

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Marija Mikulčić

PRIKLADNOST FARMAKOTERAPIJE HIPERURICEMIJE
U BOLESNIKA HOSPITALIZIRANIH U SPECIJALNOJ
BOLNICI ZA MEDICINSKU REHABILITACIJU
VARAŽDINSKE TOPLICE

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Marija Mikulčić

PRIKLADNOST FARMAKOTERAPIJE HIPERURICEMIJE
U BOLESNIKA HOSPITALIZIRANIH U SPECIJALNOJ
BOLNICI ZA MEDICINSKU REHABILITACIJU
VARAŽDINSKE TOPLICE

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

PSS studij: Poslijediplomski specijalistički studij kliničke farmacije- bolničko ljekarništvo

Mentor rada: Prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca, mag. pharm., spec. kliničke farmacije

Specijalistički rad obranjen je dana 14. 11. 2023. god. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Sveučilišta u Zagrebu,

pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Karmela Barišić
2. Prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca
3. Doc. dr. sc. Ivana Samardžić

Rad ima 42 lista.

PREDGOVOR

Ovaj rad izrađen je u Specijalnoj bolnici za medicinsku rehabilitaciju Varaždinske Toplice, kao poslijediplomski specijalistički rad iz kliničke farmacije - smjer bolničko ljekarništvo.

Zahvaljujem mentorici specijalizacije i ovog poslijediplomskog specijalističkog rada Prof. dr. sc. Vesni Bačić Vrca, mag. pharm., spec. kliničke farmacije na njenoj motivaciji i potpori tijekom cijelog poslijediplomskog specijalističkog studija, koja mi je uvijek bila uzor i u svakom trenutku pomoć i podrška, čije životno djelo me inspiriralo u svim trenucima obrazovanja.

Velika hvala mojoj obitelji koja je bila puna razumijevanja i velika podrška tijekom studija.

SAŽETAK

Posljednjih dvadeset godina u razvijenim zemljama prati se rast broja bolesnika s asimptomatskom hiperuricemijom i rast broja bolesnika kojima su uvedeni lijekovi za snižavanje urata kod asimptomatske hiperuricemije. Trenutno važeće smjernice *European League Against Rheumatism* (EULAR) iz 2016. godine i američke smjernice *2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout* (ACR) također ne preporučuju uvođenje lijekova za snižavanje urata kod asimptomatske hiperuricemije. Kod bolesnika starije životne dobi, koji imaju velik broj komorbiditeta i uzimaju velik broj lijekova to predstavlja dodatan problem jer se povećava rizik interakcija lijekova i nuspojava.

Ciljevi istraživanja: Utvrditi udio bolesnika s asimptomatskom hiperuricemijom u ukupnom broju bolesnika uključenih u istraživanje, utvrditi jesu li propisanom farmakoterapijom za snižavanje urata postignute koncentracije mokraćne kiseline u serumu unutar referentnih vrijednosti i utvrditi potencijalno klinički značajne interakcije lijekova (X, D i C) koji se koriste u liječenju hiperuricemije s drugom propisanom farmakoterapijom.

Ispitanici i metode: Provedeno je prospektivno istraživanje u periodu od 1. svibnja 2022. do 31. prosinca 2022. godine u Specijalnoj bolnici za medicinsku rehabilitaciju Varaždinske Toplice, na odjelu za rehabilitaciju ortopedsko traumatoloških bolesnika. U istraživanje su uključeni bolesnici stariji od 18 godina s dijagnozom hiperuricemije, gihta i/ili uratne nefrolitijaze koji u farmakoterapiji imaju, pored lijekova za snižavanje urata, još barem jedan lijek. Iz medicinske dokumentacije bolesnika uzeti su opći podaci koji uključuju dob i spol, postavljene dijagnoze, propisanu farmakoterapiju i koncentraciju mokraćne kiseline u serumu. Unutar 24 sata od zaprimanja bolesnika, uz potpisani informirani pristanak, proveden je razgovor i uzeta najbolja moguća medikacijska povijest. Za utvrđivanje potencijalnih klinički značajnih interakcija lijekova korištena je baza podataka Lexi-Comp®Online.

Rezultati: U istraživanje je uključeno 58 bolesnika prosječne starosti 75 godine, od čega 53,4 % muškaraca. Bolesnicima su ukupno propisana 623 lijeka što je 10,7 lijekova po bolesniku. Ukupno 41,4 % bolesnika je imalo asimptomatsku hiperuricemiju koja je liječena alopurinolom. Manje od polovice bolesnika (48,3 %) je imalo koncentraciju mokraćne kiseline u serumu unutar referentnih vrijednosti. Utvrđeno je 95 potencijalno klinički značajnih interakcija alopurinola stupnja D i C kliničke značajnosti s drugim propisanim lijekovima, što iznosi 1,8 potencijalno klinički značajnih interakcija alopurinola po bolesniku. Udio interakcija

lijekova stupnja značajnosti D iznosio je 12,6 %, a stupnja značajnosti C 87,4 %. Kod bolesnika koji su u farmakoterapiji imali propisan febuksostat nisu utvrđene potencijalne klinički značajne interakcije lijekova.

Zaključak: Uvođenje farmakoterapije za snižavanje urata kod bolesnika s asimptomatskom hiperuricemijom povećava se rizik od nuspojava i klinički značajnih interakcija lijekova čime se može ugroziti sigurnost bolesnika. Više od polovice bolesnika koji su primali farmakoterapiju za snižavanje urata nije imalo koncentraciju mokraćne kiseline u serumu unutar referentnih vrijednosti. Rezultati ukazuju na važnost optimizacije farmakoterapije kod bolesnika s hiperuricemijom.

Ključne riječi: asimptomatska hiperuricemija, interakcije lijekova, klinički farmaceut, koncentracija mokraćne kiseline u serumu, snižavanje urata

ABSTRACT

In the last twenty years, in developed countries, there has been an increase in the number of patients with asymptomatic hyperuricemia and an increase in the number of patients who were introduced to urate-lowering drugs for asymptomatic hyperuricemia. The currently valid guidelines of the European League Against Rheumatism (EULAR) from 2016 and the 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout (ACR) also do not recommend the introduction of urate-lowering drugs in asymptomatic hyperuricemia. In elderly patients, who have a large number of comorbidities and take a large number of medications, this represents an additional problem because the risk of drug interactions and side effects increases.

Research Objectives: To determine the proportion of patients with asymptomatic hyperuricemia in the total number of patients included in the research, to determine whether the prescribed pharmacotherapy for lowering urate achieved serum uric acid concentrations within the reference values, and to determine potentially clinically significant drug interactions (X, D and C) used in treatment hyperuricemia with other prescribed pharmacotherapy.

Patients and methods: A prospective study was conducted in the period from 1 May 2022 until 31 December 2022, in the Special Hospital for Medical Rehabilitation in Varaždinske Toplica at the Department for Rehabilitation of Orthopedic Trauma Patients. The study included patients over 18 years of age with a diagnosis of hyperuricemia, gout and/or urate nephrolithiasis who, in addition to urate-lowering drugs, have at least one other drug in their pharmacotherapy. General data including age and sex, established diagnoses, prescribed pharmacotherapy and serum uric acid concentration were taken from the patients medical records. Within 24 hours of receiving the patient, with signed informed consent, an interview was conducted and the best possible medication history was taken. The Lexi-Comp®Online database was used to identify potential clinically significant drug interactions.

Results: 58 patients with a median age of 75 years were included in the study, of which 53,4 % were men. A total of 623 drugs were prescribed to the patients, which is 10,7 drugs per patient. A total of 41,4 % of patients had asymptomatic hyperuricemia that was treated with allopurinol. Less than half of the patients (48,3 %) had serum uric acid concentration within the reference values. A total of 95 potentially clinically significant interactions of grade D and C of allopurinol with other prescribed drugs were identified, which means 1,8 potentially clinically significant interactions of allopurinol per patient. The share of drug interactions of significance level D was 12,6 %, and of significance level C 87,4 %. In patients who were

prescribed febuxostat in pharmacotherapy, no potential clinically significant drug interactions were identified.

Conclusion: The introduction of pharmacotherapy to lower urate in patients with asymptomatic hyperuricemia increases the risk of side effects and clinically significant drug interactions, which may endanger patient safety. More than half of the patients receiving urate-lowering pharmacotherapy did not have a serum uric acid concentration within reference values. The results indicate the importance of optimizing pharmacotherapy in patients with hyperuricemia.

Key words: asymptomatic hyperuricemia, drug interactions, clinical pharmacist, serum uric acid concentration, urate lowering

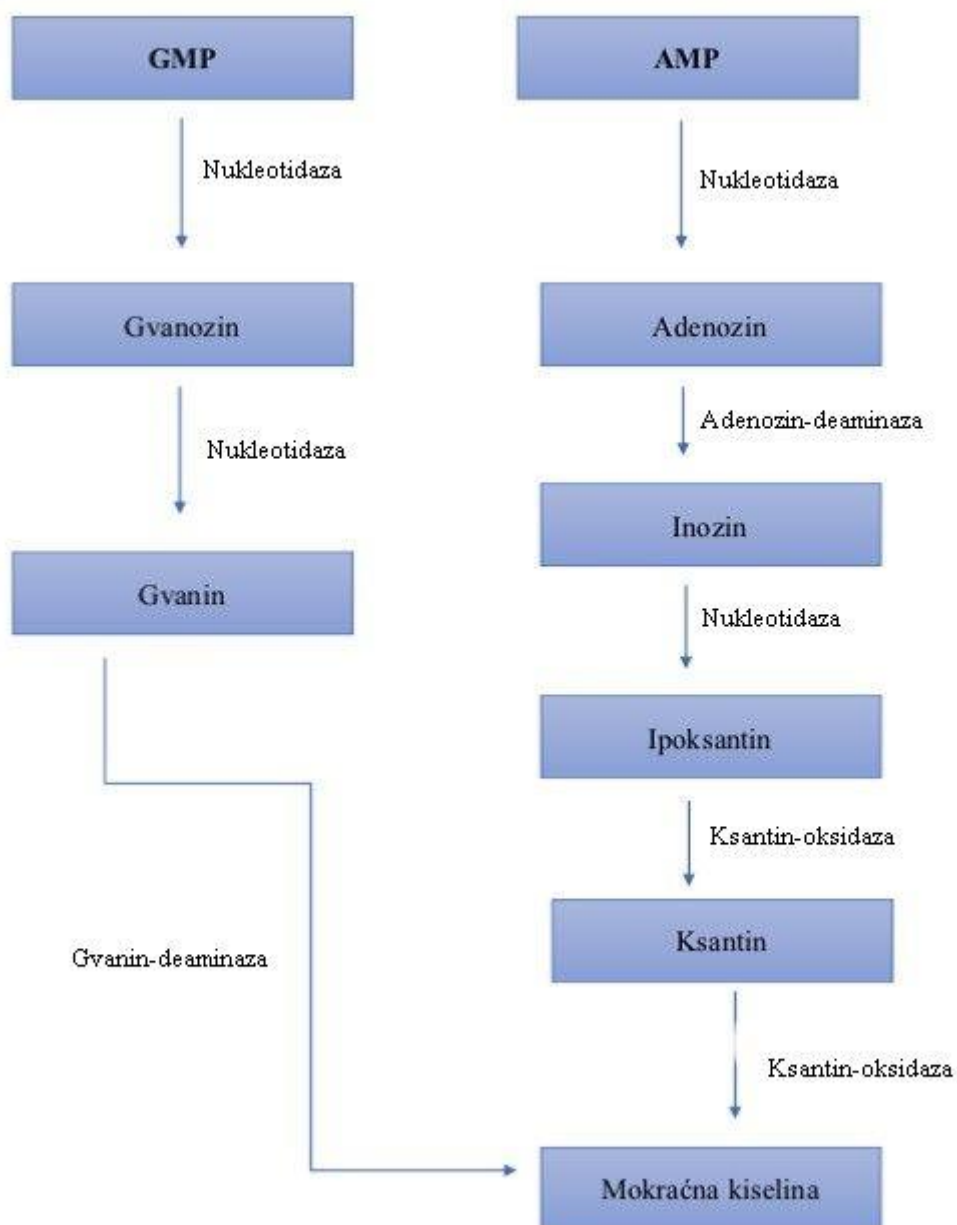
SAŽETAK.....	
ABSTRACT.....	
1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....	1
1.1. Mokraćna kiselina i hiperuricemija.....	1
1.2. Uzroci nastanka hiperuricemije.....	3
1.3. Komplikacije hiperuricemije.....	5
1.4. Smjernice za liječenje hiperuricemije.....	8
1.5. Farmakoterapija komplikacija hiperuricemije.....	9
1.6. Podjela i mehanizam nastanka interakcija lijekova.....	12
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	21
3. ISPITANICI I METODE.....	22
3.1. Ispitanici.....	22
3.2. Plan istraživanja.....	22
4. REZULTATI.....	23
4.1. Opis uzorka.....	23
4.2. Zastupljenost lijekova prema ATK klasifikaciji.....	24
4.3. Zastupljenost bolesnika s asimptomatskom hiperuricemijom.....	25
4.4. Zastupljenost bolesnika s koncentracijom mokraćne kiseline u serumu unutar referentnih vrijednosti.....	26
4.5. Potencijalne klinički značajne interakcije lijekova za snižavanje urata s drugom propisanom farmakoterapijom.....	27
4.5.1. Interakcije stupnja D kliničke značajnosti.....	29
4.5.2. Interakcije stupnja C kliničke značajnosti.....	29
5. RASPRAVA.....	32
6. ZAKLJUČCI.....	35
7. LITERATURA.....	36
8. ŽIVOTOPIS.....	42

1.UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. MOKRAĆNA KISELINA I HIPERURICEMIJA

1.1.1. Sinteza i eliminacija mokraćne kiseline

Mokraćna kiselina predstavlja slabo topljivi konačni produkt metabolizma purinskih baza (adenina i gvanina) koje su sastavni dio nukleinskih kiselina. Dvije trećine potječe od razgradnje endogenih purina, a ostatak je od purina unesenih hranom (1). Uz jetru koja je glavno mjesto nastanka mokraćne kiseline, ona se stvara u crijevima i mikrožilnom endotelu (2). Mokraćna kiselina je slaba kiselina te je, kod fiziološkog pH, 98 % u obliku urata. Enzim urikaza (urat-oksidaza) katalizira pretvorbu urata u vodotopljivi alantoin, ali kod ljudi taj enzim nije aktivan što rezultira većom koncentracijom urata u serumu koja je blizu granice njegove topljivosti. Granica topljivosti urata iznosi 380 $\mu\text{mol/L}$ pa kod većih koncentracija mokraćne kiseline u serumu, raste rizik odlaganja kristala u tkiva (3). Sinteza mokraćne kiseline odvija se kroz nekoliko koraka (Slika 1). Purinski spojevi adenozin 5'-monofosfat (AMP) i gvanozin-5'-monofosfat (GMP) su prekursori u metabolizmu mokraćne kiseline (4). Oni defosforilacijom nukleotidazom prelaze u adenozin i gvanozin. Adenozin se zatim deaminacijom konvertira u inozin te hidrolizira u hipoksantin djelovanjem nukleozid fosforilaze. Gvanozin se konvertira u gvanin i potom prelazi direktno u ksantin. AMP se na dodatan način deaminira u inozin-5'-monofosfat (IMP) kojeg nukleotidaze konvertiraju u inozin (4, 5). Ksantin oksidoreduktaza (XO) je jetreni enzim koji sudjeluje u završna dva koraka razgradnje - hipoksantina u ksantin i ksantina u mokraćnu kiselinu (6). Dvije trećine mokraćne kiseline izlučuje se iz organizma bubregom, a jednom trećina crijevima. Ako nastane neravnoteža u izlučivanju, dolazi do njezina nakupljanja u serumu. Unutar proksimalnog tubula bubrega se reapsorbira 90 % filtrirane mokraćne kiseline. Otprilike 10 % filtrirane i secernirane mokraćne kiseline uklanja se bubregom. U tom procesu sudjeluju razni transporteri koji izmjenjuju urate s anionima (7).



Slika 1. Sinteza mokraćne kiseline (8).

1.1.2. Hiperuricemija

Hiperuricemija predstavlja povišenu koncentraciju mokraćne kiseline u serumu. Opće prihvaćene definicije za hiperuricemiju nema, najčešće se koristi fizikalno-kemijska definicija prema topivosti mononatrijevog-urata (MSU) u tjelesnim tekućinama: 7 mg/dl (416 $\mu\text{mol/l}$) ukoliko se mjerenje vrši automatskom enzimskom metodom urikazom ili 6 mg/dl (360 $\mu\text{mol/l}$)

ukoliko se mjeri kolorimetrijskom metodom (9). Gornja granica serumske koncentracije mokraćne kiseline u Republici Hrvatskoj (RH) za muškarce je 403 $\mu\text{mol/l}$ (6,8 mg/dl), a za žene 337 $\mu\text{mol/l}$ (5,7 mg/dl) (10). Prema preporukama Američkog udruženja reumatologa (*American College of Rheumatology*, ACR) iz 2020. hiperuricemija je stanje s vrijednostima iznad 404 $\mu\text{mol/l}$ (6,8 mg/dl), odnosno iznad granice zasićenja (11). Japanske smjernice hiperuricemiju smatraju iznad 416 $\mu\text{mol/l}$ (7 mg/dl), odnosno iznad granice topivosti (12). Prema preporukama Europske lige protiv reumatizma (*European League Against Rheumatism*, EULAR) za dijagnozu gihta iz 2018. ta granica široko varira u različitim studijama te se kreće između 356 - 416 $\mu\text{mol/l}$ (6 – 7 mg/dl) (9). Hiperuricemija može biti asimptomatska, bez znakova bolesti odlaganja kristala MSU ili simptomatska ukoliko postoje znaci i simptomi odlaganja kristala MSU. Simptomatska hiperuricemija uključuje giht, kronični artritis s tofima, akutnu ili kroničnu uratnu nefropatiju i uratnu nefrolitijazu, dok se asimptomatska hiperuricemija smatra rizičnim čimbenikom ili bar biljgom za arterijsku hipertenziju, metabolički sindrom, kardiovaskularne bolesti i kronično bubrežno zatajenje (13).

1.1.3. Prevalencija hiperuricemije

Prevalencija hiperuricemije u svijetu je visoka i iznosi 21,4 % u odraslih osoba. S druge strane prevalencija simptomatske hiperuricemije je poprilično niža, smatra se da se giht javlja u 3,9 % odraslih osoba (5,9 % muškaraca i 2,0 % žena). Dvije trećine osoba s asimptomatskom hiperuricemijom nikad ne razvije klasični simptomatski oblik, no ona je značajna zbog svoje povezanosti s drugim bolestima- arterijskom hipertenzijom, metaboličkim sindromom, kardiovaskularnom i kroničnom bubrežnom bolešću (14, 15). Javlja se češće kod muškaraca zbog zaštitnog učinka estrogena kod žena. Estrogen smanjuje uratnu reapsorpciju i povećava bubrežno izlučivanje urata (5, 16). Incidencija asimptomatske hiperuricemije raste s dobi u oba spola (17).

1.2. UZROCI NASTANKA HIPERURICEMIJE

Razinu mokraćne kiseline u plazmi određuju: unos purina hranom, endogeni metabolizam purina, urinarno izlučivanje urata i intestinalna urikoliza. Prema tome hiperuricemija može biti posljedica povećane sinteze mokraćne kiseline ili smanjenog izlučivanja mokraćne kiseline ovisno o nizu nasljednih čimbenika, o zdravstvenom stanju pojedine osobe, o prehranbenim

navikama i o uzimanju određenih lijekova (18, 19). Povećano stvaranje ili smanjeno izlučivanje mogu biti posljedica genskog poremećaja ili sekundarnih otklona (mijeloproliferacijske bolesti, bubrežno oštećenje, učinak lijekova) (20). Također mnoga stanja poput nasljednih metaboličkih bolesti (Lesch-Nyhan sindrom, Kelley-Seegmiller sindrom), Pagetove bolesti, psorijaze, hemolitičke anemije, limfoproliferacijskih i drugih malignih bolesti, alkoholne ciroze jetre, mišićne hipoksije, laktacidoze, ketonemije, kronične nefropatije, dehidracije i dijabetes insipidusa mogu dovesti do hiperuricemije (18). U oko 90 % osoba s hiperuricemijom postoji nedovoljno izlučivanje urata u bubrezima što može ukazivati i na gensku predispoziciju (21, 22). Razine mokraćne kiseline u serumu pokazuju vrlo značajnu nasljednu komponentu (23). Drugi uzroci uključuju povećanu proizvodnju endogenog purina i konzumaciju prehrane s visokim sadržajem purina (21). Lijekovi poput tiazida i diuretika Henleove petlje, beta blokatora, niskih doza acetilsalicilne kiseline, antivirusika (npr. ribavirin, ritonavir, darunavir, didanozin), ciklosporin, citostatici (npr. ciklofosamid, cisplatin, fludarabin, vinkristin), etambutol, levodopa, pirazinamid, sildenafil, takrolimus, teofilin i teriparatid povisuju, dok amlodipin, atorvastatin, estrogeni, fenofibrat, losartan, nifedipin, rosuvastatin, sevelamer, trimetoprim-sulfametoksazol i visoke doze salicilata snižavaju uricemiju. Potrebno je poznavati učinke pojedinih lijekova na metabolizam mokraćne kiseline kako bi se ostvario odgovarajući terapijski učinak i izbjegle potencijalne nuspojave. Tako davanje lijekova s hipouricemičnim svojstvima, poput losartana ili fenofibrata, može olakšati kontrolu hiperuricemije (19). Dokazano je da su bolesnici s esencijalnom hipertenzijom liječeni blokatorima kalcijevih kanala i losartanom bili izloženi manjem riziku od gihta od onih koji su dobivali diuretike, beta blokatore, ACE inhibitore ili blokatore receptora za angiotenzin II, izuzev losartana (24). Pacijentima koji uzimaju prouricemične lijekove (npr. pirazinamid) treba rutinski pratiti koncentraciju mokraćne kiseline u serumu (25). Tablica 1. prikazuje hranu i lijekove koji podižu koncentraciju mokraćne kiseline u serumu, a Tablica 2. prikazuje hranu i lijekove koji smanjuju koncentraciju mokraćne kiseline u serumu. Navedeni lijekovi su na listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) (26).

Tablica 1. Hrana i lijekovi koji podižu koncentraciju mokraćne kiseline u serumu (19, 26)

Hrana	Lijekovi
Iznutrice, plava riba, salame, kobasice, punomasni sirevi, gljive, mahunarke, špinat,	Tiazidi i diuretici Henleove petlje, beta blokatori, ACE inhibitori, niske doze

karfiol, šparoge, crni kruh, raženi kruh, kukuruzni kruh, kukuruzni griz, med, napitci bogati fruktozom, alkoholna pića	acetilsalicilne kiseline, pirazinamid, etambutol, ciklosporin, takrolimus, levodopa, teofilin, ritonavir, darunavir, teriparatid, sildenafil, mikofenolat
---	---

Tablica 2. Hrana i lijekovi koji snižavaju koncentraciju mokraćne kiseline u serumu (19, 26)

Hrana	Lijekovi
Trešnje, kava, malomasni mliječni proizvodi, folna kiselina	Visoke doze salicilata, sulfametoksazol-trimetoprim, losartan, amlodipin, nifedipin, fenofibrat, atorvastatin, rosuvastatin, estrogeni, metformin, sevelamer, SGLT-2 inhibitori (empagliflozin)

1.3. KOMPLIKACIJE HIPERURICEMIJE

1.3.1. Giht ili urički artritis

Najčešća komplikacija hiperuricemije je giht koji je ujedno najčešći upalni artritis na svijetu (27). To je stanje koje se razvija kao posljedica taloženja kristala MSU-a u zglobovima te je često praćeno kroničnim povišenjem koncentracije mokraćne kiseline u serumu. Čak 90 % bolesnika s hiperuricemijom nema kliničke značajke gihta (28). Giht je podijeljen u četiri faze: asimptomatska hiperuricemija, akutni artritis (akutni napadaji gihta), interkriticni giht i kronični giht s tofima (9). Tofi su potkožne nakupine kristala urata poput tvrdih izbočina nad zglobovima. Akutni napadaj gihta najčešće zahvaća prve metatarzalne zglobove stopala i rjeđe ostale zglobove poput gležnja, koljena, ručnog zgloba i lakta. Prezentira se bolnim zglobovima, crvenilom, smanjenim opsegom pokreta i oteklinom zahvaćenog zgloba. Zahvaća najčešće osobe između 30 i 50 godina i to češće muškarce (29). Giht je jedan od javno-zdravstvenih problema današnjice zbog sve veće incidencije koja se pridaje lošim prehrambenim navikama i većom incidencijom komorbiditeta koji potiču nastanak i razvoj hiperuricemije (30). Zbog toga je važna pravodobna dijagnoza i terapija simptomatske, ali i dijagnoza i djelovanje na asimptomatsku hiperuricemiju. Smatra se da oko dvadeset godina prije pojave simptoma gihta dolazi do povećanja koncentracije mokraćne kiseline u serumu (8).

Akutni napad je u 90 % slučajeva vezan za jedan zglob. Najčešće se javlja noću uz jaku bol. Karakteristični znakovi upale javljaju se nakon nekoliko sati pri čemu je zahvaćeni zglob crven, otečen, topao, bolan i smanjene pokretljivosti. Kod zahvaćenosti velikih, dublje smještenih zglobova kožne promjene nisu nužno vidljive. Prvi napadi najčešće su samolimitirajući i prolaze kroz 7 do 10 dana i bez farmakoterapije. Upala često zahvaća i meka tkiva koja se nalaze u blizini zgloba te stoga otekline i crvenilo kože najčešće nisu ograničeni samo na upaljeni zglob, a može doći i do razvoja burzitisa (najčešće u području olekranona) ili tenosinovitisa. Uz klasične znakove upale bolesnik može razviti i glavobolju, vrućicu te slabost (posebice kod oligo ili poliartrikularnog zahvaćanja zglobova). Radi uobičajenog crvenila kože poviše zgloba, a posebice u slučaju pojave općih simptoma potrebno je isključiti septički artritis (31).



Slika 2. Akutni napad gihta na 1. metatarzofalangelanom zglobu (32)

Nakon što je nastupio akutni napad i provedena odgovarajuća terapija, bolesnik ulazi u fazu remisije. Ovo razdoblje karakterizirano je odsutnošću simptoma te može trajati par mjeseci do nekoliko godina. Kristali urata i dalje su prisutni u sinovijalnoj tekućini, sinovijalnoj membrani i periartikularnom tkivu te su predilekcijsko mjesto za sljedeći napad. Cilj je bolesnika što dulje održati u ovoj fazi, a to možemo postići jedino odgovarajućim liječenjem s ciljem snižavanja koncentracije mokraćne kiseline u serumu. Ukoliko terapija nije zadovoljavajuća, napadi će postati sve češći i ozbiljniji (33). U neliječenih bolesnika dolazi do progresivnog oštećenja zgloba i formiranja tofa. Nalazimo ih u zglobu na površini hrskavice, ispod kože u mekom tkivu oko zgloba, a mogu nastati i ispod kože uha, u bubrežima i drugim organima. Prisutnost tofa pokazatelj je kroničnosti i neadekvatnog liječenja. Makroskopski su bijele boje i izgledom

Podsjećaju na kedu. Prisutnost tofa može dovesti do razaranja i deformacije zgloba te oštećenja kostiju. Trajno održavanje niske koncentracije mokraćne kiseline u serumu (do 300 $\mu\text{mol/l}$) može dovesti i do rastapanja tofa. Bolesnici s kroničnim gihtom trajno imaju tegobe u smislu bolova u zglobovima i ograničenja funkcije zglobova radi sekundarnog osteoartritisa uz najčešće poliartrikularno zahvaćanje te povremenu akutizaciju upale zglobova, a određeni stupanj upale (sinovitis) može biti i trajno prisutan pa bolest može nalikovati kroničnom reumatoidnom artritisu (34).



Slika 3. Kronični GIHT s tofima (35)

1.3.2. Promjene na bubrezima uzrokovane hiperuricemijom

U približno 20 % bolesnika s uričkim artritismom razvit će se patološke promjene na bubrezima. Najčešće se radi o uratnoj nefrolitijazi, pri čemu zbog povišene koncentracije mokraćne kiseline u urinu dolazi do stvaranja kamenaca. Povišene koncentracije mokraćne kiseline također povećavaju rizik i za razvoj kalcij-fosfatnih kamenaca. Kod manjeg broja bolesnika doći će do razvoja uratne nefropatije koja se očituje smanjenom bubrežnom funkcijom zbog intersticijske fibroze i ateroskleroze. Najteža i najrjeđa komplikacija je opstruktivna uratna nefropatija koja je prisutna kod bolesnika s akutnom leukemijom i bolesnika na citostaticima. Očituje se opstrukcijom bubrežnih kanalića i uretera zbog vrlo visoke koncentracije mokraćne kiseline u glomerularnom filtratu i u urinu (33).

1.4. SMJERNICE ZA LIJEČENJE HIPERURICEMIJE

Prema smjernicama EULAR-a iz 2018. potrebno je poštovati osam sveobuhvatnih principa za dijagnozu gihta: kod svake sumnje na giht zlatni standard je punkcija i analiza zglobnog punktata te dokaz kristala mokraćne kiseline ili tofa u aspiratu. Ukoliko nije moguće izvesti ovaj dijagnostički postupak dozvoljena je klinička dijagnoza (zahvaćanje prvog metatarzalnog zgloba ili nožnog zgloba, ranije slične epizode, razvoj otoka, crvenila i boli unutar 24 sata, muški spol, pridružene kardiovaskularne bolesti i hiperuricemija). Kod nesigurne kliničke dijagnoze uputno je tražiti uzrok korištenjem drugih slikovnih pretraga, poput ultrazvuka ili radiografije. Pristup liječenju obuhvaća objašnjenje patofiziologije bolesti, otkrivanje pridruženih komorbiditeta, definiranje životnog stila i načina prehrane koje treba usvojiti, te provođenje probira na standardne srčanožilne čimbenike rizika. Dijagnoza gihta se ne bi smjela postaviti u prisutnosti izolirane hiperuricemije. Kod serumskih vrijednosti mokraćne kiseline iznad 535 $\mu\text{mol/l}$ (9 mg/dl) samo 22 % bolesnika s asimptomatskom hiperuricemijom će tijekom pet godina razviti giht (9). Prema EULAR 2016. farmakoterapija za snižavanje urata je indicirana u svih bolesnika s ponavljajućim napadima gihta, tofima, uratnom artropatijom i/ili bubrežnim kamencima. Farmakoterapiju hiperuricemije treba započeti prije u osoba mlađe dobi (<40 godina), pri vrijednostima >480 $\mu\text{mol/l}$ (>8 mg/dl) ili uz komorbiditet (smanjena bubrežna funkcija, hipertenzija, zatajenje srca ili koronarna bolest). Koncentracije urata u plazmi treba održavati <359 $\mu\text{mol/l}$ (<6 mg/dl), za teže slučajeve <299 $\mu\text{mol/l}$ (<5 mg/dl), svakako ne <178 $\mu\text{mol/l}$ (<3 mg/dl) (36).

Smjernice ACR za pristup gihtu iz 2020. bolesnicima s asimptomatskom hiperuricemijom >404 $\mu\text{mol/l}$ (6,8 mg/dl) bez prijašnjih napadaja gihta i bez tofa ne preporučuju uzimanje ULT-a. Bolesnicima s prvim napadom gihta ne preporučuju uzimanje ULT-a izuzev kod bolesnika trećeg ili višeg stadija kronične bubrežne bolesti ili kod urolitijaze. Bolesnicima koji su iskusili dva ili više napada gihta u godini dana preporučuju započinjanje ULT-a kao i bolesnicima s tofima te radiološki dokazanim oštećenjima povezanim sa gihtom. Bolesnicima koji pate od neučestalih napada gihta (<2 godišnje) uvjetno predlažu započinjanje ULT-a. ULT se uvjetno preporučuje bolesnicima s prvim napadom gita s umjerenom do teškom kroničnom bubrežnom bolesti (stadij ≥ 3), koncentracijom mokraćne kiseline >535 $\mu\text{mol/l}$ (>9 mg/dl) ili urolitijazom. Također preporuka jer da svima prvi lijek izbora kod započinjanja ULT-a bude alopurinol, pa čak i onima trećeg ili višeg stadija kronične bubrežne bolesti (11).

Japanske smjernice definiraju asimptomatsku hiperuricemiju kod vrijednosti $>416\mu\text{mol/l}$ (7 mg/dl) (12). Sugeriraju da se uvođenje ULT-a treba razmotriti kod bolesnika koji imaju asimptomatsku hiperuricemiju s koncentracijom mokraćne kiseline u serumu $476\mu\text{mol/l}$ (8mg/dl) ili više u prisutnosti komorbiditeta kao što su smanjena bubrežna funkcija, urinarni kamenac, hipertenzija, ishemijska bolest srca, dijabetes, ili metabolički sindrom, kao i u bolesnika s uričkim artritismom i/ili tofima (37).

1.5. FARMAKOTERAPIJA KOMPLIKACIJA HIPERURICEMIJE

1.5.1. Farmakoterapija akutnog uričkog artritisa

Lijekovi koji se najčešće koriste u terapiji akutnog gihta su kolhicin, nesteroidni antireumtici (NSAR) i kortikosteroidi. Započinje se kao monoterapija, a u težim slučajevima se mogu kombinirati. Najbolji učinak ostvaruju ako se uzimaju već pri pojavi prvih simptoma i znakova pa EULAR smjernice preporučaju da se bolesnike dobro educira o bolesti kako bi sami prepoznali znakove akutizacije. Izbor lijeka u akutnom napadu ovisi o tome je li bolesnik ima neku od kontraindikacija za određeni lijek, koliko vremena je prošlo od nastupa simptoma, broju zahvaćenih zglobova, koji su zglobovi zahvaćeni i je li već prije uzimao neku farmakoterapiju. Jedno istraživanje pokazalo je da više od 90% bolesnika ima barem jednu kontraindikaciju za uzimanje NSAR-a i otprilike $1/3$ za kolhicin (9).

Kolhicin je alkaloid šafrana, ulazi u neutrofile, mijenja njihov motilitet i adhezivne sposobnosti, inhibira fosfolipazu A2 i fagocitozu. Uske je terapijske širine i danas se rjeđe koristi u liječenju akutnog gihta. Ima dobar učinak ukoliko se uzme unutar 12 sati od pojave simptoma. Nove preporuke govore da je doza od $1,8\text{ mg}$ ($1,2\text{ mg}$ odmah i $0,6\text{ mg}$ nakon 1 sata) jednako učinkovita kao i prije primjenjivane više doze. U Europi se kolhicin proizvodi u tabletama od 1 mg pa su preporuke da se u tom slučaju uzme 1 mg kolhicina odmah i $0,5\text{ mg}$ nakon 1 sat. Ukoliko simptomi traju dulje od 12 sati, učinkovitost kolhicina je mnogo manja. EULAR i ACR smjernice ograničavaju primjenu kolhicina u bolesnika u kojih simptomi traju dulje od 12 i 24 sata (9, 11). Nuspojave uz primjenu kolhicina dosta su česte i većinom zahvaćaju gastrointestinalni sustav (proljev, povraćanje i mučnina). Ozbiljnije nuspojave koje se mogu javiti uključuju neutropeniju i višeorgansko zatajenje što može završiti smrtnim ishodom. Najčešće je dovoljno $1 - 2\text{ mg}$ kolhicina da se smiri napadaj no koji puta su potrebne i veće doze, ovisno o bolesnikovoj dobi. U bolesnika s umjerenim bubrežnim zatajenjem, potrebno je smanjiti dozu na $0,5 - 0,6\text{ mg/dan}$, dok je u bolesnika u završnoj fazi zatajenja kontraindiciran.

Dozu bi također trebalo smanjiti u bolesnika sa zatajenjem jetre. Lijekovi koji inhibiraju CYP 3A4 povećavaju plazmatske koncentracije kolhicina i time povećavaju njegovu toksičnost. Ukoliko se kolhicin uzima zajedno s ciklosporinom, ketokonazolom ili klaritromicinom također je potrebno reducirati dozu na 0,3 mg svaka 3 dana (38). Primjena kolhicina uz statine može se očitovati mišičnom toksičnošću i dovesti do rabdomiolize, osobito u bolesnika s bubrežnim zatajenjem (39).

NSAR najčešće su prvi izbor u terapiji akutnog uričkog artritisa radi svog snažnog protuupalnog djelovanja koje se ostvaruje blokiranjem enzima ciklooksigenaze i posljedično sinteze prostaglandina. Vrlo su djelotvorni i u većine bolesnika dovode do poboljšanja. Važno ih je primjeniti što prije po nastupu simptoma kako bi ukupna doza bila što niža. U prva dva do tri dana daju se u maksimalnoj dozi, a potom se liječenje nastavlja u protuupalnoj dozi, odnosno dozu lijeka treba smanjivati sukladno smanjenju intenziteta simptoma. Prednost imaju lijekovi s kraćim poluvremenom života koji se višekratno dnevno doziraju. Najčešće se daje indometacin (3x50 mg maksimalna doza, 2x50 mg protuupalna doza), ibuprofen (3x800 mg maksimalna doza, 3x600 mg protuupalna doza) ili diklofenak-natrij (3x50 mg maksimalna i protuupalna doza). U bolesnika sa srčanom patologijom treba biti oprezan, jer mogu pogoršati dekompenzaciju, pa će u takvih bolesnika prvi izbor ipak biti kolhicin ili kortikosteroidi (9).

Od kortikosteroida EULAR i ACR smjernice preporučaju prednizolon u oralnom obliku kao potencijalnu prvu liniju u liječenju akutnog uričkog artritisa ukoliko su NSAR kontraindicirani. Dnevne doze prednizolona prema smjernicama iznose 30 - 35 mg/dan (oko 0,5 mg/kg tjelesne mase) kroz 5 dana uz potom brzu redukciju doze i ukidanje nakon ukupno 10-tak dana i vrlo su učinkovite. Loša strana kortikosteroida je što u bolesnika koji imaju hipertenziju ili šećernu bolest mogu dovesti do njihova pogoršanja. Zbog toga ih je najbolje primjeniti u bolesnika koji imaju bubrežno zatajenje tj. imaju kontraindikaciju za kolhicin ili NSAR. Uz oralni prednizolon može se dati i intraartikularno 7 mg betametazona. Bolesnicima koji ne smiju uzimati kolhicin ili NSAR ili imaju na terapiju rezistentni urički artritis koji zahvaća više zglobova, može se intramuskularno dati 40 - 80 i.j. ACTH svakih 12 sati tijekom 1 - 2 dana (9).

Za bolesnike koji imaju učestale napade i kontraindikacije za kolhicin, NSAR ili kortikosteroide EULAR smjernice preporučuju primjenu IL-1 blokatora u terapiji akutnog napada uričkog artritisa. Europska agencija za lijekove (EMA) je odobrila primjenu canakinumaba, dugodjelujućeg monoklonoalnog protutijela na IL-1 β u terapiji akutnog napada uričkog artritisa. Canakinumab se primjenjuje u jednoj dozi od 150 mg subkutano. Neki radovi navode da je i anakinra (antagonist IL-1 receptora) učinkovita u smanjenju boli kod akutnih napada

ukoliko se primjenjuje subkutano u dozi od 100 mg tijekom 3 dana, ali nema još dovoljno istraživanja koja bi to potvrdila. Prema smjernicama IL-1 blokatori su kontraindicirani u osoba sa akutnom infekcijom, zbog povećanog rizika za razvoj sepse (9).

1.5.2. Lijekovi za snižavanje koncentracije mokraćne kiseline u serumu

U ULT-ove spadaju inhibitori ksantin oksidaze (alopurinol i febuksostat) te urikozurici (benzobromaron, probenecid, sulfipirazon) (25).

Prvi lijek izbora treba biti alopurinol kojeg se uobičajeno uvodi u dozi od 100 mg dnevno, nakon čega slijedi povećanje od 100 mg svakih nekoliko tjedana do postizanja ciljne koncentracije mokraćne kiseline u serumu. Da bi je postigli mnogim odraslim osobama potrebna je doza od 300 - 500 mg alopurinola dnevno. Maksimalna doza alopurinola je 900 mg dnevno (11, 42). Bubrežni klirens glavnog metabolita alopurinola (oksimurinol), izravno je proporcionalan bubrežnom klirensu kreatinina zbog čega u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, primjena alopurinola u standardnim dozama može uzrokovati progresiju zatajenja bubrega te ga treba primjenjivati u smanjenim dozama (npr. početna doza 50 mg/dan) (41). Inhibicijom ksantin-oksidaze, alopurinol prevenira stvaranje vodikovog peroksida pa može poboljšati endotelnu funkciju (2). S druge strane upotreba alopurinola značajno povećava rizik rijetkih, ali teških hipersenzitivnih reakcija, poput osipa s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermioliza (43, 44). Pogrešno propisivanje alopurinola može dovesti do ozbiljnih nuspojava bez jasnih povoljnih učinaka. Dwid i sur. smatraju prikladnim indikacijama za propisivanje alopurinola malignitet, hemolizu, potvrđeni gihtni artritis prema ACR kriterijima, hiperuricemiju s bubrežnim kamencima (građenim od mokraćne kiseline ili kalcijevog oksalata), asimptomatsku hiperuricemiju iznad 773 $\mu\text{mol/l}$ (13 mg/dl) u muškaraca i 595 $\mu\text{mol/l}$ (10 mg/dl) u žena te hiperurikozuriju (izlučivanje mokraćne kiseline mokraćom iznad 1100 mg/dan) (45). Povećani se rizik navodi kod ženskog spola, visokih početnih doza, u starijih od 60 godina, posebice s kroničnim srčanožilnim ili bubrežnim bolestima, gdje ga valja propisivati s posebnim oprezom (44). Opisane su i teške reakcije preosjetljivosti gdje bolesnica unatoč primijenjenom liječenju umire par dana po primitku u bolnicu (46). Febuksostat dolazi u obzir kod ljudi koji ne podnose alopurinol ili im je kontraindiciran. On je nepurinski selektivni inhibitor ksantin oksidaze. Dva inhibitora ksantin oksidaze ne smiju se koristiti istovremeno. Preporučena početna doza febuksostata je 40 - 80 mg/dan (41). U

Republici Hrvatskoj (RH) dostupan je u dvije pojedinačne doze: 80 mg i 120 mg (40). Kod kronične bubrežne bolesti treba započeti nižom početnom dozom febuksostata (<40 mg/dan) (11). On se ne preporuča kod ishemijske bolesti ili kongestivnog zatajenja srca te transplantiranim osobama ili onima koje uzimaju azatioprin (42). Najčešće nuspojave su napadi gihta, mučnina, dijareja, glavobolja, osip i oštećenje jetrenih funkcija. Metabolizira se uglavnom u jetri, stoga neki autori preporučuju provjeru jetrenih enzima prije započinjanja terapije i povremeno u tijeku uzimanja lijeka (47). Iako se najčešće dobro podnosi, febuksostat može uzrokovati klinički očita oštećenja jetrenih funkcija s kolestazom. Nagli prekid primjene uzimanja lijeka dovest će do brzog poboljšanja simptoma i normalizacije laboratorijskih vrijednosti (48). Opisane su i ozbiljnije hipersenzitivne reakcije (47).

Urikozurici trenutno u Republici Hrvatskoj nisu registrirani (40) a češća im je nefrotoksičnost, osobito kod već oštećenih bubrega. Za razliku od benzbromarona, sulfinpirazon i probenecid su manje učinkoviti od alopurinola. Benzbromaron je povučen sa tržišta SAD-a i većine europskih zemalja zbog teške hepatotoksičnosti, ali se još uvijek ograničeno koristi u Aziji (41). Blaži urikozurični učinak imaju i losartan i fenofibrat pa se mogu koristiti kod ljudi s povišenim arterijskim tlakom ili hiperlipidemijom (42). Uz losartan i fenofibrat urikozurični učinak imaju i atorvastatin, blokatori kalcijjskih kanala, metformin, SGLT-2 inhibitori, sevelamer i angiotensin 2/neprilisin inhibitor (23).

Bolesnicima s teškim iscrpljujućim kroničnim gihtom s tofima i lošom kvalitetom života, kod kojih se ne postižu ciljne vrijednosti uricemije niti jednim drugim dostupnim lijekom u maksimalnoj dozi, indicirana je urikaza (peglotikaza) (36).

1.6. PODJELA I MEHANIZAM NASTANKA INTERAKCIJA LIJEKOVA

Interakcije lijekova su definirane kao promjena učinka jednog lijeka primjenom drugog lijeka. Mogu biti korisne, štetne ili učinak može potpuno izostati (49). Do promjene farmakološkog učinka nekog lijeka može doći i zbog određene hrane, dodataka prehrani, alkohola i pušenja. Ove promjene se mogu očitovati kao smanjenje ili povećanje učinka lijeka. Interakcije lijekova koje smanjuju učinkovitost terapije se često ne uočavaju i tumače kao pogoršanje stanja bolesti ili smanjena adherencija pacijenta (50 - 52). U svakodnevnoj kliničkoj praksi interakcije lijekova mogu biti i korisne npr. u liječenju hipertenzije (50).

Mnoge su interakcije lijekova beznačajne, ali postoje i one koje mogu biti opasne i pojavljuju se u manjem broja bolesnika. Težina pojedinih interakcija razlikuje se između bolesnika. Lijekovi s malom terapijskom širinom (npr. vankomicin, teofilin, digoksin) i oni u kojih je potrebna česta provjera učinka (npr. antagonisti vitamina K), najčešće stupaju u klinički značajne interakcije (52).

Interakcije se dijele na: farmakokinetičke interakcije koje mogu biti u fazi apsorpcije, distribucije, metabolizma ili eliminacije, farmakodinamičke interakcije (direktne i indirektne, sinergističke i antagonističke) i kombinirane interakcije (50, 53).

1.6.1. Farmakokinetičke interakcije

Farmakokinetičke interakcije nastaju ukoliko jedan lijek utječe na apsorpciju, raspodjelu, metabolizam ili izlučivanje drugog lijeka i time mu pojačava ili smanjuje djelovanje. Zbog postojanja interindividualnih razlika u navedenim procesima, farmakokinetičke interakcije se mogu očekivati, ali se njihov intenzitet ne može lako predvidjeti. Mnoge od njih zahvaćaju samo neke bolesnike koji uzimaju određenu kombinaciju lijekova (52, 54).

1.6.1.1. Faza apsorpcije

Promijenjena apsorpcija

Oralno primijenjeni lijekovi se apsorbiraju iz gastrointestinalnog trakta različitom brzinom na različitim mjestima, bez ili uz pomoć različitih nosača, pasivnim ili aktivnim transportom (54). Uzimanjem dvaju ili više lijekova (u nekim slučajevima i hrane) može doći do odgađanja ili smanjenja apsorpcije ukupne doze uzetoga lijeka. U tom slučaju interakcije lijekova mogu nastati ukoliko jedan lijek promijeni karakteristike apsorpcije drugog lijeka (51, 52). Apsorpcija lijeka iz probavnog trakta može biti izmijenjena pod utjecajem nekog drugog lijeka koji ima veliku površinu na koju adsorbira druge molekule, veže ili kelira druge molekule, mijenja pH, mijenja motilitet probavnog sustava ili mijenja aktivnost transportnih proteina poput P-glikoproteina ili organskih anionskih transportera (55). Većina interakcija na razini apsorpcije rezultat je promjene brzine, a u određenoj mjeri i opsega apsorpcije (54). Samo smanjenje brzine apsorpcije malokad ima klinički važne posljedice, dok smanjenje opsega apsorpcije često rezultira supterapijskim koncentracijama lijeka i gubitkom djelotvornosti (55). Odgađanje apsorpcije može biti klinički važno kod primjene lijeka s kratkim vremenom polueliminacije i kad je potrebno brzo postizanje maksimalne koncentracije lijeka u plazmi, npr. u analgetika.

Interakcije na razini apsorpcije lijeka češće su rezultat smanjenja, a ne povećanja apsorpcije, a mogu se izbjeći ako se primjena dvaju lijekova razdvoji dva do tri sata (52, 54). Tijekom apsorpcije može doći do ireverzibilnog vezanja lijekova u gastrointestinalnom traktu stvaranjem kelata, pa se smanjuje apsorpcija npr. tetraciklina i kinolona uz primjenu pripravaka za nadoknadu željeza, antacida koji u sebi sadržavaju metalne ione (kalcij, aluminij, magnezij) kao i mliječnih proizvoda (kalcij), što posljedično može uzrokovati smanjen terapijski učinak antibiotika i izostanak izlječenja (50, 51). Hrana općenito smanjuje apsorpciju niza antibiotika (penicilina, doksiciklina, eritromicina, azitromicina), H1-antagonista i teofilina, zbog čega ih također treba uzimati najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka (50).

Promjena gastrointestinalnog motiliteta

Promjena gastrointestinalnog motiliteta je mehanizam interakcija koji često ostane neprepoznat. Pri tome se lijeku kojem se ubrza ili uspori prolazak kroz gastrointestinalni trakt može promijeniti i farmakološki učinak. Lijekovi s antikolinergičkim svojstvima i opioidi usporavaju motilitet gastrointestinalnog trakta, dok ga lijekovi poput metoklopramida i laksativa ubrzavaju (50, 51). Zbog usporavanja motiliteta gastrointestinalnog trakta apsorpcija lijeka može biti odgođena, ali će biti potpuna i površina ispod krivulje (engl. *Area under curve*, AUC) će ostati nepromijenjena. Ova činjenica je bitna prilikom primjene analgetika. Ukoliko se odgodi apsorpcija, odgoditi će se i početak djelovanja lijeka. Još jedna posljedica usporenog prolaska lijeka kroz gastrointestinalni trakt je smanjenje vršne koncentracije lijeka u plazmi ispod željenog praga djelovanja (npr. koncentracija levodope u krvi se može smanjiti primjenom lijekova koji smanjuju motilitet gastrointestinalnog trakta jer je na taj način levodopa dulje vrijeme u kontaktu s gastrointestinalnim traktom gdje se može razgraditi veća količina djelatne tvari). Pokazalo se da metoklopramid povećava apsorpciju ciklosporina što rezultira značajnim porastom površine ispod AUC krivulje i koncentracije ciklosporina u krvi, te smanjenjem vremena potrebnog za postizanje maksimalne koncentracije ciklosporina u krvi. Nasuprot ovim saznanjima, metoklopramid je u jednom istraživanju znatno smanjio apsorpciju digoksina. Preporuča se redovito pratiti pacijente prilikom uzimanja lijekova koji mijenjaju motilitet gastrointestinalnog trakta.

Promjena pH u želucu

Lijekovi koji mogu promijeniti pH želuca mogu utjecati na apsorpciju drugih lijekova. Ovo je važna činjenica, jer se danas u velikoj mjeri primjenjuju inhibitori protonske pumpe i antacidi,

iako je pronađen manji broj klinički važnih interakcija (npr. s ketokonazolom). Ova interakcija je mnogo češća u osoba starije životne dobi. Povišenje pH u želucu može dovesti do pojačane apsorpcije lijekova koji su slabe baze (npr. alopurinol, diazepam, metoprolol i morfin). Promjene u pH također mogu promijeniti otapanje oralne formulacije lijeka. Lijekovi koji su dizajnirani tako da se otapaju u normalnom pH želuca, slabije će se otapati u okolini s neutralnijim pH pa se lijek neće moći u potpunosti apsorbirati. Povećanjem pH želučanootporna ovojnica tablete će se otopiti u želucu, a ne u crijevima gdje je predviđeno, što će rezultirati promjenom apsorpcije lijeka, a time i predviđenog djelovanja (51).

1.6.1.2. Faza distribucije

Nakon apsorpcije, lijek se krvlju distribuira do mjesta djelovanja i tijekom tog procesa može stupati u interakcije s drugim lijekovima (54). Najčešća interakcija lijek - lijek koja utječe na promjenu u distribuciji lijeka je promijenjeno vezanje lijeka za proteine plazme. Ovaj mehanizam nastaje u slučaju kompetitivne inhibicije na veznim mjestima na proteinima plazme što omogućuje povećanje broja nevezanih molekula lijeka, a upravo ta frakcija lijeka u krvi farmakološki je aktivna. Klinički najznačajnije interakcije uključuju lijekove koje se u velikoj mjeri vežu za proteine plazme i imaju usku terapijsku širinu. Ova interakcija važna je u bolesnika koji uzimaju varfarin, a uz njega npr. nesteroidni protuupalni lijek (NSAIL), sulfonamide ili neki oralni antidijabetik. Navedeni lijekovi istiskuju varfarin iz veze s proteinima plazme, što povećava nevezanu količinu frakcije varfarina (50, 51, 56). Ovakve male promjene mogu povećati protrombinsko vrijeme, a time i rizik od krvarenja (51). Inhibicija P-glikoproteina u krvno-moždanoj barijeri povećat će distribuciju lijeka, koji je inače supstrat za P-glikoprotein, u središnji živčani sustav (55). Iako natjecanje za vezna mjesta na plazmatskim proteinima može povećati koncentraciju slobodnih molekula lijeka, a tako i njihov učinak, porast koncentracije ipak je samo kratkotrajan i prolazan jer su slobodne molekule lijeka istodobno podložne i procesu eliminacije (51, 55).

1.6.1.3. Faza metabolizma

Klinički najvažnije interakcije nastaju djelovanjem jednog lijeka na metabolizam drugog lijeka. Metabolizam predstavlja proces biokemijske promjene lijekova zbog njihovog olakšanog izlučivanja iz organizma. Najvažniji organ zadužen za metabolizam lijekova je jetra, međutim ovi procesi se odvijaju i u bubrezima, plućima, crijevima, koži te placenti. Metabolizam lijekova dijelimo u dvije faze. Reakcije prve faze su oksidacija, hidroliza i redukcija, a reakcije

druge faze su konjugacije s glukuronskom i sulfatnom kiselinom. Reakcije prve faze se odvijaju u jetri enzimskim sustavom citokroma P450 (55). Najvažniji izoenzimi ovog sustava su CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4. Više od 50 % lijekova koji se metaboliziraju putem citokroma P450 metaboliziraju se putem enzima CYP3A4 (51). Svaki pojedini enzim citokroma P450 kodira gen kojeg karakterizira polimorfizam. Značenje ovih enzima za interakcije lijekova je veliko jer induktori ili inhibitori tih enzima utječu različitim intenzitetom na pojedine izoenzime citokroma P450 i ovisno o tome mijenjaju metabolizam određenog lijeka (54). Interindividualne razlike nastale zbog polimorfizma gena koji kodiraju sintezu ovih enzima otežava predviđanje koje osobe će biti brzi a koje spori metabolizatori te u skladu s time i različito reagirati na interakcije među lijekovima (51). Terapijske posljedice indukcije ili inhibicije enzima ovise i o farmakološkim karakteristikama lijeka i njegovih metabolita (54). Metabolizam nekog lijeka može biti pojačan ili smanjen djelovanjem drugih istodobno primijenjenih lijekova (55). Većinom su metaboliti manje aktivni, pa je učinak lijekova pojačan nakon inhibicije njihova metabolizma, a smanjen nakon indukcije. Inhibicija enzima jedan je od najčešćih mehanizama interakcije dvaju lijekova. Rezultat takve interakcije je pojačan i produljen terapijski odgovor koji posljedično povećava rizik od toksičnosti (54). Natjecanje dva lijeka za isto vezno mjesto na enzimu je često odgovorno za interakciju inhibicije metabolizma jednog lijeka. Nastup učinka ove inhibicije ovisi o poluvremenu eliminacije lijek čiji metabolizam je inhibiran. Inhibicija metabolizma obično nastupa mnogo brže, čim se u tkivima postignu potrebne koncentracije inhibitora (klinički značajne interakcije se mogu pokazati nakon jednog do dva dana). S druge strane, prestanak učinka može potrajati: inhibicijski učinak nestaje nakon vremena koje odgovara 3 – 4 poluvremena eliminacije pa, ako lijek inhibitor ima dugo poluvrijeme eliminacije, to može potrajati i nekoliko dana ili tjedana (51, 55). Inhibicija CYP450 je također ovisna o dozi. Visoke doze lijeka inhibitora će izazvati jaču inhibiciju nego manje doze. Predviđanje ovih interakcije je moguće na temelju informacija o kojem enzimu se radi, njegovom afinitetu za lijekove koji su uključeni u interakciju i njihovim koncentracijama (51). Lijekovi inhibitori enzima imaju svojstvo kompetitivno se vezati za citokrom P450 stvarajući stabilan kompleks koji onemogućava vezanje drugih lijekova za citokrom. Poznati inhibitori enzima su lijekovi: amiodaron, alopurinol, ciprofloksacin, diltiazem, izoniazid, itrakonazol, metronidazol, omeprazol, oralni kontraceptivi, sulfonamidi, valproati te verapamil. Inhibicija metabolizma lijeka započinje kad se postignu minimalne inhibitorne koncentracije lijeka inhibitora u jetri. Povećanje farmakološkog učinka drugog lijeka može se pojaviti vrlo brzo kod primjene lijeka inhibitora s kratkim vremenom

polueliminacije. Za isti učinak treba više vremena kod primjene lijeka inhibitora s dugim vremenom polueliminacije. Interakcije nastale mehanizmom inhibicije enzima imaju veliki učinak kod primjene lijekova s malom terapijskom širinom (54). Indukcija enzima primarno utječe na reakcije prve faze metabolizma. Lijekovi induktori enzima su: rifampicin, barbiturati, fenitoin i karbamazepin. Proces indukcije enzima zahtijeva sintezu proteina, pa je maksimalan učinak indukcije vidljiv dva do tri tjedna nakon uvođenja induktora u terapiju. Nakon prestanka primjene induktora potrebno je nekoliko tjedana da se povuku učinci induktora. Indukcija enzima obično rezultira smanjenim farmakološkim učinkom lijeka, osim u slučaju lijekova čiji su metaboliti farmakološki aktivni. Proces indukcije enzima ovisan je o primijenjenoj dozi lijeka induktora (54). Rifampicin može prouzročiti znatnu indukciju enzima već nakon samo nekoliko ponovljenih doza (55). Kao i u slučaju inhibicije i ovdje je nastup interakcije puno brži ukoliko se radi o lijekovima s kratkim poluvremenom eliminacije. Pri naglom prekidu uzimanja lijeka koji je induktor mikrosomalnih enzima može doći do porasta koncentracije drugog lijeka do toksičnih razina u plazmi i time do značajnijih kliničkih posljedica (52). Za lijekove s dugim poluvremenom eliminacije poput fenobarbitona nastup interakcije vidljiv je tek za tjedan dana (51). Važno je spomenuti i aktivne komponente soka od grejpa koje mogu uzrokovati porast koncentracije makrolidnih antibiotika, midazolama, felodipina, nifedipina, nimodipina, etinilestradiola, ciklosporina i statina u serumu (50).

1.6.1.4. Promijenjeno izlučivanje bubrezima

Mnogi lijekovi i njihovi metaboliti se izlučuju putem bubrega u urinu tubularnom sekrecijom (51). Većina interakcija koje uključuju eliminaciju događaju se u bubrezima. Promjena brzine glomerularne filtracije, tubularne sekrecije i pH urina mijenjaju eliminaciju određenih lijekova (54).

Dva lijeka se mogu natjecati za isto sekrecijsko mjesto u tubulu uzrokujući smanjenu eliminaciju i potencijalno toksične koncentracije lijeka u krvi. Promjene u pH urina također mogu utjecati na izlučivanje lijeka. Alkalinizacija urina će smanjiti eliminaciju lijekova koji su slabe baze. Smanjenje pH urina će povećati eliminaciju slabih baza, a smanjiti eliminaciju lijekova koji su slabe kiseline. U osoba starije životne dobi, mnogo češća i potencijalno ozbiljna interakcija je ona koja utječe na funkciju bubrega. Stupanj glomerularne filtracije s godinama opada, te organizam stvara vazodilatacijske bubrežne prostaglandine kako bi kompenzirao tu fiziološku promjenu. Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu znatno smanjiti djelovanje ovog kompenzatornog mehanizma oštećenjem bubrežne funkcije. Kad se to dogodi, smanji se

izlučivanje lijekova putem bubrega. Ukoliko se NSAID uvedu u terapiju u kojoj postoji lijek uske terapijske širine (npr. digoksin), u početku bi trebalo pratiti potencijalni porast serumske koncentracije kreatinina (51). Kompeticija nastaje i kod onih lijekova koji dijele aktivni transport u proksimalnom tubulu (npr. acetilsalicilna kiselina može istim mehanizmom povećati toksičnost metotreksata) (52). Za neke lijekove je važan i proces aktivne sekrecije u bubrežne tubule. P-glikoprotein te organski anionski i kationski transportni sustavi sudjeluju u aktivnoj tubularnoj sekreciji nekih lijekova i njihovom se inhibicijom usporava eliminacija lijekova, što rezultira povišenjem koncentracije lijeka u plazmi (55).

1.6.2. Farmakodinamičke interakcije

Farmakodinamičke interakcije uključuju promjenu farmakološkog učinka jednog lijeka djelovanjem drugog lijeka (54). Mogu biti posljedica izravnog učinka lijeka na receptoru, ali je češće kombinacija međudjelovanja na receptoru i interferencije biokemijskih i fizioloških mehanizama. Dijele se na interakcije posredovane lijekovima antagonistima ili agonistima za određeni receptor. Istovremenom primjenom takvih lijekova kao rezultat interakcije može biti smanjen ili pojačan farmakološki učinak. U farmakodinamički tip interakcija svrstavaju se i interakcije uzrokovane promjenama u transportnom mehanizmu lijeka, interakcije uzrokovane poremećajima ravnoteže elektrolita i indirektno farmakodinamske interakcije (54). Češće se pojavljuju u osoba starije životne dobi od farmakokinetičkih interakcija i puno teže ih je otkriti i proučavati. Često se dva lijeka kombiniraju kako bi se iskoristili njihovi slični farmakodinamički učinci i sinergističkim mehanizmom poboljšalo liječenje, npr. kombinacije antidijabetika, antihipertenziva, antibiotika ili antidepresiva. Međutim, najveće probleme u farmakoterapiji stvaraju nenamjerne i nepoželjne interakcije lijekova. Sekundarni učinci lijekova koji mogu biti odgovorni za pojavu klinički značajnih interakcija često su zanemareni. Atipični antipsihotici su dobar primjer za ilustraciju ove interakcije. Iako antipsihotici svoj glavni učinak ispoljavaju djelovanjem na dopaminske receptore, imaju još mnoga druga djelovanja. Neki blokiraju α_1 adrenergičke receptore, pojačavaju djelovanje antihipertenziva ili izazivaju neželjenu ortostatsku hipotenziju koja je potencijalni uzrok padova u starijih osoba (51). Od mnogih farmakodinamičkih interakcija u svakodnevnoj praksi važne su one koje se tiču kardiotonika (tiazidi snižavaju kalij i povećavaju učestalost aritmija uzrokovanih digitalisom) dok istodobna primjena diuretika koji štede kalij i ACE inhibitora može dovesti do hiperkalijemije ili je pogoršati. Nesteroidni protuupalni lijekovi inhibicijom prostaglandina u bubregu smanjuju učinak antihipertenziva. Suzbijanjem simpatičke reakcije neselektivni β

blokatori otežavaju kliničko prepoznavanje inzulinske hipoglikemije. Interakcija β blokatora i verapamila može dovesti do kardijalnog aresta zbog sinergističkog djelovanja na inotropni i dromotropni učinak. Amiodaron povećava koncentraciju varfarina, što može uzrokovati opasna krvarenja, a povećava i koncentraciju digoksina (50). Kliničari bi trebali biti svjesni svih farmakodinamičkih učinaka lijekova koje uzimaju njihovi pacijenti kako bi se mogle spriječiti ove često neprepoznate interakcije (51). Farmakodinamičke interakcije lijekova česte su u kliničkoj praksi, a neželjeni učinci mogu se svesti na minimalnu razinu ako se razumije farmakologija lijekova o kojima se radi. Na taj se način interakcija može predvidjeti i mogu se poduzeti potrebne mjere (55).

1.6.3. Kombinirane interakcije

Kombinirane interakcije nastaju tijekom primjene dvaju ili više lijekova koji mogu imati toksični učinak na isti organ što znatno povećava vjerojatnost oštećenja organa (50, 55). Istodobna primjena dvaju nefrotoksičnih lijekova može rezultirati oštećenjem bubrega, iako ni jedan od dvaju lijekova nije primijenjen u dozi dostatnoj da dođe do bubrežnog oštećenja. Također neki lijekovi mogu potencirati organsku toksičnost drugih lijekova, iako sami nemaju toksičnih učinaka na ciljni organ (55).

Lexi-Interact je kompletan program za pretraživanje i analizu interakcija između lijekova, hrane i alkohola. Pod lijekovima se podrazumijevaju lijekovi koji se izdaju na liječnički recept, lijekovi u bezreceptnom statusu, biljni lijekovi, dodaci prehrani, vitamini i minerali. Analizom unesenih podataka o lijekovima mogu se predvidjeti moguće interakcije. Svaka od mogućih interakcija označena je stupnjem kliničke značajnosti. Stupnjevi kliničke značajnosti se označavaju velikim slovima abecede A, B, C, D i X (Tablica 3). Rastući niz slova odgovara rastu kliničke značajnosti odnosno težini interakcije. Tako A označava klinički najmanje značajnu interakciju, a X klinički vrlo značajnu interakciju. Monografije s A i B stupnjem kliničke značajnosti uglavnom su znanstvenog sadržaja, ne kliničkog. Monografije sa stupnjem kliničke značajnosti C, D i X uvijek zahtijevaju posebnu pažnju propisivača lijeka i ljekarnika (57).

Tablica 3. Kategorizacija interakcija lijekova pomoću programa Lexi-Comp®Online (57)

STUPANJ KLINIČKE ZNAČAJNOSTI	OPIS INTERAKCIJE
A	<p style="text-align: center;">Nema interakcije</p> <p>Dosad dostupni podaci još nisu dokazali postojanje interakcije između lijekova</p>
B	<p style="text-align: center;">Nije potrebno poduzimati akcije</p> <p>Podaci pokazuju kako lijekovi mogu stupati u interakcije, ali postoji malo dokaza da bi interakcija imala posljedice u kliničkoj slici bolesnika</p>
C	<p style="text-align: center;">Praćenje terapije</p> <p>Podaci pokazuju da lijekovi stupaju u klinički značajnu interakciju. Dobrobit istodobne primjene obično nadmašuje rizike. Zbog potencijalno negativnih efekata potrebno je implementirati plan praćenja, a u malog broja bolesnika moguća je potreba prilagodbe doze.</p>
D	<p style="text-align: center;">Razmotriti prilagodbu terapije</p> <p>Podaci pokazuju da lijekovi stupaju u klinički značajnu interakciju. Potrebno je utvrditi omjer koristi i rizika istovremene primjene lijekova uz akcije za ostvarivanje dobrobiti terapije i minimalizacije toksičnosti. Razmotriti aktivno praćenje terapije, promjene doze ili izbor alternativnog lijeka.</p>
X	<p style="text-align: center;">Izbjegavati istodobnu primjenu lijekova</p> <p>Podaci pokazuju da lijekovi stupaju u klinički značajnu interakciju. Rizik zbog istodobne primjene nadmašuje koristi i ove kombinacije se smatraju kontraindiciranim.</p>

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja jest utvrditi udio bolesnika s asimptomatskom hiperuricemijom u ukupnom broju bolesnika uključenih u istraživanje, utvrditi jesu li propisanom farmakoterapijom za snižavanje urata postignute koncentracije mokraćne kiseline u serumu unutar referentnih vrijednosti i utvrditi potencijalno klinički značajne interkcije lijekova (X, D i C) koji se koriste u liječenju hiperuricemije s drugom propisanom farmakoterapijom.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. ISPITANICI

U istraživanje su uključeni bolesnici stariji od 18 godina s dijagnozom hiperuricemije, gihta i/ili uratne nefrolitijaze koji u farmakoterapiji imaju, pored lijeka za snižavanje urata, još barem jedan lijek. Faktor isključivanja je bila nemogućnost komunikacije bolesnika zbog različitih uzroka.

3.2. PLAN ISTRAŽIVANJA

Provedeno je prospektivno istraživanje u periodu od 1. svibnja 2022. do 31. prosinca 2022. u Specijalnoj bolnici za medicinsku rehabilitaciju Varaždinske Toplice, na odjelu za rehabilitaciju ortopedsko traumatoloških bolesnika. Unutar 24 sata od zaprimanja bolesnika u bolnicu iz medicinske dokumentacije prikupljeni su opći podaci o bolesniku: dob, spol, postavljene dijagnoze i uzeta je najbolja moguća medikacijska povijest. Svim bolesnicima je prije razgovora objašnjeno kakvo se istraživanje provodi, da u njemu sudjeluju dobrovoljno te su potpisali informirani pristanak. Od laboratorijskih nalaza pratila se razina urata u serumu. Iz prikupljene medicinske dokumentacije i odgovora dobivenih prilikom uzimanja najbolje moguće medikacijske povijesti, pratilo se je li bolesnik imao napad gihta i/ili uratnu nefrolitijazu ili ima asimptomatsku hiperuricemiju, jesu li razine urata u serumu unutar referentnih vrijednosti i napravljena je analiza potencijalnih klinički značajnih interakcija lijekova pomoću baze podataka Lexi-Comp®Online, pri čemu su u obradu uzete interakcije lijekova stupnja kliničke značajnosti X (kombinacija lijekova kontraindicirana/potrebno je izbjegavati), D (klinički vrlo značajne) i C (potrebno praćenje farmakoterapije). Istraživanje je odobreno od Etičkog povjerenstva bolnice.

4. REZULTATI

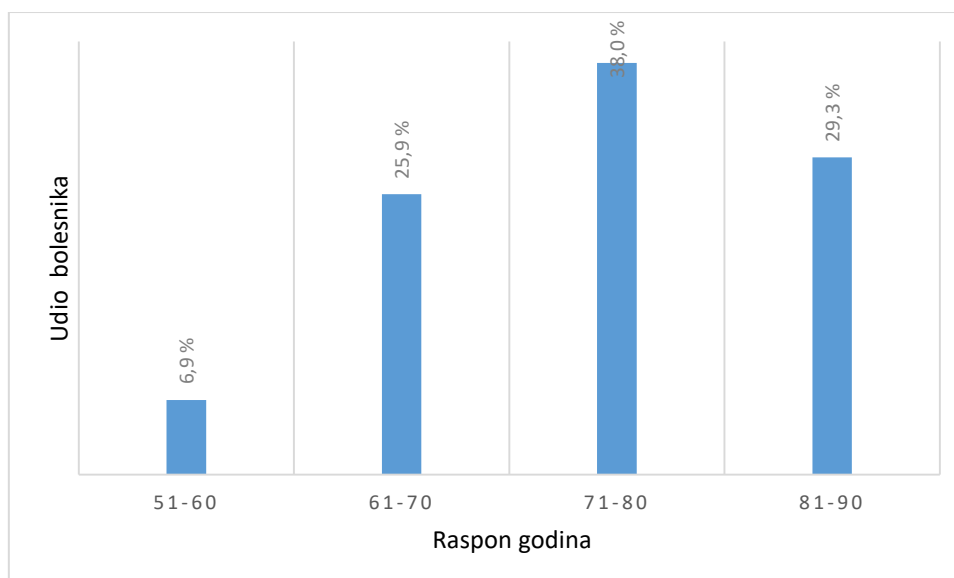
4.1. OPIS UZORKA

U istraživanje je uključeno 58 bolesnika koji su zadovoljili kriterije istraživanja, od toga 53,4 % muškaraca. Prosječna dob bolesnika je bila 75 godina (52 – 90 godina) pri čemu je 87,9 % bilo bolesnika starije životne dobi (stariji od 65 godina). Bolesnicima je ukupno propisano 623 lijekova ili prosječno 10,7 lijekova po bolesniku (Tablica 4).

Tablica 4. Opće karakteristike bolesnika uključenih u ispitivanje

Prosječna dob ispitanika (godine)	75
Muški spol (n; postotak)	31; 53,4 %
Ženski spol (n; postotak)	27; 46,6 %
Prosječan broj lijekova po bolesniku	10,7
Osobe starije od 65 godina (n; postotak)	51; 87,9 %

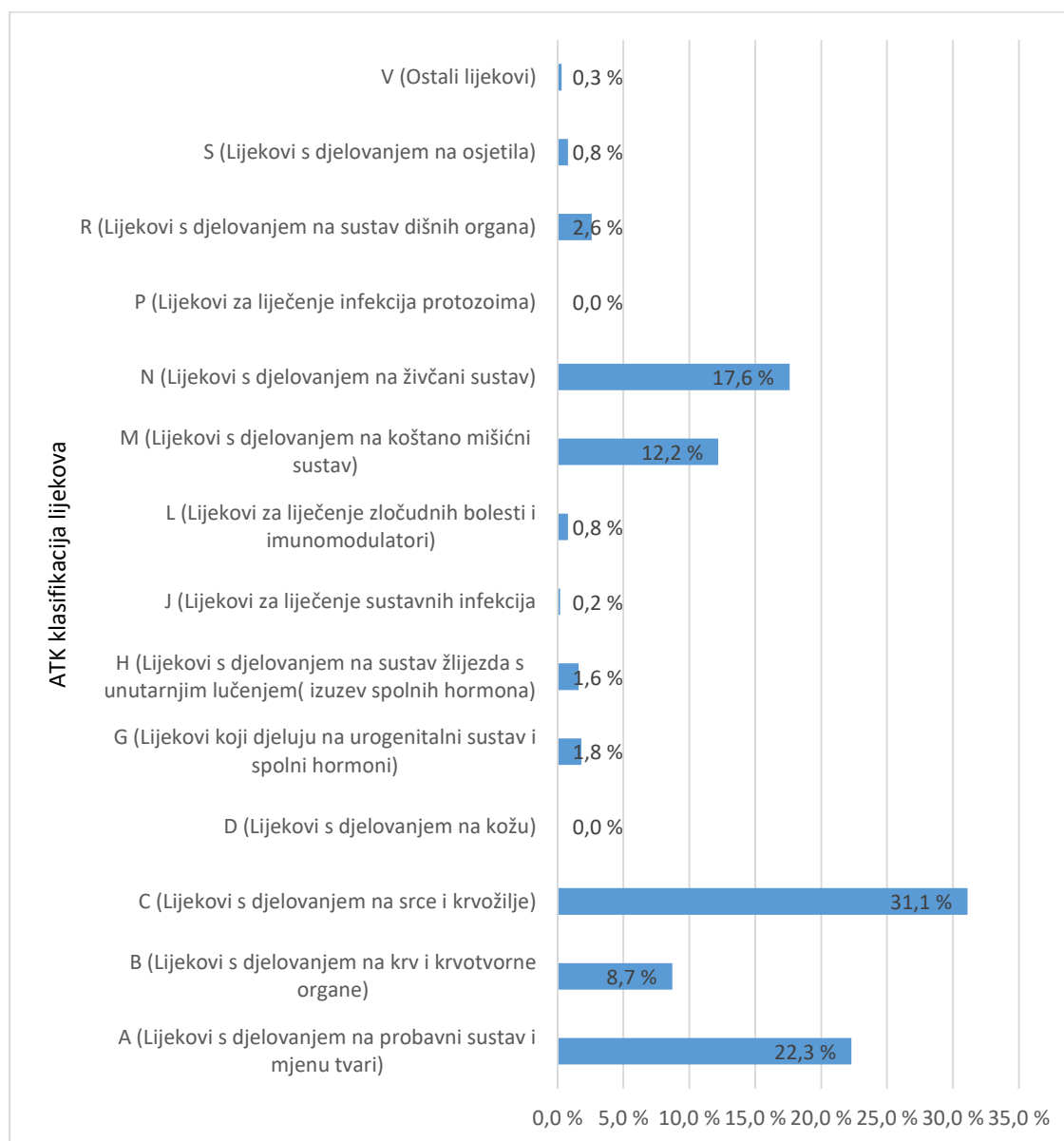
Od ukupnog broja bolesnika uključenih u istraživanje 93 % je starosti između 60 i 90 godina (Slika 4).



Slika 4. Raspodjela bolesnika prema dobi

4.2. ZASTUPLJENOST LIJEKOVA PREMA ATK KLASIFIKACIJI

U propisanoj farmakoterapiji bolesnici su imali najviše lijekova koji pripadaju u skupinu C - Lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje (31,1 % propisanih lijekova), zatim lijekova skupine A – Lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari (22,3 %), lijekova skupine N - Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav (17,6 %) i lijekova skupine M – Lijekovi koji djeluju na koštano mišićni sustav (12,2 %) (Slika 5). Navedene četiri skupine lijekova čine 83,2 % svih propisanih lijekova.



Slika 5. Udio propisanih skupina lijekova u farmakoterapiji prema ATK klasifikaciji lijekova

Od lijekova za snižavanje urata čak 93,1 % bolesnika je imalo propisan alopurinol, ostali febuksostat. Kod bolesnika koji su u farmakoterapiji imali alopurinol, 79,6 % je uzimalo alopurinol 100 mg na dan, a ostali 200 mg na dan. Od ukupnog broja bolesnika koji su imali propisano 100 mg alopurinola na dan 51,1 % su bili muškarci (Tablica 5).

Tablica 5. Udio bolesnika prema propisanim lijekovima koji se koriste za snižavanje urata

	Ukupno (n; postotak)	Muškarci (n)	Žene (n)
Bolesnici kojima je propisan alopurinol	54; 93,1 %	29	25
Bolesnici kojima je propisan febuksostat	4; 6,9 %	2	2
Bolesnici koji uzimaju 100 mg alopurinola na dan	45; 79,6 %	22	23
Bolesnici koji uzimaju 200 mg alopurinola na dan	9; 20,4 %	7	2

4.3. ZASTUPLJENOST BOLESNIKA S ASIMPTOMATSKOM

HIPERURICEMIJOM

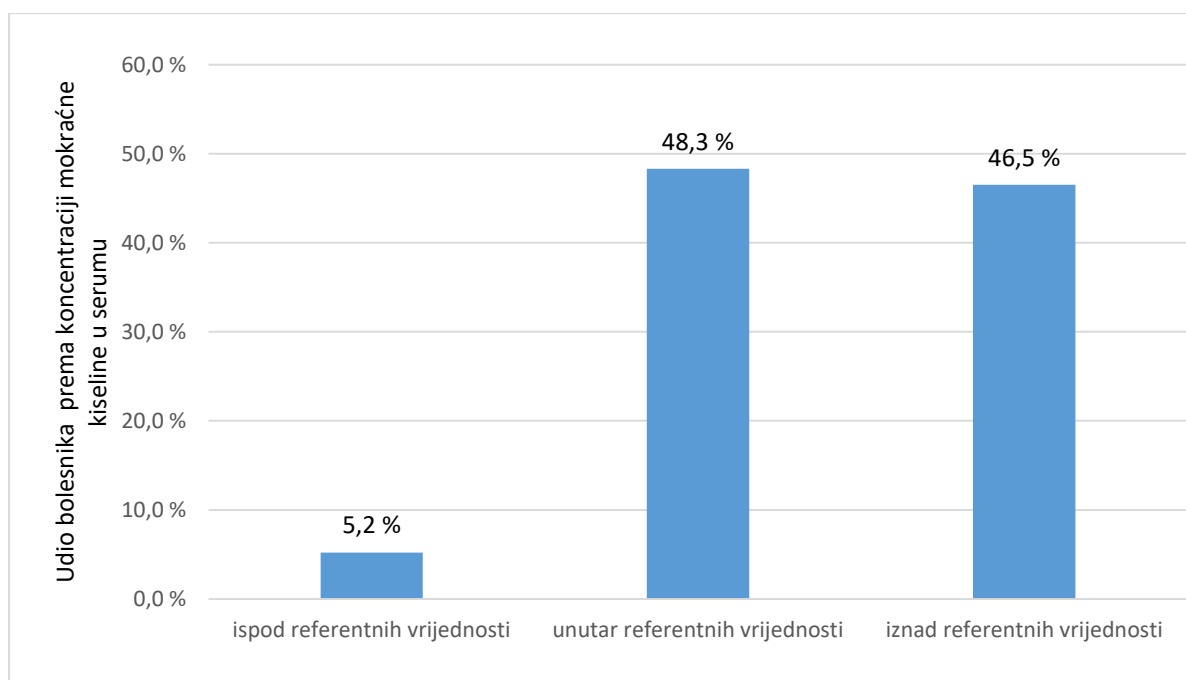
Od ukupno 58 bolesnika koji u farmakoterapiji imaju lijekove za snižavanje urata kod njih 24 (41,4 %) je liječena asimptomatska hiperuricemija. Sedmero bolesnika je alopurinol uveo nefrolog zbog, kako oni navode, problema s bubrežima, a ostali su imali barem jedan napad gihta u životu. Devetero bolesnika je imalo samo jedan napad gihta u životu, a njih 15 dva ili više. Četvero bolesnika je imalo više od 10 napadaja akutnog uričkog artritisa u životu, a kod niti jednog nisu uočeni tophi.

4.4. ZASTUPLJENOST BOLESNIKA S KONCENTRACIJOM MOKRAĆNE KISELINE U SERUMU UNUTAR REFERENTNIH VRIJEDNOSTI

Referentni intervali koncentracije mokraćne kiseline u serumu su različite za žene i muškarce. Kod žena referentni interval iznosi 134 - 337 $\mu\text{mol/l}$, a kod muškaraca 182 - 403 $\mu\text{mol/l}$. U istraživanju su 3 bolesnika (5,2 %) imala koncentraciju mokraćne kiseline u serumu ispod granice referentnih vrijednosti, 28 bolesnika ili 48,3 % je bilo unutar granica referentnog intervala, a čak 27 bolesnika ili 46,5 % je imalo koncentraciju mokraćne kiseline u serumu iznad granice referentnog intervala (Tablica 6 i Slika 6).

Tablica 6. Raspodjela bolesnika obzirom na referentne vrijednosti koncentracije mokraćne kiseline u serumu

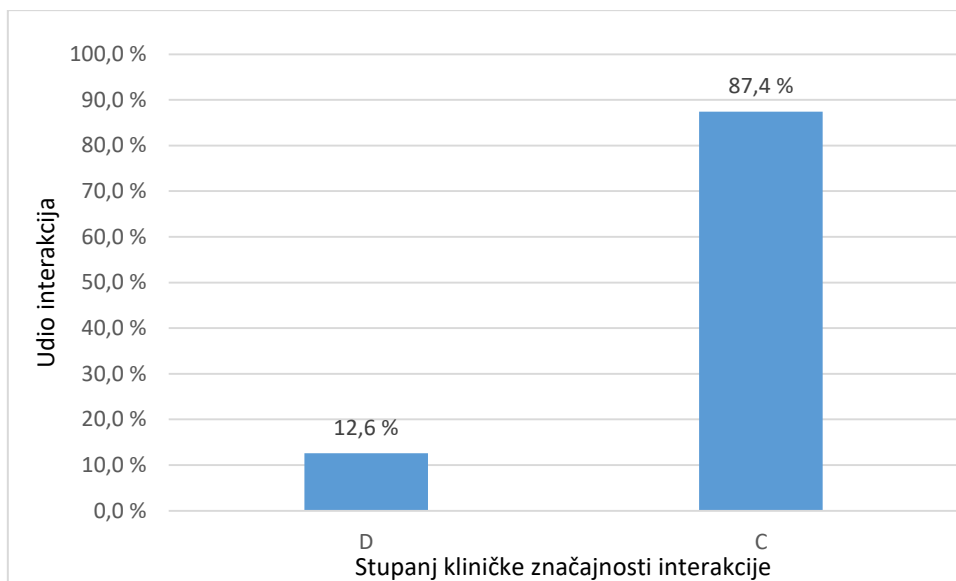
	Bolesnici (n; postotak)
Koncentracija mokraćne kiseline u serumu ispod referentnih vrijednosti	3; 5,2 %
Koncentracija mokraćne kiseline u serumu unutar referentnih vrijednosti	28; 48,3 %
Koncentracija mokraćne kiseline u serumu iznad referentnih vrijednosti	27; 46,5 %



Slika 6. Udio bolesnika prema koncentraciji mokraćne kiseline u serumu u odnosu na referentne vrijednosti

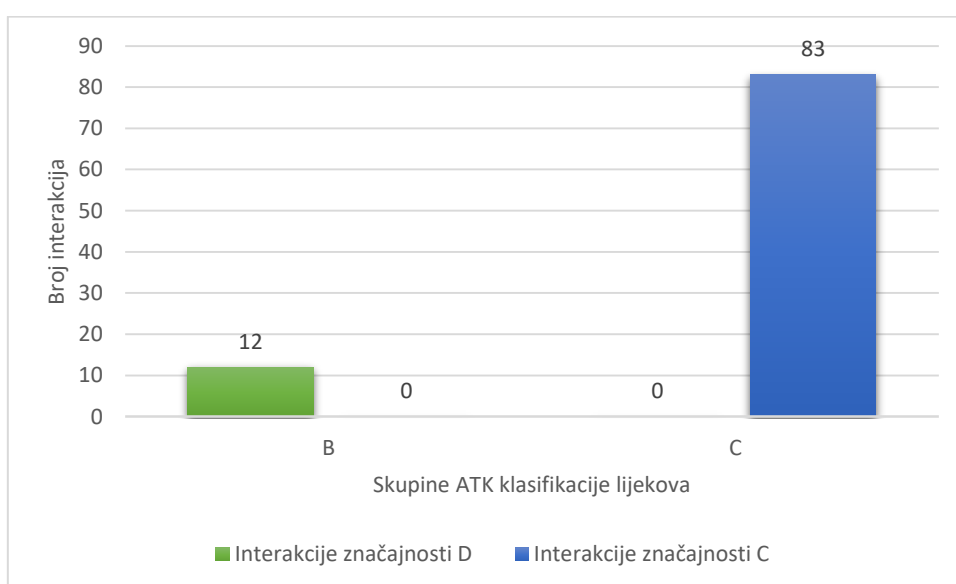
4.5. POTENCIJALNE KLINIČKI ZNAČAJNE INTERAKCIJE LIJEKOVA ZA SNIŽAVANJE URATA S DRUGOM PROPISANOM FARMAKOTERAPIJOM

Utvrđeno je ukupno 95 potencijalno klinički značajnih interakcija alopurinola s ostalom propisanom farmakoterapijom ili u prosjeku 1,8 po bolesniku. Kod febuksostata nije utvrđena niti jedna potencijalno klinički značajna interakcija. Od navedenih potencijalno klinički značajnih interakcija 12 (12,6 %) je stupnja značajnosti D, a 83 (87,4 %) stupnja značajnosti C (Slika 7).



Slika 7. Udio potencijalno klinički značajnih interakcija

U potencijalno klinički značajnim interakcijama stupnja kliničke značajnosti D s alopurinolom je bio lijek varfarin iz skupine B ATK klasifikacije (Lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe). Potencijalne posljedice interakcije su pojačan antikoagulativni učinak varfarina. U interakcijama stupnja kliničke značajnosti C s alopurinolom su bili lijekovi iz skupine C ATK klasifikacije (Lijekovi s djelovanjem na kardiovaskularni sustav). Potencijalne posljedice interakcija su bile povećana serumska koncentracija alopurinola i time povećan rizik od toksičnosti i nuspojava, povećana mogućnost alergijskih reakcija ili reakcija preosjetljivosti na alopurinol. (Slika 8).



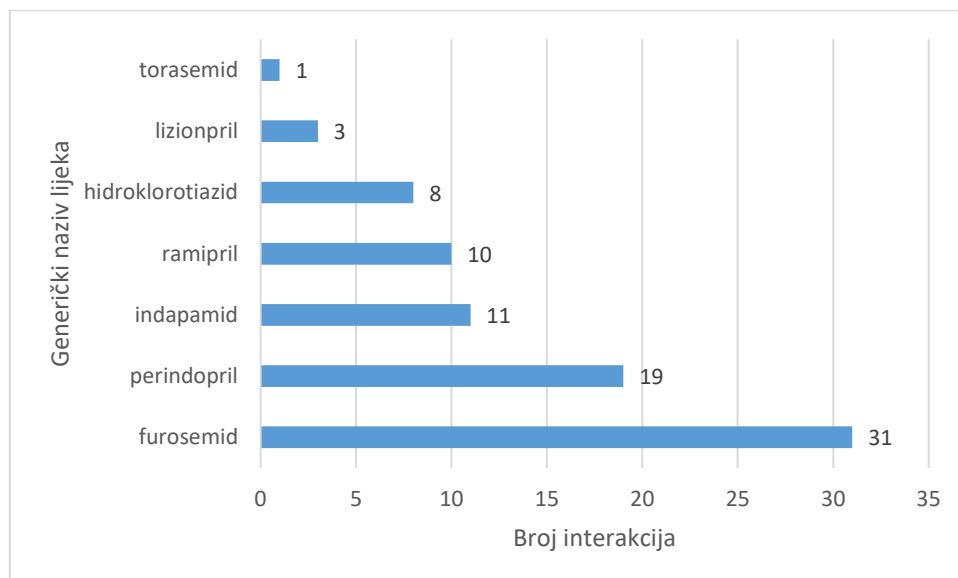
Slika 8. Broj interakcija alopurinola kliničke značajnosti D i C s lijekovima prema ATK klasifikaciji

4.5.1. Interakcije stupnja D kliničke značajnosti

U slučaju kad lijekovi stupaju u klinički značajnu interakciju stupnja D, potrebno je utvrditi omjer koristi i rizika istovremene primjene lijekova uz akcije za ostvarivanje dobrobiti terapije i minimalizacije toksičnosti. Predlaže se razmotriti aktivno praćenje terapije, promjene doze ili izbor alternativnog lijeka, te ukoliko je moguće prilagoditi terapiju (57). U ovom istraživanju u farmakoterapiji bolesnika pronađeno je 12 potencijalnih interakcija stupnja D kliničke značajnosti alopurinola s drugom propisanom farmakoterapijom. Lijek koji je ulazio u potencijalne interakcije je varfarin. Istodobna primjena alopurinola i varfarina može dovesti do pojačanog antikoagulativnog učinka varfarina pa je potrebno prilikom uvođenja, promjene doze ili ukidanja alopurinola iz farmakoterapije pratiti protrombinsko vrijeme (PV) bolesnika.

4.5.2. Interakcije stupnja C kliničke značajnosti

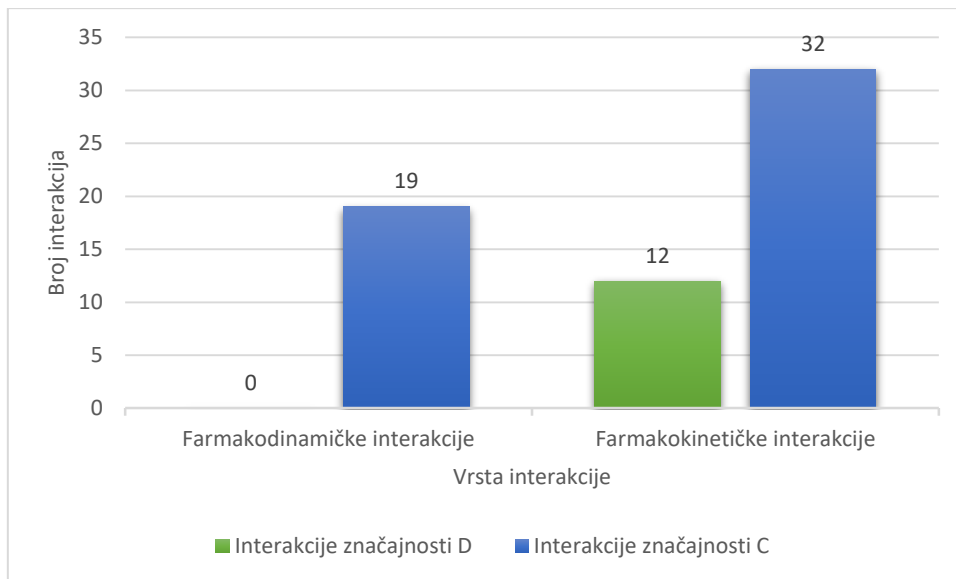
U slučaju kad dva ili više lijekova stupaju u interakciju stupnja C kliničke značajnosti, dobiti istodobne primjene obično nadmašuje rizike. Zbog potencijalno negativnih efekata potrebno je implementirati plan praćenja, a u malog broja bolesnika moguća je potreba za prilagodbom doze (57). U ovom istraživanju u farmakoterapiji bolesnika pronađeno je 83 potencijalnih interakcija stupnja C kliničke značajnosti s alopurinolom. Lijekovi koji su ulazili u interakcije s alopurinolom su: loop diuretici (furosemid i torasemid), ACE inhibitori (perindopril, ramipril i lizinopril) i tiazidski diuretici (indapamid i hidroklorotiazid) (Slika 9). Najzastupljenije su bile interakcije s furosemidom koji pri istovremenoj primjeni s alopurinolom može povećati koncentraciju oksipurinola (aktivni metabolit alopurinola) i na taj način pojačati toksični/štetni učinak alopurinola. Druga najzastupljenija interakcija alopurinola je s perindoprilom. Radi se o ACE inhibitoru koji kod istodobne primjene s alopurinolom može povećati mogućnost razvoja alergijskih reakcija ili reakcija preosjetljivosti na alopurinol. Prilikom uvođenja alopurinola u terapiju potrebno je praćenje bolesnika minimalno pet tjedana zbog moguće pojave groznice, osipa ili eozinofilije. Treći najzastupljeniji lijek je tiazidski diuretik indapamid koji u kombinaciji s alopurinolom kao i loop diuretici može povećati mogućnost razvoja alergijskih reakcija ili reakcija preosjetljivosti na alopurinol.



Slika 9. Lijekovi u interakcijama stupnja C kliničke značajnosti s alopurinolom

4.5.3. Podjela interakcija lijekova prema mehanizmu nastanka

U propisanoj farmakoterapiji bolesnika uočene su 44 farmakokinetičkih interakcije alopurinola, 19 farmakodinamičkih interakcija i 32 interakcije nepoznatog mehanizma. Njihova raspodjela prema stupnju kliničke značajnosti je prikazana na Slici 10. Većina interakcija je bila farmakokinetičke prirode, ukupno 46,3 %. Postoje određene poteškoće pri sistematizaciji i odlučivanju u vezi farmakodinamičkih interakcija jer ih nije jednostavno analizirati kao farmakokinetičke obzirom da određeni lijekovi mogu izazvati željene i neželjene učinke, zbog čega u određenim slučajevima mogu izazvati smanjenje ili potenciranje učinka ovisno o preostalim lijekovima u farmakoterapiji i stanju pacijenta (58).



Slika 10. Podjela interakcija prema mehanizmu nastanka i stupnju kliničke značajnosti

5. RASPRAVA

Analizirani su podaci 58 bolesnika prosječne starosti 75 godina kojima su u farmakoterapiji propisana 623 lijeka ili 10,7 lijeka po bolesniku. Svi bolesnici su u farmakoterapiji imali propisan lijek za snižavanje urata. Kod 93,1 % bolesnika je to bio alopurinol, a ostalima febuksostat. Od bolesnika koji su imali u farmakoterapiji alopurinol 79,6 % je pilo 100 mg na dan, a ostali 200 mg na dan. Manje od polovice bolesnika (48,3 %) je imalo koncentraciju mokraćne kiseline u serumu unutar referentnih vrijednosti. Kod 24 bolesnika (41,4 %) je liječena asimptomatska hiperuricemija unatoč tome što postoji nekolicina značajnih publiciranih radova koji temeljeno na dokazima ne preporučuju uvođenje lijekova za snižavanje urata kod asimptomatske hiperuricemije. Jeon i suradnici proučavali su utjecaj lijekova za snižavanje urata kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega stadij 3 i 4 i asimptomatskom hiperuricemijom. U navedenu studiju je bilo uključeno 588 bolesnika i nije nađena bitna razlika u pogoršanju bubrežne funkcije kod bolesnika koji su bili na farmakoterapiji za snižavanje urata i bolesnika koji nisu dobivali farmakoterapiju za snižavanje urata (63). Richette i suradnici u *EULAR evidence-based recommendations for the management of gout*, ne preporučuju uvođenje lijekova za snižavanje urata za asimptomatsku hiperuricemiju (9). Fitzgerald i suradnici u *2020 American College of Rheumatology Guideline for the management of Gout*, također ne preporučuju uvođenje lijekova za snižavanje urata za asimptomatsku hiperuricemiju (11).

U istraživanju je uočeno 95 potencijalno klinički značajnih interakcija alopurinola s ostalom propisanom farmakoterapijom što iznosi 1,8 potencijalno klinički značajnih interakcija alopurinola po bolesniku. Od toga 12,6 % je bilo kliničke značajnosti D, a 87,4 % kliničke značajnosti C. Kod febuksostata nije uočena niti jedna potencijalno klinički značajna interakcija. U interakcije kliničke značajnosti D s alopurinolom je ulazio varfarin. Istodobna primjena alopurinola i varfarina može dovesti do pojačanog antikoagulativnog učinka varfarina pa je potrebno prilikom uvođenja, promjene doze ili ukidanja alopurinola iz farmakoterapije pratiti protrombinsko vrijeme (PV) bolesnika. U interakcije kliničke značajnosti C su ulazili lijekovi iz skupine C ATK klasifikacije (Lijekovi s djelovanjem na kardiovaskularni sustav) i to loop diuretici (najviše furosemid), ACEi (najviše perindopril) i tiazidski diuretici (najviše indapamid). Najzastupljenije su bile interakcije s furosemidom koji pri istovremenoj primjeni s alopurinolom može povećati koncentraciju okspurinola (aktivni metabolit alopurinola) i na taj način pojačati toksični/štetni učinak alopurinola. Druga najzastupljenija interakcija alopurinola je s perindoprilom. Radi se o ACE inhibitoru koji kod istodobne primjene s

alopurinolom može povećati mogućnost razvoja alergijskih reakcija ili reakcija preosjetljivosti na alopurinol. Prilikom uvođenja alopurinola u terapiju potrebno je praćenje bolesnika minimalno pet tjedana zbog moguće pojave groznice, osipa ili eozinofilije. Treći najzastupljeniji lijek je tiazidski diuretik indapamid koji u kombinaciji s alopurinolom kao i loop diuretici može povećati mogućnost razvoja alergijskih reakcija ili reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

U razvijenim zemljama se tijekom posljednjih dvadeset godina prati porast broja bolesnika s asimptomatskom hiperuricemijom i rast broja bolesnika kojima su uvedeni lijekovi za snižavanje urata kod asimptomatske hiperuricemije (59). Kod bolesnika starije životne dobi, koji imaju velik broj komorbiditeta i velik broj lijekova u farmakoterapiji to predstavlja dodatan problem jer se povećava rizik od interakcija i nuspojava lijekova. Lijun i suradnici su 2020. publicirali članak o epidemiologiji hiperuricemije prema kojem se prevalencija u svijetu s godinama povećava i iznosi oko 20 % u SAD-u, 21 % u Irskoj te je zastupljenija u razvijenijim zemljama (59). Rui i suradnici su napravili meta analizu o prevalenciji hiperuricemije i gihta u Kini u razdoblju 2000. - 2014. prema kojoj je prevalencija bila 13,3 % (60). Prema rezultatima istraživanja *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) oko 21 % ili 43 milijuna Amerikanaca starijih od 20 godina ima hiperuricemiju (15). Winder i suradnici su proveli u Poljskoj studiju o prevalenciji hiperuricemije u osoba s 65 i više godina koja je pokazala da je hiperuricemija prisutna u čak 28,2 % žena i 24,7 % muškaraca (61).

U istraživanju su bili nešto više zastupljeni muškarci (53,4 %) što se podudara s istraživanjem Koto i suradnika koji su u svojoj retrospektivnoj studiji došli do zaključka da postoji veći rizik od hiperuricemije kod muškaraca nego žena (62). Halperin i suradnici su u svojem radu o smanjenju koncentracije mokraćne kiseline u serumu kod različitih spolova došli do zaključka da je veća prevalencija hiperuricemije kod muškaraca i da rizik kod žena raste nakon menopauze (16).

Prema Izvješću o prometu i potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj 2021. HALMED-a alopurinola je utrošeno 5,54 DDD/1000 stanovnika/dan, 2020. godine 5,29 DDD/1000 stanovnika/dan, a 2019. godine 5,15 DDD/1000 stanovnika/dan, što ukazuje na kontinuiran rast potrošnje alopurinola (64).

Ograničenja istraživanja:

Istraživanje je provedeno na samo jednom odjelu i to samo kod bolesnika koji su mogli uspostaviti normalnu komunikaciju. Jedanaestero bolesnika je isključeno zbog nemogućnosti normalne komunikacije uzrokovane demencijom ili onom nastalom kao posljedicom moždanog udara. Mnoga istraživanja su pokušala utvrditi stvarne, a ne potencijalne, posljedice interakcija prisutnih u farmakoterapiji i nuspojava, što u ovom istraživanju nije provedeno. To se navodi kao potreba u cilju poboljšanja kvalitete skrbi za bolesnika u svakodnevnom radu. Ovaj rad predstavlja osnovu praćenja pojavnosti potencijalno klinički značajnih interakcija lijekova te će se u budućnosti nastojati pratiti i spriječiti neželjene reakcije i toksičnosti uzrokovane interakcijama lijekova.

6. ZAKLJUČCI

Uvođenjem farmakoterapije za snižavanje urata kod bolesnika s asimptomatskom hiperuricemijom povećava se rizik od klinički značajnih interakcija i nuspojava lijekova, čime se može ugroziti sigurnost bolesnika. Više od polovice bolesnika koji su uzimali lijekove za snižavanje urata nije imalo koncentraciju mokraćne kiseline u serumu u unutar referentnih vrijednosti. Rezultati ukazuju na važnost praćenja farmakoterapije bolesnika s hiperuricemijom.

7. LITERATURA

1. Bitik B, Öztürk MA. An old disease with new insights: Update on diagnosis and treatment of gout. *Eur J of Rheumatol*. 2014;1:72-77.
2. Schmitz B, Brand SM. Uric acid and essential hypertension: the endothelial connection. *J Hypertens*. 2016;34(11):2138-9.
3. Hawkins T, Cunnington A. Gout and hyperuricaemia. U: *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. Walker R, Whittlesea C, urednici, Edinburgh, Elsevier Churchill Livingstone. 2012;848-860.
4. Lima WG, Martins-Santos MES, Chaves VE. Uric acid as a modulator of glucose and lipid metabolism. *Biochimie*. 2015;116:17–23.
5. Antón FM, García Puig J, Ramos T, González P, Ordás J. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta (E2) on the renal handling of urate. *Metabolism*. 1986;35(4):343-8.
6. Billiet L, Doaty S, Katz JD, Velasquez MT. Review of Hyperuricemia as New Marker for Metabolic Syndrome. *ISRN Rheumatology*. 014;2014:1–7.
7. Joosten LAB, Crişan TO, Bjornstad P, Johnson RJ. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020;16(2): 75–86.
8. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International Journal of Cardiology*. 2016;213: 8–14.
9. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda J i sur. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. 2020;79(1):31-8.
10. Čvorišćec D, Flegar-Meštrić Z, Juretić D. Harmonizacija općih pretraga iz područja opće medicinske-biokemije. U: Stavljenić Rukavina A, Čvorišćec D, ur. Harmonizacija laboratorijskih nalaza u području opće, specijalne i visokodiferentne medicinske biokemije. Zagreb: Medicinska naklada, 2007:11-30.
11. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM i sur. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744-60.

12. Hisatome I, Li P, Miake J, Taufiq F, Mahati E, Maharani N i sur. Uric Acid as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease- Japanese Guideline on the Management of Asymptomatic Hyperuricemia. *Circ J.* 2021;85(2):130-8.
13. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *Journal of Hypertension.* 2015;33(9): 1729–1741.
14. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, Pillinger MH, Choi HK. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis & Rheumatology.* 2019;71(6):991–999.
15. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3136-41.
16. Halperin Kuhns VL, Woodward OM. Sex Differences in Urate Handling. *Int J Mol Sci.* 2020;21(12):4269
17. Yip K, Cohen RE, Pillinger MH. Asymptomatic hyperuricemia: is it really asymptomatic? *Current Opinion in Rheumatology.* 2020;32(1): 71–79.
18. Pušeljić S, Milas V. Hiperuricemija i hipouricemija-klinički značaj, dijagnostički i terapijski postupci. *Pediatr Croat.* 2009;1(53):178-85.
19. Moriwaki Y. Effects on uric acid metabolism of the drugs except the antihyperuricemics. *J Bioequiv Availab.* 2014;6(1):10-7.
20. Milas-Ahić J, Prus V, Višević R. Patofiziologija uričnog artritisa. *Reumatizam.* 2012;59(2):89-92.
21. Li L, Zhang Y, Zeng C. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. *Am J Transl Res.* 2020;12(7):3167-81.
22. Zhao T, Lv X, Cao L, Guo M, Zheng S, Xue Y i sur. Renal excretion is a cause of decreased serum uric acid during acute gout. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(9):1723-7.
23. Petreski T, Ekart R, Hojs R, Bevc S. Hyperuricemia, the heart, and the kidneys - to treat or not to treat? *Ren Fail.* 2020;42(1):978-86.
24. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodriguez LA Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ.* 2012;344:d8190.

25. Pham AQ, Doan A, Andersen M. Pyrazinamide-Induced Hyperuricemia. *PT*. 2014;39(10):695-715.
26. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Objavljene liste lijekova, <https://hzzo.hr/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljene-liste-lijekova>, pristupljeno 16.6.2023.
27. Danve A, Neogi T. Rising Global Burden of Gout: Time to Act. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(11):1786-8.
28. Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(2):186-91.
29. Harris MD, Siegel LB, Alloway JA. Gout and hyperuricemia. *Am Fam Physician*. 1999;59(4):925-34.
30. Ashiq K, Bajwa MA, Tanveer S, Qayyum M, Ashiq S, Khokhar R, Abid F.: A comprehensive review on gout: the epidemiological trends, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2020; 1–12.
31. Perez-Ruiz F, Castillo E, Chinchilla SP, Herrero-Beites AM. Clinical manifestations and diagnosis of gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40 (2):193–206.
32. Slika akutni napad gihta na 1. metatarzofalangelanom zglobu, <https://www.physio-pedia.com/Gout>, pristupljeno 20.7.2023.
33. Schlee S, Bollheimer LC, Bertsch T, Sieber CC, Härle P. Crystal arthritides - gout and calcium pyrophosphate arthritis : Part 2: clinical features, diagnosis and differential diagnostics. *Z Gerontol Geriatr*. 2017 Feb 23. doi: 10.1007/s00391- 017-1198-2. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 28233118.
34. Chhana A, Dalbeth N. The gouty tophus: a review. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(3):19.
35. Slika kroničnog gihta s tofima, <https://www.profstefanovic.rs/category/reumatologija/>, pristupljeno 20.7.2023.
36. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J i sur. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *BMJ Journals*. 2016;76:29-42.
37. Koto R, Nakajima A, Horiuchi H, Yamanaka H. Real-world treatment of gout and asymptomatic hyperuricemia: A cross-sectional study of Japanese health insurance claims data. *Mod Rheumatol*. 2021;31(1):261-9.

38. Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, Kook KA, Davis MW. Novel evidencebased colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis Rheum.* 2011;63(8):2226–37.
39. Boonmuang P, Nathisuwan S, Chaiyakunapruk N, Suwankesawong W, Pokhagul P, Teerawattanapong N, i sur. Characterization of statinassociated myopathy case reports in Thailand using the health product vigilance center database. *Drug Saf.* 2013;36(9):779–87.
40. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Objavljene liste lijekova. Dostupno na: <https://hzzo.hr/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljene-liste-lijekova>, pristupljeno 22.7.2023.
41. Skoczyńska M, Chowaniec M, Szymczak A, Langner-Hetmańczuk A, Maciążek-Chyra B, Wiland P. Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance - a narrative review. *Reumatologia.* 2020;58(5):312-23.
42. Roddy E, Doherty M. Treatment of hyperuricaemia and gout. *Clin Med (Lond).* 2013;13(4):400-3.
43. Yaylacı S, Demir MV, Temiz T, Tamer A, Usulan MI. Allopurinol-induced DRESS syndrome. *Indian J Pharmacol.* 2012;44(3):412-4.
44. Yang CY, Chen CH, Deng ST, Huang CS, Lin YJ, Chen YJ i sur. Allopurinol Use and Risk of Fatal Hypersensitivity Reactions: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. *JAMA Intern Med.* 2015;175(9):1550-7.
45. Dwid NA, Cheikh MM, Mandurah AS, Shikh-Souk KA, Al-Khatib KR, Ahmed AR. Allopurinol prescription patterns among patients in a Saudi tertiary care centre. *J Taibah Univ Med Sci.* 2020;15(3):185-9.
46. Carnovale C, Venegoni M, Clementi E. Allopurinol over use in asymptomatic hyperuricemia: a teachable moment. *JAMA Intern Med.* 2014;174(7):1031-2.
47. Waller A, Jordan KM. Use of febuxostat in the management of gout in the United Kingdom. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017;9(2):55-64.
48. Mancano MA. ISMP Adverse Drug Reactions: Sildenafil-Induced Erythema Multiforme Acute Liver Injury Due to Febuxostat Intravenous Acetaminophen-Induced Acute Hepatotoxicity Acute Transient Myopia Induced by Zanamivir Lidocaine-Induced Hoigne Syndrome. *Hosp Pharm.* 2016;51(11):884-7.

49. Lucca JM, Ramesh M, Ram D, Kishor M. Incidence and predictors of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in psychiatric patients : An empirical study. *Trop J Med Res* 2016;19(1):29–35.
50. Francetić I, Vitezić D. *Klinička farmakologija*. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada 2014. str. 214-226.
51. Delafuente JC. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients. 2003; Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842803002038>, pristupljeno: 10.08.2023.
52. Francetić I, Anić B, Belev B, Herceg M, Krznarić Ž, Likić R, et al. *Farmakoterapijski priručnik*. 7. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada 2015. str. 832-833.
53. Aronson J. Classifying drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58(4):343–4.
54. Lee A, Stockley IH. Interakcije lijekova. U: Walker R, Edwards C. *Klinička farmacija i terapija*. Zagreb: Školska knjiga; 2004. str. 23-32.
55. Horn JR. Važne interakcije između lijekova i njihovi mehanizmi. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija*. Medicinska naklada; 2011. str. 1131-1144.
56. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *Bmj* 2004;329(7456):15–9.
57. Lexi-Comp Online. Dostupno na: <http://online.lexi.com/crlsq/servlet/crlonline>, pristupljeno: 10.8.2023.
58. Cascorbi I. Drug Interactions- Principles, Examples and Clinical Consequences. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(33-34):546-56.
59. Lijun L., Zhang Y, Zeng C. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. *Am J Transl Res*. 2020;12(7):3167-3181.
60. Rui L, Han C, Wu D, Xia X, Gu J, Guan H, Shan Z, Teng W. Prevalence of Hyperuricemia and Gout in Mainland China from 2000 to 2014: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:762820.
61. Winder M, Owczarek AJ, Mossakowska M, Broczek K, Grodzicki T, Wierucki Ł et al. Prevalence of Hyperuricemia and the Use of Allopurinol in Older Poles-Results from a Population-Based PolSenior Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(2):387.

62. Koto R, Nakajima A, Horiuchi H, Yamanaka H. Factors associated with achieving target serum uric acid level and occurrence of gouty arthritis: A retrospective observational study of Japanese health insurance claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021;30(2):157-68.
63. Jeon HJ. Urate-lowering agents for asymptomatic hyperuricemia in stage 3 – 4 chronic kidney disease: Controversial role of kidney function. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218510.
64. Agencija za lijekove I medicinske proizvode- HALMED. Izvješće o potrošnji lijekova, <https://www.halmed.hr/Promet-proizvodnja-i-inspekcija/Promet/Potrosnja-lijekova/Izvjescia-o-prometu-lijekova>, pristupljeno 25.5.2023.