20)

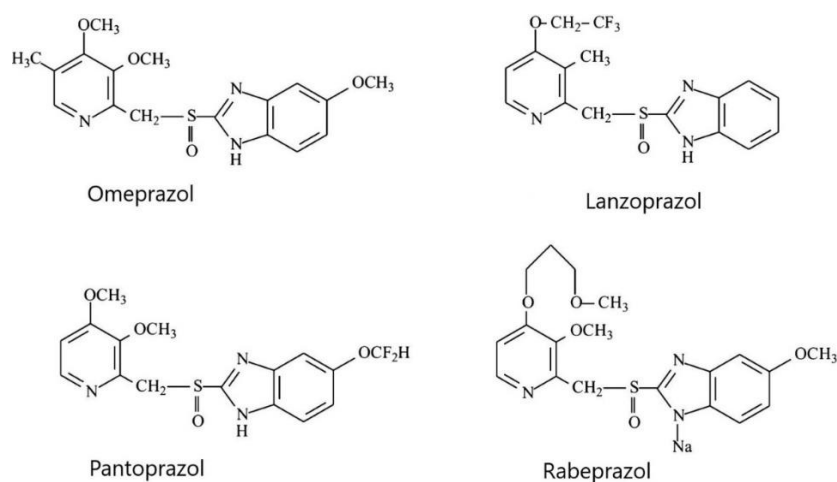
STUPANJ KLINIČKE ZNAČAJNOSTI	POSTUPANJE	OBRAZLOŽENJE
A	Nema poznate interakcije	Među lijekovima ne nalazimo niti farmakodinamičke niti farmakokinetičke interakcije.
B	Nije potrebna intervencija pri liječenju	Podaci pokazuju da odabrani lijekovi mogu stupiti u interakciju. Međutim, dokaza o postojanju klinički značajne interakcije kao posljedice njihove istovremene uporabe ima premalo ili uopće ne postoje.
C	Potrebno je praćenje terapije	Lijekovi mogu stupiti u klinički značajnu interakciju. Korist istovremene primjene ovih lijekova najčešće je veća od rizika. Pacijente je potrebno pratiti kako bi se na vrijeme uočili mogući negativni učinci. Kod manjeg broja bolesnika može biti potrebna prilagodba doze jednog ili obaju lijekova.
D	Razmisliti o prilagodbi terapije	Lijekovi mogu stupiti u klinički značajnu interakciju. Kod svakog bolesnika potrebno je procijeniti je li prilikom uporabe lijekova koji stupaju u interakciju korist veća od rizika. Potrebno je provesti određene postupke kako bi se procijenila korist i/ili minimizirala toksičnost koja nastaje kao rezultat istovremene uporabe ovih lijekova. Spomenuti postupci uključuju pažljivo praćenje bolesnika, prilagodbe doza lijekova te odabir alternativnih lijekova.
X	Izbjegavati kombinaciju	Lijekovi mogu stupiti u klinički značajnu interakciju. Rizik povezan s istovremenom uporabom u većini slučajeva veći je od koristi. Ovakve kombinacije lijekova uglavnom smatramo kontraindiciranim.

1.5. INHIBITORI PROTONSKE PUMPE

Od svog predstavljanja 1988. godine do danas, inhibitori protonske pumpe zauzeli su značajnu ulogu u liječenju stanja povezanih s pojačanim lučenjem želučane kiseline. Zahvaljujući izvanrednoj učinkovitosti i sigurnosti, danas su jedna od najpropisivanijih skupina lijekova diljem svijeta (4). Koriste se kao lijekovi izbora u liječenju ulkusne bolesti želuca i dvanaesnika, eradikacijskoj terapiji bakterije *H. pylori* te kao lijekovi izbora u terapiji, ali i prevenciji, refluksnog ezofagitisa (GERB-a) kao i pri Zollinger-Ellisonovu sindromu. Njihova primjena učinkovita je i u liječenju lezija sluznice pri primjeni NSAID-a te u prevenciji nastanka istih u rizičnim skupinama bolesnika. Prednost inhibitora protonske pumpe naspram antagonista H₂-receptora jest brže uklanjanje simptoma bolesti, kao i brže zacjeljenje gastrointestinalne sluznice uz manji rizik od razvoja nuspojava (3).

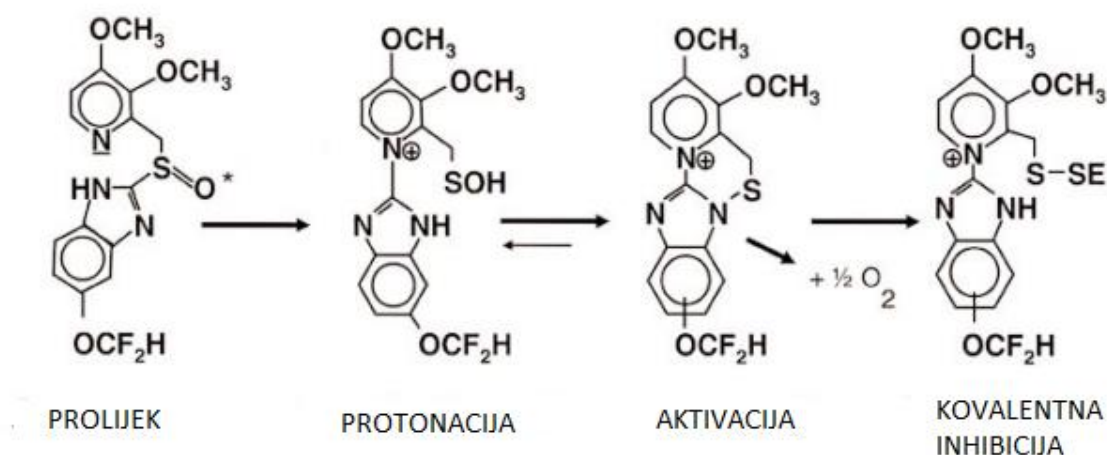
1.5.1. Farmakokinetičke osobitosti

Pet inhibitora protonske pumpe dostupno je za kliničku uporabu na hrvatskom tržištu - omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol te pantoprazol. Svi predstavnici dijele zajedničku strukturu supstituiranog benzimidazola čime su nalik na H₂-antagoniste iako im je mehanizam djelovanja potpuno različit. Molekularne strukture inhibitora protonske pumpe prikazane su na Slici 2. Struktura esomeprazola istovjetna je strukturi omeprazola – naime, esomeprazol predstavlja S-izomer omeprazola (4, 21).



Slika 3. Molekularne strukture inhibitora protonske pumpe (22)

Inhibitori protonske pumpe primjenjuju se u obliku neaktivnih prolijekova. S obzirom na osjetljivost na kiselinu, u svrhu zaštite lijeka od brze razgradnje unutar želuca i aktivacije lijekova prije apsorpcije u sistemsku cirkulaciju, oralne formulacije sastoje se od inaktivnog oblika prolijeva koji je acidorezistentan, produljenog vremena otpuštanja te inkapsuliran. Nakon prolaska kroz želudac u alkalni medij tankog crijeva, predlijevak se apsorbira, nakuplja u parijetalnim stanicama te prelazi u aktivan oblik vezan na ATP-azu (4, 21). Prikaz aktivacije inhibitora protonske pumpe nakon akumulacije u kiselom okolišu sekretornih kanalića prikazan je na Slici 4 (13).



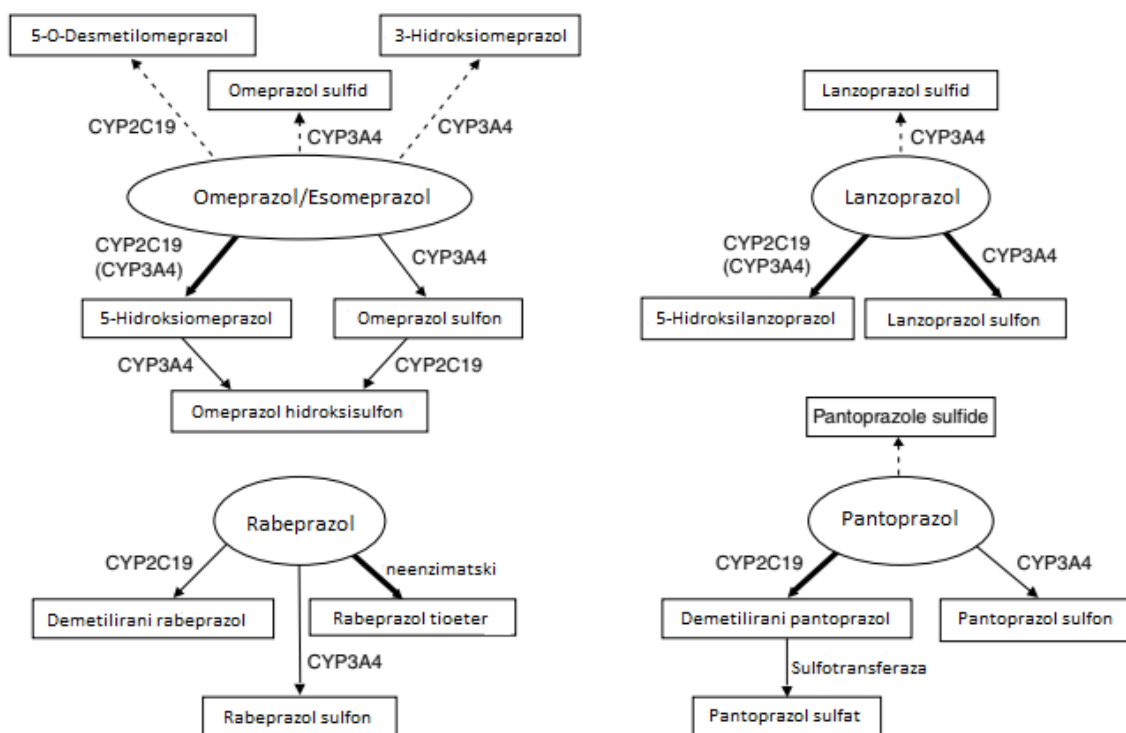
Slika 4. Prikaz aktivacije inhibitora protonske pumpe – pantoprazol (23)

Farmakokinetičke karakteristike inhibitora protonske pumpe dostupnih na tržištu prikazani su u Tablici 6. Bioraspoloživost svih predstavnika značajno se smanjuje djelovanjem hrane. Zbog smanjenja bioraspoloživosti za oko 50%, preporučeno je konzumiranje ovih lijekova na prazan želudac. U stanju posta, samo 10% svih protonskih crpki aktivno izlučuje kiselinu te je podložno inhibiciji. Inhibitori protonske pumpe uzimaju se 1 sat prije obroka (najčešće prije doručka) kako bi se postigla podudarnost između njihove vršne koncentracije u serumu i maksimalne aktivnosti izlučivanja protonske pumpe na koju djeluju. Zahvaljujući ireverzibilnoj inaktivaciji protonske pumpe, inhibični učinak na sekreciju kiseline traje i do 24 sata iako vrijeme polueliminacije svih lijekova iz skupine iznosi oko 1,5 sat. Također, za sintezu novih molekula pumpe H^+/K^+ -ATP-aze potrebno je minimalno 18 sati. Osim toga, valja napomenuti da vrijeme potrebno za potpuni inhibični učinak lijekova iznosi 3-4 dana, a isto toliko vremena potrebno je za povratak normalne aktivnosti protonske pumpe nakon prestanka uzimanja lijekova (4).

Tablica 6. Farmakokinetičke osobitosti inhibitora protonske pumpe (4)

Lijek	pKa	Bioraspoloživost	$t_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	Uobičajena dnevna doza (mg)
Omeprazol	4	40-65	0,5-1,0	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	2,5-4,0	20-40
Rabeprazol	5	52	1,0-2,0	3,1	20

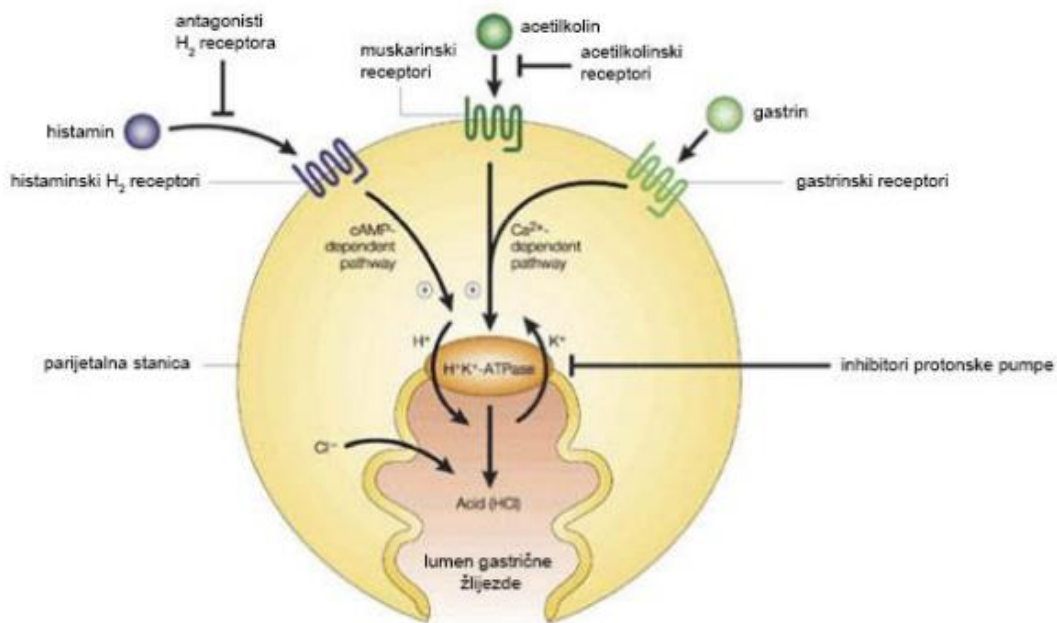
Inhibitori protonske pumpe podliježu brzom prvom prolasku kroz jetru te sistemskom metabolizmu jetre, dok je eliminacija bubrezima zanemariva (4). Metabolizam u jetri odvija se uz aktivnost CYP450 enzima kako je prikazano na Slici 5. Slijedom navedenog, nije potrebna prilagodba doze lijeka kod bubrežnih bolesnika, kao i bolesnika sa slabom ili srednjom jetrenom insuficijencijom. Prilagodbu doze potrebno je razmotriti u pacijenata s ozbiljnim jetrenim oštećenjem (4).



Slika 5. Metabolički putevi omeprazola, esomeprazola, lanzoprazola, rabeprazola i pantoprazola. Debljina strelica pokazuje približnu raspodjelu pojedine izoforme CPY P450 u metabolizmu svakog inhibitora protonske pumpe (24)

1.5.2. Farmakodinamičke osobitosti

Inhibitori protonske pumpe dijele zajedničku strukturu supstituiranog benzimidazolskog prstena koji se kovalentno veže na enzim H^+/K^+ -ATP-azu parijetalnih stanica želučane sluznice čime se djelovanje enzima ireverzibilno inhibira. Enzim se nalazi na apikalnoj strani membrane okrenutoj lumenu želuca. Neovisno o bazalnom djelovanju i podražaju koji uzrokuje stvaranje želučane kiseline, protonska je pumpa ta koja je odgovorna za lučenje H^+ iona u zamjenu za K^+ ione koji cirkuliraju nazad u lumen zajedno s ionima klora, tvoreći tako klorovodičnu kiselinu (HCl) u lumenu želuca. Kovalentnim vezanjem inhibitora protonske pumpe na H^+/K^+ -ATP-azu, blokira se njena funkcija što dovodi do supresije lučenja klorovodične kiseline (21). Na ovaj način, inhibitori protonske pumpe uzrokuju duboku supresiju stvaranja želučane kiseline koja traje duže od njihove prisutnosti u plazmi. Zbog ireverzibilne inhibicije, nastavak djelovanja H^+/K^+ -ATP-aze zahtjeva *de novo* sintezu same pumpe (25). Shematski prikaz parijetalne stanice zajedno s mehanizmom djelovanja inhibitora protonske pumpe prikazan je na Slici 6.



Slika 6. Parijetalna stanica i mehanizam djelovanja inhibitora protonske pumpe (13)

Stupanj inhibicije određen je količinom nakupljanja inhibitora protonske pumpe u kanalićima i njihovoj pretvorbi u aktivni sulfenamid. Navedeni koraci ovise o pKa pojedinog inhibitora na način da se prvi aktivira onaj inhibitor s najvećim pKa, tj. rabeprazol (13). Duljina blokirajućeg učinka ovisi o tipu cisteina na koji se veže pojedini inhibitor protonske pumpe. Uz cistein 813 na koji se vežu svi IPP-e, pantoprazol veže cistein 822, omeprazol cistein 892, a lansoprazol i

rabeprazol cisteine 892 i 321. Oporavak ATP-aze inhibirane lanzoprazolom i omeprazolom brži je od očekivanog te iznosi 13 do 27 sati. Pantoprazol djeluje dulje s poluvremenom oporavka od 46 sati što je približno očekivanom u slučaju potpune *de novo* sinteze enzima na parijetalnim stanicama (21).

Zahvaljujući blokiranju protonske pumpe - konačnog puta lučenja želučane kiseline, inhibitori protonske pumpe inhibiraju sekreciju kiseline nakon posta, kao i sekreciju izazvanu obrokom. Primijenjeni u standardnim dozama, inhibiraju 90-98% dnevnog lučenja kiseline. Otprilike 80% njihova ukupnog broja blokirano je već tijekom prvog dana terapije, a svakog idućeg dana dolazi do blokade oko 20% preostalih pumpi. Ovaj se proces ponavlja do uspostave ravnotežnog stanja u kojem je broj nastalih ATP-aza istovjetan broju novoinhibiranih što posljedično dovodi do povećanja postotka dana u kojem je pH želuca viši od 4. Također, budući da supresija kiseline ovisi o ireverzibilnoj inaktivaciji protonske pumpe, a ne o farmakokinetičkim različitostima, ne nalazmo značajne razlike u kliničkoj djelotvornosti pojedinih predstavnika skupine (4, 21).

1.5.3. Nuspojave

Inhibitori protonske pumpe pripadaju ekstremno sigurnim lijekovima. Dijareja, glavobolja i abdominalna bol zabilježeni su u 1-5% pacijenata, iako je frekvencija navedenih nuspojava samo blago povišena u odnosu na placebo. Međutim, zabilježen je porast slučajeva akutnog intersticijskog nefritisa. U animalnim modelima nije zabilježena teratogenost ovih lijekova, međutim do sada nije utvrđena sigurnost primjene tijekom trudnoće (4).

Kiselina ima važan učinak na otpuštanje vitamina B12 iz hrane. Minorna redukcija apsorpcije cijanokobalamina iz hrane javlja se tijekom supresije djelovanja protonske pumpe što potencijalno može dovesti do subnormalnih koncentracija navedenog vitamina tijekom produžene terapije inhibitorima protonske pumpe. Sukladno dostupnoj literaturi, analiza razine cijanokobalamina nije uputna u općoj populaciji, osim kod visoko rizičnih pacijenata u koje ubrajamo starije pacijente s atrofičnim gastritisom te pacijente s gastrinomom (4, 22). Također, uloga kiseline važna je i za apsorpciju nekih minerala (magnezija, nonhem-željeza, netopljivih kalcijevih soli). Nekoliko case-control studija pokazalo je minimalan rizik od frakture kuka u pacijenata na dugotrajnoj terapiji inhibitorima protonske pumpe u usporedbi s kontrolnom skupinom pacijenata. Iako nije dokazan uzročno-posljedičan odnos, inhibitori protonske pumpe

moгу uzrokovati smanjenje apsorpcije kalcija ili inhibirati funkciju osteoklasta. Stoga se preporuča praćenje gustoće kostiju i suplementacija kalcijem za sve pacijente na dugotrajnoj terapiji ovim lijekovima, s naglaskom na one s visokim rizikom razvoja osteoporoze. Zabilježeno je nekoliko slučajeva životno ugrožavajuće hipomagnezijemije sa sekundarnom hipokalcemijom, ali mehanizam djelovanja za sada nije poznat (4).

Također, želučana kiselina ima važnu obrambenu ulogu u zaštiti organizma od bakterija koje u njega ulaze procesom gutanja. U pacijenata koji u terapiji koriste inhibitore protonske pumpe zapažena je povećana koncentracija želučanih bakterija. Klinička važnost za sada nije poznata. U nekoliko studija zabilježen je porast prevalencije respiratornih infekcija među pojedincima koji konzumiraju inhibitore protonske pumpe. Također je zabilježen porast infekcija bakterijom *Clostridium difficile* te blagi porast incidencije ostalih gastrointestinalnih infekcija (*Salmonella*, *Shigella*, *E. Coli*, *Campylobacter*) što je važno razmotriti prilikom putovanja u nerazvijene zemlje (4).

Postoji povezanost između inhibitora protonske pumpe i hiperplastičnih polipa fundusa želuca, koji su u najvećem broju slučajeva benignog tijeka i regradiraju nakon prestanka primjene lijekova. Blaga do umjerena hipergastrinemija nastaje kao fiziološki odgovor na dokončavanje lučenja želučane kiseline – naime, lučenje gastrina regulirano je mehanizmom negativne povratne sprege zbog čega supresija sekrecije kiseline može dovesti do povećanja serumskih koncentracija gastrina. Značajan porast lučenja gastrina zabilježen je u oko 3% pacijenata te dostiže 500 pg/mL dok su normalne vrijednosti < 100 pg/mL. Otprilike četiri tjedna nakon prestanka konzumacije inhibitora protonske pumpe, razine gastrina vraćaju se na normalne vrijednosti. Porast razine serumskog gastrina može uzrokovati hiperplaziju parijetalnih i ECL stanica želuca te dovesti do povratne hipersekrecije želučane kiseline i nakon prestanka korištenja inhibitora protonske pumpe. Prema dosada dostupnoj literaturi, dugotrajna primjena ovih lijekova ne dovodi do povećanja rizika od oboljevanja od želučanih karcinoma te se ne preporuča rutinsko praćenje serumskih vrijednosti gastrina u pacijenata na dugotrajnoj terapiji (4, 26).

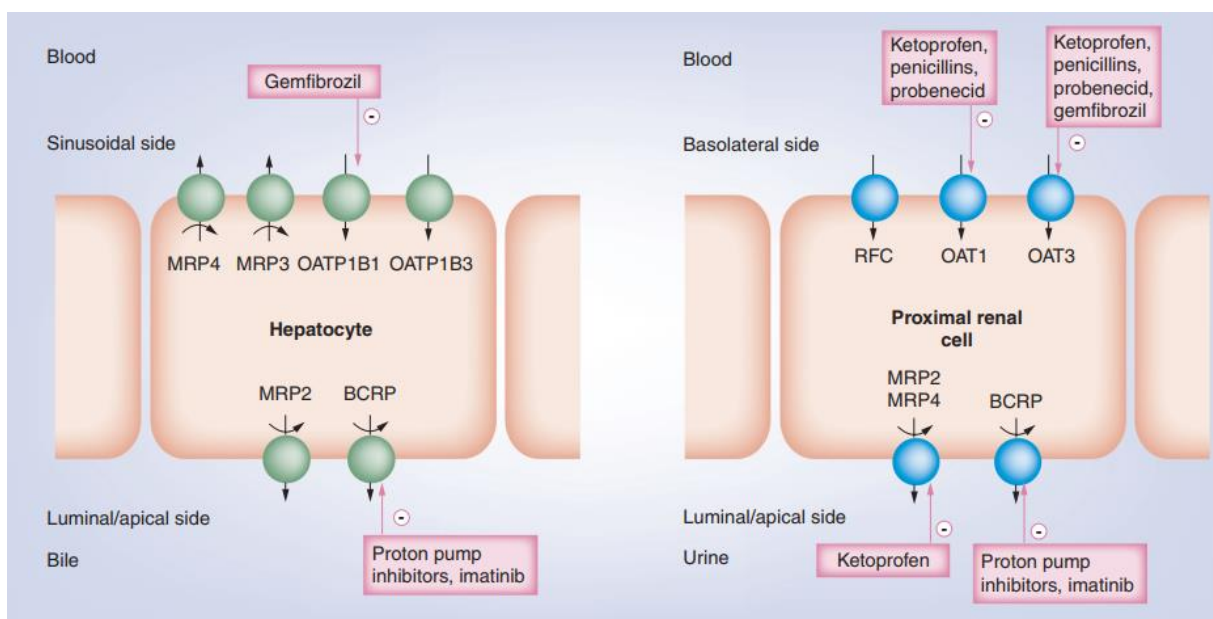
1.6. INTERAKCIJE INHIBITORA PROTONSKE PUMPE

Interakcije lijekova čest su uzrok neuspješnog liječenja te razvoja nuspojava lijekova. Inhibitori protonske pumpe uveliko se koriste u liječenju poremećaja povezanih sa želučanom kiselinom iz razloga što stvaraju veći stupanj i duže trajanje supresije lučenja želučane kiseline od antagonista H₂ receptora te posljedično dovode i do boljeg stupnja ozdravljenja. Potreba za dugotrajnim liječenjem ovih poremećaja povećava potencijal za razvoj klinički značajnih interakcija lijekova u bolesnika koji uz inhibitor protonske pumpe istodobno uzimaju i druge lijekove. Pojavnost interakcija lijekova varira među pojedincima, a ovisi o dobi bolesnika, broju istodobno korištenih lijekova (što također raste s dobi), genetskim predispozicijama pacijenata te metaboličkom profilu lijekova koji se koriste. Ipak, iako je potencijal razvoja interakcija inhibitora protonske pumpe s drugim lijekovima prilično visok, do sada nije dokumentiran značajan broj klinički značajnih interakcija vezanih uz ovu skupinu lijekova (25, 27). Klinički značajne interakcije inhibitora protonske pumpe opisane su u nastavku.

1.6.1. Interakcija inhibitora protonske pumpe s metotreksatom

Metotreksat (4-amino-10-metilfolatna kiselina) antagonist je folatne kiseline koji pripada skupini citotoksičnih lijekova poznatih pod nazivom antimetaboliti (28). Naširoko se koristi u režimima liječenja raznih malignih oboljenja kao što su akutna limfatična leukemija, ne-Hodgkinov limfom te drugi solidni tumori (karcinom dojke, osteosarkom). Primjenju se i u liječenju teških oblika psorijaze i reumatnog artritisa kao i kod Chronove bolesti neosjetljive na kortikosteroide ili tiopurine i/ili anti-TNF- α terapiju (29, 30). Mehanizam djelovanja obuhvaća kompetitivnu inhibiciju enzima dihidrofolat reduktaze te na taj način, inhibiciju sinteze DNA (28). Metotreksat inhibira redukciju folatne kiseline i proliferaciju stanice tkiva, a najučinkovitije djeluje na brzo proliferirajuća tkiva kao što su maligne stanice, koštana srž, stanice fetusa, kožni epitel, oralna i intestinalna sluznica te stanice mokraćnog mjehura. Metotreksat može usporiti proliferaciju malignih stanica ne izazivajući ireverzibilna oštećenja normalnog tkiva budući da je proliferacija malignih stanica brža od proliferacije većine normalnih stanica (31). Eliminacija metotreksata pretežno je renalna – ekskrecija se odvija uglavnom u nepromijenjenom obliku, glomerularnom filtracijom i aktivnom sekrecijom u proksimalnim tubulima. Manji dio, 5-20%, izlučuje se putem žuči (28).

Inhibitori protonske pumpe uobičajeno se koriste kao dio adjuvantne terapije tijekom kemoterapije, a farmakokinetička interakcija uzrokovana istodobnom primjenom inhibitora protonske pumpe i metotreksata ujedno je i najviše dokumentirana farmakokinetička interakcija metotreksata u onkologiji (32). Istodobna primjena inhibitora protonske pumpe s visokim dozama metotreksata može uzrokovati odgodu ili blokadu renalne eliminacije metotreksata što dovodi do povišenja razine metotreksata u plazmi s kliničkim znakovima i simptomima toksičnosti metotreksata koja uglavnom zahvaća hematopoetski i gastrointestinalni sustav. Simptomi uključuju leukocitopeniju, trombocitopeniju, anemiju, pancitopeniju, neutropeniju, depresiju koštane srži, mukozitis, stomatitis, oralne ulceracije, mučninu, povraćanje te gastrointestinalne ulceracije i krvarenja (28, 33). Pretpostavljeni mehanizam interakcije jest inhibicija tubularne sekrecije metotreksata od strane inhibitora protonske pumpe putem luminalnog transporteta BCRP. Transporteri metotreksata u jetri i bubrezima čovjeka s potencijalnim mjestima djelovanja lijekova koji s metotreksatom stupaju u interakcije prikazani su na Slici 7 (32). Drugi pretpostavljeni mehanizam ove interakcije jest inhibicija eliminacije metotreksata u distalnom tubulu bubrega gdje se odvija aktivna sekrecija metotreksata zajedno s vodikovim ionima H^+/K^+ -ATP-aze (34).



Slika 7. Transporteri metotreksata u jetri i bubrezima s potencijalnim mjestima djelovanja lijekova koji s metotreksatom stupaju u interakcije (BCRP: Breast cancer resistance protein; MRP: Multidrug resistance-related protein; OAT: Organic anion transporter; OATP: Organic anion transporting polypeptide; RFC: Reduced folate carrier) (32).

Prema stupnju kliničke značajnosti, interakcija jest svrstana u skupinu C. Stoga, ukoliko se ovi lijekovi istodobno primjenjuju, potrebno je praćenje terapije. S obzirom na to da je interakcija ovisna o dozi metotreksata, vjerojatnost za razvoj interakcije veća je ukoliko se primjenjuje kao antineoplastik, a manja ukoliko se primjenjuje u liječenju autoimunih bolesti (32, 35).

1.6.2. Interakcija inhibitora protonske pumpe s mesalazinom

Mesalazin (5-aminosalicilna kiselina) je derivat aminosalicilne kiseline koji se koristi pri liječenju ulceroznog kolitisa (akutni napadaj i održavanje remisije), ulceroznog proktitisa (akutni napadaj i održavanje remisije) te Chronove bolesti (akutni napadaj). Njegova učinkovitost proizlazi iz inhibicije sinteze prostaglandina i lipooksigenaznoga metaboličkog puta arahidonske kiseline, a točan mehanizam djelovanja za sada nije poznat (36). Oralno primijenjeni mesalazin uglavnom djeluje lokalno iz intestinalnog lumena na intestinalnu sluznicu i submukozno tkivo. Stoga je važno da se mesalazin u crijevima nalazi na mjestu upale. Posljedično, sistemska bioraspodivnost mesalazina nema važnost na terapijsku učinkovitost, ali predstavlja bitan faktor u procjeni sigurnosti lijeka. Kako bi se ispunili željeni kriteriji, oralno primijenjen mesalazin nalazi se u oblicima sa želučano otpornom ovojnicom, a oslobađanje mesalazina ovisno je o pH vrijednosti gastrointestinalnog trakta (37).

Inhibitori protonske pumpe ulaze u interakciju s oralnim ljekovitim oblicima mesalazina te mogu umanjiti njegov terapijski učinak. Porast gastrointestinalnog pH uzrokovan djelovanjem inhibitora protonske pumpe može uzrokovati prerano oslobađanje mesalazina iz oralnih ljekovitih pripravaka s produženim oslobađanjem ljekovite tvari. Prema stupnju kliničke značajnosti, interakcija je klasificirana kao interakcija stupnja D. Sukladno navedenom, potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu inhibitora protonske pumpe i oralnih ljekovitih oblika mesalazina. Ukoliko je istodobnu primjenu ovih lijekova nemoguće izbjeći, potrebno je izbjegavati primjenu mesalazina prilikom vršnih koncentracija inhibitora protonske pumpe u plazmi te na taj način pokušati minimalizirati rizik istodobne primjene (38).

1.6.3. Interakcija inhibitora protonske pumpe s kapecitabinom

Kapecitabin je necitotoksični fluoropirimidin karbamat koji djeluje kao peroralno primijenjeni prolijek citotoksičnog 5-fluorouracila (5-FU), a aktivira se u nekoliko enzimskih koraka.

Timidin fosforilaza (*ThyPase*), enzim uključen u završnu pretvorbu u 5-FU, nađen je u tumorskome tkivu, ali i u zdravim tkivima, iako obično u nižoj razini. Postoje dokazi da u anaboličkom putu metabolizam 5-FU blokira reakciju metilacije deoksiuridilne kiseline u timidilnu kiselinu, interferirajući tako sa sintezom deoksiribonukleinske kiseline (DNA). Ugradnja 5-FU dovodi do inhibicije sinteze RNA i proteina. Budući da su DNA i RNA nužne za diobu i rast stanice, učinak 5-FU može stvoriti nedostatak timidina što izaziva poremećaj rasta i smrt stanice. Učinci gubitka DNA i RNA najuočljiviji su na onim stanicama koje se najbrže dijele i koje brže metaboliziraju 5-FU (39, 40).

Kapecitabin jest antineoplastičan lijek sa širokom primjenom u onkologiji. Koristi se samostalno u pacijenata s metastatskim kolonorektalnim karcinomom te za liječenje pacijenata s lokalno uznapredovalim ili metastatskim karcinomom dojke nakon prethodno neuspješne kemoterapije antraciklinima i taksanima. U liječenju uznapredovalog karcinoma želuca koristi se u kombinaciji s cisplatinom. Također, primjenjuje se u adjuvantnom liječenju kolorektalnog karcinoma nakon kirurškog liječenja (stadij III bolesti) (41, 42).

Novije studije pokazuju kako inhibitori protonske pumpe mogu umanjiti terapijsko djelovanje kapecitabina ulazeći u interakciju kliničke značajnosti tipa C (43). S obzirom na činjenicu da 20-55% onkoloških pacijenata konzumira inhibitore protonske pumpe, ovu interakciju nikako ne smijemo zanemariti (42). Mehanizam interakcije za sada nije poznat. Pretpostavlja se da povišenje želučanog pH uzrokovano uporabom IPP može umanjiti otapanje tablete kapecitabina i/ili smanjiti apsorpciju ljekovite tvari (44, 45). U slučaju istodobne terapije inhibitora protonske pumpe i kapecitabina, potrebno je razmotriti stvarnu potrebu za primjenom inhibitora protonske pumpe. Terapiju je potrebno pratiti, što se uglavnom odnosi na praćenje znakova smanjene učinkovitosti kapecitabina (43, 46).

1.6.4. Interakcija inhibitora protonske pumpe s bisfosfonatima

Zbog znatnog porasta broja osoba starije životne dobi, osteoporozu je postala ozbiljan socijalni problem mnogih država diljem svijeta. Rano otkrivanje te adekvatno liječenje ove bolesti potrebno je kako bismo spriječili njen razvoj te nastanak koštanih prijeloma. Bisfosfonati predstavljaju prvu liniju liječenja osteoporoze te, sukladno mnogobrojnim studijama, smanjuju rizik od koštanih prijeloma za 50% (47). Na hrvatskom tržištu registrirani bisfosfonati jesu – alendronatna, ibandronatna, pamidronatna, klodronska, risedronska i zoledronatna kiselina (48).

Bisfosfonati su stabilni analozi pirofosfata sa snažnim afinitetom za koštani mineral – inhibiraju koštanu resorpciju usporavanjem sazrijevanja i aktivnosti osteoklasta kao i njihove apoptoze. Mehanizam učinka na osteoklaste obuhvaća inhibiciju proton vakuolarne adenozin trifosfataze (ATPase), oštećenje citoskeleta i nazubljene membrane. Zbog svoje učinkovitosti, sigurnosti primjene i povoljne cijene, predstavljaju lijekove izbora za liječenje postmenopauzalne osteoporoze. Njihova učinkovitost očituje se i u liječenju osteoporoze uzrokovane glukokortikoidima, a primjenjuju se i za liječenje Pagetove bolesti, hiperkalcemije te u nizu zloćudnih bolesti kao što su multipli mijelom, karcinom prostate i karcinom dojke (48).

Međutim, liječenje bisfosfonatima može dovesti do razvoja nuspojava koje obuhvaćaju simptome gornjeg gastrointestinalnog trakta što uključuje otežano gutanje, upalu jednjaka te razvoj želučanog vrieda. Stoga se očekuje kako će kombinacija bisfosfonata s inhibitorima protonske pumpe dovesti do učinkovitijeg liječenja osteoporoze, ali i spriječiti razvoj gastrointestinalnih nuspojava vezanih sa samostalnom primjenom bisfosfonata (47, 49). Problem na koji nailazimo korištenjem kombinacija ovih lijekova jest stupanje u međusobnu interakciju pri čemu niti jedna kombinacija lijekova promatranih skupina ne čini izuzetak. Prema stupnju kliničke značajnosti, sve kombinacije inhibitora protonske pumpe i bisfosfonata ulaze u interakciju klasifikacije C, dok risedronat sa svim IPP-ovima ulazi u interakciju tipa D. Naime, inhibitori protonske pumpe mogu smanjiti terapijski učinak bisfosfonata smanjenjem njihovih koncentracija u serumu. Slijedom navedenog, kod svih pacijenata u čijoj terapiji nalazimo bisfosfonate, potrebno je pažljivo razmotriti potrebu za istodobnom terapijom inhibitorima protonske pumpe te ju, ukoliko je neizbježna, ograničiti na najmanje moguće trajanje i najniže djelotvorne doze IPP-a. Iako postoji nekoliko pretpostavljenih mehanizama interakcije, specifičan mehanizam za sada je nepoznat. Smatra se kako je moguće direktno djelovanje inhibitora protonske pumpe na kosti, ali i neki indirektni utjecaji poput smanjene apsorpcije kalcija, magnezija i vitamina B12 (50, 51).

1.6.5. Interakcija inhibitora protonske pumpe s doksiciklinom

Doksiciklin pripada skupini tetraciklinskih antibiotika širokog spektra s primarno bakteriostatskim djelovanjem. Antimikrobno djelovanje posljedica je kočenja sinteze bjelančevina u bakterijskoj stanici te promijene propusnosti bakterijske stijenke. Klinički je djelotvoran u liječenju raznih infekcija uzrokovanih širokim spektrom gram-pozitivnih i gram-

negativnih bakterija uključujući djelovanje na anaerobe, spirohete, mikoplazme, klamidije, brucele, riketsije te mikrobakterije (52, 53).

Kliničke studije pokazale su kako istodobna primjena doksiciklina s inhibitorima protonske pumpe može uzrokovati smanjenu bioraspoloživost doksiciklina. Interakcija je klasificirana kao interakcija kliničkog stupnja značajnosti C. Prema tome, terapiju je potrebno pratiti s pažnjom usmjerenom na znakove i simptome smanjene antibiotske učinkovitosti. Smanjenje bioraspoloživosti doksiciklina najvjerojatnije je uzrokovano promjenom želučane pH vrijednosti (54).

1.6.6. Interakcija inhibitora protonske pumpe s mikofenolat-mofetilom

Mikofenolat-mofetil predstavlja 2-morfolinoetil ester mikofenolatne kiseline. U organizmu se metabolizira do mikofenolatne kiseline koja je potentni, selektivni, nekompetitivni i reverzibilni inhibitor inozin-monofosfat-dehidrogenaze odgovorne za inhibiciju *de novo* sinteze gvanozin nukleotida bez inkorporacije u DNA. Ima potentniji citostatski učinak na limfocite u odnosu na ostale stanice iz razloga što je njihova proliferacija kritično ovisna o *de novo* sintezi purina, dok druge stanice u tu svrhu mogu koristiti alternativne putove (55, 56). Mikofenolat-mofetil indiciran je u profilaksi akutnog odbacivanja organa te u liječenju upornog odbacivanja u bolesnika podvrgnutih alogeničnoj bubrežnoj transplataciji. Također, pokazana je učinkovitost mikofenolat-mofetila u indukciji te održavanju remisije u proliferativnom lususnom nefritisu. Primjenjuje se u kombinaciji s ciklosporinom i glukokortikoidima (57).

Bitno je napomenuti kako je smanjenje doze mikofenolat-mofetila povezano s većom stopom akutnog odbacivanja presađenog organa, dok redukcija doze za 50% ili više povećava rizik od zatajenja transplantata u prvoj godini presađivanja. Također, optimalan imunosupresivni učinak mikofenolat-mofetila često dovodi do razvoja neugodnih gastrointestinalnih nuspojava, a najčešće se javljaju mučnina, dispepsija, povraćanje i dijareja. Značajan broj pacijenata kao nuspojavu razvije i gastrointestinalne ulceracije. Kako bi se smanjio njihov intenzitet te time doprinijelo podnošljivosti liječenja, prilagođava se doza imunosupresivnog lijeka, a nerijetko se u terapiju uvode i lijekovi za suzbijanje lučenja želučane kiseline – inhibitori protonske pumpe (58, 59). Primjećeno je smanjenje serumske koncentracije mikofenolat-mofetila te posljedično smanjenje izloženosti aktivnoj mikofenolatnoj kiselini u slučajevima istodobne primjene navedenih lijekova. Prema stupnju kliničke značajnosti, interakcija je karakterizirana

kao interakcija stupnja C. Sukladno navedenom, pri istodobnoj terapiji ovih lijekova, potrebno je pomno praćenje terapije uz pažljivo praćenje koncentracije imunosupresiva u serumu – ukoliko je navedeno primjenjivo i dostupno. Veći rizik od razvoja interakcije imaju pacijenti na višim dozama IPP-a, a postoje naznake kako bi klinička značajnost interakcije mogla varirati i ovisno o rasi pri čemu bi rizik bio povećan kod pripadnika crne rase. Također, pokazano je kako lijekoviti oblici mikofenolat-mofetila sa želučano otpornom ovojnicom imaju manji rizik od razvoja interakcije s inhibitorima protonske pumpe u čemu bismo potencijalno mogli prepoznati rješenje pri kontroli njihove interakcije. Pretpostavljeni mehanizam interakcije jest smanjenje apsorpcije mikofenolata i/ili hidroliza lijeka pri višim želučanim pH vrijednostima uzrokovanih primjenom inhibitora protonske pumpe (58, 60).

1.6.7. Interakcija inhibitora protonske pumpe s varfarinom

Varfarin jest sintetički oralni antikoagulans čiji se učinak postiže kompetitivnom blokadom redukcije vitamina K koji je prijeko potreban za γ -karboksilaciju određenih gultaminskih ostataka koji olakšavaju vezanje kalcija za protrombinske faktore II, VII, IX, X te proteine C i S. Akarboksilirani faktori koji cirkuliraju krvlju nemaju prokoagulantne karakteristike. Učinkovita prevencija tromboze postiže se nakon pet dana liječenja, a isto toliko potrebno je i za prestanak terapijskog učinka nakon završetka liječenja. Indiciran je za liječenje i prevenciju tromboembolije – tromboze dubinskih vena, plućne embolije, fibrilacije atrijske te u osoba s mehaničkim srčanim vakuolama. Ima usku terapijsku širinu zbog čega je potreban oprez ukoliko se koristi zajedno s drugim lijekovima (61, 62). Za razumijevanje interakcija s ovim lijekom potrebno je poznavati njegov metabolizam. Varfarin je racemična smjesa (S)-varfarina i (R)-varfarina pri čemu je S-varfarin 2-5 puta potentniji od R oblika s obzirom na antikoagulativni učinak. Eliminacija varfarina odvija se putem metabolizma u inaktivne metabolite (61). (R)-varfarin metabolizira se pretežno putem CYP3A4 i CYP2C19, dok se metabolizam (S)-varfarina gotovo u potpunosti odvija pomoću polimorfnog enzima CYP2C9 što dovodi do značajnih interindividualnih razlika u sposobnosti metaboliziranja (S)-varfarina (61, 63).

Varfarin ulazi u interakciju s inhibitorima protonske pumpe pri čemu je interakcija s pantoprazolom i rabeprazolom klasificirana kao interakcija tipa B, dok su interakcije s ostalim pripadnicima IPP-a, omeprazolom, esomeprazolom i lansoprazolom, klasificirane kao

interakcije tipa C. Inhibitori protonske pumpe dovode do povećanja serumske koncentracije varfarina, odnosno do pojačanog učinka oralnog antikoagulansa. Prilikom istodobne terapije ovih lijekova, potrebno je terapijsko praćenje s naglaskom na praćenje protrombinskog vremena odnosno INR (International Normalized Ratio) vrijednosti te simptoma i znakova krvarenja. Pretpostavljeni mehanizam interakcije jest inhibicija metabolizma varfarina inhibicijom enzima CYP2C19 (63).

1.6.8. Interakcija inhibitora protonske pumpe s cefuroksimom

Cefuroksim jest cefalosporinski antibiotik II. generacije sa širokim antibakterijskim spektrom, baktericidnim učinkom te niskom toksičnošću. Cefuroksim aksetil ester je cefuroksima koji se nakon peroralne primjene djelovanjem enzima esteraze hidrolizira u crijevnoj sluznici te se apsorbira kao cefuroksim. Cefuroksim inhibira sintezu stanične stijenke bakterije, tako što se veže na penicilin vezujuće proteine (engl. *Penicillin Binding Proteins*, PBPs) zbog čega dolazi do prekida u biosintezi stanične stijenke (peptidoglikana) što uzrokuje raspad i smrt bakterijske stanice. Indiciran je u liječenju akutnog streptokoknog tonzilitisa i faringitisa, akutnog bakterijskog sinusitisa, akutnog otitis media, akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa, cistitisa, pijelonefritisa, nekompliciranih infekcija kože i mekih tkiva te za liječenje rane Lymeove bolesti (64 - 66).

Istodobna primjena cefuroksima s inhibitorima protonske pumpe jest kontraindicirana, odnosno prema stupnju kliničke značajnosti klasificirana u skupinu X. Interakcija se odnosi isključivo na oralne lijekovite pripravke cefuroksim aksetila te ne uključuje intravenske i intramuskularne pripravke cefuroksima (67). Smanjenjem kiselosti želuca inhibitori protonske pumpe mogu smanjiti bioraspoloživost cefuroksim aksetila u usporedbi s bioraspoloživošću koja se postiže natašte te također smanjuju učinak poboljšane apsorpcije koja se postiže nakon obroka (64).

1.6.9. Interakcija inhibitora protonske pumpe s preparatima željeza

Željezo predstavlja esencijalni nutritivni sastojak organizma te igra važnu ulogu u brojnim fiziološkim procesima - potreban je u procesu eritropoeze, sastavni je dio hemoglobina, mioglobina te nekih enzima. Tijelo normalne osobe sadržava približno 60 mg željeza po kilogramu tjelesne težine, odnosno 3-5 g ukupne vrijednosti. Od ukupne količine željeza u

organizmu, 65% nalazi se u hemoglobinu, 4% u mioglobinu, 0,1% je transferin, a ostatak pričuva u obliku feritina i hemosiderina u jetri, slezeni i koštanoj srži (68, 69). Nedostatak željeza uzrokuje pojavu mikrocitne, hipokromne anemije. Hemoglobin transportira kisik apsorbiran iz zraka u plućima do svih tkiva i organa u tijelu. Slijedom navedenog, manjak hemoglobina dovodi do smanjenja funkcionalnosti tkiva, poglavito mozga i mišića. Također, odgovarajuće razine hemoglobina prijeko su potrebne za razvoj fetusa tijekom trudnoće. U suprotnom, novorođenčad ima nisku porođajnu težinu te lako postaje pothranjena (69).

Nadomjesni pripravci željeza koriste se u prevenciji i liječenju anemija uzrokovanih njegovim manjkom. Manjak željeza može biti uzrokovan povećanim gubitkom željeza usljed krvarenja iz gastrointestinalnog ili urogenitalnog trakta ili gubitkom krvi pri raznim drugim bolestima, povećanom potrebom za željezom tijekom razdoblja intenzivnog rasta, adolescencije, puberteta, trudnoće ili dojenja te nedovoljnim unosom željeza zbog nedostatnog unosa željeza hranom, loše apsorpcije kod sindroma malapsorpcije, nakon gastrektomije, upalne bolesti crijeva ili radi nekih drugih razloga (69).

Nadomjesni pripravci željeza ulaze u interakciju s inhibitorima protonske pumpe. Naime, inhibitori protonske pumpe povišenjem gastrointestinalne pH vrijednosti uzrokuju smanjenu apsorpciju nadomjesnih pripravaka željeza (70, 71). Klorovodična kiselina u želucu pomaže u nastanku disocijacija soli željeza iz hrane kao i redukciji Fe(III) u topljiviji fero oblik (72). Interakcija je klasificirana kao interakcija kliničke značajnosti C, a terapiju u kojoj se navedeni lijekovi susreću potrebno je pratiti kako bi se na vrijeme uočilo potencijalno smanjenje učinkovitosti nadomjesne terapije željeza što je posebno važno kod pacijenata s razvijenom anemijom. Na našem tržištu prisutan je ljekoviti pripravak željeza u obliku željezo(III)-hidroksi polimaltozata koji ne podliježe interakciji s inhibitorima protonske pumpe te bi stoga trebao biti lijek izbora u pacijenata na terapiji IPP-om (73).

1.6.10. Interakcija inhibitora protonske pumpe s azolnim antimikoticima

U azolne antifungike ubrajamo flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, mikonazol, posakonazol i vorikonazol. Mikonazol i ketokonazol više nisu odobreni za liječenje sustavnih gljivičnih infekcija te se primjenjuju isključivo kao lokalna gljivična terapija. Antifungalna aktivnosti azolnih antimikotika rezultat je redukcije sinteze ergosterola, vitalnog sastojka stanične membrane gljivica, inhibicijom gljivičnog enzima citrokrom P450. Njihova selektivna

toksičnost proizlazi iz većeg afiniteta za gljivični citokrom P450 u odnosu na ljudski. Antifungalni spektar djelovanja jest poprilično širok, a uključuje mnoge vrste *Candida*, *C neoformans*, endemske mikoze (blastomikoze, kokidioidomikoze, histoplazmoze), dermatofite te, u slučaju itraconazola i vorikonazola, čak i *Aspergillus* infekcije. Njihova učinkovitost očituje se i u liječenju infekcija rezistentnih na amfotericin, kao što je infekcija *P boydii* (74, 75).

Zbog snažne i dugotrajne inhibicije lučenja želučane kiseline, inhibitori protonske pumpe mogu smanjiti apsorpciju lijekova čija je bioraspoloživost ovisna o želučanom pH, npr. nekih azolskih antimikotika poput ketokonazola, itraconazola i posakonazola (76, 77). Smanjenje bioraspoloživosti navedenih azolnih antifungika uzrokuju svi predstavnici inhibitora protonske pumpe te je interakcija, prema kliničkoj značajnosti, karakterizirana kao interakcija tipa D. Istodobnu primjenu ovih lijekova potrebno je izbjegavati radi rizika smanjenog antifungalnog odgovora pacijenta (78). S obzirom na to da se ketokonazol više ne koristi za sistemsku primjenu te da je posakonazol na tržištu prisutan samo u obliku želučanootpornih tableta koje ne podliježu navedenoj interakciji, na ovaj oblik interakcije potrebno je obratiti pažnju jedino u slučaju istodobne primjene inhibitora protonske pumpe i oralnih oblika itraconazola. Preporuka je izbjegavati takve terapijske kombinacije. Također, tijekom zajedničke primjene s lijekovima koji smanjuju kiselost želuca, preporučuje se primjena itraconazola s kiselim napitcima (kao što su kola-napitci). Ukoliko se istodobno koriste lijekovi koji neutraliziraju želučanu kiselinu (npr. aluminijev hidroksid) potrebno ih je davati najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon uzimanja itraconazola. Tijekom primjene itraconazola i lijekova koji mogu smanjiti razinu itraconazola u plazmi, preporuča se pratiti antifungalnu aktivnost te po potrebi povisiti dozu itraconazola (76).

Također, azolni antifungici jesu supstrati i inhibitori CYP450 enzima i membranskih transportera kao što je P-glikoprotein. Svi azoli inhibiraju CYP3A4 izoenzim, a itraconazol i posakonazol spadaju u nešto potentnije inhibitore od flukonazola i vorikonazola. Međutim, flukonazol i vorikonazol također djeluju kao inhibitori CYP2C9 i CYP2C19 izoenzima (79). S obzirom na to da se svi predstavnici inhibitora protonske pumpe metaboliziraju djelovanjem izoenzima CYP3A4 i CYP2C19, istovremena primjena sa sistemskim azolnim antifungicima može dovesti do inhibicije njihova metabolizma što može dovesti do povišenih koncentracija inhibitora protonske pumpe u plazmi (77, 79). Sukladno bazi podataka Lexicomp®, klinički značajne interakcije inhibicijom metabolizma inhibitora protonske pumpe opisane su za flukonazol i vorikonazol – snažne CYP2C19 inhibitore te su okarakterizirane kao interakcije

klinične značajnosti stupnja C. Zbog mogućeg povišenja koncentracije inhibitora protonске pumpe u plazmi, terapiju je potrebno pratiti, a prilagodba doziranja obično nije potrebna. Međutim, potreban je oprez kod bolesnika s Zollinger-Ellisonovim sindromom i stanjima u kojima se primjenjuju visoke doze IPP-a te je u tim slučajevima potencijalno potrebno razmotriti smanjenje doze IPP-a. Osim inhibicije CYP2C19, razvoju interakcije može doprinijeti i inhibicija izoenzima CYP3A4. Valja napomenuti kako je prilikom međusobne primjene inhibitora protonске pumpe s vorikonazolom također zabilježen porast koncentracije vorikonazola. U takvim kombinacijama, potrebno je pratiti terapijski odgovor na vorikonazol uključujući znakove/simptome njegove toksičnosti. Mehanizam porasta koncentracije ovog antifungika nije do kraja razjašnjen. Pretpostavlja se da je u pozadini inhibicija djelovanja izoenzima CYP2C19 s mogućim sudjelovanjem CYP2C9 i CYP3A4 (80 - 82).

1.6.11. Interakcija inhibitora protonске pumpe s lijekovima za liječenje HIV-a

Istodobna primjena inhibitora HIV-proteaze čija je apsorpcija ovisna o pH s inhibitorima protonске pumpe može dovesti do značajnog smanjenja njihove topljivosti čime se posljedično smanjuju njihova bioraspoloživost i djelotvornost. Iz navedenog razloga ne preporuča se istodobna primjena inhibitora protonске pumpe s navedenim lijekovima (83).

Apsorpcija ovisna o želučanoj pH vrijednosti zabilježena je za atazanavir i nelfinavir koji na našem tržištu trenutno nije dostupan. Atazanavir je azapeptidni inhibitor proteaze virusa HIV-1 - enzima odgovornog za cijepanje specifičnih virusnih proteina Gag-Pol, odnosno molekula prekursora za proizvodnju konačnih strukturnih proteina jezgre zrelog viriona čime se sprječava stvaranje zrelih viriona i infekcija drugih stanica domaćina (84, 85). Interakcija između inhibitora protonске pumpe i atazanavira okarakterizirana je kao interakcija stupnja kliničke značajnosti D. Ako se prosudi da je kombinacija atazanavira s inhibitorom protonске pumpe neizbježna, preporučuje se pažljiv klinički nadzor u kombinaciji s povišenjem doze atazanavira na 400 mg uz 100 mg ritonavira. Prilikom ovakvih kombinacija, atazanavir se uzima 12 sati nakon inhibitora protonске pumpe te se ne smije prekoračiti doza inhibitora protonске pumpe koja je usporediva s dozom omeprazola od 20 mg (84, 86).

Osim atazanavira, inhibitori protonске pumpe ulaze u interakciju i s rilpivirinom – diarilpirimidinskim nenukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze (NNRTI) virusa HIV-1. Aktivnost rilpivirina posredovana je nekompetitivnom inhibicijom reverzne transkriptaze

virusa HIV-1 (RT). Rilpivirin ne inhibira ljudske stanične DNK polimeraze α , β i γ (87). Istodobna primjena rilpivirina s inhibitorima protonske pumpe je kontraindicirana. Mehanizam razvoja interakcije jednak je kao i kod atazanavira – povišenje pH vrijednosti želuca uzrokuje smanjenu apsorpciju i bioraspoloživost rilpivirina što će vjerojatno rezultirati gubitkom terapijskog učinka rilpivirina (87, 88).

1.6.12. Interakcija inhibitora protonske pumpe s inhibitorima protein kinaze

Inhibitori protonske pumpe ulaze u klinički značajne interakcije s inhibitorima protein kinaze. Kontraindicirana je istodobna primjena IPP-a s dakomitinibom, dasatinibom, erlotinibom, neratinibom i pazopanibom. Istodobnu primjenu IPP-a s gefitinibom i nilotinibom potrebno je izbjegavati jer ulaze u međusobnu interakciju klasificiranu kao interakciju stupnja kliničke značajnosti D. Pretpostavljeni mehanizam svih interakcija jest smanjena apsorpcija inhibitora protein kinaze uslijed povišenog gastričnog pH djelovanjem inhibitora protonske pumpe. S obzirom na smanjenu apsorpciju, ugrožen je terapijski učinak navedenih inhibitora protein kinaze (8). Terapijske preporuke u slučaju istodobne primjene inhibitora protein kinaze s inhibitorima protonske pumpe koji stupaju u međusobnu interakciju prikazane su u Tablici 7.

Tablica 7. Klasifikacija interakcija i terapijske preporuke za istodobnu primjenu inhibitora protein kinaze s inhibitorima protonske pumpe

INHIBITOR PROTEIN KINAZE	KLASIFIKACIJA INTERAKCIJE	TERAPIJSKA PREPORUKA
Dakomitinib	X	Zamjena IPP-a antacidom ili H ₂ blokatorom (lijek uzeti 2 sata prije ili 10 sati nakon H ₂ blokatora) (90).
Dasatinib	X	Primjena antacida s magnezijevim ili aluminijskim hidroksidom najmanje dva sata prije ili dva sata poslije primjene dasatiniba (91).

Erlotinib	X	Primjena antacida barem 4 sata prije odnosno 2 sata nakon dnevne doze erlotiniba (92).
Neratinib	X	Primjena antacida uz razdvajanje doziranja u vremenskom razmaku od najmanje 3 sata (93).
Pazopanib	X	Ukoliko je primjena IPP medicinski neophodna, preporuka je uzimanje doze pazopaniba jednom dnevno (uvečer), bez hrane te istodobno s IPP-om. Ako je medicinski potrebna istodobna primjena s H ₂ blokatorom, pazopanib treba uzimati bez hrane najmanje 2 sata prije ili 10 sati nakon doze antagonista H ₂ -receptora. Pazopanib treba davati barem 1 sat prije ili 2 sata nakon primjene antacida (94).
Gefitinib	D	Ukoliko je primjena IPP medicinski neophodna, gefitinib treba uzimati 12 sati prije ili 12 sati nakon IPP-a uz pomno praćenje terapijskog učinka gefitiniba (95).
Nilotinib	D	Ukoliko je primjena IPP-a medicinski neophodna, provoditi ju s oprezom uz pomno praćenje terapijskog učinka nilotiniba (96).

1.6.13. Interakcija inhibitora protonske pumpe s klopidogrelom

Klopidogrel jest predlijek, čiji je jedan metabolit inhibitor aktivacije trombocita. Kako bi aktivan metabolit nastao, potrebna je metabolizacija klopidogrela pomoću enzima CYP450 – najprije nastaje intermedijarni metabolit 2-okso-klopidogrel, a njegov naknadni metabolizam, većinom putem CYP2C19 uz sudjelovanje nekoliko drugih CYP enzima, rezultira nastankom aktivnog metabolita – tiolnog derivata klopidogrela. Aktivan metabolit djeluje selektivnom ireverzibilnom inhibicijom vezanja adenozin difosfata (ADP) za njegov receptor P2Y₁₂ na trombocitima te posljedično inhibira ADP-om posredovano aktiviranje kompleksa GPIIb/IIIa

čime se inhibira agregacija trombocita. S obzirom na ireverzibilan učinak, agregacija izloženih trombocita spriječena je do kraja njihova životna vijeka, a povrat normalne trombocitne funkcije odvija se brzinom koja odgovara brzini stvaranja novih trombocita (97). Klopidogrel koristimo za sprječavanje tromboembolijskih komplikacija visokorizičnih bolesnika (tranzitorni ishemijski napad, CVI, ishemijske bolesti srca, obliterirajuće bolesti perifernih arterija) te za sprječavanje tromboembolijskih komplikacija pri operacijama na arterijama (98).

Liječenje akutnih koronarnih sindroma uključuje kombiniranu antiagregacijsku terapiju koja nerijetko podrazumijeva istodobnu primjenu acetilsalicilne kiseline i klopidogrela. Kako bi se rizik od gastrointestinalnog krvarenja sveo na minimum, u terapiju se često uvode i inhibitori protonske pumpe. Međutim, podaci pojedinih retrospektivnih studija sugeriraju kako je istodobna primjena inhibitora protonske pumpe i klopidogrela povezana s povećanjem smrtnosti za razliku od samostalne terapije klopidogrelom. Reducirana terapijska djelotvornost klopidogrela uzrokovana istodobnom primjenom inhibitora protonske pumpe podržana je rezultatima kliničkih studija koji ukazuju na smanjen antiagregacijski učinak klopidogrela prilikom kombiniranja navedenih lijekova (99, 100). Sukladno bazi podataka LexiComp®, klopidogrel ulazi u klinički značajne interakcije sa svim predstavnicima inhibitora protonske pumpe, pri čemu su interakcije s omeprazolom i esomeprazolom karakterizirane kao interakcije stupnja kliničke značajnosti D, dok ostali pripadnici terapijske skupine s klopidogrelom stupaju u interakciju kliničke značajnosti C. Istodobna primjena klopidogrela s inhibitorima protonske pumpe rezultira smanjenjem serumske koncentracije aktivnog metabolita klopidogrela radi inhibitornog učinka IPP-a na CYP2C19 – enzim koji je u najvećoj mjeri odgovoran za aktivaciju ovog antiagregacijskog lijeka. Pojedine studije sugeriraju uključenost enzima CYP3A4 te CYP2C9 koji također podliježu inhibitornom djelovanju IPP-a, a u određenom postotku sudjeluju u metabolizmu klopidogrela u jetri. Prilikom istodobne primjene navedenih lijekova, potrebno je razmotriti stvarnu potrebu pacijenta za terapijom inhibitorima protonske pumpe te u slučaju istodobne primjene pomno pratiti terapijski odgovor bolesnika na antiagregacijsku terapiju. Također, u slučaju opravdane potrebe za gastroprotektivnom terapijom, predlaže se uporaba pantoprazola i rabeprazola s obzirom na to da upravo oni predstavljaju najmanje rizične alternative (101).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

U liječenju stanja povezanih s pojačanim lučenjem želučane kiseline, najznačajniju ulogu zauzeli su inhibitori protonske pumpe. Zahvaljujući izvanrednoj učinkovitosti i sigurnosti, danas su jedna od najpropisivanijih skupina lijekova diljem svijeta. S obzirom na to da sve veći broj pacijenata koristi lijekove iz skupine inhibitora protonske pumpe kao dio kronične terapije te činjenicu da povećanje broja lijekova u terapiji dovodi do povećane vjerojatnosti pojave interakcija među korištenim lijekovima, predviđanje i prevencija njihova nastanka od iznimne su važnosti za sigurnu i racionalnu farmakoterapiju.

Cilj ovoga rada jest istražiti pojavnost i vrste potencijalno klinički značajnih interakcija inhibitora protonske pumpe.

3. ISPITANICI I METODE

U ovo retrospektivno neintervencijsko ispitivanje potencijalnih interakcija inhibitora protonske pumpe uključeni su pacijenti iz javne ljekarne s područja grada Zagreba, Splita, Rijeke te Osijeka. U ispitivanje su uključeni svi pacijenti koji su u promatranom razdoblju (siječanj 2020. godine) podignuli svoju propisanu terapiju koja je uz inhibitor protonske pumpe uključivala barem još jedan propisani lijek, bez obzira na dob i spol. Podatci su prikupljeni pomoću službenog registra izdanih farmakoterapija, pohranjenog u elektroničkim bazama četiriju ljekarni – po jedne ljekarne iz svakog promatranog grada. U obradu nisu uzeti lijekovi za lokalnu primjenu. Za provjeru interakcija korištena je baza podataka Lexicomp®, Lexi-Interact™ online. U obradu podataka uzete su samo klinički značajne interakcije stupnja značajnosti C, D i X. Statistička obrada podataka provedena je pomoću programa Microsoft Excel te IBM SPSS25.

4. REZULTATI

4.1. DEMOGRAFSKI PODATCI

U ispitivanje je uključeno ukupno 718 pacijenata, od toga 195 pacijenata s područja grada Zagreba, 139 pacijenata s područja grada Splita, 226 pacijenata s područja grada Rijeke te 158 pacijenata s područja grada Osijeka. Prosječna dob ispitanika u gradu Zagrebu iznosi 67,36 (SD=14,35), u Splitu 65,11 (SD=14,97), u Rijeci 65,50 (SD=14,49) te u Osijeku 65,23 (SD=12,86) godine. U svim je gradovima uključeno više žena nego muškaraca, a prosječan broj istodobno korištenih lijekova jest 5 (Tablica 8).

Tablica 8. Demografski podatci

UKUPAN BROJ PACIJENATA	ZAGREB	SPLIT	RIJEKA	OSIJEK
	195	139	226	158
DOB (godine)				
SREDNJA VRIJEDNOST (SD)*	67,36 (14,35)	65,11 (14,97)	65,50 (14,49)	65,23 (12,86)
RASPON VRIJEDNOSTI (min – max)	21-93	20-91	21-91	20-96
SPOL n (%)				
MUŠKARCI	66 (33,85)	54 (38,85)	88 (38,94)	44 (27,67)
ŽENE	129 (66,15)	85 (61,15)	138 (61,06)	114 (72,15)
BROJ UKUPNO PROPISANIH LIJEKOVA				
SREDNJA VRIJEDNOST (SD)*	4,87 (2,40)	4,63 (2,53)	4,90 (2,37)	4,58 (2,27)
RASPON VRIJEDNOSTI (min – max)	2-15	2-12	2-15	2-11

*SD – standardna devijacija

4.2. KLINIČKI ZNAČAJNE INTERAKCIJE INHIBITORA PROTONSKE PUMPE

Ukupan broj interakcija u pojedinom gradu te njihova raspodjela ovisno o tipu kliničke značajnosti (C, D, X) prikazane su u Tablici 9. U gradu Zagrebu uočeno je 16 klinički značajnih interakcija, od toga 13 (81,25%) interakcija tipa C te 3 (18,75%) interakcije tipa D. Interakcije kliničke značajnosti tipa X nisu pronađene. Ukupan broj klinički značajnih interakcija u gradu Splitu jest 14 – 11 interakcija kliničke značajnosti C, 1 interakcija kliničke značajnosti D te 2 interakcije kliničke značajnosti X. U gradu Rijeci uočen je najveći broj interakcija među lijekovima – ukupno su zabilježene 22 interakcije - 16 interakcija tipa C, 4 interakcije tipa D i 2 interakcije tipa X. Na području grada Osijeka bilježimo 7 interakcija, od toga 6 interakcija tipa C te 1 interakciju tipa D.

Tablica 9. Klinički značajne interakcije inhibitora protonske pumpe

TIP INTERAKCIJE	ZAGREB (n, %)	SPLIT (n, %)	RIJEKA (n, %)	OSIJEK (n, %)	UKUPNO (n, %)
C	13 (81,25)	11 (78,57)	16 (72,73)	6 (85,71)	46 (77,96)
D	3 (18,75)	1 (7,14)	4 (18,18)	1 (14,29)	9 (15,25)
X	0 (0)	2 (14,29)	2 (9,09)	0 (0)	4 (6,78)
INTERAKCIJE UKUPNO	16 (100)	14 (100)	22 (100)	7 (100)	59 (100)

Hi-kvadrat testom ispitana je statistička značajnost razlika u pojavnosti interakcija između ispitivanih gradova. Rezultati pokazuju da nema statistički značajne razlike ($\chi^2=4.33$, $df=3$, $N=718$, $p>.05$).

Tablica 10. Statistička značajnost razlika u pojavnosti interakcija između gradova

		Grad					Ukupno
			Zagreb	Split	Rijeka	Osijek	
INTERAKCIJA	NE	f*	179	125	204	151	659
		%	91,8	89,9	90,3	95,6	91,8
	DA	f*	16	14	22	7	59
		%	8,2	10,1	9,7	4,4	8,2
	UKUPNO	f*	195	139	226	158	718

		%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
$(\chi^2=4,33; df=3; N=718; p=.23)$							

*f – frekvencija

4.3. KLINIČKI ZNAČAJNE INTERAKCIJE POJEDINIH INHIBITORA PROTONSKE PUMPE

U farmakoterapiji ispitanika pojavljuje se pet inhibitora protonske pumpe – pantoprazol, rabeprazol, omeprazol, esomeprazol i lanzoprazol. To su ujedno i svi inhibitori protonske pumpe registrirani na tržištu Republike Hrvatske 2020. godine. Prikaz pojavnosti pojedinog inhibitora protonske pumpe te interakcija koje su pritom zabilježene vidljiv je u Tablici 11, Tablici 12, Tablici 13 te Tablici 14.

Tablica 11. Klinički značajne interakcije pojedinih inhibitora protonske pumpe - Zagreb

ZAGREB					
IPP	BROJ PACIJENATA (n, %)	BROJ INTERAKCIJA (n, %)	STUPANJ ZNAČAJNOSTI		
			C	D	X
PANTOPRAZOL	154 (78,97)	12 (75,00)	10	2	0
RABEPRAZOL	7 (3,59)	1 (6,25)	0	1	0
OMEPRAZOL	1 (0,51)	0 (0,00)	0	0	0
ESOMEPRAZOL	32 (16,41)	3 (18,75)	3	0	0
LANZOPRAZOL	1 (0,51)	0 (0,00)	0	0	0

Tablica 12. Klinički značajne interakcije pojedinih inhibitora protonske pumpe - Split

SPLIT					
IPP	BROJ PACIJENATA (n, %)	BROJ INTERAKCIJA (n, %)	STUPANJ ZNAČAJNOSTI		
			C	D	X
PANTOPRAZOL	111 (79,86)	13 (92,86)	11	1	1
RABEPRAZOL	8 (5,76)	1 (7,14)	0	0	1
OMEPRAZOL	0 (0,00)	0 (0,00)	0	0	0
ESOMEPRAZOL	17 (12,23)	0 (0,00)	0	0	0
LANZOPRAZOL	3 (2,16)	0 (0,00)	0	0	0

Tablica 13. Klinički značajne interakcije pojedinih inhibitora protonske pumpe - Rijeka

RIJEKA					
IPP	BROJ PACIJENATA (n, %)	BROJ INTERAKCIJA (n, %)	STUPANJ ZNAČAJNOSTI		
			C	D	X
PANTOPRAZOL	171 (75,66)	15 (68,18)	12	3	0
RABEPRAZOL	9 (3,98)	0 (0,00)	0	0	0
OMEPRAZOL	3 (1,33)	0 (0,00)	0	0	0
ESOMEPRAZOL	41 (18,14)	7 (31,82)	4	1	2
LANZOPRAZOL	2 (0,88)	0 (0,00)	0	0	0

Tablica 14. Klinički značajne interakcije pojedinih inhibitora protonske pumpe - Osijek

OSIJEK					
IPP	BROJ PACIJENATA (n, %)	BROJ INTERAKCIJA (n, %)	STUPANJ ZNAČAJNOSTI		
			C	D	X
PANTOPRAZOL	134 (84,81)	5 (71,43)	4	1	0
RABEPRAZOL	2 (1,27)	0 (0,00)	0	0	0
OMEPRAZOL	0 (0,00)	0 (0,00)	0	0	0
ESOMEPRAZOL	21 (13,29)	2 (28,57)	2	0	0
LANZOPRAZOL	1 (0,63)	0 (0,00)	0	0	0

Sukladno podacima Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) o potrošnji lijekova tijekom 2019. godine prema kojem se pantoprazol nalazi na petom mjestu liste 50 najkorištenijih lijekova, tablično prikazani podatci potvrđuju da je upravo on najčešće korišten predstavnik inhibitora protonske pumpe na području Republike Hrvatske. Njegova zastupljenost na području Zagreba, Splita, Rijeke i Osijeka iznosi 78,97%, 79,86%, 75,66% odnosno 84,81%. Kao drugi najzastupljeniji predstavnik skupine istaknuo se esomeprazol što je također u skladu s navedenim izvješćem HALMEDA-a. Učestalost interakcija prati stupanj propisivanja pa je upravo pantoprazol uključen u najveći broj zabilježenih klinički značajnih interakcija provedenog istraživanja. U svim je gradovima najčešće zabilježena interakcija kliničke značajnosti tipa C, dok je najmanje interakcija kliničke značajnosti tipa X.

4.4. NAJČEŠĆI LIJEKOVI KOJI STUPAJU U KLINIČKI ZNAČAJNE INTERAKCIJE S INHIBITORIMA PROTONSKE PUMPE

Najviše klinički značajnih interakcija na području grada Zagreba zabilježeno je prilikom istodobnog korištenja inhibitora protonske pumpe i klopidogrela (4 interakcije, odnosno 25% uočenih interakcija) te mesalazina (3 interakcije, odnosno 19% ukupnih interakcija). Klopidogrel prevladava i na području grada Splita (5 interakcija, odnosno 36%), dok drugo mjesto dijele cefuroksim, metotreksat i preparati željeza (po 2 interakcije, odnosno 14%). Na području grada Rijeke u interakciju najčešće stupaju preparati željeza (8 interakcija, odnosno 36%) te bisfosfonati (5 interakcija, 23%). Najmanji broj interakcija zabilježen je na području grada Osijeka gdje po dvije interakcije (29%) imaju bisfosfonati, preparati željeza i metotreksat, dok jedna interakcija (14%) uključuje istodobnu primjenu IPP-a i varfarina. Dobiveni podaci prikazani su u Tablicama 15.-18.

Tablica 15. Najčešći lijekovi koji stupaju u klinički značajne interakcije s inhibitorima protonske pumpe na području grada Zagreba

ZAGREB				
LIJEK	UKUPAN BROJ INTERAKCIJA (%)	IPP U INTERAKCIJI	BROJ INTERAKCIJA	TIP INTERAKCIJE
Klopidogrel	4 (25,00)	Pantoprazol	4	C
Mesalazin	3 (18,75)	Pantoprazol Rabeprazol	2 1	D D
Ibandronat	2 (12,50)	Pantoprazol	2	C
Mikofenolat	2 (12,50)	Pantoprazol	2	C
Preparati željeza	2 (12,50)	Pantoprazol	2	C
Doksiciklin	1 (6,25)	Esomeprazol	1	C
Metotreksat	1 (6,25)	Esomeprazol	1	C
Varfarin	1 (6,25)	Esomeprazol	1	C

Tablica 16. Najčešći lijekovi koji stupaju u klinički značajne interakcije s inhibitorima protonске pumpe na području grada Splita

SPLIT				
LIJEK	UKUPAN BROJ INTERAKCIJA (%)	IPP U INTERAKCIJI	BROJ INTERAKCIJA	TIP INTERAKCIJE
Klopidogrel	5 (35,71)	Pantoprazol	5	C
Cefuroksim	2 (14,29)	Pantoprazol Rabeprazol	1 1	X X
Metotreksat	2 (14,29)	Pantoprazol	2	C
Preparati željeza	2 (14,29)	Pantoprazol	2	C
Ibandronat	1 (7,14)	Pantoprazol	1	C
Mesalazin	1 (7,14)	Pantoprazol	1	D
Mikofenolat	1 (7,14)	Pantoprazol	1	C

Tablica 17. Najčešći lijekovi koji stupaju u klinički značajne interakcije s inhibitorima protonске pumpe na području grada Rijeke

RIJEKA				
LIJEK	UKUPAN BROJ INTERAKCIJA (%)	IPP U INTERAKCIJI	BROJ INTERAKCIJA	TIP INTERAKCIJE
Preparati željeza	8 (36,36)	Pantoprazol Esomeprazol	5 3	C C
Risedronat	4 (18,18)	Pantoprazol Esomeprazol	3 1	D D
Klopidogrel	3 (13,64)	Pantoprazol	3	C
Doksiciklin	3 (13,64)	Pantoprazol	3	C
Cefuroksim	2 (9,09)	Esomeprazol	2	X
Alendronat	1 (4,55)	Pantoprazol	1	C
Metotreksat	1 (4,55)	Esomeprazol	1	C

Tablica 18. Najčešći lijekovi koji stupaju u klinički značajne interakcije s inhibitorima protonske pumpe na području grada Osijeka

OSIJEK				
LIJEK	UKUPAN BROJ INTERAKCIJA (%)	IPP U INTERAKCIJI	BROJ INTERAKCIJA	TIP INTERAKCIJE
Metotreksat	2 (28,57)	Pantoprazol	2	C
Preparati željeza	2 (28,57)	Pantoprazol	2	C
Varfarin	1 (14,29)	Esomeprazol	1	C
Alendronat	1 (14,29)	Esomeprazol	1	C
Risedronat	1 (14,29)	Pantoprazol	1	D

4.5. NAJČEŠĆI ISTODOBNO KORIŠTENI LIJEKOVI UZ INHIBITORE PROTONSKE PUMPE

Raspodjela istodobno korištenih lijekova uz inhibitore protonske pumpe poprilično je ravnomjerna u svim promatranim gradovima. Pri samom vrhu nalaze se lijekovi s djelovanjem na kardiovaskularni sustav, anksiolitici te NSAID. Dobiveni podatci prikazani su u Tablicama 19.-22.

Tablica 19. Najčešće istodobno korišteni lijekovi uz IPP na području grada Zagreba

ZAGREB		
N	SKUPINA LIJEKOVA	UKUPNO (%)
1.	BETA BLOKATORI	67 (34,36)
2.	ACEI	65 (33,33)
3.	ANKSIOLITICI	64 (32,82)
4.	DIURETICI	63 (32,31)
5.	NSAID	55 (28,21)
6.	HIPOLIPEMICI	47 (24,10)
7.	BLOKATORI CA KANALA	45 (23,08)
8.	ORALNI ANTIDIJABETICI	25 (12,82)
9.	ANTIDEPRESIVI	20 (10,26)
10.	OPIOIDNI ANALGETICI	20 (10,26)
11.	ANTAGONISTI ANGIOTENZINA II	17 (8,72)
12.	PREPARATI ŠTITNJAČE	16 (8,21)
13.	OSTALI ANALGETICI I ANTIPIRETICI	16 (8,21)
14.	LIJEKOVI ZA LIJEČENJE BENIGNE HIPERTROFIJE PROSTATE	14 (7,18)
15.	ANTIADRENERGICI	12 (6,15)
16.	ANTIBIOTICI	11 (5,64)
17.	VITAMIN D	11 (5,64)
18.	KORTIKOSTEROIDI	10 (5,13)
19.	ANTIEPILEPTICI	9 (4,62)
20.	HIPNOTICI I SEDATIVI	9 (4,62)

Tablica 20. Najčešće istodobno korišteni lijekovi uz IPP na području grada Splita

SPLIT		
N	SKUPINA LIJEKOVA	UKUPNO (%)
1.	DIURETICI	45 (32,37)
2.	BETA BLOKATORI	42 (30,22)
3.	ACEI	42 (30,22)
4.	BLOKATORI CA KANALA	32 (23,02)
5.	ANKSIOLITICI	32 (23,02)
6.	HIPOLIPEMICI	30 (21,58)
7.	NSAID	28 (20,14)
8.	ANTAGONISTI ANGIOTENZINA II	17 (12,23)
9.	ANTIDEPRESIVI	15 (10,79)
10.	ORALNI ANTIDIJABETICI	14 (10,07)
11.	OPIOIDNI ANALGETICI	14 (10,07)
12.	ANTIBIOTICI	13 (9,35)
13.	PREPARATI ŠTITNJAČE	12 (8,63)
14.	OSTALI ANALGETICI I ANTIPIRETICI	11 (7,91)
15.	ANTITROMBOTICI	9 (6,47)
16.	SPAZMOLITICI I ANTIKOLINERGICI	9 (6,47)
17.	LIJEKOVI ZA LIJEČENJE BENIGNE HIPERTROFIJE PROSTATE	8 (5,76)
18.	VITAMIN D	7 (5,04)
19.	IMUNOSUPRESIVI	6 (4,32)
20.	ANTIHIISTAMINICI	6 (4,32)

Tablica 21. Najčešće istodobno korišteni lijekovi uz IPP na području grada Rijeke

RIJEKA		
N	SKUPINA LIJEKOVA	UKUPNO (%)
1.	BETA BLOKATORI	86 (38,05)
2.	DIURETICI	80 (35,40)
3.	ACEI	73 (32,30)
4.	ANKSIOLITICI	70 (30,97)
5.	HIPOLIPEMICI	63 (27,88)
6.	BLOKATORI CA KANALA	52 (23,01)
7.	ANTAGONISTI ANGIOTENZINA II	40 (17,70)
8.	NSAID	38 (16,81)
9.	ORALNI ANTIDIJABETICI	25 (11,06)
10.	ANTIDEPRESIVI	24 (10,62)
11.	OPIOIDNI ANALGETICI	23 (10,18)

12.	PREPARATI ŠTITNJAČE	20 (8,85)
13.	ANTIBIOTICI	20 (8,85)
14.	OSTALI ANALGETICI I ANTIPIRETICI	19 (8,41)
15.	LIJEKOVI ZA LIJEČENJE BENIGNE HIPERTROFIJE PROSTATE	17 (7,52)
16.	ANTITROMBOTICI	15 (6,64)
17.	KALIJ	13 (5,75)
18.	ANTIISTAMINICI	12 (5,31)
19.	HIPNOTICI I SEDATIVI	10 (4,42)
20.	ANTIPARKINSONICI	10 (4,42)

Tablica 22. Najčešće istodobno korišteni lijekovi uz IPP na području grada Osijeka

OSIJEK		
N	SKUPINA LIJEKOVA	UKUPNO (%)
1.	ANKSIOLITICI	57 (36,08)
2.	ACEI	47 (29,75)
3.	DIURETICI	39 (24,68)
4.	BETA BLOKATORI	38 (24,05)
5.	HIPOLIPEMICI	32 (20,25)
6.	NSAID	31 (19,62)
7.	BLOKATORI CA KANALA	29 (18,35)
8.	OPIOIDNI ANALGETICI	25 (15,82)
9.	ANTIDEPRESIVI	24 (15,19)
10.	OSTALI ANALGETICI I ANTIPIRETICI	20 (12,66)
11.	ORALNI ANTIDIJABETICI	19 (12,03)
12.	HIPNOTICI I SEDATIVI	16 (10,13)
13.	ANTAGONISTI ANGIOTENZINA II	11 (6,96)
14.	ANTIPSIHOTICI	10 (6,33)
15.	ANTIISTAMINICI	10 (6,33)
16.	ANTIBIOTICI	8 (5,06)
17.	SPAZMOLITICI I ANTIKOLINERGICI	8 (5,06)
18.	LIJEKOVI ZA LIJEČENJE BENIGNE HIPERTROFIJE PROSTATE	7 (4,43)
19.	ORALNI ANTIKOAGULANSI	6 (3,80)
20.	VAZODILATATORI	6 (3,80)

4.6. UČESTALOST KLINIČKI ZNAČAJNIH INTERAKCIJA INHIBITORA PROTONSKE PUMPE U ODNOSU NA SPOL I BROJ ISTODOBNO KORIŠTENIH LIJEKOVA

Kao što je prikazano u Tablici 23., u sva četiri ispitivana područja prevladavaju ispitanici ženskog spola. Također, podjednaka je i prosječna dob uključenih pacijenata kao i broj lijekova koji se koriste istodobno s pripadnicima inhibitora protonske pumpe. Broj uočenih interakcija nešto je viši u pripadnica ženskog spola.

Tablica 23. Učestalost klinički značajnih interakcija inhibitora protonske pumpe u odnosu na spol i broj istodobno korištenih lijekova

	ZAGREB		SPLIT		RIJEKA		OSIJEK	
UKUPAN BROJ PACIJENATA	195		139		226		158	
SPOL	M	Ž	M	Ž	M	Ž	M	Ž
BROJ PACIJENATA	66	129	54	85	88	138	44	114
DOB (MEDIJAN)	66,55 (14,31)	67,78 (14,41)	64,63 (13,45)	65,41 (15,93)	64,70 (14,32)	66,0 (14,63)	64,45 (13,29)	65,5 (12,74)
Min	21	25	32	20	24	21	20	35
Max	93	90	90	91	89	91	86	96
BROJ KORIŠTENIH LIJEKOVA (MEDIJAN)	4,88 (2,30)	4,86 (2,46)	4,70 (2,53)	4,59 (2,55)	4,81 (2,33)	4,96 (2,41)	5,11 (2,42)	4,37 (2,19)
UKUPAN BROJ INTERAKCIJA	6	10	6	8	7	15	2	5
C	4	9	4	7	6	10	2	4
D	2	1	0	1	0	4	0	1
X	0	0	2	0	1	1	0	0
PROSJEČAN BROJ INTERAKCIJA	0,09	0,08	0,11	0,09	0,08	0,11	0,05	0,04

PO ISPITANIKU								
--------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

Hi-kvadrat testom ispitana je statistička značajnost u pojavnosti interakcija s obzirom na spol. Proveden je hi-kvadrat test na ukupnom uzorku, uz Yatesovu korekciju za 2x2 tablice, kao i testovi na poduzorcima pojedinih gradova. Nisu dobivene statistički značajne razlike. Rezultati su navedeni u Tablicama 24.-28.

Tablica 24. Rezultati hi-kvadrat testa na ukupnom uzorku

			SPOL		UKUPNO
			M	Ž	
INTERAKCIJE	NE	f*	231	428	659
		%	91,7	91,8	91,8
	DA	f*	21	38	59
		%	8,3	8,2	8,2
	Ukupno	f*	252	466	718
		%	100	100	100

($\lambda_y^2=0.00$, $df=1$, $p=1.00$)

*f - frekvencija

Tablica 25. Rezultati hi-kvadrat testa za područje grada Zagreba

ZAGREB					
			SPOL		UKUPNO
			M	Ž	
INTERAKCIJE	NE	f*	60	119	179
		%	90,9	90,2	91,8
	DA	f*	6	10	16
		%	9,1	7,8	8,2
	Ukupno	f*	66	129	195
		%	100	100	100

($\lambda_y^2=0.00$, $df=1$, $p=.96$)

*f - frekvencija

Tablica 26. Rezultati hi-kvadrat testa za područje grada Splita

SPLIT					
			SPOL		UKUPNO
			M	Ž	
INTERAKCIJE	NE	f*	48	77	125
		%	88,9	90,6	89,9
	DA	f*	6	8	14
		%	11,1	9,4	10,1
	Ukupno	f*	54	85	139
		%	100	100	100
$(\lambda_y^2=0.00, df=1, p=.97)$					

*f - frekvencija

Tablica 27. Rezultati hi-kvadrat testa za područje grada Rijeke

RIJEKA					
			SPOL		UKUPNO
			M	Ž	
INTERAKCIJE	NE	f*	81	123	204
		%	92,0	89,1	90,3
	DA	f*	7	15	22
		%	8,0	10,9	9,7
	Ukupno	f*	88	138	226
		%	100	100	100
$(\lambda_y^2=0.00, df=1, p=.62)$					

*f - frekvencija

Tablica 28. Rezultati hi-kvadrat testa za područje grada Osijeka

OSIJEK					
			SPOL		UKUPNO
			M	Ž	
INTERAKCIJE	NE	f*	42	109	151
		%	95,5	95,6	95,6
	DA	f*	2	5	7
		%	4,5	4,4	4,4
	Ukupno	f*	44	114	158
		%	100	100	100
($\lambda_y^2=0.00$, $df=1$, $p=1.00$)					

*f - frekvencija

5. RASPRAVA

Prema podacima Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) o potrošnji lijekova tijekom 2019. godine, lijekovi za liječenje poremećaja kiselosti nalaze se pri samom vrhu, tj. na osmom mjestu (64,99 DDD/1000/dan). Dva lijeka iz ove skupine iste su se godine našla i na listi 50 najkorištenijih lijekova – radi se o pantoprazolu koji zauzima peto, te esomeprazolu koji se nalazi na dvadeset i šestom mjestu ljestvice (5). Pregledom potrošnje lijekova u razdoblju od 2013. – 2017. godine, vidljiv je stalan trend povećanja potrošnje lijekova iz skupine inhibitora protonske pumpe pri čemu se potrošnja pantoprazola u navedenom razdoblju povećala za 65% (DDD/TSD) (6). S obzirom na porast broja pacijenata koji svakodnevno koriste lijekove iz promatrane skupine, potrebno je obratiti pažnju na interakcije inhibitora protonske pumpe s drugim skupinama lijekova. Predviđanje i prevencija njihova nastanka nužne su kako bismo pacijentima osigurali sigurnu, učinkovitu i racionalnu farmakoterapiju.

Klinički značajne interakcije jesu one interakcije čije posljedice izazivaju klinički značajnu promjenu odgovora pacijenta na primijenjenu farmakoterapiju. Navedena promjena može se očitovati kao povećanje, smanjenje, ubrzavanje ili usporavanje farmakološkog učinka primijenjenog lijeka te kroz povećan intenzitet i učestalost nuspojava, razvoj novih nuspojava ili intoksikaciju. Svaka promjena učinka lijeka posljedično može uzrokovati kompromitaciju tijeka i ishoda liječenja. Potrebne intervencije u cilju sprječavanja posljedica klinički značajnih interakcija razlikuju se ovisno o stupnju značajnosti pojedine interakcije, a razlikujemo dodatno nadziranje pacijenta, prilagodbu doze ili intervala doziranja te zamjenu propisanog lijeka prikladnijim koji u određenoj terapiji neće stupati u interakcije kliničkog značaja (17, 18).

Na ukupnom uzorku od 718 pacijenata uočeno je 59 klinički značajnih interakcija, od čega 46 interakcija tipa C, 9 interakcija tipa D te 4 interakcije tipa X. Incidencija interakcija inhibitora protonske pumpe na ukupnom uzorku iznosila je 8,21%. Analizom prikupljenih podataka pokazano je kako nema statistički značajne razlike u pojavnosti klinički značajnih interakcija na području ispitivanih gradova - Zagreba, Splita, Rijeke i Osijeka. U ispitivanju pronalazimo nešto veći broj pripadnica ženskog spola (446 žena te 252 muškarca), međutim, statistički značajna razlika u pojavnosti interakcija s obzirom na spol ispitanika nije uočena niti u ukupnom uzorku, niti u pojedinim ispitivanim područjima.

Najveći broj ispitanika (u ukupnom uzorku, ali i u svakom pojedinom gradu) koristio je pantoprazol čime se potvrđuje činjenica da je prema podacima HALMED-a upravo on najčešće korišten predstavnik inhibitora protonske pumpe. Na području grada Zagreba, pantoprazol je koristilo 78,97% pacijenata, na području grada Splita 79,86%, na području grada Rijeke 75,66% te 84,84% na području grada Osijeka. Također, prilikom njegove primjene zabilježen je i najveći broj klinički značajnih interakcija - 75% svih zabilježenih interakcija na području grada Zagreba, 92,86% na području grada Splita, 68,18% na području grada Rijeke te 71,43% na području grada Osijeka. Kao drugi najzastupljeniji predstavnik skupine istaknuo seesomeprazol što je također u skladu s izvješćem HALMEDA-a o potrošnji lijekova na području Republike Hrvatske. Podudarnost dobivenih rezultata po gradovima očituje se i u tipu same interakcije - najčešće zabilježen tip interakcije jest interakcija stupnja kliničke značajnosti C, dok je najmanje zabilježenih interakcija kliničke značajnosti tipa X.

Najviše klinički značajnih interakcija na području grada Zagreba zabilježeno je prilikom istodobnog korištenja inhibitora protonske pumpe i klopidozola (4 interakcije, odnosno 25% uočenih interakcija) te mesalazina (3 interakcije, odnosno 19% ukupnih interakcija). Klopidozol prevladava i na području grada Splita (5 interakcija, odnosno 36%), dok drugo mjesto dijele cefuroksim, metotreksat i preparati željeza (po 2 interakcije, odnosno 14%). Na području grada Rijeke, u interakciju najčešće stupaju preparati željeza (8 interakcija, odnosno 36%) te bisfosfonati (5 interakcija, 23%). Najmanji broj interakcija zabilježen je na području grada Osijeka gdje po dvije interakcije (29%) imaju bisfosfonati, preparati željeza i metotreksat, dok jedna interakcija (14%) uključuje istodobnu primjenu IPP-a i varfarina.

S obzirom na navedeno, možemo zaključiti kako su najčešće zabilježene interakcije inhibitora protonske pumpe s nadomjesnim pripravcima željeza, klopidozola ili bisfosfonatima.

Interakcija koja se javlja prilikom istodobne primjene inhibitora protonske pumpe i nadomjesnih pripravaka željeza klasificirana je kao interakcija stupnja kliničke značajnosti C. Inhibitori protonske pumpe povišenjem gastrointestinalne pH vrijednosti uzrokuju smanjenu apsorpciju nadomjesnih pripravaka željeza zbog čega je terapiju u kojoj se navedeni lijekovi susreću potrebno pratiti kako bi se na vrijeme uočilo potencijalno smanjenje učinkovitosti nadomjesne terapije željeza što je posebno važno kod pacijenata s razvijenom anemijom. Na našem tržištu prisutan je ljejkoviti pripravak željeza u obliku željezo(III)-hidroksi polimaltozata koji ne podliježe interakciji s inhibitorima protonske pumpe te bi stoga trebao biti lijek izbora u pacijenata na terapiji IPP-om (71, 73).

Sukladno bazi podataka LexiComp®, klopidogrel ulazi u klinički značajne interakcije sa svim predstavnicima inhibitora protonske pumpe, pri čemu su interakcije s omeprazolom i esomeprazolom karakterizirane kao interakcije stupnja kliničke značajnosti D, dok ostali pripadnici terapijske skupine s klopidogrelom stupaju u interakciju kliničke značajnosti C. Istodobna primjena klopidogrela s inhibitorima protonske pumpe rezultira smanjenjem serumske koncentracije aktivnog metabolita klopidogrela radi inhibitorynog učinka IPP-a na CYP2C19 – enzim koji je u najvećoj mjeri odgovoran za aktivaciju ovog antiagregacijskog lijeka. Pojedine studije sugeriraju uključenost enzima CYP3A4 te CYP2C9 koji također podliježu inhibitorynom djelovanju IPP-a, a u određenom postotku sudjeluju u metabolizmu klopidogrela u jetri. Prilikom istodobne primjene navedenih lijekova, potrebno je pomno pratiti terapijski odgovor bolesnika na antiagregacijsku terapiju. Također, u slučaju opravdane potrebe za gastroprotektivnom terapijom, predlaže se uporaba pantoprazola i rabeprazola s obzirom na to da upravo oni predstavljaju najmanje rizične alternative (101).

Interakcija inhibitora protonske pumpe i bisfosfonata klasificirana je kao interakcija stupnja kliničke značajnosti C, dok risedronat sa svim IPP-ovima ulazi u interakciju tipa D. Naime, inhibitori protonske pumpe mogu smanjiti terapijski učinak bisfosfonata smanjenjem njihovih koncentracija u serumu. Slijedom navedenog, kod svih pacijenata u čijoj terapiji nalazimo bisfosfonate, potrebno je pažljivo razmotriti potrebu za istodobnom terapijom inhibitorima protonske pumpe te ju, ukoliko je neizbježna, ograničiti na najmanje moguće trajanje i najniže djelotvorne doze IPP-a. Iako postoji nekoliko pretpostavljenih mehanizama interakcije, specifičan mehanizam za sada je nepoznat. Smatra se kako je moguće direktno djelovanje inhibitora protonske pumpe na kosti, ali i neki indirektni utjecaji poput smanjene apsorpcije kalcija, magnezija i vitamina B12 (50, 51).

S obzirom na to da su inhibitori protonske pumpe rijetko zasebna farmakoterapija te se najčešće koriste u kombinaciji s lijekovima drugih terapijskih skupina s kojima mogu stupati u klinički značajne interakcije, potreban je oprez prilikom njihova izdavanja. Pažljivim uzimanjem anamneze pacijenta, prikupljanjem potrebne medicinske dokumentacije i sveobuhvatne terapije koju pacijent koristi, moguće je identificirati potencijalne klinički značajne interakcije među korištenim lijekovima čime se pacijentu osigurava učinkovita i sigurna farmakoterapija. Efikasnijem praćenju farmakoterapija u javnim ljekarničkim ustanovama svakako doprinosi dostupnost baze podataka LexiComp® koja nam osigurava brzu detekciju klinički značajnih interakcija među lijekovima te nam na taj način pomaže poboljšati svakodnevnu ljekarničku skrb.

6. ZAKLJUČAK

Provedenim retrospektivnim neintervencijskim istraživanjem uočena je incidencija pojavnosti klinički značajnih interakcija inhibitora protonske pumpe od 8,2% na ukupnom uzorku. Nisu uočene statistički značajne razlike između pojedinih regija Republike Hrvatske. Također, najčešće propisivan inhibitor protonske pumpe kako u ukupnom uzorku, tako i u svakom pojedinom gradu, bio je pantoprazol. U svim promatranim regijama, najviše uočenih interakcija bilo je stupnja kliničke značajnosti C, a lijekovi s kojima je zabilježen najveći broj interakcija jesu klopidogrel, nadomjesni pripravci željeza te bisfosfonati.

Inhibitori protonske pumpe jedna su od najčešće propisivanih skupina lijekova današnjice, a prisutan je i stalan trend povećanja potrošnje lijekova navedene skupine. Inhibitori protonske pumpe imaju tendenciju za ulazak u klinički značajne interakcije pri čemu najčešće dolazi do smanjene koncentracije i smanjenog terapijskog učinka istodobno primijenjenog lijeka. Kako bismo pacijentima osigurali sigurnu i učinkovitu farmakoterapiju, potrebno je pravovremeno uočiti potencijalnu prisutnost istih.

7. LITERATURA

- (1) Mikolašević I, Orlić L, Mavrinac V, Štimac D, Ostojić D, Rački V, Jakopčić I, Carović F, Prskalo M, Milić S. Sigurnost dugotrajne primjene inhibitora protonske pumpe. *Med fluminensis*, 2016; 52:148-156.
- (2) Krznarić Ž. Lijekovi u gastroenterologiji. *Medicus*, 2020; 11:67-78.
- (3) Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. Medicinska naklada; 2015, str. 79-87.
- (4) Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology. McGraw Hill; 2012, str. 1081-1089.
- (5) Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2018. godini. Dostupno na: <https://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2019/>. Pristupljeno: 21.10.2020.
- (6) Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2013. - 2017. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-Hrvatskoj-2013-2017.pdf>. Pristupljeno: 21.04.2020.
- (7) Quandanti Radošević N, Diminić-Lisica I, Bašić Marković N, Popović B. Bolesnik s ulkusnom bolesti. *Acta Med Croatica*, 2015; 69:287-291.
- (8) Walker R, Edwards C. Klinička farmacija i terapija. Školska knjiga; 2004. str. 135-152.
- (9) Ritter JM, Lewis LD, Mant TGK, Ferro A. A textbook of clinical pharmacology and therapeutics. Hodder Adrnold, 2008; 247-252.
- (10) Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. Medicinska naklada; 2014. str. 462-469.
- (11) Katičić M. Peptička ulkusna bolesti. *Medicus*, 2006; 15:39-52.
- (12) Rosenstock SJ, Jorgensen T, Bonnevie O, Andersen LP. Does Helicobacter pylori infection explain all socioeconomic differences in peptic ulcer incidence? Genetic and psychosocial markers for incident peptic ulcer disease in a large cohort of Danish adults. *Scand J Gastroenterol*, 2004; 39:823-829.
- (13) Rubičić P. 2018. Gastritis: Bolest modernog doba. Diplomski rad, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu.
- (14) Vucelić Borislav. Gastroenterologija i hepatologija. Medicinska naklada; 2002, str. 533-546.
- (15) Katičić M, Duvnjak M, Filipec Kanižaj T, Krznarić Ž, Marušić M, Mihaljević S, Plečko V, Pulanić R, Šimunić M, Tonkić A. Hrvatski postupak za dijagnostiku i terapiju infekcije

Helicobacterom pylori. Liječ Vjesn, 2014; 136:1-17.

(16) Bašić Marković N, Marković R, Diminić-Lisica I, Radošević Quadranti N. Gastroezofagealna refluksna bolest – bolest s mnogo lica. Acta Med Croatica, 2015; 69:279-285.

(17) Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. Medicinska naklada; 2015, str. 832-833.

(18) Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. Medicinska naklada; 2014. str. 214-226.

(19) Walker R, Edwards C. Klinička farmacija i terapija. Školska knjiga; 2004. str. 23-33.

(20) Lexicomp Online: Drug Information – User guide. Dostupno na: <https://online.lexi.com/lco/help/lco-ug.pdf>. Pristupljeno: 01.05.2020.

(21) Canjuga I. 2019. Potencijalni rizici farmakološki izazvane hipoklorhidrije. Diplomski rad. Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu.

(22) Biwas K, Bandyopadhyay U, Chattopadhyay I, Varadaraj A, Ali E, Banerjee RK. A novel antioxidant and antiapoptotic role of omeprazol to block gastric ulcer through scavenging of hydroxyl radical. Jbc, 2003, 278:10993-11001.

(23) Welage LS. Pharmacologic properties of proton pump inhibitors. Pharmacotherapy, 2003, 23:74-80.

(24) Robinson M, Horn J. Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. Drugs, 2003, 63:2739-2754.

(25) Blume H, Donath F, Warnke A, Schlung BS. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors. Drug Safety, 2006, 29(9):769-784.

(26) Mikolašević I, Orlić L, Marvinac V, Štimac D, Ostojić D, Rački V, Jakopčić I, Carović F, Prskalo M, Milić S. Sigurnost dugotrajne primjene inhibitora protonske pumpe. Med Fluminensis, 2016, 52:148-156.

(27) Gerson LB, Triadafilopoulos. Proton pump inhibitors and their interactions: an evidence-based approach. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2001, 13:611-616.

(28) Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED); file:///C:/Users/C/Downloads/SPC_-UP-I-530-09-16-02-324.pdf, pristupljeno: 25.05.2020.

(29) Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. Medicinska naklada; 2015, str. 491

- (30) Narumi K, Sato Y, Kobayashi M, Furugen A, Kasashi K, Yamada T, Takanori T, Iseki K. Effects of proton pump inhibitors and famotidine on elimination of plasma methotrexate: evaluation of drug-drug interactions mediated by organic anion transporter 3. *Biopharm Drug Dispos*, 2017, 38:501-508.
- (31) HALMED, <file:///C:/Users/C/Downloads/Metotreksat-Cipla-25mg-SPC.pdf>, pristupljeno: 25.05.2020.
- (32) Leveque D, Santucci R, Gourieux B, Herbrecht R. Pharmacokinetic drug-drug interactions with methotrexate in oncology. *Expert Rev. Clin. Pharmacol*, 2011, 4(6):743-750.
- (33) Wang X, Song Y, Wang J, He J, Lin R, Li X, Huang H, Zhang J. Effect of proton pump inhibitors on high-dose methotrexate elimination: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical Pharmacology*, 2020, 42:23-30.
- (34) Suzuki K, Doki K, Homma M. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. *Br J Clin Pharmacol*, 2009; 67(1):44-49.
- (35) Methotrexate. Lexi-Interact. Lexicomp. Wolters Kluwer Health, Inc. Riverwoods, IL. Dostupno na: <http://online.lexi.com>. Pristupljeno: 26.05.2020.
- (36) Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. Medicinska naklada; 2015, str. 109.
- (37) HALMED, <file:///C:/Users/C/Downloads/Salofalk-zelucanootporne-granule-SPC.pdf>, pristupljeno: 26.05.2020.
- (38) Mesalamine. Lexi-Interact. Lexicomp. Wolters Kluwer Health, Inc. Riverwoods, IL. Dostupno na: <http://online.lexi.com>. Pristupljeno: 26.05.2020.
- (39) HALMED, [file:///C:/Users/C/Downloads/Xalvobin-SPC%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/C/Downloads/Xalvobin-SPC%20(1).pdf), pristupljeno: 26.05.2020.
- (40) HALMED, [file:///C:/Users/C/Downloads/Kapecitabin-JGL-filmom-obložene-tablete-SPC%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/C/Downloads/Kapecitabin-JGL-filmom-obložene-tablete-SPC%20(1).pdf), pristupljeno: 26.05.2020.
- (41) Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. Medicinska naklada; 2015, str. 495-496.
- (42) Vinal D, Rodriguez-Salas N, Perez-Wert P, Higuera O, Ghanem I, Feliu J. Efficacy of capecitabine when used concomitantly with proton pump inhibitors in cancer patients: a systematic review. *Clinical and Translational Oncology*, 2019, 10:120-126.

- (43) Capecitabine. Lexi-Interact. Lexicomp. Wolters Kluwer Health, Inc. Riverwoods, IL. Dostupno na: <http://online.lexi.com>. Pristupljeno: 26.05.2020.
- (44) Chu MP, Hecht JR, Slamon D, et al. Association of proton pump inhibitors and capecitabine efficacy in advanced gastroesophageal cancer: secondary analysis of the TRIO-013/LOGiC randomized clinical trial. *JAMA Oncol*, 2017; 3(6):767-773.
- (45) Sun J, Ilich AL, Kim CA, et al. Concomitant administration of proton pump inhibitors and capecitabine is associated with increase recurrence risk in early stage colorectal cancer patients. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15(3):257-263.
- (46) Cheng V, De Lemos M, Hunter N, Bardy N, De Lemos J. Concomitant use of capecitabine and proton pump inhibitors – Is it safe? *J Oncol Pharm Practice*. 2019;0(0):1-7.
- (47) Yang SD, Chen Q, Wei HK, Zhang F, Yang DL, Shen Y, Ding WY. Bone fracture and the interaction between bisphosphonates and proton pump inhibitors: a meta-analysis. *Int J Exp Med*. 2015;8(4):4899-4910.
- (48) Francetić I i sur. *Farmakoterapijski priručnik*. Medicinska naklada; 2015, str. 584-593.
- (49) Lee J, Youn KE, Choi NK, Lee JH, Kang DY, Song HJ, Park BJ. A population-based case control study: proton pump inhibition and risk of bone fracture by use of bisphosphonate. *J Gastroenterol*. 2013, 10:213-217.
- (50) Risedronat. Lexi-Interact. Lexicomp. Wolters Kluwer Health, Inc. Riverwoods, IL. Dostupno na: <http://online.lexi.com>. Pristupljeno: 26.05.2020.
- (51) Andersen BN, Birger Johansen P, Abrahamsen B. Proton pump inhibitors and osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:420-425.
- (52) HALMED, file:///C:/Users/C/Downloads/SPC_UP-I-530-09-14-02-239.pdf, pristupljeno: 27.05.2020.
- (53) Francetić I i sur. *Farmakoterapijski priručnik*. Medicinska naklada; 2015, str. 388.
- (54) Doxycycline. Lexi-Interact. Lexicomp. Wolters Kluwer Health, Inc. Riverwoods, IL. Dostupno na: <http://online.lexi.com>. Pristupljeno: 30.05.2020.
- (55) HALMED, file:///C:/Users/C/Downloads/SPC_UP-I-530-09-12-01-98.pdf, pristupljeno 30.05.2020.

- (56) HALMED, file:///C:/Users/C/Downloads/SPC_UP-I-530-09-12-01-98.pdf, pristupljeno 30.05.2020.
- (57) Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. Medicinska naklada; 2015, str. 544-546.
- (58) Konorr JP, Sjeime M, Braitman LE, Jawa P, Zaki R, Ortiz J. Concomitant Proton Pump Inhibitors With Mycophenolate Mofetil and the Risk of Rejection in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*, 2014, 97(5):518-523.
- (59) Gabardi S, Olyaei A. Evaluation of Potential Interactions Between Mycophenolic Acid Derivates and Proton Pump Inhibitors. *The Annals of Pharmacotherapy*, 2012, 46:1054-1063.
- (60) Mycophenolate. Lexi-Interact. Lexicomp. Wolters Kluwer Health, Inc. Riverwoods, IL. Dostupno na: <http://online.lexi.com>. Pristupljeno: 30.05.2020.
- (61) HALMED, <http://halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Martefarin-3-mg-tablete/14513/>, pristupljeno 30.05.2020.
- (62) Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. Medicinska naklada; 2015, str. 149-150.
- (63) Warfarin. Lexi-Interact. Lexicomp. Wolters Kluwer Health, Inc. Riverwoods, IL. Dostupno na: <http://online.lexi.com>. Pristupljeno: 30.05.2020.
- (64) HALMED, <file:///C:/Users/C/Downloads/Beloxim-filmom-oblozene-tablete-SPC.pdf>, pristupljeno 30.05.2020.
- (65) HALMED, file:///C:/Users/C/Downloads/Efox-SPC_1.pdf, pristupljeno 30.05.2020.
- (66) Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. Medicinska naklada; 2015, str. 398-401.
- (67) Cefuroxime. Lexi-Interact. Lexicomp. Wolters Kluwer Health, Inc. Riverwoods, IL. Dostupno na: <http://online.lexi.com>. Pristupljeno: 30.05.2020.
- (68) Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. Medicinska naklada; 2015, str. 174
- (69) HALMED, <http://halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Heferol-350-mg-tvrde-kapsule/11703/>, pristupljeno 31.05.2020.
- (70) Salovaara S, Sandberg AS, Andlid T. Combined Impact of pH and Organic Acids on Iron Uptake by Caco-2 Cells. *J Agric Food Chem*, 2003, 51:7820-7824.
- (71) Miret S, Simpson RJ, McKie AT. Physiology and Molecular Biology of Dietary Iron Absorption. *Ann Rev Nutr*, 2003, 23:283-301.

- (72) Madanick RD. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: Much ado about nothing? Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2011, 78(1)39-49.
- (73) Ferrous Fumarate (Iron Preparations). Lexi-Interact. Lexicomp. Wolters Kluwer Health, Inc. Riverwoods, IL. Dostupno na: <http://online.lexi.com>. Pristupljeno: 31.05.2020.
- (74) Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. Medicinska naklada; 2015, str.428-435.
- (75) Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology. McGraw Hill; 2012, str. 853-855.
- (76) HALMED, [file:///C:/Users/C/Downloads/Itrac-3-tvrde-kapsule-SPC%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/C/Downloads/Itrac-3-tvrde-kapsule-SPC%20(2).pdf), prisupljeno 01.06.2020.
- (77) HALMED, <file:///C:/Users/C/Downloads/Controloc-20-mg-SPC.pdf>, pristupljeno 01.06.2020.
- (78) Itraconazole. Lexi-Interact. Lexicomp. Wolters Kluwer Health, Inc. Riverwoods, IL. Dostupno na: <http://online.lexi.com>. Pristupljeno: 01.06.2020.
- (79) Benković I. 2016, Potencijalne interakcije statina. Specijalistički rad. Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu.
- (80) HALMED, file:///C:/Users/C/Downloads/SPC_UP-I-530-09-17-02-327-328-14270.pdf, pristupljeno 01.06.2020.
- (81) Fluconzol. Lexi-Interact. Lexicomp. Wolters Kluwer Health, Inc. Riverwoods, IL. Dostupno na: <http://online.lexi.com>. Pristupljeno: 01.06.2020.
- (82) Voriconazol. Lexi-Interact. Lexicomp. Wolters Kluwer Health, Inc. Riverwoods, IL. Dostupno na: <http://online.lexi.com>. Pristupljeno: 01.06.2020.
- (83) HALMED, <file:///C:/Users/C/Downloads/Zipantola-20-mg-zelucanootporne-tablete-SPC.pdf>, pristupljeno 04.06.2020.
- (84) HALMED, [file:///C:/Users/C/Downloads/SPC_UP-I-530-09-18-01-58-60%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/C/Downloads/SPC_UP-I-530-09-18-01-58-60%20(1).pdf), pristupljeno 04.06.2020.
- (85) Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology. McGraw Hill; 2012, str. 878.
- (86) Atazanavir. Lexi-Interact. Lexicomp. Wolters Kluwer Health, Inc. Riverwoods, IL.

Dostupno na: <http://online.lexi.com>. Pristupljeno: 04.06.2020.

(87) EMA, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/edurant-epar-product-information_hr.pdf, pristupljeno 04.06.2020.

(88) Rilpivirine. Lexi-Interact. Lexicomp. Wolters Kluwer Health, Inc. Riverwoods, IL. Dostupno na: <http://online.lexi.com>. Pristupljeno: 04.06.2020.

(89) Pantoprazole. Lexi-Interact. Lexicomp. Wolters Kluwer Health, Inc. Riverwoods, IL. Dostupno na: <http://online.lexi.com>. Pristupljeno: 04.06.2020.

(90) EMA, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vizimpro-epar-product-information_hr.pdf, pristupljeno 04.06.2020.

(91) EMA, file:///C:/Users/C/Downloads/Sazetak-opisa-svojtava-lijeka_41.pdf, pristupljeno 04.06.2020.

(92) EMA, file:///C:/Users/C/Downloads/SPC_UP-I-530-09-15-01-202.pdf, pristupljeno 04.06.2020.

(93) EMA, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nerlynx-epar-public-assessment-report_en.pdf, pristupljeno 04.06.2020.

(94) EMA, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_en.pdf, pristupljeno 04.06.2020.

(95) EMA, https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/gefitinib-mylan-epar-medicine-overview_hr.pdf, pristupljeno 04.06.2020.

(96) Nilotinib. Lexi-Interact. Lexicomp. Wolters Kluwer Health, Inc. Riverwoods, IL. Dostupno na: <http://online.lexi.com>. Pristupljeno: 04.06.2020.

(97) HALMED, <file:///C:/Users/C/Downloads/Klopidex-75-mg-filmom-oblozene-tablete-SPC.pdf>, pristupljeno 07.06.2020.

(98) Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. Medicinska naklada; 2015, str.158-159.

(99) Arbel Y, Birati EY, Finkelstein A, et al. Platelet Inhibitory Effect of Clopidogrel in Patients Treated With Omeprazole, Pantoprazole, and Famotidine: A Prospective, Randomized, Crossover Study, Clin Cardiol; 2013, 36(6)342-346.

(100) Disney BR, Watson RDS, Blann AD, Lip GYH, Anderson MR. Review article: proton pump inhibitors with clopidogrel – evidence for and against a clinically-important interaction. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011; 33:758-767.

(101) Clopidogrel. Lexi-Interact. Lexicomp. Wolters Kluwer Health, Inc. Riverwoods, IL. Dostupno na: <http://online.lexi.com>. Pristupljeno: 07.06.2020.