

Farmakokinetičke interakcije u podlozi nuspojava lijekova

Vučić, Katarina

Professional thesis / Završni specijalistički

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:816988>

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

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



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Katarina Vučić

**Farmakokinetičke interakcije u
podlozi nuspojava lijekova**

SPECIJALISTIČKI RAD

Zagreb, 2015.

Završni specijalistički rad je izrađen u Agenciji za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske

Mentorica: dr. sc. Viola Macolić Šarinić, dr. med., spec.

Zahvaljujem se svojoj dragoj mentorici dr. sc. Violi Macolić Šarinić na dragocjenim komentarima za dovršetak rada i potpori u znanstvenom napredovanju, dragim kolegicama na pomoći tijekom završavanja rada Margareti Bego, Ani Dugonjić, Adriani Andrić i kolegi Darku Krniću, te prof. dr. sc. Meliti Šalković Petrišić na svim prijedlozima za poboljšanje pri ocjeni rada. Rad posvećujem svojoj dragoj majci i obitelji, koji su mi uvijek nesebična podrška.

Sadržaj:

I.	Popis slika, tablica i priloga	iv
II.	Kratice i oznake	v
1.	Uvod	1
2.	Materijali i metode	2
3.	Rezultati	3
A.	Pregled obrade podataka prijava sumnji na nuspojave u RH u 2013. g.	3
1)	Ključne definicije pri obradi podataka prijava sumnji na nuspojave	5
a.	Lijekovi s uskom terapijskom širinom/ lijekovi kritične doze	5
b.	Ozbiljne nuspojave	7
B.	Pregled svih mehanizama nastanka farmakokinetičkih interakcija	8
1)	Apsorpcija	8
2)	Distribucija	9
3)	Eliminacija	10
a.	Izlučivanje bubregom	11
b.	Izlučivanje bilijarnim sustavom	12
c.	Influksni i efluksni transportni proteini	13
d.	Metabolizam/biotransformacija	16
(1)	Enzimi u reakcijama biotransformacije faze I	17
(i)	Citokromi	17
(ii)	Drugi enzimi I. faze biotransformacije	20
(2)	Enzimi u reakcijama biotransformacije faze II	21
4.	Rasprava	22
5.	Zaključak	24
6.	Sažetak na hrvatskom jeziku	25
7.	Sažetak na engleskom jeziku	26
8.	Literatura	27
9.	Prilog	30
10.	Kratki životopis	31

I. Popis slika, tablica i priloga:

Slika 1. Algoritam prikupljanja podataka	3
Slika 2. Obrada podataka o prijavama sumnji na nuspojave na lijekove u 2013.g. u RH	4
Slika 3. Mehanizmi bubrežnog klirensa lijekova	11
Slika 4. Membranski transporteri	15
Slika 5. Enzimi u biotransformaciji	17
Tablica 1. Podaci o prijavama svih tipova nuspojava na lijekove u 2013.g. u RH	4
Tablica 2. Podaci o prijavama s nuspojavama tipa A ili F na lijekove u 2013.g. u RH	5
Tablica 3. Primjeri FK interakcija/nuspojava lijekova zbog promijenjene apsorpcije	9
Tablica 4. Primjeri FK interakcija/nuspojava lijekova zbog promijenjene distribucije	10
Tablica 5. Primjeri FK interakcija/nuspojava zbog utjecaja na izlučivanje u urin	12
Tablica 6. Primjeri FK interakcija/nuspojava zbog utjecaja na izlučivanje u žuč	13
Tablica 7. Influksni i efluksni transporteri u tkivima, njihovi supstrati, inhibitori i induktori	14
Tablica 8. Dodatni primjeri FK interakcija/nuspojava zbog utjecaja na transportere	16
Tablica 9. Podjela inhibitora i induktora CYP enzima prema jačini učinka i neki od njihovih supstrata ..	19
Tablica 10. Primjeri FK interakcija/nuspojava zbog utjecaja na CYP enzime	20
Tablica 11. Primjeri FK interakcija/nuspojava zbog utjecaja na druge enzime faze I	20
Tablica 12. Primjeri FK interakcija/nuspojava zbog utjecaja na enzime faze II	21
Tablica 13. Primjeri FK interakcija dvojnim mehanizmom – istodobni utjecaj na CYP enzime i transportere (ili popratne bolesti)	22
Prilog 1. Sastavljeni popis NTI/CD lijekova s mrežnih stranica agencija za lijekove u svijetu za potrebe izrade rada	31

II. Kratice i oznake:

ABC – engl. *ATP Binding Cassette* geni
ADME – apsorpcija, distribucija, metabolizam, ekskrecija
ADP – adenzin difosfat
ALDH – aldehid dehidrogenaza
ATK – anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova
ATP – adenzin trifosfat
AUC – engl. *area under the curve*; površina ispod krivulje
BCRP – engl. *breast cancer resistant protein*; protein rezistencije karcinoma dojke
BSEP – engl. *bile salt export pump*; crpka za izbacivanje žučnih soli
cAMP – ciklički adenzin monofosfat
CL – klirens
COMT – katehol-*O*-metiltransferaza
CYP – citokrom P450
DPD – dihidropirimidin dehidrogenaza
EKG - elektrokardiogram
EMA – engl. *European Medicines Agency*; Europska agencija za lijekove
EU – Europska Unija
FDA – engl. *Food and Drug Administration*; Američka administracija za hranu i lijekove
FD - farmakodinamika
FK – farmakokinetika
FMO – flavin monooksigenaza
GGT – γ -glutamil transpeptidaza (transaminaza)
GST – glutation S-transferaza
HALMED – Hrvatska Agencija za lijekove i medicinske proizvode
INR – engl. *international normalized ratio*; međunarodni normalizirani omjer
IPP – inhibitori protonske pumpe
KBC – klinički bolnički centarN
NAT – N-acetil transferaza
NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lijekovi
NTID/CD – engl. *narrow therapeutic index/critical dose drugs*; lijekovi uske terapijske širine/kritične doze
MAO – monoaminooksidaza
MATE – engl. *multidrug and toxin extrusion protein*; protein za izbacivanje više lijekova i toksina
MRP – engl. *multidrug resistance-associated proteins*; proteini povezani sa rezistencijom na više lijekova
OCT – engl. *organic cation transporter*; transporter organskih kationa
OAT – engl. *organic anion transporter*; transporter organskih aniona
OATP – engl. *organic anion transporter polypeptide*; polipeptidni transporter organskih aniona
OCTN – engl. *organic cation transporter, novel*; novi transporter organskih kationa
OTC – engl. *over the counter drugs*; lijekovi koji se mogu nabaviti bez recepta
PEPT – engl. *peptide transporter*; transporter peptida
P-gp – P-glikoprotein
RH – Republika Hrvatska
rhGH – engl. *recombinant human growth hormone*; rekombinantni ljudski hormon rasta
SAD – Sjedinjene Američke Države
SLC – engl. *Solute Carrier* geni
SPC – engl. *Summary of Product Characteristics*; Sažetak opisa svojstava lijeka
SULT – sulfotransferaza
UGT – uridin-difosfo-glukuronil transferaza
↑ - povećanje
↓ - sniženje

1. UVOD

Nuspojava je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek¹. Praćenje nuspojava tijekom kliničkih ispitivanja i nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet je iznimno važno jer osigurava točnu procjenu omjera rizika i koristi primjene svakog lijeka od strane nadležnih regulatornih tijela za lijekove u svijetu. Stoga je svaki zdravstveni djelatnik u Republici Hrvatskoj (RH) obavezan prijaviti sumnju na nuspojavu, nedjelotvornost lijeka i medikacijsku pogrešku^{2,3} Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), nakon čega se svaka prijava prolazi farmakovigilancijsku procjenu. Sumnju na nuspojavu također HALMED-u mogu prijaviti i sami pacijenti, što je posebno važno kod lijekova koji se koriste u samoliječenju („OTC lijekovi“; engl. *over the counter*). Farmakovigilancija je skup aktivnosti povezanih s otkrivanjem, procjenom, razumijevanjem, prevencijom i postupanjem u slučaju nuspojava lijekova i novih spoznaja o štetnosti primjene lijekova⁴. Njezini su ciljevi uočavanje potencijalnih opasnosti primjene lijeka na temelju čega se ponovno procjenjuje omjer koristi i rizika njegove primjene, pružanje najbolje moguće informacije zdravstvenim djelatnicima i pacijentima, te promicanje sigurne primjene lijeka. Sustav spontanog prijavljivanja sumnji na nuspojave u RH je započeo s djelovanjem od 1974.g. (KBC Zagreb; Nacionalni centar za nuspojave), a od 2005.g. nacionalni centar je u HALMED-u koji vodi Nacionalnu bazu nuspojava lijekova i cjepiva kao program Svjetske zdravstvene organizacije i na taj je način izravno povezan sa Svjetskom bazom nuspojava⁵.

Nuspojave lijeka prema načinu nastanka mogu biti^{4,6}:

- **tip A**; posljedica povećanog farmakološkog učinka lijeka; one su posredovane uobičajenim farmakodinamičkim mehanizmom i stoga su predvidive, ovisne o dozi i relativno česte, a nastaju zbog primjerice: povećane osjetljivosti receptora na koje se veže i djeluje lijek, povećanog broja tih receptora ili najčešće zbog promijenjene farmakokinetike i posljedično visoke koncentracije lijeka u krvi (npr. radi usporenog metabolizma, usporenog izlučivanja lijeka i sl.),
- **tip B**; neovisne o osnovnom farmakološkom učinku lijeka i stoga su neočekivane (npr. kolestatski ikterus kod oralnih kontraceptiva, imunoalergijske reakcije i dr.),
- **tip C**; dovode do povećanja učestalosti određene bolesti tijekom njegove primjene uz dužu latenciju i često nepoznatim mehanizmom (npr. analgetska nefropatija nakon dugotrajne primjene NSAIL-a),
- **tip D**; posljedica uzetog lijeka u trenutku kada se lijek više ne uzima (npr. malformacije u djece),
- **tip E**; nastaju ubrzo nakon prekida liječenja (npr. *rebound* hipertenzija), te
- **tip F**; terapijski neuspjeh (npr. oboljenje uzrokovano divljim sojem virusa nakon cijepljenja protiv iste bolesti – slaba imunogenost cjepiva).

Nastanak nuspojava tipa A potaknutih uobičajenim farmakodinamičkim mehanizmom lijeka može, dakle, uzrokovati sve što može utjecati na promjenu (najčešće povećanje) koncentracije lijeka u krvi, odnosno sve što može dovesti do promijenjene farmakokinetike tog lijeka u organizmu uz (do tada) uobičajeno doziranje kod istog pacijenta. Uzroci tome mogu biti pojedine **bolesti** (npr. jetre i bubrega) i **interakcije** lijeka s drugim tvarima/lijekovima.

Interakcija je neželjeno pojačani ili smanjeni učinak lijeka od njegovog očekivanog djelovanja, nastao zbog istodobne primjene s jednim ili više drugih lijekova^{4, 6, 7, 8, 9}. Prema mehanizmu nastanka, interakcije mogu biti^{4, 6, 7, 8, 9}:

- farmakokinetičke;

Interakcija se očituje promjenom učinka lijeka zbog promjene njegove koncentracije na mjestu djelovanja nastale zbog promijenjene farmakokinetike odnosno povećane ili smanjene apsorpcije, metabolizma ili eliminacije, ili promijenjene distribucije lijeka.

- farmakodinamičke;

Interakcija se očituje promjenom učinka lijeka bez promjene njegove koncentracije na mjestu djelovanja, a posljedica je npr. kompetitivnog antagonizma na istom receptoru, antagonizma farmakološkog učinka drugog lijeka na različitim receptorima, funkcionalnog sinergizma ili mehanizama koji dovode do istog ili suprotnog učinka.

- kombinirane;

Ove interakcije nastaju kod primjene dvaju ili više lijekova koji mogu imati toksični učinak na isti organ (npr. mogu biti hepatotoksični, nefrotoksični, ototoksični).

- kemijsko-fizikalne.

Ove interakcije nastaju kod istodobne primjene dvaju ili više lijekova koji mogu ući u kemijsko-fizikalne reakcije zbog čega može doći na primjer do precipitacije ako se daju u istoj infuziji ili štrcaljki, ali i u samom krvotoku (primjer je intravenska primjena ceftriaksona i kalcija ¹⁰).

Interakcije lijekova i posljedično nastale nuspojave utječu na sigurnost primjene lijeka, stoga agencije za lijekove za poznate i dokazane interakcije lijekova zahtijevaju navođenje svih potrebnih upozorenja o interakcijama u informacije o lijeku (Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputa o lijeku), uz točno definiranje uvjeta istodobne primjene dva lijeka koji ulaze u interakciju (npr. prilagodba doziranja jednog lijeka ili čak kontraindiciranost zajedničke primjene).

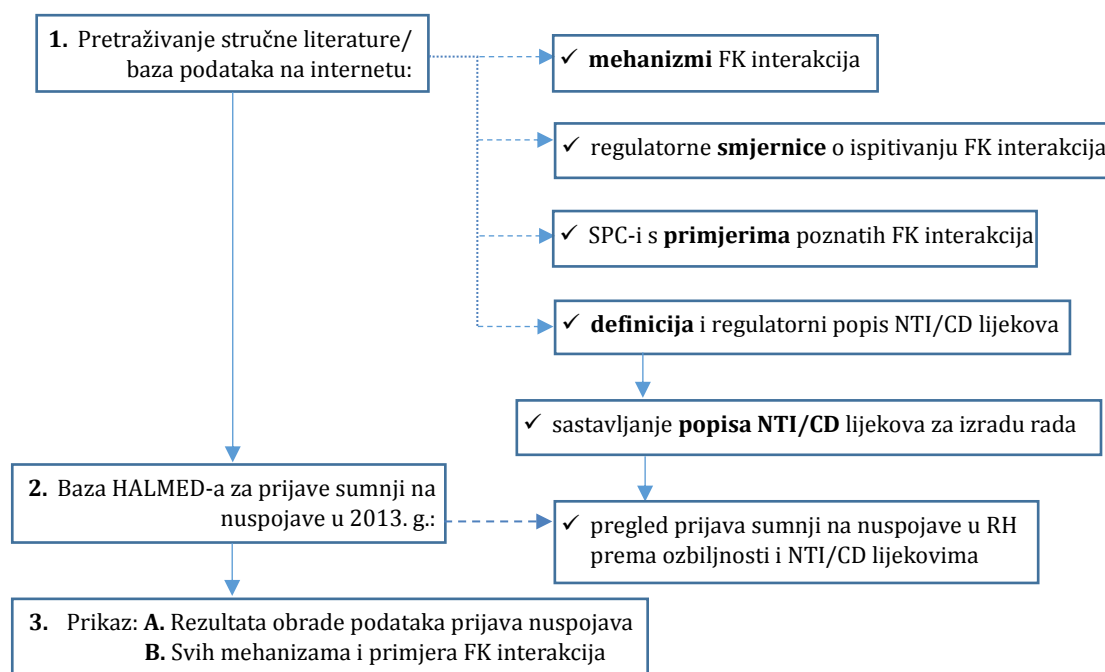
Cilj ovog preglednog rada je prikazati pregled mehanizama nastanka FK interakcija lijekova i naglasiti predvidivost i mogućnost izbjegavanja pojedinih FK interakcija i nastanka posljedičnih nuspojava, što povećava sigurnost primjene lijeka, te prikazati podatke o prijavama nuspojava na lijekove u 2013.g. u Republici Hrvatskoj, s osvrtom na lijekove s uskom terapijskom širinom.

2. MATERIJALI I METODE

Pretražena je stručna literatura o mehanizmima farmakokinetičkih interakcija pri istodobnoj primjeni više lijekova i posljedično nastalim nuspojavama, te sljedeće baze/izvori podataka: PubMed, Scopus, Current Contents, Google, Google Books, mrežne stranice regulatornih tijela nadležnih za lijekove - Hrvatske Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), Europske agencije za lijekove (EMA), američke Food and Drug Administration (FDA) i drugih, za period od 1980 do srpnja 2014. g. Ključne riječi (na engl./hrv. jeziku) odnosile su se na farmakokinetičke interakcije (*pharmacokinetic interactions, absorption, distribution, metabolism, biotransformation phase, renal, bile excretion, transporter proteins, CYP enzymes, chelation, P-gp, displacement, inhibition, induction, itd.*), nuspojave (*serious, adverse drug reaction, toxic, itd.*) i regulatorne propise (*guidelines, guidance, drug development, EMA, FDA, narrow therapeutic index (NTI), critical dose (CD), drugs, itd.*).

U navedenim izvorima pretraženi su podaci iz stručne literature i potkrijepljeni poznatim bibliografskim i podacima iz Sažetaka opisa svojstava lijeka (SPC) vezano za nuspojave koje nastaju zbog FK interakcija odnosno koje su dobro utvrđenog FK mehanizma nastanka, a pronađeni primjeri su navedeni u tablicama. SPC je službeni dokument kojeg odobravaju

agencije za lijekove; on sadrži stručne informacije o pojedinom lijeku i namijenjen je zdravstvenim djelatnicima: doktorima medicine, doktorima stomatologije i ljekarnicima, koji sudjeluju u primjeni i propisivanju lijeka i može se naći na mrežnim stranicama HALMED-a (<http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=lijekovi>)¹¹. Pronađeni podaci su prikazani u obliku preglednog rada. Također su obrađeni i pregledno prikazani podaci o prijavama sumnji na nuspojave na lijekove HALMED-u u Republici Hrvatskoj u 2013.g. (Slika 1), s posebnim osvrtom na prijave sumnji na ozbiljne nuspojave i uz lijekove s uskom terapijskom širinom/lijekove kritične doze (NTI/CD) koji su promatrani zbog svoje male razlike između subterapijske i supraterapijske koncentracije u krvi te se može pretpostaviti da kod ovih lijekova češće dolazi do nastanka nuspojava.

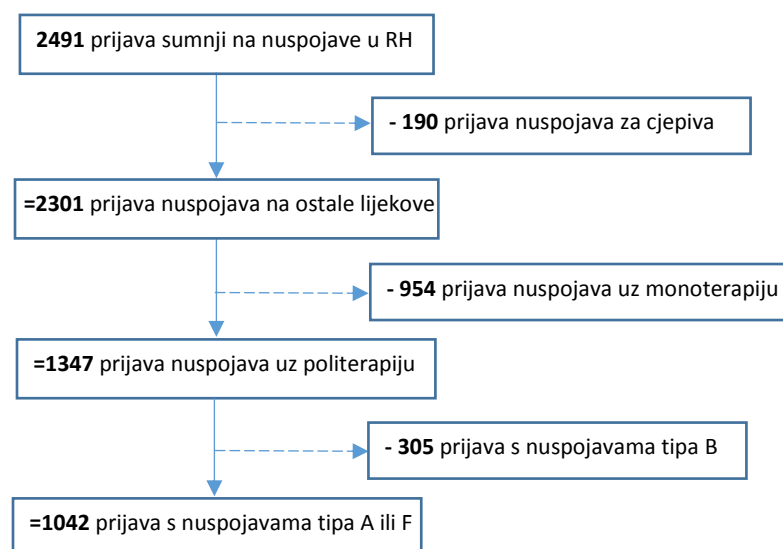


Slika 1. Algoritam prikupljanja podataka

3. REZULTATI

A. Pregled obrade podataka prijava sumnji na nuspojave u RH u 2013. g.

U 2013. g. u Republici Hrvatskoj (RH) je putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava na lijekove Hrvatske Agencije za lijekove i medicinske proizvode zaprimljeno ukupno 2491 prijava sumnji na nuspojave pri primjeni lijekova, a koje su sve bile tipova A, B ili F¹². Prijave sumnji na nuspojave koje se odnose na cjepiva u ovom radu nisu bile uključene u obradu podataka, a nakon isključivanja prijava sumnji na nuspojave uz monoterapiju (nema farmakokinetičkih interakcija), zaprimljeni broj prijava uz politerapiju iznosi 1347 u 2013.g. Dodatno su isključene prijave sumnji na nuspojave tipa B, budući da njihova pojava ne ovisi o promijenjenoj farmakokinetici lijekova (Slika 2).



Slika 2. Obrada podataka o prijavama sumnji na nuspojave na lijekove u 2013.g. u RH

U tablicama 1. i 2. prikazani su rezultati dobiveni obradom podataka prijave sumnji na nuspojave lijekova u 2013.g. u Hrvatskoj.

Tablica 1. Podaci o prijavama svih tipova nuspojave na lijekove u 2013.g. u RH

Broj istodobno primjenjenih lijekova	Ukupan br. prijava sumnji na nuspojave	Ukupan br. prijava s NTI/CD lijekovima (%)	Ukupan br. prijava ozbiljnih nusp. (% od svih prijava)	Br. prijava ozbiljnih nuspojava s NTI/CD (% od ozbiljnih)	Ukupan br. prijava ne-ozbiljnih nuspojava (%)	Br. prijava ne-ozbiljnih nuspojava s NTI/CD (% od ne-ozbiljnih)	Br. svih prijava nusp. tipa A i F (%)	Br. svih prijava nusp. tipa B (%)
1	954	169 (18 %)	268 (28 %)	44 (16 %)	686 (72 %)	125 (18 %)	680 (71 %)	274 (29 %)
2	384	86 (22 %)	120 (31 %)	33 (28 %)	264 (69 %)	53 (20 %)	289 (75 %)	95 (25 %)
3	297	68 (23 %)	94 (32 %)	34 (36 %)	203 (68 %)	34 (17 %)	217 (73 %)	80 (27 %)
4	305	153 (50 %)	99 (33 %)	52 (53 %)	206 (66 %)	101 (49 %)	238 (78 %)	67 (22 %)
5	152	88 (58 %)	59 (39 %)	33 (56 %)	93 (61 %)	55 (59 %)	119 (78 %)	33 (22 %)
6	87	66 (76 %)	45 (52 %)	32 (71 %)	42 (48 %)	34 (81 %)	66 (76 %)	21 (24 %)
7	39	23 (59 %)	17 (44 %)	8 (47 %)	22 (66 %)	15 (68 %)	35 (88 %)	4 (12 %)
8	25	16 (64 %)	14 (56 %)	7 (50 %)	11 (44 %)	9 (82 %)	22 (88 %)	3 (12 %)
9	21	15 (71 %)	10 (48 %)	9 (90 %)	11 (52 %)	6 (55 %)	19 (90 %)	2 (10 %)
10	14	12 (86 %)	10 (71 %)	9 (90 %)	4 (29 %)	3 (75 %)	14 (100 %)	0
11	8	8 (100 %)	8 (100 %)	8 (100 %)	0	0	8 (100 %)	0
12	5	5 (100 %)	3 (60 %)	3 (100 %)	2 (40 %)	2 (100 %)	5 (100 %)	0
13	4	4 (100 %)	2 (50 %)	2 (100 %)	2 (50 %)	2 (100 %)	4 (100 %)	0
14	3	3 (100 %)	1 (33 %)	1 (100 %)	2 (66 %)	2 (100 %)	3 (100 %)	0
16	2	2 (100 %)	2 (100 %)	2 (100 %)	0	0	2 (100 %)	0
22	1	1 (100 %)	1 (100 %)	1 (100 %)	0	0	1 (100 %)	0
Ukupno	=1347	=559 (41 %)	=485 (36 %)	=233 (48 %)	=862 (64 %)	=317 (37 %)	=1042 (77%)	=305 (23%)

Od ukupnog broja prijave (1347) sumnji na nuspojave uz istodobnu primjenu više od jednog lijeka, 36% (485) prijava se odnosilo na ozbiljne nuspojave, 41% (559) svih prijava bile su uz primjenu NTI/CD lijekova, a 77% (1042) svih prijava su bile nuspojave tipa A ili F. Od ukupnog broja (485) prijava ozbiljnih nuspojava, 48% (233) prijava se odnosilo na ozbiljne nuspojave uz primjenu NTI/CD lijekova, dok je od ukupnog broja (862) prijava ne-ozbiljnih nuspojava, 37% (317) njih bilo uz primjenu NTI/CD lijekova (Tablica 1).

Tablica 2. Podaci o prijavama s nuspojavama tipa A ili F na lijekove u 2013.g. u RH

Broj istodobno primjenjenih lijekova	Ukupan br. prijava sumnji na nuspojave tipa A i F	Ukupan br. prijava nusp. tipa A i F s NTI/CD lijekovima (%)	Ukupan br. prijava ozbiljnih nusp. tipa A i F (% od svih prijava)	Br. prijava ozbiljnih nuspojava tipa A i F s NTI/CD (% od ozbiljnih)	Ukupan br. prijava ne-ozbiljnih nuspojava tipa A i F (%)	Br. prijava ne-ozbiljnih nusp. tipa A i F s NTI/CD (% od ne-ozbiljnih)
1	680	148 (22 %)	197 (29 %)	34 (23 %)	483 (71 %)	114 (77 %)
2	289	65 (22 %)	81 (28 %)	44 (54 %)	208 (72 %)	21 (10 %)
3	217	53 (24 %)	74 (34 %)	29 (38 %)	143 (66 %)	24 (17 %)
4	238	116 (49 %)	78 (33 %)	41 (53 %)	160 (67 %)	75 (47 %)
5	119	68 (57 %)	46 (39 %)	28 (61 %)	73 (61 %)	40 (55 %)
6	66	53 (80 %)	34 (52 %)	25 (74 %)	32 (48 %)	28 (88 %)
7	35	23 (65 %)	16 (46 %)	8 (50 %)	19 (54 %)	15 (79 %)
8	22	15 (68 %)	11 (50 %)	7 (64 %)	11 (50 %)	8 (73 %)
9	19	14 (74 %)	9 (47 %)	8 (89 %)	10 (53 %)	6 (60 %)
10	14	12 (86 %)	10 (71 %)	9 (90 %)	4 (29 %)	3 (75 %)
11	8	8 (100 %)	8 (100 %)	8 (100 %)	0	0
12	5	5 (100 %)	3 (60 %)	3 (100 %)	2 (40 %)	0
13	4	3 (75 %)	2 (50 %)	1 (50 %)	2 (50 %)	2 (100 %)
14	3	3 (100 %)	1 (33 %)	1 (100 %)	2 (66 %)	2 (100 %)
16	2	2 (100 %)	2 (100 %)	2 (100 %)	0	0
22	1	1 (100 %)	1 (100 %)	1 (100 %)	0	0
Ukupno	=1042	=441 (42 %)	=376 (36 %)	=214 (57 %)	=666 (64 %)	=224 (34 %)

Od ukupnog broja prijava (1042) sumnji na nuspojave tipa A ili F, 42% (441) svih prijava bile su uz primjenu NTI/CD lijekova, a 36% (376) svih prijava nuspojava tipa A ili F se odnosilo na ozbiljne nuspojave. Od ukupnog broja prijava (376) sumnji na ozbiljne nuspojave tipa A ili F, 57% (214) prijava se odnosilo na ozbiljne nuspojave uz primjenu NTI/CD lijekova, dok je od ukupnog broja (666) prijava ne-ozbiljnih nuspojava, 34% (224) njih bilo uz primjenu NTI/CD lijekova (Tablica 2).

Nakon obrade podataka za sve prijave sumnji na nuspojave na lijekove u 2013.g. u RH, s porastom broja istodobno primijenjivanih lijekova vidljiv je trend povećanja udjela prijava:

- nuspojava tipa A ili F (u ukupnom broju svih prijava),
- ozbiljnih nuspojava (u ukupnom broju svih prijava),
- svih nuspojava uz primjenu NTI/CD lijekova (u ukupnom broju svih prijava),
- ozbiljnih odnosno ne-ozbiljnih nuspojava uz primjenu NTI/CD lijekova (u ukupnom broju prijava ozbiljnih odnosno ne-ozbiljnih nuspojava),
- nuspojava tipa A ili F uz primjenu NTI/CD lijekova (u ukupnom br. prijava nuspojava tipa A ili F),
- ozbiljnih odnosno ne-ozbiljnih nuspojava tipa A ili F uz primjenu NTI/CD lijekova (u ukupnom broju prijava ozbiljnih odnosno ne-ozbiljnih nuspojava tipa A ili F).

Opisani uočeni trend kretanja prijava nuspojava na lijekove u skladu je sa povećanom mogućnošću promjene farmakokinetike nekog lijeka (s naglaskom na NTI/CD) pri istodobnoj primjeni više lijekova.

1) Ključne definicije pri obradi podataka prijava sumnji na nuspojave

a. Lijekovi s uskom terapijskom širinom/ lijekovi kritične doze

Uska terapijska širina lijeka podrazumijeva postojanje male razlike između subterapijske tj. nedjelujuće doze/koncentracije lijeka u krvi i supratherapijske tj. toksične doze/koncentracije lijeka u krvi ^{13, 14, 15}.

U literaturi na engl. jeziku postoji nekoliko izraza za ove lijekove: *narrow therapeutic index* (NTI), *narrow therapeutic range*, *narrow therapeutic window*, *narrow therapeutic ratio*, *narrow therapeutic margin* ili *critical dose* (CD), *drugs*.

FDA u dijelu 320.33 Zahtjeva za bioraspoloživost i bioekvivalenciju ¹⁶ definira lijekove s uskim terapijskim omjerom kao one kod kojih:

- postoji razlika manja od 2 puta između medijana letalne doze (LD₅₀) i medijana efektivne doze (ED₅₀), **ili**
- postoji razlika manja od 2 puta u minimalnoj toksičnoj koncentraciji i minimalnoj efektivnoj koncentraciji u krvi, **te**
- sigurna i učinkovita primjena lijeka zahtijeva pažljivu titraciju i praćenje bolesnika ¹⁶.

Ova posljednja stavka proširuje „matematičku“ definiciju lijeka s uskim terapijskim indeksom i na neke koji ne zadovoljavaju prve dvije definicije, a ti su lijekovi u literaturi na engl. jeziku označeni pojmom *critical dose drugs* (koji stoga nema isto značenje ali se ponekad koristi i kao sinonim za *narrow therapeutic index drugs*). Podrazumijevaju lijekove koji zahtijevaju postizanje i održavanje doze u određenom odnosno „kritičnom“ terapijskom rasponu kako bi se postigli poželjni učinci, a izbjegli i smanjili toksični učinci (tj. ozbiljne nuspojave) koji se i kod ovih lijekova mogu javiti uz malu promjenu doze. Dakle, pri primjeni CD (i NTI) lijekova potrebna je pažljiva titracija doze i zahtijevaju praćenje koncentracije u krvi laboratorijskim određivanjem ili praćenje drugih kliničkih parametara kod bolesnika npr. određivanje vrijednosti INR-a kod primjene antikoagulanasa, EKG-a kod antiaritmika i dr.

Većina nadležnih regulatornih tijela odnosno agencija za lijekove u svijetu nema objavljenu službenu niti konačnu listu lijekova s uskom terapijskom širinom. EMA navodi da kriterije za kategorizaciju lijekova kao NTI nije moguće definirati već se takav status razmatra pojedinačno ¹⁷. Status NTI lijeka bitan je za određivanje granica bioekvivalencije za generičke lijekove, koje su za NTI lijekove uže od uobičajenih granica (80–125%) i iznose 90–111,11% ¹⁷, a koje sve zemlje EU potom primjenjuju. Status NTI lijeka također je značajan stoga što pojedine EU zemlje neke generičke NTI lijekove označavaju kao međusobno nezamjenjive s drugim lijekovima s istom djelatnom tvari. FDA je zaključila da je potrebno sastaviti i objaviti službeni popis NTID, kao i specifične kriterije prema kojima se lijekovi stavljaju na tu listu ^{18,19}. Službenu listu nisu objavili npr. EMA, FDA, Novi Zeland i Francuska, ali se na njihovim stranicama mogu naći pojedini lijekovi navedeni samo kao primjer NTI.

Pri izradi ovog rada pregledane su mrežne stranice regulatornih tijela/agencija sljedećih zemalja na kojima je pronađen bilo kakav podatak/primjer za NTID: Europska unija (EMA), SAD (FDA), Kanada, Japan, Španjolska, Danska, Belgija, Novi Zeland, Francuska i Ujedinjeno Kraljevstvo. Na temelju prikupljenih podataka koji se odnose na navedene zemlje, za potrebe ovog rada sastavljen je popis NTI/CD lijekova. Dodatno su pregledane mrežne stranice nadležnih tijela/agencija sljedećih zemalja na kojima nisu pronađeni podaci o NTID: Švedska, Norveška, Nizozemska, Italija, Finska, Njemačka, Austrija, Slovenija i Australija, za koje iz tog razloga podaci o NTI/CD lijekovima nisu mogli biti uzeti u obzir pri izradi popisa.

Popis NTI/CD navode npr. Španjolska ²⁰, Kanada ²¹, Danska ²², Belgija ²³, Japan ²⁴, SAD ^{25,26}, ali osim Španjolske koja ih jedina točno definira po kategorijama NTI ili CD lijekovi ²⁰, sve ove zemlje u istom popisu neodvojeno navode NTI i lijekove čiju primjenu treba nadzirati liječnik zbog njihovih toksičnih svojstava i sigurnosti primjene (tj. *critical dose drugs*). Francuska ih također navodi zajedno, ali samo u okviru upozorenja o mogućim interakcijama ²⁷, ne kao

poseban popis, a Danska²² i Novi Zeland²⁸ samo pri specificiranju granica bioekvivalencije i/ili pitanja zamjenjivosti lijeka (i npr. Ujedinjeno Kraljevstvo^{29, 30}).

Među lijekovima koje većina regulatornih tijela zemalja za koje je pronađen podatak spominje kao primjer ili definira (isključivo) kao **NTID** su farmaceutski oblici za peroralnu primjenu registrirani u tim zemljama, sljedećih skupina lijekova:

- antikoagulansi (npr. varfarin, acenokumarol), pojedini imunosupresivi (npr. ciklosporin, takrolimus), srčani glikozidi (npr. digoksin, metildigoksin, digitoksin), antiaritmici, antiepileptici (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital), hormon štitnjače levotiroksin, antipsihotik litij, ksantini za liječenje opstruktivnih bolesti dišnog sustava (npr. teofilin, aminofilin).

Dodatno se neodvojeno i nenaznačeno (osim Španjolske²⁰) u popisu NTID većine zemalja nalaze i **CD** lijekovi čiju primjenu treba nadzirati liječnik zbog sigurnosti primjene (njihovih mogućih toksičnih svojstava):

- derivati vitamina A za sistemsku primjenu (izotretinoin, acitretin), antipsihotici, triciklički antidepressivi, derivati sulfonilureje, ali je ovaj popis u nekim zemljama i znatno veći: antibiotici (aminoglikozidi, klindamicin), centralni anoreksici, sildenafil, fentanil, statini (simvastatin, atorvastatin), ergot alkaloidi, inhibitori tirozin-kinaze i dr.

Prema dostupnim podacima na internetu utvrđeno je da postoje velike razlike među pojedinim zemljama, pa neke zemlje mogu npr. pojedine lijekove smatrati NTI tj. CD, dok ih druge uopće ne navode u toj kategoriji (npr. derivati sulfonilureje²⁴), ili čak definiraju izuzimanje određenog lijeka iz tog statusa dok ih druge smatraju NTI/CD (takav primjer su derivati benzodiazepina s ATK N03AE, u zemljama Danskoj²²/Japanu²⁴).

Zaključno, nakon pregleda svih dostupnih podataka na mrežnim stranicama regulatornih agencija za lijekove relevantnijih zemalja u svijetu, nema jedinstvene liste lijekova s uskom terapijskom širinom, te je za potrebe izrade ovog rada sastavljena lista NTI/CD. Potrebno je napomenuti da je postupak definiranja konačnog popisa NTI lijekova potrebnog za izradu ovog rada, a koji se u svim ispitanim zemljama navode kao NTI od strane nadležnih regulatornih tijela, također otežavalo sljedeće: podaci na različitim jezicima, usputno navođenje pojedinih primjera NTID kod bioekvivalencije, pitanja zamjenjivosti ili kod interakcija, navođenje na listi samo onih NTID koji se nalaze registrirani u pojedinoj zemlji i njihovo zajedničko navođenje s drugim lijekovima koji mogu imati toksična svojstva i zahtijevaju kliničko praćenje (CD). Zbog svih navedenih specifičnosti, pri izradi ovog rada su zajedno promatrani NTI i CD lijekovi za koje se u bilo kojoj zemlji na mrežnim stranicama nadležnog regulatornog tijela za lijekove našao podatak da se smatraju lijekovima s uskom terapijskom širinom odnosno kao lijekovi „kritične doze“ (Prilog 1), a za koje su u RH u 2013.g. bile prijavljene sumnje na nuspojavu.

b. Ozbiljne nuspojave

U regulatornom se smislu **ozbiljnima**¹² smatraju nuspojave koje zadovoljavaju najmanje jedan od sljedećih kriterija:

- ako se radi o medicinski značajnom stanju koje se može smatrati ozbiljnim,
- ako je nuspojava uzrokovala hospitalizaciju ili produženje hospitalizacije,
- ako je došlo do razvoja anomalije kod novorođenčeta zbog toga što je majka uzimala lijek tijekom trudnoće,
- ako je nuspojava izazvala invalidnost ili trajnu nesposobnost,
- ako nuspojava ugrožava život bolesnika/korisnika lijeka,
- ako je nuspojava izazvala smrt korisnika lijeka.

B. Pregled svih mehanizama nastanka farmakokinetičkih interakcija

Farmakokinetičke interakcije nastaju ako pri istodobnoj primjeni jedan lijek promijeni kinetiku drugog primjenjivanog lijeka, dakle ako može promijeniti njegovu apsorpciju s mjesta primjene, distribuciju u tijelu, opseg i način uobičajenog metaboliziranja u neaktivnu/manje aktivnu/aktivnu tvar, ili brzinu izlučivanja iz organizma. Također je moguće da isti lijek istodobno utječe na više od jedne navedene komponente farmakokinetike drugog lijeka, pri čemu nastaju nuspojave koje su posljedica kombinacije dva istodobna mehanizma interakcije (npr. istiskivanje s veznih mjesta na proteinima u krvi s mijenjanjem distribucije lijeka, te dodatno utjecaj na enzime koji metaboliziraju lijek). Posljedično tome dolazi do promjene koncentracije tog lijeka u krvi, a na taj način i do promijenjene jačine i duljine farmakološkog učinka lijeka ^{4, 6, 8, 9, 13, 14, 31}.

1.) Apsorpcija

Opseg apsorpcije lijekova iz gastrointestinalnog trakta (s mjesta unosa) u sistemsku cirkulaciju (u organizam) ovisi o ^{4, 6, 13, 14, 31, 32, 33}:

- čimbenicima lijeka: strukturi lijeka, topljivosti u mastima, polarnosti, veličini molekule, vrsti farmaceutskog oblika (kapsule, tablete, oralna otopina), vrsti pomoćnih tvari u pripravku, i
- čimbenicima organizma: pH probavnog trakta, motilitetu crijeva i bolestima probavnog trakta koje utječu na apsorpciju, tjelesnoj temperaturi, tjelesnoj masi, stanju cirkulacije, aktivnosti transportnih proteina na stanicama sluznice crijeva, hrani itd.

Za terapijski učinak lijeka važna je brzina i opseg apsorpcije iz crijeva u cirkulaciju (bioraspoloživost), pa će sve što dovodi do smanjene apsorpcije lijeka iz probavnog trakta u krv imati za posljedicu njegov smanjeni učinak. Apsorpcija se većinom odvija pasivnom difuzijom, a dio i aktivnim transportom putem transportnih proteina na enterocitima. Iz probavnog trakta lakše se (pasivno) apsorbiraju lipofilne, manje i nepolarne molekule, a s obzirom da je samo neionizirani dio lijeka dovoljno liposolubiln, kiseli se lijekovi dobro apsorbiraju iz želuca a bazični u crijevima gdje je pH viši ^{13, 14, 34}. Ove su se karakteristike nekada koristile za preoperativnu „sterilizaciju“ crijeva primjenom izrazito ioniziranih aminoglikozidnih antibiotika koji se slabo apsorbiraju i stoga djeluju u lumenu crijeva (neomicin, vankomicin)¹⁴. Budući da je apsorptivna površina crijeva oko 1000 puta veća nego ona u želucu, ubrzano pražnjenje želuca će pospješiti apsorpciju. Međutim, neke se tvari apsorbiraju samo u određenom dijelu probavnog trakta (tzv. apsorpcijski prozor)^{13, 14} pa će lijekovi koji ubrzavaju motilitet crijeva smanjiti njihovu apsorpciju³¹. Također, u enterocitima se nalaze enzimi (CYP) koji mogu metabolizirati neke lijekove prije njihove apsorpcije u krvne žile portalnog krvotoka (presistemske klirens) i na taj način smanjiti njihovu bioraspoloživost u krvi i prije tzv. učinka prvog prolaska kroz jetru, ali isto tako mogu i „aktivirati“ pojedine predlijeke u aktivni oblik. Na enterocitima se također nalaze influsni i eflusni transporteri koji sudjeluju u unosu i izbacivanju tvari pa tako i lijekova u stanicu (iz lumena crijeva odnosno krvne žile) ili iz nje. S obzirom da je smanjenje apsorpcije najčešća farmakokinetička interakcija na razini apsorpcije lijeka, najčešća je posljedica smanjena koncentracija lijeka u krvi i stoga njegov smanjeni farmakološki učinak (Tablica 3).

Promjene u apsorpciji lijeka iz gastrointestinalnog trakta u sistemsku cirkulaciju mogu uzrokovati ^{4, 6, 7, 13, 33, 34, 35}:

- stvaranje kompleksa, kelata, ili adsorpcija na druge lijekove/tvari u lumenu crijeva,
- promjene u pasivnoj apsorpciji: promjena motiliteta crijeva, malapsorpcija, hrana, promjena pH, promjena prokrvljenosti i propusnosti crijevne sluznice, toksični učinci na crijeva, promjena bakterijske flore, i dr.
- interferencija s aktivnim transportom (aktivnost P-glikoproteina na staničnoj membrani enterocita^{#1}),
- promjene presistemskog klirensa lijeka (aktivnost CYP enzima u enterocitima^{#1}),
- promjene učinka prvog prolaska kroz jetru,
- ometanje enterohepatičke recirkulacije lijeka (također posredno utječe i na izlučivanje lijeka).

Tablica 3. Primjeri FK interakcija/nuspojava lijekova zbog promijenjene apsorpcije ^{4, 7, 9, 13, 35, 36}

Lijek/tvar/bolest	Mehanizam	Interakcija s (utjecaj na lijek/tvar)	Posljedica/nuspojava
kolestiramin, kolestipol	stvaranje netopljivih kompleksa s kiselim lijekovima	varfarin, glikozidi digitalisa, propranolol, kortikosteroidi, imipramin, NSAID, tiroksin, trijodtironin, trimetoprim i dr.	odgoda ili smanjenje (re)apsorpcije / smanjeni učinak (nedjelotvornost)
antacidi s Al i Mg, Fe, Ca (i mliječni proizvodi)	stvaranje kelata	tetraciklini, kinolonski antibiotici, digoksin	
soli željeza, cinka, magnezija	kelacija	tetraciklini	
kaolin	adsorpcija	linkomicin	
sukralfat	adsorpcija	fenitoin, fluorokinolonski antibiotici, tetraciklini, digoksin, cimetidin, ketokonazol	
IPP (omeprazol), H ₂ blokatori (ranitidin), antacidi	promjena pH	ketokonazol, itraconazol, atazanavir, dapson	
orlistat, kolestiramin	smanjenje pasivne apsorpcije	vitamini topivi u mastima (A, D, E, K)	
aktivni ugljen, kolestiramin	ometanje entero-hepatičke recirkulacije	varfarin, digitoksin, barbiturati	povećanje apsorpcije (bioraspoloživosti) / povećani učinak (toksičnost)
antibiotici širokog spektra		oralni kontraceptivi	
*masna hrana	povećanje pasivne apsorpcije	grizeofulvin, cefpodoxim, cefuroksim aksetil	
metoklopramid, cisaprid, domperidon	ubrzanje motiliteta	ciklosporin, diazepam, propranolol, paracetamol	
*Chronova bolest, celijakija	povećanje propusnosti	klindamicin, propranolol	
sok od grejpa	promjene presistemskog klirensa – inhibicija CYP3A4**	simvastatin, midazolam, sakvinavir	
verapamil	enterociti – inhibicija P-gp***	eritromicin	

*primjeri stanja koja mogu utjecati na apsorpciju lijeka (važno kod istodobne primjene drugih lijekova koji ulaze u FK interakcije)

**osim u enterocitima, također inhibicija CYP3A4 i u hepatocitima (↓ metabolizam)

***također inhibicija P-gp-a i u stanicama bubrežnih tubula (↓ izlučivanje)

2.) Distribucija

Za distribuciju lijeka u organizmu (krvi/tkivima) važna su fizikalno-kemijska svojstva molekule samog lijeka (struktura molekule, veličina, polarnost, liposolubilnost) jer ona određuju bitne komponente ^{6, 13, 14, 31, 32}:

- vezanje lijeka u krvi za proteine plazme (najčešće su to albumini i α_1 -kiselni glikoprotein, ali i drugi npr. lipoproteini, globulini), te eritrocite ³⁷,
- volumen distribucije, brzina protoka kroz tkiva, permeabilnost kapilara, pasivna difuzija u stanice tkiva, aktivni prijenos membranskim transporterima na (ciljnim) tkivima.

Kroz membrane stanica (endotela krvnih žila) lako difundiraju lipofilni lijekovi, a hidrofilne molekule u stanicu moraju ući drugim mehanizmima transporta (putem transportera), dok je kod ioniziranih molekula (stoga teško prolaze staničnu membranu) bitan pH tjelesnih tekućina jer su u neioniziranom obliku lipofilnije ^{6, 13, 14, 32, 33, 34}.

Lijekovi se u krvi vežu za proteine plazme, a albumini čine najveći postotak (50%) proteina u plazmi i mogu vezati i kisele i bazične lijekove ^{7, 13, 14, 38}. Samo nevezani (slobodni) dio lijeka može napustiti cirkulaciju i prijeći u tkiva ili se izlučiti, stoga je bitno u kojem je postotku lijek vezan za

^{#1} prikazani su dodatno pod „Influkzni i efluksni transporter“ i „Metabolizam/biotransformacija“

proteine plazme i on je vrlo različit između lijekova. Ako se dva lijeka vežu za isto vezno mjesto na proteinu, jedan može istisnuti drugi i tako povećati njegov slobodni dio u krvi, a time i farmakološki učinak. Budući da je koncentracija albumina u krvi visoka, da bi pri kompeticiji došlo do značajnog istiskivanja lijeka potrebna je koncentracija drugog lijeka koja je jednaka ili veća od molarne koncentracije veznih mjesta na proteinima i relativno veliki afinitet za vezna mjesta. Lijekove mogu istisnuti i endogene tvari koje se vežu na proteine a mogu se nakupiti u velikim koncentracijama u plazmi (npr. slobodne masne kiseline i bilirubin), ali i obrnuto (Tablica 4). Mnogi bazični lijekovi vežu se za α_1 -kiselu glikoprotein, a s obzirom da je njegova koncentracija u krvi manja od albumina, istiskivanje je moguće kod nižih koncentracija lijekova ^{7, 13, 14, 31, 34, 38}.

Promjene u vezanju mogu dovesti do farmakokinetičkih promjena samo ako je najmanje 95% lijeka vezano za proteine (Tablica 4). Primjerice ako se uz lijek koji je 97% vezan na proteine (3% je slobodna frakcija) primijeni drugi koji je 99,8% vezan te istisne mali dio prvog lijeka pa ga ostane vezano 94%, to znači da se koncentracija slobodnog lijeka povećala za 100% (sada je 6% slobodna frakcija) ^{7, 14, 31}.

Što je veći volumen raspodjele lijeka, to će porast koncentracije slobodnog lijeka u plazmi uslijed istiskivanja biti manji jer se oslobođeni dio lijeka može: 1.) brzo distribuirati u tkiva i eventualno se tamo vezati, ili 2.) eliminirati, pa je i povećanje farmakološkog učinka u pravilu prolazno. Istiskivanje s proteina samo po sebi imaće kliničke posljedice samo ako istisnuti lijek ima dugi poluvijek, usku terapijsku širinu, vrlo brzi nastup djelovanja, mali volumen raspodjele, u visokoj je koncentraciji u krvi i u visokom je postotku vezan za proteine plazme, što nije često ^{7, 13, 31, 34}. Stoga veću kliničku važnost imaju češće FK interakcije uzrokovane dvojnim mehanizmom - istiskivanjem s proteina uz dodatni utjecaj na enzime koji sudjeluju u metabolizmu istog lijeka.

Mogući uzroci koji mogu utjecati na promjene distribucije lijeka su:

- hipoproteinemija (bolesti jetre s npr. hipoalbuminemijom, životna dob), rjeđe hiperlipoproteinemija kod lijekova koji su znatno vezani na proteine u krvi,
- natjecanje s drugim lijekom za vezanje na proteine u krvi i istiskivanje vezanog lijeka s veznih mjesta na proteinima u krvi (drugi lijekovi, endogene tvari u velikoj koncentraciji npr. bilirubin i slobodne masne kiseline) ^{7, 13, 14, 31, 34}.

Tablica 4. Primjeri FK interakcija/nuspojava lijekova zbog promijenjene distribucije ^{9, 13, 31, 36}

Lijek/tvar	Mehanizam	Interakcija s (utjecaj na lijek/tvar)	Posljedica/nuspojava
salicilati, valproična kiselina, naproksen, slobodne masne kiseline, bilirubin, fenilbutazon, sulfonamidi	istiskivanje s albumina u krvi	varfarin	povećanje koncentracije nevezanog varfarina/krvarenje
sulfonamidi, salicilati, tolbutamid, fibrati	istiskivanje s albumina	derivati sulfonilureje	hipoglikemija
ceftriakson, flukloksacilin, sulfametoksazol	istiskivanje s albumina kod novorođenčadi	bilirubin	hiperbilirubinemija
salicilati, dikumarol, furosemid, klofibrat	istiskivanje s globulina i prealbumina koji veže tiroksin, i s albumina	levotiroksin	povećanje fT4 frakcije

3.) Eliminacija

Uklanjanje djelatnih tvari lijekova iz organizma zbiva se njihovim a) **metaboliziranjem** (najčešće u neaktivnu tvar, uz daljnje metaboliziranje nastalih metabolita), i b) **izlučivanjem** (aktivne tvari i/ili metabolita) ^{6, 9, 13, 14, 31, 32}.

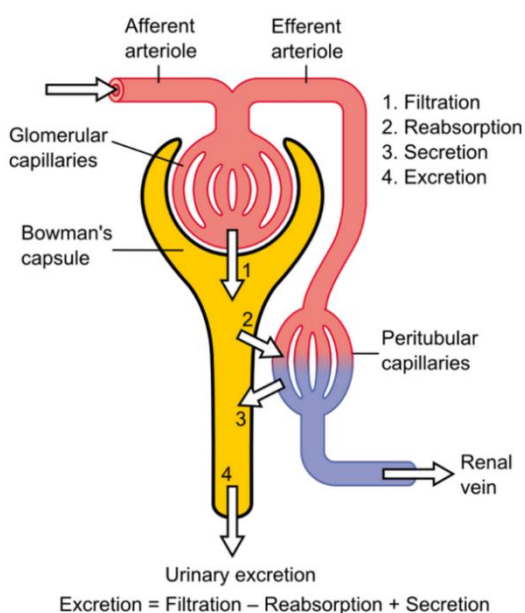
Izlučivanje se u najvećem opsegu odvija putem urina i fecesa pa su najznačajniji organi bitni

za promjenu farmakokinetike lijeka zbog promijenjenog izlučivanja uslijed njihove smanjene funkcije - bubrezi i jetra (istovremeno važna i za biotransformaciju). Također, neki se lijekovi mogu izlučivati plućima (npr. opći anestetici), u majčino mlijeko kod dojilja (uz mogućnost djelovanja lijeka/nastanka nuspojava kod dojenčeta; npr. kodein⁴), te u vrlo maloj mjeri u znoju, slini, suzama i drugim izlučevinama^{8, 13, 14}.

a. Izlučivanje bubregom

Za lijekove koji se ne inaktiviraju biotransformacijom tj. enzimskom promjenom molekule lijeka, a izlučuju se bubregom u većem opsegu, brzina izlučivanja bubregom je glavni čimbenik koji određuje trajanje njihovog učinka.

Prvi mehanizam bubrežnog klirensa lijekova odvija se u bubrežnim glomerulima **filtracijom** plazme (Slika 3)³⁹ pri čemu prolaze i lijekovi manje molekularne mase koji nisu vezani za proteine pa je njihova koncentracija u glomerularnom filtratu jednaka koncentraciji slobodnog lijeka u plazmi. Lijekovi znatno vezani za proteine u krvi i oni velike molekularne mase (npr. dekstran, heparin) neznatno se izlučuju procesom filtracije. Nephrofiltrirani dio lijeka u krvi (slobodnog i vezanog za proteine) dopijeva u postglomerularne peritubularne kapilare. Tu se na stanicama proksimalnih tubula nalaze transporteri koji prenose kisele ili lužnate molekule iz kapilara u stanice bubrežnih kanalića (influknsni transporteri OAT, OATP, OCT), a zatim iz stanica



Slika 3. Mehanizmi bubrežnog klirensa lijekova (preuzeto s Wikipedia; Clearance - medicine)³⁹

dalje u lumen tubula (efluksni transporteri OCTN, P-gp, MRP, MATE)^{9, 40, 41, 42}. Oni prenose tvari nasuprot gradijentu i mogu smanjiti koncentraciju lijeka u plazmi gotovo u potpunosti, pa je tubularni **ekskrecijski** sustav transportera najmoćniji mehanizam izlučivanja lijeka bubregom. Među lijekovima koji se izlučuju tim mehanizmom postoji kompeticija za transportere pa zbog ograničenog broja transportera jedna tvar/lijek može kočiti izlučivanje drugog lijeka ako se izlučuju istim transporterom.

Organske se molekule mogu **aktivno reapsorbirati** u proksimalnim tubulima nazad u kapilare (krv) putem influknsnih transportera (URAT, PEPT, OAT4, OCTN1 i 2)^{41, 42}. Tvari/lijekovi koji se natječu za transportni sustav organskih kiselina ili lužina mogu smanjiti reapsorpciju drugog lijeka i tako povećati njegovo izlučivanje⁴¹.

Velika većina lijekova koji glomerularnom filtracijom i tubularnom ekskrecijom dopijuju u proksimalni kanalić mogu u distalnim dijelovima nefrona biti pasivno reapsorbirani, što ovisi o liposolubilnosti i ioniziranosti molekula lijeka. Vrlo liposolubilni lijekovi će se dobro **pasivno reapsorbirati**, a propusnost je tubularnih stanica za polarne lijekove slaba i oni se slabo pasivno reapsorbiraju. Lijekovi koji su slabe kiseline ili baze mijenjaju ioniziranost kod promjene pH, što može snažno utjecati na njihovu tubularnu reapsorpciju i izlučivanje bubregom. Primjerice, lijekovi koji su slabe baze lakše i brže će se izlučiti u kiseloj mokraći jer niži pH povećava njihovu ioniziranost što im znatno smanjuje reapsorpciju, a lijekovi koji su slabe kiseline će se lakše izlučiti u alkalnoj mokraći^{7, 13, 14, 31, 32, 34}. Ove poznate interakcije se ponekad koriste za

pospješivanje izlučivanja lijekova koji su slabe kiseline ili baze pri predoziranju (Tablica 5).

Mogući uzroci koji utječu na izlučivanje lijeka iz organizma putem urina:

- promjene glomerularne filtracije (bolesti bubrega s insuficijencijom, bolesti srca i drugi uzroci stanja smanjenog protoka krvi kroz bubrege, starija životna dob),
- promjene izlučivanja aktivnom tubularnom ekskrecijom (kompeticija lijekova za isti transporter, genetski polimorfizam transportera),
- promjene aktivne reapsorpcije (kompeticija lijekova organskih molekula za isti transporter),
- promjene pasivne reapsorpcije lijeka (promjene pH urina) ^{7, 13, 14, 31, 32, 34}.

Tablica 5. Primjeri FK interakcija/nuspojava zbog utjecaja na izlučivanje u urin ^{9,13, 31, 36}

Lijek/tvar	Mehanizam	Interakcija s (utjecaj na lijek)	Posljedica/nuspojava
probenecid, sulfinpirazon, fenilbutazon, sulfonamidi, aspirin, tiazidski diuretici, indometacin	smanjenje aktivne tubularne ekskrecije - inhibicija OAT (na tubularnim stanicama)	penicilin	↓ izlučivanje/ produljen učinak
probenecid, salicilati, fenilbutazon		metotreksat	↓ izlučivanje/ toksičnost
probenecid		furosemid	↓ diuretski učinak
probenecid		cidofovir	↓ nefrotoksičnosti
cimetidin	- inhibicija OCT	prokainamid, metformin	smanjeno izlučivanje
trimetoprim		lamivudin	
kinidin, ciklosporin	- inhibicija P-gp	digoksin	↓ izlučivanje/ toksičnost
amonijev klorid, askorbinska kiselina	promjene pasivne reapsorpcije lijeka - smanjenje pH	salicilna kiselina	↑ reapsorpcija i ↓ izlučivanje
amonij klorid		amfetamini	↓ reapsorpcija i ↑ izlučivanje
natrijev bikarbonat	- povećanje pH	barbiturati, sulfonamidi, salicilati	smanjena reapsorpcija/ smanjenje toksičnosti

b. Izlučivanje bilijarnim sustavom

Hepatociti na staničnoj membrani posjeduju transportere koji prenose različite tvari (pa i lijekove/njihove metabolite) iz plazme u žuč, koja se potom izlučuje u crijeva. Proces se odvija najprije unosom (uglavnom polarne molekule) iz sinusoidalnih krvnih žila putem infleksnih transportera OCT, OAT i OATP na sinusoidalnoj strani hepatocita, potom enzimskom „promjenom“ molekule tvari/lijeka u hepatocitima kako bi se inaktivirao i lakše izlučio, nakon čega slijedi izbacivanje metabolita (također putem specifičnih kanalikularnih efluksnih transportera – BSEP, P-gp, BCRP, MRP, MATE) u bilijarne kanaliće ^{9, 41, 42, 43, 44, 45, 46}. Istodobna primjena lijekova koji se natječu za isti transporter dovest će do zasićenja tog transportnog proteina i do smanjenog izlučivanja drugog lijeka. Istim se transportnim proteinima prenose i razne endogene tvari što zbog kompeticije s lijekom također može biti uzrok nuspojava uslijed promjene kinetike endogenih tvari (npr. bilirubina) (Tablica 6). U žuč se većinom mogu izlučivati oni lijekovi koji su reakcijama II. faze biotransformacije konjugirani (enzimima u hepatocitima) s glukuronskom kiselinom ili sulfonatnom skupinom ⁶. Međutim, u crijevima se ti glukuronidi obično mogu hidrolizirati putem bakterijskih β-glukuronidaza te se tako „oslobađa“ aktivna tvar koja se potom ponovno može apsorbirati iz crijeva u krvotok (i imati farmakološki učinak) što se naziva **enterohepatička recirkulacija** ^{13, 14}. Smatra se da bakterijske β-glukuronidaze na ovaj način pridonose toksičnim učincima pojedinih lijekova na enterocite te posljedičnom nastanku enteropatije uzrokovane lijekom i intestinalnim nuspojavama (npr. NSAIL-a) jer pojačavaju izloženost stanica crijeva lokalnom djelovanju „aktivnog oblika“ lijeka. Smanjenje tog učinka se postiglo eksperimentalno u ispitivanjima na životinjama blokiranjem bakterijskih β-glukuronidaza ⁴⁷. Enterohepatička recirkulacija lijeka općenito se može smanjiti prethodno navedenim tvarima koje sprječavaju apsorpciju lijeka iz lumena crijeva, što može utjecati na smanjenje sistemskog učinka lijeka (slučajna interakcija, ili namjerno i poželjno kod

liječenja predoziranja) (Tablice 3 i 6).

Mogući uzroci koji utječu na izlučivanje lijeka iz organizma putem žuči/fecesa:

- smanjen unos lijeka u hepatocyte iz krvi zbog promjena sinusoidalnih influksnih transportera,
- smanjena aktivnost enzima biotransformacije u hepatocitima bez koje se molekula lijeka ne može „promijeniti“ kako bi se mogla izlučiti,
- smanjeno izlučivanje lijeka u žuč (bolesti jetre, žučnih kanalića i enzima, dob, genetski polimorfizam kanalikularnih efluksnih transportera; nasljedne bolesti: Dubin-Johnsonov sindrom [MRP2 transporter] ^{43, 44}),
- promjene enterohepatičke recirkulacije lijeka kod kojeg se ona odvija (promjena bakterijske flore u crijevima, drugi lijekovi i bilo koji mehanizam sprječavanja reapsorpcije; utječu na reapsorpciju i posljedično na izlučivanje lijeka fecesom) ^{9, 13, 14, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47}.

Tablica 6. Primjeri FK interakcija/nuspojava zbog utjecaja na izlučivanje u žuč ^{9, 13, 31, 34, 36}

Lijek/tvar	Mehanizam	Interakcija s (utjecaj na lijek/tvar)	Posljedica/nuspojava
atazanavir, indinavir	inhibicija OATP1B1 i BSEP (na hepatocitima)	nekonjugirani i konjugirani bilirubin	hiperbilirubinemija
kinidin	inhibicija P-gp	digoksin	↓ izlučivanje putem žuči / toksičnost
probenecid	inhibicija MRP2	SN-38 metabolit irinotekana	↓ izlučivanje putem žuči / toksičnost
gemfibrozil, ciklosporin	inhibicija OATP1B1	cerivastatin, rosuvastatin	↓ izlučivanje putem žuči / toksičnost
aktivni ugljen, kolestiramin	ometanje entero-hepatičke recirkulacije	varfarin, digitoksin, barbiturati	smanjenje reapsorpcije i povećanje izlučivanja/ smanjenje učinka
bosentan, troglitazon	inhibicija BSEP	žučne soli	kolestatsko oštećenje jetre (hepatotoksičnost)

c. Influksni i efluksni transportni proteini

Transportni proteini nalaze se na stanicama mnogih tkiva u organizmu i sudjeluju pri prijenosu tvari i lijekova kroz različite biološke membrane (npr. iz lumena crijeva u krv, iz krvotoka u tkiva, u bubrežne ili žučne kanaliće). Mogu imati ulogu u unosu tvari ili lijeka u stanice i nazivaju se **influksni** proteini, ili u izbacivanju tvari/lijeka iz stanica i tada se nazivaju **efluksni** proteini, a neki mogu obavljati obje funkcije. Osim toga, ovisno na kojoj se strani specifične stanice nalaze, efluksni transporteri (na bazolateralnoj strani) mogu npr. izbacivati lijek iz hepatocita ili stanica bubrežnih kanalića u krv, ili s druge (apikalne tj. kanalikularne) strane iz iste stanice u žučne odnosno tubularne kanaliće, te tako sudjelovati u izlučivanju lijeka iz organizma putem žuči/mokraće. Također, influksni proteini mogu unositi lijek npr. iz lumena crijeva u enterocyte omogućujući tako apsorpciju, ali i iz krvi u hepatocyte i stanice bubrežnih tubula posredno omogućujući izlučivanje iz organizma (Slika 4) ⁴¹. Izlučivanje iz organizma putem transportnih proteina ponekad se još naziva i III. fazom biotransformacije. Transporteri važni u prijenosu lijekova se dijele u dvije velike skupine koje se prema genima nazivaju ABC (od engl. *ATP Binding Cassette*) i SLC (od engl. *Solute Carrier*) transporterima, a u organizmu postoji 48 gena koji kodiraju ABC te 395 gena koji kodiraju SLC stanične transportere. Poznata je funkcija većine, ali ne i svih ovih transportera u prijenosu endogenih tvari u stanicu/izvan nje. ABC transporteri su proteini vezani za staničnu membranu koji koriste energiju iz hidrolize ATP-a kako bi prenijeli supstrat kroz dvosloj membrane. SLC transporteri se većinom nalaze u staničnoj membrani i funkcioniraju ili kao monomeri ili kao homo-/heterooligomeri i prenose polarne i nepolarne organske molekule i anorganske ione. Defekti gena za pojedine transportere dovode do različitih bolesti (sindroma) karakteriziranih simptomima koji su posljedica poremećaja endogenih supstrata pojedinog transportera, npr. Dubin-Johnsonov sindrom (MRP2) i dr. (Tablica 7) ^{9, 41, 42, 43, 44, 45}.

Tablica 7. Influksni i efluksni transporteri u tkivima, njihovi supstrati, inhibitori i induktori (preuzeto sa mrežne stranice FDA²⁶ i prilagođeno^{9, 45})

Gen	Naziv	Tkivo	Funkcija	Supstrat	Inhibitor	Induktor	Endogeni supstrat	Bolesti
ABCB1	P-gp, MDR1	Enterocit (intestinalno), bubreg proksim. tubul, hepatocit (kanalikularno), mozak, endotel, placenta, adrenalne žlijezde, testisi	Efluks	digoksin, feksofenadin, indinavir, vinkristin, kolhicin, topotekan, paklitaksel	ritonavir, ciklosporin, verapamil, eritromicin, ketokonazol, itrakonazol, kinidin, elakridar, valspodar	rifampin, Gospina trava	bilirubin, kolesterol, sfingomijelin, somatostatin, supstancija P, endomorfina, fosfatidilkolin, fosfatidilserin, C6-glukozilceramid	Upalna bolest crijeva
ABCB4	MDR3	jetra	Efluks	digoksin, paklitaksel, vinblastin			fosfolipidi	Progresivna obiteljska intrahep. kolestaza 3
ABCB11	BSEP	jetra	Efluks	vinblastin			konjugirane i nekonjugirane žučne kiseline	Progr. obit. intrahep. kol. 2
ABCC1	MRP1	crijevo, jetra, bubreg, mozak	Efluks	adefovir, indinavir			glutation	
ABCC2	MRP2, CMOAT	crijevo, jetra, bubreg, mozak	Efluks	indinavir, cisplatin	ciklosporin		estron-3-sulfat, glukuronidi, glutation, konjugati sulfata, leukotrien C4	Dubin-Johnson sindrom
ABCC3	MRP3, CMOAT2	crijevo, jetra, bubreg, placenta, adrenalne žlijezde	Efluks	etopozid, metotreksat, tenoposid			ADP, cAMP, bilirubin i konjugati, glutation i konjugati, kolesterol, mokraćna kiselina, prostaglandini, žučne kiseline i konjugati	
ABCC6	MRP6	jetra, bubreg		cisplatin, daunorubicin				<i>Pseudoxanthoma elasticum</i>
ABCG2	BCRP	Enterocit (intestinalno), hepatocit (kanalikularno), bubreg (proksimal. tubul), endotel mozga, placenta, matične stan., žlijezde dojke (laktacija)	Efluks	daunorubicin, doksorubicin, topotekan, rosuvastatin, sulfasalazin	elakridar (GF120918)		žučne kiseline, kolesterol, hem, cGMP, eikozanoidi, protoporfirin IX, testosteron, estradiol	
SLC01B1	OATP1B1, OATP-C, OATP2	Hepatocit (sinusoidalno)	Unos	rifampin, rosuvastatin, metotreksat, pravastatin, tiroksin	ciklosporin, rifampin		organski anioni, bilirubin, leukotrien C4, žučne soli i konjugati, konjugati estrogenih hormona, T3, T4, prostaglandin E2	
SLC01B3	OATP1B3, OATP8	Hepatocit (sinusoidalno)	Unos	digoksin, metotreksat, rifampin,			žučne soli, leukotrien C4, konjugati estrogenih hormona, T3, T4	
SLC10A1	NTCP	jetra, gušterača	Kotransp.	rosuvastatin			kolat, estron-3-sulfat, glikokolat, tauroursodeoksikolat, taurokolat	
SLC10A2	ASBT	ileum, bubreg, bilijarni trakt	Kotransp.				žučne soli i konjugati, LDL-kolesterol	Primarna malapsorpcija žučnih kiselina
SLC15A1	PEPT1	crijevo, bubreg	Unos	ampicilin, amoksicilin, kaptopril, valaciklovir			oligopeptidi	Upalna bolest crijeva
SLC15A2	PEPT2	bubreg	Unos	ampicilin, amoksicilin, kaptopril, valaciklovir			oligopeptidi	
SLC22A1	OCT-1	jetra	Unos	aciklovir, amantadin, dezipramin, ganciclovir, metformin	dizopiramid, midazolam, ritonavir, fenformin, fenoksi-benzamin, kinidin, kinin, verapamil		organski kationi, acetilkolin, adrenalin, dopamin, histamin, noradrenalin, serotonin, tiramin	
SLC22A2	OCT2	bubreg proksimal. tubul, mozak	Unos	amantadin, cimetidin, memantin	dezipramin, fenoksi-benzamin, kinin			
SLC22A3	OCT3	skeletalni mišić, jetra, placenta, bubreg, srce	Unos	cimetidin	dezipramin, prazosin, fenoksi-benzamin			
SLC22A4	OCTN1	bubreg, skeletni mišići, placenta, prostata, srce	Kotransp.	kinidin, verapamil			kolina, L-arginin, L-karnitin, L-lizin, L-metionin	Upalna bolest crijeva, reum. artritis
SLC22A5	OCTN2	bubreg, skelet. mišići, prostata, pluća, gušterača, srce, tanko crijevo, jetra	Kotransp.	kinidin, verapamil				Sindrom primar. sistem. deficijencije karnitina
SLC22A6	OAT1	bubreg proksimal. tubul, mozak, placenta	Unos	aciklovir, adefovir, metotreksat, zidovudin	probenecid, cefadroksil, cefamandol, cefazolin,		organski anioni, cAMP, konjugati steroidnih hormona	
SLC22A7	OAT2	jetra, bubreg	Unos	zidovudin			DHEAS, estron-3-sulfat, glutarat, prostaglandin E2	
SLC22A8	OAT3	bubreg proksimal. tubul, koroidni pleksus, endotel mozga	Unos	cimetidin, metotreksat, zidovudin	probenecid, cefadroksil, cefamandol, cefazolin			

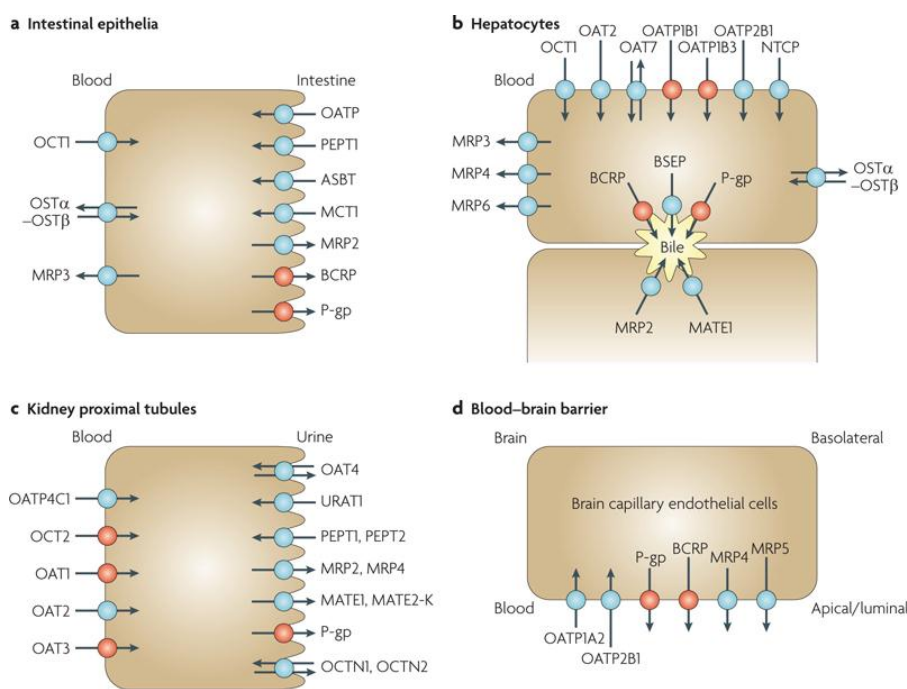
S obzirom na njihov smještaj u organizmu i funkciju, transportni proteini važni su za:

- **apsorpciju** lijeka u organizam (na stanicama epitela gastrointestinalnog trakta),
- **distribuciju** (na stanicama ciljnih tkiva, npr. endotel kapilara u mozgu, nadbubrežnih žlijezda, placente),
- **metabolizam** (posredno, omogućujući unos u hepatocyte gdje se odvija biotransformacija), te
- **izlučivanje** lijeka iz različitih tkiva u krv i dalje iz organizma (npr. na stanicama hepatocita, žlijezda dojki, bubrežnog tubularnog epitela) ⁴⁶.

Najvažniji influksni i/ili efluksni transporteri lijekova

ABC transporteri: P-glikoprotein (P-gp ili MDR1), *multidrug resistance-associated proteins* (MRP), *breast cancer resistant protein* (BCRP), *bile salt export pump* (BSEP) i mnogi drugi. Oni su važni za izlučivanje iz stanica i organizma npr. izbacivanje lijeka u lumen bubrežnih ili žučnih kanalića, ali i iz enterocita u lumen crijeva u procesu apsorpcije (pri čemu inhibicija P-gp-a i BCRP-a dovodi do povećanja bioraspoloživosti), a drugi je važni primjer rezistencija tumorskih stanica na kemoterapiju zbog povećanog izbacivanja citostatika ^{4, 9, 41, 42, 43, 44, 45} (Tablica 7).

SLC transporteri: organski anionski transportni polipeptid (OATP), organski anionski transporter (OAT), organski kationski transporter (OCT) i mnogi drugi. Važni su za influks tvari u stanice, a pojedini imaju funkciju influksa/efluksa tj. antiporta (OCTN, OAT4, MATE1 i 2) ili simporta ^{9, 41, 42, 43, 44, 45} (Tablica 7).



Nature Reviews | Drug Discovery

Slika 4. Membranski transporteri

(s dopuštenjem preuzeto iz International Transporter Consortium. Membrane transporters in drug development. Nat Rev Drug Discov. 2010 Mar;9(3):215-36) ⁴¹

S obzirom da se nalaze na više tkiva koji sudjeluju u izlučivanju lijekova iz organizma, blokiranje transportera influksa tj. efluksa djelovat će istodobno na nekoliko različitih mjesta na tijek farmakokinetičkog procesa pa će tako i učinak biti izraženiji (npr. inhibicija P-gp transportera na razini enterocita - ↑ apsorpcija, a uz to na razini epitela bubrežnih tubula i hepatocita - ↓ izlučivanje).

Prethodno su u dijelu „Eliminacija; Izlučivanje“ navedeni neki primjeri farmakokinetičkih interakcija i nuspojava koje mogu nastati zbog kompeticije dva lijeka za iste transportere stanica bubrežnih ili žučnih kanalića, a u dijelu „Apsorpcija“ zbog kompeticije za iste transportere na enterocitima (Tablice 3, 5 i 6). Također, neke nuspojave pri primjeni lijekova mogu nastati kompeticijom lijekova s endogenim tvarima koje se izlučuju putem tih istih transportera, npr. žutica (hiperbilirubinemija) zbog inhibicije transportera za bilirubin lijekom ^{48, 49}. Te nuspojave dakle ne nastaju zbog farmakokinetičkih interakcija dva lijeka, već bi se moglo reći da nastaju zbog „farmakokinetičke“ podloge „interakcije“ lijeka s endogenom tvari tj. utjecaja na njeno izlučivanje te posljedično većinom povećanu koncentraciju u krvi (Tablice 6 i 8).

Tablica 8. Dodatni primjeri FK interakcija/nuspojava zbog utjecaja na transportere ^{9, 13, 31, 36}

Lijek/tvar	Mehanizam	Interakcija s (utjecaj na lijek/tvar)	Posljedica/nuspojava
eltrombopag	inhibicija i OATP i BCRP	rosuvastatin	povišenje koncentracije / povećana mogućnost nuspojava (npr. rabdomiolize)
dronedaron	inhibicija P-gp	digoksin	povećane razine digitalisa i/ili kardiovaskul., gastrointestinalni i dr. poremećaji
kanagliflozin	inhibicija SUGLT2 (natrij-glukoza kotransportera 2; na tubularnim stanicama)	glukoza	glukozurija / vulvovag. kandidijaza, balanitis, balanopostitis*
ciklosporin	inhibicija OATP1B1	rosuvastatin	povišenje koncentracije / povećana mogućnost nuspojava (npr. rabdomiolize)
sok od grejpa	inhibicija OATP1A2	bilastin	smanjenje koncentracije
lamotrigin, cimetidin	inhibicija OCT2	metformin, vareniklin	povišenje koncentracije / povećana mogućnost nuspojava

*primjer nuspojava zbog utjecaja lijeka na kinetiku endogene tvari

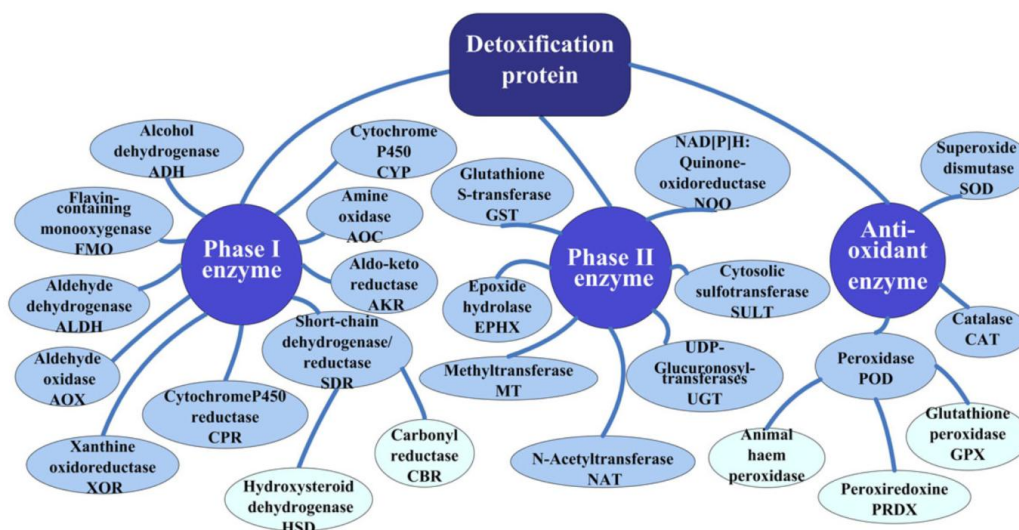
d. Metabolizam/biotransformacija

Metabolizam (biotransformacija) lijeka odvija se putem odgovarajućih enzima i oni su u najvišim razinama prisutni u stanicama jetre i stijenke crijeva, ali se općenito nalaze u većini tkiva u organizmu (npr. bubrežima, plućima, nadbubrežnoj žlijezdi, središnjem živčanom sustavu i mnogim drugim tkivima). Ti enzimi u tijelu služe za uklanjanje toksičnih, endogenih i svih drugih tvari tj. enzimsku promjenu molekula (pa i molekula lijekova) kako bi se one mogle dalje iskoristiti, razgraditi ili izlučiti iz stanice i organizma ^{4, 6, 9, 13, 14, 31, 32}. Ovisno o vrsti enzima, smješteni su u endoplazmatskom retikulumu, Golgijevom aparatu, citosolu, mitohondrijima, membrani jezgre ili plazma membrani stanica. Koji će enzim(i) sudjelovati u biotransformaciji lijeka ovisi o kemijskoj strukturi same molekule lijeka.

Budući da se odvija enzimima, metabolizam lijeka ovisi o svim faktorima koji mogu utjecati na aktivnost tih enzima - životnoj dobi, bolestima, spolu, trudnoći, okolišu, indukciji i inhibiciji enzima, prehrani, naslijeđu/genima. Njihov mogući učinak na enzime je indukcija, inhibicija ili supresija. **Indukcija** enzima nastupa postupno, obično je potrebno oko 7-10 dana kako bi nastala i otprilike toliko kako bi nestala nakon prestanka uzimanja lijeka induktora. **Inhibicija** enzima može biti kompetitivna (natjecanje za isto vezno mjesto) i nekompetitivna, obično nastaje puno brže - čim se u tkivima dosegnu potrebne koncentracije inhibitora, a prestanak

učinka nestaje nakon 3-4 poluvremena eliminacije lijeka inhibitora, pa može potrajati i nekoliko dana ili čak tjedana ako lijek ima dugo poluvrijeme eliminacije. **Supresija** podrazumijeva smanjenje aktivnosti enzima zbog upale i infekcije i smatra se da je uzrokovana citokinima, a dokazana je kod CYP enzima faze I. biotransformacije ³².

Reakcije biotransformacije uobičajeno se dijele na reakcije faze I i reakcije faze II. Danas se smatra da ova podjela više ne odgovara reakcijama koje se opisuju i slijedu kojim se reakcije odvijaju te može upućivati na pogrešne zaključke i predlaže se nova podjela (Slika 5) ⁵⁰. Međutim s obzirom na široku prihvaćenost, u ovom će se tekstu koristiti klasična podjela na reakcije faze I i faze II.



Slika 5. Enzimi u biotransformaciji
(preuzeto iz Yang et al. DetoxiProt: an integrated database for detoxification proteins.
BMC Genomics. 2011 Nov 30;12 Suppl 3:S2) ⁵⁰

(1) Enzimi u reakcijama biotransformacije faze I

Enzimi u reakcijama biotransformacije faze I posreduju reakcije oksidacije, redukcije, hidroksilacije (tzv. oksigenacije), hidrolize ili ciklizacije molekule lijeka. Cilj tih reakcija je nastanak hidrofilnijih produkata kako bi se oni mogli lakše izlučiti iz organizma. Tijekom reakcija faze I dolazi do promjena na postojećim funkcionalnim skupinama molekule lijeka ili do uvođenja novih (-OH, -COOH, -NH₂, -SH). Više od 70% različitih ksenobiotika i lijekova lipofilnih svojstava metabolizira se oksidativnim procesima faze I, a od toga gotovo 90% svih oksidativnih reakcija kataliziraju citokromi P450 ^{9,51}.

(i) Citokromi

Enzimi citokrom P450 (CYP) su po enzimskom djelovanju monooksigenaze (iz molekulskog kisika jedan se atom unosi u molekulu organskog supstrata, dok se drugi atom reducira u oksidacijski stupanj vode), koje mogu djelovati kao oksidaze i peroksidaze a kataliziraju i reduktivne reakcije. Oni posreduju reakcije oksidacije, redukcije, hidroksilacije, ciklizacije, epoksidacije dvostruke veze, dealkilacije, oksidativnog cijepanja estera, izomerizacije, desaturacije i dehalogenacije ⁹.

Citokromi 450 su građeni od oko 500 aminokiselnih ostataka i sadrže jedan ekvivalent hemske skupine po polipeptidnom lancu tj. to su hemproteini kod kojih je apoprotein preko

sumpora iz cisteinskog ostatka aksijalno koordiniran na atom željeza porfirinskog prstena (protoporfirin IX). Aktivno mjesto citokroma posjeduje mjesta vezanja za lijek-supstrat, molekularni kisik, aktivni oblik kisika i endogeni ligand-molekulu vode (hidroksil-ion) ⁹.

U ljudi postoji oko 57 poznatih obitelji enzima citokroma P450 (CYP1 – CYP57), ali je samo oko 12-tak obitelji enzima odgovorno za biotransformaciju većine organizmu stranih tvari, uključujući i 70-80% svih lijekova u kliničkoj primjeni i oni pripadaju obitelji CYP1, 2 i 3 (Tablica 9). Podobitelji unutar obitelji CYP enzima označavaju se slovom, a zatim slijedi broj gena. Većina CYP enzima se nalazi u jetri, gdje su najizraženiji CYP-ovi 2C9, 3A4, 2C8, 2E1 i 1A2, dok su u jetri manje zastupljeni 2A6, 2D6, 2B6, 2C19 i 3A5. Izvan jetre se većinom nalaze CYP-ovi 2J2, 1A1 i 1B1 ^{52, 53}. Na ekspresiju svakog CYP-a utječe kombinacija mehanizama i faktora, uključujući genetski polimorfizam, indukcija ksenobiotičima, regulacija citokinima, hormoni i bolesti, spol, dob, prehrana i drugo, a rezultat njihovog utjecaja može biti indukcija, inhibicija ili supresija aktivnosti CYP enzima ^{32, 51, 54}. Stoga će i na metabolizam lijeka specifičnim enzimom utjecati ovi faktori - pa mogu biti klinički važni i posredno utjecati na pojavu nuspojava, (ne)djelotvornost lijeka i potrebnu dozu lijeka. Genetski polimorfizam alela pri tome ima veliku ulogu, jer uzrokuje različitu razinu aktivnosti određenog CYP enzima tj. vodi specifičnim farmakogenetičkim fenotipima nazvanim **spori** (nul alel), **intermedijarni** (parcijalno defektan alel), **brzi** (normalni alel) i **vrlo brzi** (duplicirani gen) **metabolizatori** ^{4, 51, 52, 53}. Polimorfizam ovisi o etničkoj pripadnosti i ima veliku ulogu u funkciji CYP-ova 2D6, 2C19, 2C9, 2B6, 3A5 i 2A6. Polimorfizam CYP-ova 1A1, 1A2, 2C8, 2E1, 2J2 i 3A4 je općenito manje predvidiv ali novi podaci o CYP3A4 pokazuju da postoje predvidive varijante ^{52, 53}.

S obzirom na mogućí veliki utjecaj farmakogenetičkog fenotipa enzima faze I i II (ali i nekih transportera; OATP1B1) na uspješnost liječenja i sigurnost primjene određenog lijeka kod bolesnika, regulatorne agencije propisuju načine provođenja farmakogenetskih ispitivanja ⁵⁰, kako bi se prepoznale populacije bolesnika koje od lijeka imaju najveću korist ili kod kojih će biti potrebno smanjiti/povećati dozu prema dostupnim znanstvenim smjernicama (npr. od *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*) ^{56, 57, 58}.

Mogućnost indukcije i inhibicije enzima znači da se kod iste osobe aktivnost enzima može (privremeno) promijeniti uslijed djelovanja specifičnih faktora (npr. primjene drugih lijekova). Kod lijekova koji su induktori ili inhibitori CYP enzima (ili transportnih proteina), u sklopu dokumentacije o lijeku predane uz zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet (tj. njegovu „registraciju“), regulatorne agencije za lijekove propisuju i provođenje studija o interakcijama s lijekovima koji se metaboliziraju većim dijelom tim istim CYP enzimom (ili prenose istim transporterom) ^{59, 60, 61}. Također propisuju i navođenje rezultata studija u smislu potrebnog smanjenja ili povećanja doze pojedinog lijeka (pogotovo uske terapijske širine) pri njihovoj istodobnoj primjeni ili čak kontraindiciranosti u informacije o lijeku ⁶².

Tablica 9. Podjela inhibitora i induktora CYP enzima prema jačini učinka i neki od njihovih supstrata (preuzeto sa mrežne stranice FDA ²⁶ i prilagođeno ^{9, 45})

CYP Enzimi	Jaki inhibitori ≥ 5-puta povišenje AUC-a ili > 80% sniženje CL-a	Umjereni inhibitori ≥ 2 ali < 5-puta povišenje AUC-a ili 50-80% sniženje CL-a	Slabi inhibitori ≥ 1,25 ali < 2-puta povišenje AUC-a ili 20-50% sniženje CL-a	Jaki induktori ≥ 80% sniženje AUC-a	Umjereni induktori 50-80% sniženje AUC-a	Slabi induktori 20-50% sniženje AUC-a	Osjetljivi supstrati	Supstrati s uskim terapijskim rasponom	Endogeni supstrat
CYP1A2	Ciprofloksacin, enoksacin, fluvoksamin	Metoksalen, meksiletin, oralni kontraceptivi, fenilpropanolamin, tiabendazol, zileuton	Aciklovir, alopurinol, kofein, cimetidin, daidzein, disulfiram, <i>Echinacea</i> , famotidin, norfloksacin, propafenon, propranolol, terbinafin, tiklopidin, verapamil		Montelukast, fenitoin, pušači naspram nepušača	Moricizin, omeprazol, fenobarbital,	Alosetron, kofein, duloksetin, melatonin, ramelteon, takrin, tizanidin	Teofilin, tizanidin	melatonin, estron, uroporfirinogen, bilirubin, arahidonska kisel.
CYP2B6			Klopidogrel, tiklopidin, prasugrel		Efavirenz, rifampin	Nevirapin	Bupropion, efavirenz		17-β estradiol, anandamid, arahidonska kisel., estron, serotonin, testosteron
CYP2C8	Gemfibrozil		Fluvoksamin, ketokonazol, trimetoprim		Rifampin		Repaglinid	Paklitaksel	arahidonska kiselina, retinoidi
CYP2C9		Amiodaron, flukonazol, mikonazol, oksandrolon	Kapicitabin, kotrimoksazol, etravirin, fluvastatin, fluvoksamin, metronidazol, sulfinpirazon, tigeciklin, vorikonazol, zafirlukast		Karbamazepin, rifampin	Aprepitant, bosentan, fenobarbital, Gospina trava	Celekoksib	Varfarin, fenitoin	steroidi, melatonin, retinoidi, arahidonska kisel.
CYP2C19	Flukonazol, fluvoksamin, tiklopidin	Esomeprazol, fluoksetin, moklobemid, omeprazol, vorikonazol	Alicin (garlic derivative), armodafinil, karbamazepin, cimetidin, etravirin, ljudski hormon rasta (rhGH), felbamat, ketokonazol, oralni kontraceptivi		Rifampin	Artemisinin	Lanzoprazol, omeprazol, S-mefenitoin	S-mefenitoin	
CYP2D6	Bupropion, fluoksetin, paroksetin, kinidin	Cinakalcet, duloksetin, terbinafin	Amiodaron, celekoksib, cimetidin, desvenlafaksin, diltiazem, difenhidramin, <i>Echinacea</i> , escitalopram, febuksostat, gefitinib, hydralazin, hidroksi- klorokin, imatinib, metadon, oralni kontraceptivi, propafenon, ranitidin, ritonavir, sertralin, telitromicin, verapamil	Nisu poznati	Nisu poznati	Nisu poznati	Atomoksetin, dezipramin, dekstrometorfan, metoprolol, nebivolol, perfenazin, tolterodin, venlafaksin	Tioridazin	5- metoksitriptamin, anandamid, progesteron, tiramin
CYP3A	Boceprevir, klaritromicin, konivaptan, sok od grejpa, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol	Amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloksacin, darunavir/ritonavir, diltiazem, eritromicin, flukonazol, fosamprenavir, sok od grejpa, imatinib, verapamil	Alprazolam, amiodaron, amlodipin, atorvastatin, bikalutamid, cilostazol, cimetidin, ciklosporin, fluoksetin, fluvoksamin, ginkgo, goldenseal, izoniazid, nilotinib, oralni kontraceptivi, ranitidin, ranolazin, tipranavir/ritonavir, zileuton	Avasimib, karbamazepin, fenitoin, rifampin, Gospina trava	Bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin	Amprenavir, aprepitant, armodafinil, <i>Echinacea</i> , pioglitazon, prednison, rufinamid	Alfentanil, aprepitant, budezonid, buspiron, konivaptan, darifenacin, darunavir, dasatinib, dronedaron, eletriptan, eplerenon, everolimus, felodipin, indinavir, lovastatin, lurasidon, maravirok, midazolam, nisoldipin, kvetiapin, sakvinavir, sildenafil, simvastatin, sirolimus, tolvaptan, tipranavir, triazolam, vardenafil	Alfentanil, astemizol, cisaprid, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, fentanil, pimozid, kinidin, sirolimus, takrolimus, terfenadine	testosteron, progesteron, androstenedion

Ne uzrokuju svi lijekovi jednako izraženu inhibiciju ili indukciju CYP enzima pa će tako npr. snažni inhibitor nekog CYP-a jako povećati bioraspoloživost (≥ 5 puta povećanje AUC-a ili $> 80\%$ smanjenje Cl-a) lijeka koji je supstrat tog enzima tj. čija enzimaska biotransformacija molekule se odvija gotovo u cijelosti tim enzimom (Tablice 9 i 10) ²⁶.

Tablica 10. Primjeri FK interakcija/nuspojava zbog utjecaja na CYP enzime ^{9, 13, 31, 36}

Lijek/tvar	Mehanizam	Interakcija s (utjecaj na lijek)	Posljedica/nuspojava
fluvoksamin, ciprofloksacin, enoksacin*	inhibicija CYP1A2 (smanjenje metabolizma)	duloksetin*	povećanje učinka / tahikardija, hipertenzija i dr.
gemfibrozil*	inhibicija CYP2C8	repaglinid*	povećanje učinka / hipoglikemija
ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, telitromicin, klaritromicin, nefazodon, ritonavir, eritromicin*	inhibicija CYP3A4	dronedaron, lovastatin, simvastatin i mnogi drugi*	povećanje učinka i nuspojava
itraconazol*	inhibicija CYP3A4	levacetilmetadol (levometadil), metadon, dofetilid, dizopiramid, dronedaron, kinidin, halofantrin, astemizol, mizolastin, terfenadin, ergot alkaloidi poput dihidroergotamina, ergometrina (ergonovin), ergotamina, metilergometrina (metilergonovin), irinotekan, lurasidon, oralni midazolam, pimoziđ, sertindol, triazolam, bepridil, felodipin, lerkandipin, nizoldipin, ivabradin, ranolazin, eplerenon, cisaprid, lovastatin, simvastatin, kolhicin u osoba s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre*	povećanje učinka i nuspojava
boceprevir*	inhibicija CYP3A4/5	midazolam, triazolam, bepridil, pimoziđ, lumefantrin, halofantrin, inhibitori tirozin kinaze, simvastatin, lovastatin, derivati ergota (dihidroergotamina, ergonovin, ergotamin, metilergonovin)*	povećanje učinka i nuspojava
rifampicin	indukcija CYP2C8	repaglinid	smanjenje učinka / hiperglikemija
paroksetin, kinidin, fluoksetin,	inhibicija CYP2D6	metoprolol	povećanje učinka / bradikardija
rifampicin	indukcija CYP3A4	sirolimus	smanjenje učinka / opasnost odbacivanja transplantata

*istodobna primjena je kontraindicirana ³⁶

(ii) Drugi enzimi I. faze biotransformacije

Ostali najvažniji enzimi koji sudjeluju u reakcijama biotransformacije faze I su ⁹:

- oksido-reduktivne reakcije: flavin monooksigenaze (FMO), ksantin oksidaza, monoaminooksidaza (MAO) i dr.,
- hidroliza: alkohol dehidrogenaza, aldehid dehidrogenaza (ALDH), dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD), esterase, amidaze, peptidaze (γ -glutamil transpeptidaza; GGT), β -glukuronidaze i dr.,
- enzimi koji reagiraju s reduciranim kisikom: superoksid dismutaze, katalaze, glutation peroksidaze.

Primjeri FK interakcija i nuspojava koji nastaju zbog utjecaja lijekova na enzime faze I navedeni su ispod u tablici 11.

Tablica 11. Primjeri FK interakcija/nuspojava zbog utjecaja na druge enzime faze I ^{9, 13, 31, 36}

Lijek/tvar	Mehanizam	Interakcija s (utjecaj na lijek/tvar)	Posljedica/nuspojava
cefalosporini, grizeofulvin, tolbutamid, izonijazid, metronidazol, izosorbid dinitrat, sulfonamidi	Inhibicija ALDH	alkoholom (etanolom)	mučnina, povraćanje
alopurinol, oksipurinol, tiopurinol	inhibicija ksantin oksidaze	6-merkaptopurin, azatioprin	infekcija, depresija koštane srži
MAO inhibitori	inhibicija monoaminooksidaze	dopamin, adrenalin, noradrenalin, dobutamin, alfa-metildopa	hipertenzivna kriza, cirkulacijski kolaps, intrakranijalno krvarenje, srčane disritmije
brivudin, sorivudin	inhibicija dihidropirimidin dehidrogenaze	5-fluorouracil	toksičnost
metimazol	inhibicija flavin monooksigenaze	propiverin	suhoća sluznica, poremećaj vida i dr.

(2) Enzimi u reakcijama biotransformacije faze II

Enzimi faze II su u pravilu transferaze i posreduju reakcije konjugacije molekule lijeka/metabolita/endogene tvari s određenim skupinama/spojevima (endogenih molekula); metilnom, acetilnom, acilnom, sulfatnom skupinom te glukuronskom kiselinom, glicinom i reduciranim oblikom glutaciona. Supstrati u tim reakcijama su prvenstveno lijekovi koji u strukturi molekule imaju skupine -OH, -COOH, -NH₂, -SH. Reakcijama biotransformacije faze II nastaju produkti koji su većinom hidrofilniji, manje toksični i farmakološki inaktivni i one se odvijaju u pravilu brže od reakcija faze I, a kako se nastali produkti brzo izlučuju putem žuči ili urina, brzinu eliminacije lijekova određuje brzina reakcija faze I. Enzimi faze II nalaze se u mnogim tkivima u organizmu i to većinom u citosolu, a pojedini u endoplazmatskom retikulumu⁹.

Mnogi enzimi faze II biotransformacije također pokazuju genetski polimorfizam (npr. „brzi“ i „spori acetilatori“), mogućnost indukcije i inhibicije te, kao i kod CYP enzima, kod nekih postoje različite obitelji i podobitelji unutar superobitelji enzima (npr. sulfotransferaze: SULT1, SULT2; N-acetil transferaza: NAT1, NAT2; uridin-difosfo-glukuronil transferaze: UGT1A, UGT2A, UGT2B, UGT3A itd.). Defekti gena za pojedine enzime dovode do različitih bolesti (sindroma) karakteriziranih simptomima koji su posljedica poremećaja endogenih supstrata pojedinog enzima, npr. Gilbertov sindrom i Crigler-Najjarov sindrom (promijenjen je enzim UGT1A1 – dolazi do ↑ nekonjugiranog bilirubina) i dr.^{4, 45, 63}

Najčešća reakcija faze II je glukuronidacija a glukuronidi se, ovisno o veličini molekule, mogu izlučivati putem urina ili najčešće putem žuči. Najvažniji enzimi koji sudjeluju u reakcijama **biotransformacije II** (konjugacije) su:

- u glukuronidaciji: uridin-difosfo-glukuronil transferaza (UGT),
- u acilaciji: N-acil transferaza,
- u acetilaciji: N-acetil transferaza,
- u metilaciji: metiltransferaze (katehol-O-metiltransferaza (COMT), feniletanolamin N-metil-transferaza, tiopurin metiltransferaza, tiol metiltransferaza, N-metiltransferaza),
- u sulfataciji: sulfotransferaza (SULT),
- glutation S-transferaza (GST)^{4, 9, 63}.

Primjeri FK interakcija i nuspojava koji nastaju zbog utjecaja lijekova na enzime faze II navedeni su ispod u tablici 12.

Tablica 12. Primjeri FK interakcija/nuspojava zbog utjecaja na enzime faze II^{9, 13, 31, 36}

Lijek/tvar	Mehanizam	Interakcija s (utjecaj na lijek)	Posljedica/nuspojava
sulfasalazin	inhibicija tiopurin metiltransferaze	tiopurin 6-merkaptopurin ili njegovim predlijekom azatioprinom	supresija koštane srži i leukopenija
valproat	inhibicija UDP-glukuronil-transferaze	lamotrigin	nistagmus, ataksija i dr.
fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton i primidon, kombinacija etinilestradiol/levonorgestrel, lopinavir/ritonavir	indukcija UDP-glukuronil-transferaze	lamotrigin	smanjeni učinak (epilepsija)
entakapon	inhibicija katehol-O-metiltransferaze	dopamin, adrenalin, noradrenalin, dobutamin, alfa-metildopa, izoprenalin	toksičnost

4. RASPRAVA

Uslijed istodobne primjene više lijekova može doći do farmakokinetičkih interakcija i promjene koncentracije lijeka u krvi, te stoga i do neželjeno smanjenog ili pojačanog učinka od njegovog očekivanog djelovanja. Nuspojave nastale zbog FK interakcija stoga su većinom posljedica pojačanog farmakološkog učinka lijeka (npr. hipotenzija kod antihipertenziva, hipoglikemija kod antihiperglikemika, toksični učinci antitumorskih lijekova i sl.), ili rjeđe njegovog smanjenog terapijskog učinka. Učestalost klinički značajnih (npr. uzrokuju hospitalizaciju ili liječenje) interakcija lijekova iznosi 3-5% i one su najčešće uzrokovane upravo promjenama farmakokinetike lijeka. Učestalost interakcija raste s brojem istodobno primijenjivanih lijekova tj. uz politerapiju, a ovisno o broju konkomitantnih lijekova učestalost interakcija može biti vrlo visoka. Dodatan doprinos nastanku nuspojava mogu dati specifični komorbiditet i dob bolesnika⁶⁴, te određeni biljni pripravci, hrana ili suplementi ukoliko smanje „prag“ pojave interakcija lijekova utjecajem na farmakokinetiku lijeka. Također je moguć i nastanak nuspojava zbog utjecaja primjenjivanog lijeka na kinetiku neke endogene tvari.

Prije odobravanja stavljanja gotovog lijeka u promet obavezno je provođenje detaljnih pretkliničkih i kliničkih istraživanja farmakokinetike (i FD)^{65, 66, 67, 68}. Budući da je za predviđanje FK interakcija pri primjeni lijeka⁷⁵ posebno važno detaljno poznavanje mehanizama eliminacije i izlučivanja lijeka iz organizma, u sklopu ispitivanja FK prije registracije lijeka propisano je ispitati i je li lijek i u kojoj mjeri supstrat/induktor/inhibitor određenih enzima i transportera - najprije *in vitro*, a zatim ako je potrebno i *in vivo* (npr. ispitivanjem koliki je utjecaj na FK ispitivanog lijeka uz primjenu poznatog jakog inhibitora/induktora nekog enzima)^{55, 59, 60}. Nadležna regulatorna tijela također propisuju uvjete ispitivanja FK u posebnih populacija bolesnika, npr. s bolestima jetre ili bubrega jer ova stanja organizma mogu utjecati na FK lijeka ukoliko su ti organi uključeni u metabolizam ili izlučivanje lijeka, s posebnim naglaskom na NTI lijekove^{70, 71, 72, 73}. Svi važni zaključci provedenih ispitivanja moraju se navesti u Sažetku opisa svojstava (SPC)⁶² određenog lijeka namijenjenom liječnicima (i svim zdravstvenim djelatnicima) i Uputi o lijeku namijenjenoj korisnicima lijeka, kako bi im se prenijele sve informacije koje su važne za sigurnu primjenu lijeka. Na temelju jačine i važnosti interakcije između lijekova, preporuke za istodobnu primjenu pojedinih lijekova u Sažetku i Uputi mogu biti: kontraindiciranost, ne preporučuje se, primjena samo uz mjere opreza, te postoji mogućnost manje interakcije, ali se ne mogu dati posebne napomene o zajedničkoj primjeni.

Farmakokinetičke interakcije višestrukim mehanizmima i nuspojave lijekova

U pozadini nastanka nuspojava zbog promijenjene farmakokinetike nekog lijeka često je istodobno prisutno **više od jednog FK mehanizma** nastanka promjene koncentracije lijeka u krvi (Tablica 13).

Tablica 13. Primjeri FK interakcija dvojnim mehanizmom – istodobni utjecaj na CYP enzime i transportere (ili popratne bolesti)^{13, 31, 36}

Lijek/tvar	Mehanizam	Interakcija s (utjecaj na lijek)	Posljedica/nuspojava
itrakonazol, lopinavir/ritonavir, klaritromicin, ketokonazol, indinavir/ritonavir, verapamil, eritromicin, diltiazem, dronedaron	1.) inhibicija CYP3A i 2.) inhibicija P-gp	digoksin, pazopanib, kolhicin, metilprednizolon i dr.	povećanje koncentracija u plazmi
rifampicin	1.) indukcija CYP3A i 2.) inhibicija OATP1B1	atorvastatin	sniženje koncentracija atorvastatina u plazmi
ketokonazol, eritromicin, ciklosporin, ritonavir, diltiazem	1.) inhibicija P-gp 2.) uz umjereno i teško smanjenje funkcije bubrega	bilastin	povećanje koncentracija u plazmi i rizika od nuspojava

Aplikacije za provjeru FK (i FD) interakcija

S obzirom na mogućnost potrebe istodobne primjene velikog broja lijekova za različite bolesti, u kliničkoj je praksi teško predvidjeti pojavu svih interakcija između primjenjivanih lijekova^{7,74}. Za provjeru mogućnosti FK i FD interakcija⁷⁵ dostupno je nekoliko besplatnih (npr. Medscape⁷⁶, SuperCYP⁷⁷, Epocrates⁷⁸ i dr.^{79,80}) i pretplatnih aplikacija (npr. MedicinesComplete⁸¹, MicroMedex⁸², Up-to-Date⁸³ i dr.⁸⁴) na internetu i preko mobilnih uređaja. Navedene aplikacije omogućuju slobodan unos djelatnih tvari za čiju se istodobnu primjenu traži provjera međusobnih interakcija, te potom daju kliničaru mogućnost okvirne i brze provjere postojanja i težine interakcija čime pružaju osnovne informacije i olakšavaju sigurniju primjenu politerapije.

Najučestalije klinički značajne farmakokinetičke interakcije imaju lijekovi s uskom terapijskom širinom (npr. oralni antikoagulansi) jer je kod njih relativno mala razlika između subterapijske tj. nedjelujuće koncentracije lijeka u krvi i supratherapijske tj. toksične koncentracije lijeka u krvi, pa u stanjima promijenjene farmakokinetike brže dođe do odstupanja od njihove terapijske koncentracije u krvi i nastanka nuspojava. Na primjer, krvarenje kao komplikacija i nuspojava pri terapijskoj primjeni oralnog antikoagulansa varfarina javlja se često (kod 1 do 10 na 100 liječenih bolesnika)⁸⁵. Ukupna učestalost krvarenja je oko 8% godišnje za sve vrste krvarenja, koje uključuju manja krvarenja (6% godišnje), teška krvarenja (1% godišnje) i smrtna krvarenja (0,25% godišnje)⁸⁵. S obzirom da je kod populacije liječene varfarinom vjerojatan komorbiditet i uzimanje i drugih lijekova, veća je mogućnost i farmakokinetičkih (i FD) interakcija u pozadini ovih nuspojava. Općenito je uvijek potrebno dodatno uzeti u obzir i individualnu genetsku različitost u aktivnosti: enzima koji sudjeluju u eliminaciji aktivnog oblika lijeka i njegovih metabolita, transportera koji sudjeluju u njihovom izlučivanju iz organizma, te (u ovom primjeru) samog enzima putem kojeg varfarin ostvaruje svoj FD učinak. Stoga na primjeru varfarina vidimo kompleksnost procjene povezanosti primjene pojedinog lijeka i uzroka nastanka nuspojava pri njegovoj kliničkoj primjeni, a koja se provede nakon svake prijave sumnje na nuspojave.

Trend opažen nakon obrade podataka o prijavama sumnji na nuspojave u 2013.g. u RH, prikazan na početku rada, govori u prilog prethodnim opažanjima o općenitom povećanju učestalosti interakcija s povećanjem broja istovremeno primjenjenih lijekova. U ovom radu naglasak je stavljen na NTI/CD lijekove te su stoga dodatno bile promatrane samo nuspojave tipa A i F – koje su rezultat promjene u jačini farmakološkog učinka NTI/CD lijeka. U prijavama nuspojava tipa A i F, prema dobivenim rezultatima za 2013.g., NTI/CD lijekovi sudjelovali su s 42% u ukupnom broju prijava, s 57% u prijavama ozbiljnih nuspojava, dok su bili prisutni u samo 36% prijava sumnji na ne-ozbiljne nuspojave. Međutim, ipak nije moguće zaključiti da su sve prijave s NTI/CD bile posljedica interakcije zbog promijenjene farmakokinetike. Potrebno je uzeti u obzir mogućnost prijava s nepotpunim podacima te nemogućnost zaključivanja o FD interakcijama, budući da nije provedena ocjena mogućnosti FD interakcija NTI/CD lijeka s drugim istodobno primijenjenim lijekovima. Stoga su potrebna daljnja istraživanja učestalosti NTI/CD lijekova u prijavama sumnji na nuspojave, s osvrtnom na farmakokinetičke interakcije.

5. ZAKLJUČAK

Zbog starenja populacije i polipragmazije interakcije lijekova su česte, a mogu dovesti i do teških ili ozbiljnih nuspojava koje ugrožavaju život bolesnika, te biti i uzrok hospitalizacija uz trošenje resursa zdravstvenog sustava. Stoga je važno predvidjeti i izbjeći moguće farmakokinetičke (i farmakodinamičke) interakcije lijekova, što je moguće dobrim poznavanjem mehanizama farmakokinetike (i FD) istodobno primjenjivanih lijekova i ispitivanjem FK interakcija putem zajedničkih mehanizama apsorpcije, distribucije, biotransformacije i/ili izlučivanja, prije registracije novog lijeka, a u slučaju potrebe i nakon registracije lijeka. Regulatorne agencije za lijekove propisima definiraju način provođenja ispitivanja FK interakcija novih lijekova radi povećanja sigurnosti tijekom kliničke primjene lijeka i smanjenja broja nuspojava i mogućih teških posljedica. Većina se farmakokinetičkih interakcija može predvidjeti i spriječiti, najčešće **prilagodbom doziranja**, što ovisno o potrebi znači smanjenje ili povećanje doze lijeka u kliničkoj primjeni. Kad je to poznato, FK interakcije se mogu spriječiti i **izbjegavanjem istodobne primjene** dva specifična lijeka koji mogu stupiti u značajnu interakciju, a zbog mogućih posljedica interakcija istodobna primjena nekih lijekova je i **kontraindicirana**. Regulatorna tijela zahtijevaju obavezno navođenje svih važnih podataka o mogućim interakcijama u Sažetku opisa svojstava lijeka koji je namijenjen liječnicima i u Uputi o lijeku namijenjenoj bolesnicima jer ove informacije povećavaju sigurnost primjene lijekova.

6. SAŽETAK

Farmakokinetičke interakcije očituju se neželjeno smanjenim ili pojačanim učinkom lijeka od njegovog očekivanog djelovanja, zbog promjene njegove koncentracije u krvi uslijed istodobne primjene s jednim ili više drugih lijekova. Posljedično tome, nuspojave nastale zbog farmakokinetičkih interakcija karakterizirane su pojačanim ili smanjenim farmakološkim učinkom lijeka. U procjeni mogućeg uzroka nuspojave pri kliničkoj primjeni nekog lijeka kod pacijenta uvijek je potrebno uzeti u obzir komedikaciju, komorbiditet, te individualnu genetsku različitost u aktivnosti enzima i transportera, koji sudjeluju u eliminaciji i izlučivanju „aktivnog“ oblika lijeka i njegovih metabolita iz organizma. Stoga je procjena uzroka nuspojave pri kliničkoj primjeni nekog lijeka vrlo kompleksna. Zbog starenja populacije i polipragmazije interakcije lijekova su česte, a mogu dovesti i do teških ili ozbiljnih nuspojava, te biti i uzrok hospitalizacija. Većina se farmakokinetičkih (FK) interakcija može predvidjeti i spriječiti, najčešće prilagodbom doziranja, odnosno smanjenjem ili povećanjem doze određenog lijeka u kliničkoj primjeni, zatim izbjegavanjem ili čak kontraindiciranošću istodobne primjene dva specifična lijeka koji mogu stupiti u značajnu interakciju, te mjerama opreza pri primjeni lijekova s uskom terapijskom širinom/“kritičnom dozom“. Cilj ovog preglednog rada je prikazati podatke o prijavama nuspojava na lijekove u 2013.g. u Republici Hrvatskoj, s osvrtom na lijekove s uskom terapijskom širinom, te prikazati pregled mehanizama nastanka FK interakcija lijekova i naglasiti predvidivost i mogućnost izbjegavanja pojedinih FK interakcija i nastanka posljedičnih nuspojava, što povećava sigurnost primjene lijeka.

Ključne riječi: farmakokinetičke interakcije, lijekovi, nuspojave, CYP enzimi, transportni proteini, izlučivanje, lijekovi s uskom terapijskom širinom, lijekovi kritične doze, politerapija

7. SUMMARY

Katarina Vučić

Year of Professional thesis: 2015.

Pharmacokinetic interactions behind the adverse drug reactions

Pharmacokinetic interactions are manifested by undesirably reduced, or increased action of the drug from the expected effects, occurring due to changes in its blood concentration when co-administered with one or more other drugs. Consequently, adverse reactions due to pharmacokinetic interactions are characterized by increased or reduced pharmacological effect of the drug. In assessing the probable cause of side effects in clinical use of a drug, the patient's comedication, comorbidity, and individual genetic diversity in the activities of enzymes and transporters involved in the elimination and excretion of "active" form of the drug and its metabolites from the body have to be taken into account. Therefore, the assessment of causes of adverse reactions in clinical use of a drug is very complex. Due to the population aging and polypharmacy, drug interactions are common and can lead to severe or serious adverse events, and be the cause of hospitalization. Most of the pharmacokinetic (PK) interactions can be predicted and prevented, usually by adjusting the dosage or by reducing or increasing the dose of a particular drug in clinical use, and avoiding or even contraindicating co-administration of two specific drugs that can enter into a significant interaction. Additionally, special precaution is needed when administering the narrow therapeutic/critical dose drugs. The aim of this paper is to present reported adverse effects in year 2013. in Croatia and to provide an overview of the mechanisms of PK drug interactions and emphasize the predictability and the possibility of avoiding certain PK interaction and consequent occurrence of side effects in order to increase the safety of clinical drug administration, highlighting the narrow therapeutic index drugs.

Key words: pharmacokinetic interactions, comedication, adverse drug reactions, CYP enzymes, transport proteins, secretion, narrow therapeutic index drugs, critical dose, polytherapy

8. Literatura:

1. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Annex I - Definitions (Rev 3). EMA/876333/2011 Rev 3*. 15 April 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143294.pdf [pristupljeno 01.12.2014.]
2. Zakon o lijekovima. Narodne Novine. 2013;76. http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html [pristupljeno 01.12.2014.]
3. Pravilnik o farmakovigilanciji. Narodne Novine. 2013;83. http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html [pristupljeno 01.12.2014.]
4. Božina N, Macolić Šarinić V. Farmakogenomika i farmakovigilancija. Medicinska naklada, Zagreb. 2013.
5. Uppsala Monitoring Centre. Introduction to the WHO Programme for International Drug Monitoring. <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98080&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7324> [pristupljeno 01.12.2014.]
6. Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. Medicinska naklada, Zagreb, 2014.
7. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. Naklada Ljevak. Zagreb, 2008.
8. Francetić I. Farmakoterapijski priručnik. Medicinska naklada, Zagreb, 2010.
9. Rendić S, Medić-Šarić M. Metabolizam lijekova i odabranih ksenobiotika. Medicinska naklada, Zagreb, 2013.
10. HALMED, Baza lijekova. Sažetak opisa svojstava lijeka: Altaxon 1 g prašak za otopinu za injekciju ili infuziju (ceftriakson), <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-10-01-317.pdf> [pristupljeno 01.12.2014.]
11. Cybermed. Sažetak opisa svojstava lijeka kao izvor informacija za liječnike. 2013. http://www.cybermed.hr/clanci/sazetak_opisa_svojstava_lijeka_kao_izvor_informacija_za_lijecnike [pristupljeno 01.12.2014.]
12. HALMED. Izvješće agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) o prijavama nuspojava lijekova u Republici Hrvatskoj za 2013. godinu. HALMED. Zagreb, 2014. http://www.halmed.hr/pdf/publikacije/Izvjesce_o_nuspojama_u_2013.pdf [pristupljeno 01.12.2014.]
13. Plavšić F, Stavljenić A, Vrhovac B. Osnove kliničke farmakokinetike. Školska knjiga, Zagreb, 1992.
14. Bulat M, Geber J, Lacković Z. Medicinska farmakologija. Medicinska naklada, Zagreb, 1999.
15. Bilušić M. Lijekovi uske terapijske širine. Liječničke novine, 2007;61:33-34.
16. US FDA; Code of Federal Register 21, Sec. 320.33 Criteria and evidence to assess actual or potential bioequivalence problems. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=320.33> [pristupljeno 01.12.2014.]
17. European Medicines Agency; Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use, Guideline on the Investigation of Bioequivalence, Doc. Ref. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr**, 20 January 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf [pristupljeno 01.12.2014.]
18. FDA. NTI Letter; Therapeutic Equivalence of Generic Drugs Response to National Association of Boards of Pharmacy. 1997. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/03/Sept03/092403/03p-0315-c000001-08-tab-07-vol1.pdf> [pristupljeno 01.12.2014.]
19. FDA, Center for Drug Evaluation and Research. Summary Minutes of the Advisory Committee for Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology. 2010. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AdvisoryCommitteeForPharmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/UCM210930.pdf> [pristupljeno 01.12.2014.]
20. AEMPS. Nota informativa medicamentos que no deben ser objeto de sustitución por otros medicamentos con el mismo principio activo sin la autorización expresa del médico prescriptor 24/4/2009: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2009/docs/NI-medNoSustituibles.pdf> [pristupljeno 01.12.2014.]
21. Health Canada. Guidance Document - Comparative Bioavailability Standards: Formulations Used for Systemic Effects. 2012. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/gd_standards_ld_normes-eng.pdf [pristupljeno 01.12.2014.]
22. Danish Health and Medicines Authority: Bioequivalence and labelling of medicines with regard to generic substitution <http://www.dkma.dk/en/topics/authorisation-and-supervision/licensing-of-medicines/marketing-authorisation/application-for-marketing-authorisation/bioequivalence-and-labelling-of-medicine--bstitution> [pristupljeno 01.12.2014.]
23. Federal Agency for Medicines and Healthcare Products (FAMHP) in Belgium. Règles opérationnelles pour la prescription en DCI dans la pratique médicale et pharmaceutique et dans le dossier médical électronique: http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/Note%20DCI-FR-2014-05-16_tcm291-97663.pdf [pristupljeno 01.12.2014.]
24. NIHS. Guideline for Bioequivalence Studies for Different Strengths of Oral Solid Dosage Forms. 2012. [http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide\(e\)/strength/GI-E_120229_ganryo.pdf](http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide(e)/strength/GI-E_120229_ganryo.pdf) [pristupljeno 01.12.2014.]
25. FDA. Guidance for Industry; Immediate Release Solid Oral Dosage Forms; Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation. Appendix A. 1995. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM070636.pdf> [pristupljeno 01.12.2014.]
26. U.S. Food and Drug Administration. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#4> [pristupljeno 01.12.2014.]
27. ANSM. Interactions médicamenteuses et cytochromes. [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1) [pristupljeno 01.12.2014.]

28. MEDSAFE. Guideline on the Regulation of Therapeutic Products in New Zealand; Part 6: Bioequivalence of medicines. Edition 1.0. 2014. <http://www.medsafe.govt.nz/regulatory/Guideline/GRTPNZ/bioequivalence-of-medicines.pdf> [pristupljeno 01.12.2014.]
29. MHRA. Formulation switching of antiepileptic drugs; A Report on the Recommendations of the Commission on Human Medicines from July 2013. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-ic/documents/websiteresources/con341226.pdf> [pristupljeno 01.12.2014.]
30. MHRA. Drug Safety Update Dec 2009, vol 3 issue 5: 2. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON087726> [pristupljeno 01.12.2014.]
31. Kunec Vajić E. Farmakokinetika. *Medicinska naklada*, Zagreb, 2004.
32. Katzung BG, et al. Temeljna i klinička farmakologija. *Medicinska naklada*, Zagreb, 2011.
33. Custodio JM, Wu CY, Benet LZ. Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60(6):717-33.
34. Hacker M, Messer WS, Bachmann KA. Pharmacology: Principles and Practice. *Elsevier/Academic Press*, Amsterdam. 2009.
35. Greiff JM, Rowbotham D. Pharmacokinetic drug interactions with gastrointestinal motility modifying agents. *Clin Pharmacokinet.* 1994;27(6):447-61.
36. HALMED. Baza lijekova; Sažetci opisa svojstava lijeka za: orlistat (*Xenical, alli*), aktivni ugljen (*Carbomed*), sulfasalazin (*Salazopyrin*), levotiroksin (*Euthyrox*), ceftriakson (*Altaxon*), flukloksacilin (*Flucloxacillin Aurobindo*), simvastatin (*Simvastatin Sandoz*), alopurinol (*Alopurinol PharmaS*), azatioprin (*Imuran*), lamotrigin (*Lamictal*), dopamin (*Dopamin Admeda*), adrenalin (*EpiPen*), dobutamin (*Dobutamin Admeda*), brivudin (*Brivuzost*), propiverin (*Detrunorm*), entakapon (*Comtan*), etorikoksib (*Arcoxia*), gemfibrozil (*Elmogan*), repaglinid (*Reglinid*), sirolimus (*Rapamune*), metoprolol (*Betaloc ZOK*), duloksetin (*Cymbalta*), eltrombopag (*Revolade*), dronedaron (*Multaq*), verapamil (*Isoptin*), pazopanib (*Votrient*), klaritromicin (*Makcin SR*), itrakonazol (*Itrakonazol PharmaS*), atorvastatin (*Atorvox*), rosuvastatin (*Crestor*), bilastin (*Nixar*), sulfametoksazol+trimetoprim (*Sinersul*), atazanavir (*Reyataz*), indinavir (*Crixivan*), tenofovir (*Viread*), varfarin (*Martefarin*). <http://www.halmed.hr/?ln=hr&w=lijekovi> [pristupljeno 01.12.2014.]
37. Hinderling PH. Red blood cells: a neglected compartment in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacol Rev.* 1997;49(3):279-95.
38. Burton ME et al. Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006.
39. Wikipedia. Clearance – medicine http://en.wikipedia.org/wiki/File:Physiology_of_Nephron.png [za Sliku 3., pristupljeno 01.12.2014.]
40. Murphy JE. Clinical Pharmacokinetics. *American Society of Health-System Pharmacists; 5th ed.* Bethesda, Md. 2011.
41. International Transporter Consortium. Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(3):215-36.
42. You G, Morris ME. Drug Transporters: Molecular Characterization and Role in Drug Disposition. *Wiley-Interscience*, Hoboken, N.J. 2007.
43. Lee Kyung J. Role of hepatic transport proteins in drug disposition and drug-induced liver injury. *Dissertation, University of North Carolina*, 2009. https://cdr.lib.unc.edu/indexablecontent?id=uuid:e2043ffa-14ea-4b36-b0e3-0ba6ca26c123&ds=DATA_FILE [pristupljeno 01.12.2014.]
44. Horikawa M, Kato Y, Tyson CA, Sugiyama Y. The potential for an interaction between MRP2 (ABCC2) and various therapeutic agents: probenecid as a candidate inhibitor of the biliary excretion of irinotecan metabolites. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2002;17(1):23-33.
45. UniProt (Universal Protein Resource). Online baza podataka; transporteri i enzimi: <http://www.uniprot.org/docs/humpvar> [pristupljeno 01.12.2014.]
46. Tarling EJ, de Aguiar Vallim TQ, Edwards PA. Role of ABC transporters in lipid transport and human disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2013;24(7):342-50.
47. LoGuidice A, Wallace BD, Bendel L, Redinbo MR, Boelsterli UA. Pharmacologic targeting of bacterial β -glucuronidase alleviates nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;341(2):447-54.
48. Klaassen CD, Aleksunes LM. Xenobiotic, Bile Acid, and Cholesterol Transporters: Function and Regulation. *Pharmacol Rev.* 2010;62(1):1-96.
49. Chang JH, Plise E, Cheong J, Ho Q, Lin M. Evaluating the in vitro inhibition of UGT1A1, OATP1B1, OATP1B3, MRP2, and BSEP in predicting drug-induced hyperbilirubinemia. *Mol Pharm.* 2013;10(8):3067-75.
50. Yang Z, Yu Y, Yao L, Li G, Wang L, Hu Y, Wei H, Wang L, Hammami R, Razavi R, Zhong Y, Liang X. DetoxiProt: an integrated database for detoxification proteins. *BMC Genomics.* 2011;12(3):S2.
51. Božina N. Farmakogenetika u kliničkoj praksi. *Liječnički vjesnik*, Zagreb. 2012.
52. Preissner SC, Hoffmann MF, Preissner R, Dunkel M, Gewiss A, Preissner S. Polymorphic cytochrome P450 enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy. *PLoS One.* 2013;8(12):1-12.
53. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013;138(1):103-41.
54. Piscitelli SC, Rodvold K. Drug Interactions in Infectious Diseases. *Humana Press, 2nd ed.* Totowa, N.J. 2005.
55. EMA. Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products. EMA/CHMP/37646/2009. 12 December 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/02/WC500121954.pdf [pristupljeno 01.12.2014.]
56. Westervelt P, Cho K, Bright DR, Kisor DF. Drug-gene interactions: inherent variability in drug maintenance dose requirements. *P T.* 2014;39(9):630-7.
57. Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther.* Mar 2011; 89(3): 464–467.

58. The Pharmacogenomics Knowledge Base. Clinical Pharmacogenetic Implementation Consortium (CPIC) Dosing Guidelines. <http://www.pharmgkb.org/view/dosing-guidelines.do?source=#> [pristupljeno 01.12.2014.]
59. European Medicines Agency. Guideline on the Investigation of Drug Interactions. CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 21 June 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf [pristupljeno 01.12.2014.]
60. FDA, Guidance for Industry, Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations, 2012. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM292362.pdf> [pristupljeno 01.12.2014.]
61. Marquez B, Van Bambeke F. ABC Multidrug Transporters: Target for Modulation of Drug Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions. *Curr Drug Targets*. 2011;12(5):600-20.
62. European Commission. Notice to Applicants. Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) Revision 2: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf [pristupljeno 01.12.2014.]
63. Jancova P, Anzenbacher P, Anzenbacherova E. Phase II drug metabolizing enzymes. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2010;154(2):103-16.
64. Hines LE, Murphy JE. Potentially Harmful Drug-Drug Interactions in the Elderly: A Review, *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9(6):364-77.
65. EMA. Pharmacokinetics and metabolic studies in the safety evaluation of new medicinal products in animals. 3BS11A. April 1994. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002886.pdf [pristupljeno 01.12.2014.]
66. EMA. Guideline on Strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products. EMEA/CHMP/SWP/28367/07. 19 July 2007. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002988.pdf [pristupljeno 01.12.2014.]
67. EMA. Pharmacokinetic studies in man. 3CC3A. October 1988. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003127.pdf [pristupljeno 01.12.2014.]
68. EMA. Guideline on Reporting the results of population pharmacokinetic analyses. CHMP/EWP/185990/06. 21 June 2007. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003067.pdf [pristupljeno 01.12.2014.]
69. Pang KS, Rodrigues AD, Peter RM. Enzyme- and Transporter-Based Drug-Drug Interactions: Progress and Future Challenges. *Springer*, New York. 2010.
70. European Medicines Agency. Draft guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. EMA/83874/2014. 20 February 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162133.pdf [pristupljeno 01.12.2014.]
71. EMA. Concept paper on the need for revision of the note for guidance on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired renal function. EMA/CHMP/203926/2012. 24 May 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128218.pdf [pristupljeno 01.12.2014.]
72. EMA. Discussion paper on the impact of renal immaturity when investigating medicinal products intended for paediatric use. CPMP/PEG/35132/03. 16 December 2004. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003807.pdf [pristupljeno 01.12.2014.]
73. EMA. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function. CPMP/EWP/2339/02. 17 February 2005. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003122.pdf [pristupljeno 01.12.2014.]
74. Mozayani A, Raymon L. Handbook of Drug Interactions: A Clinical and Forensic Guide. *Humana Press*; 2nd ed. New York. 2012.
75. Percha B, Altman RB. Informatics confronts drug-drug interactions. *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34(3):178-84.
76. Medscape. Drug Interaction Checker. <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker> [pristupljeno 01.12.2014.]
77. SuperCYP. Drug-Drug Interactions. http://bioinformatics.charite.de/supercyp/index.php?site=drug_interaction_checker [pristupljeno 01.12.2014.]
78. Epocrates. Drug Interactions. <http://www.epocrates.com/products/features> [pristupljeno 01.12.2014.]
79. University of Maryland Medical Center. Drug Interaction Tool. <http://umm.edu/health/medical/drug-interaction-tool> [pristupljeno 01.12.2014.]
80. University of California, San Francisco. Database of Antiretroviral Drug Interactions. <http://arv.ucsf.edu/insite?page=ar-00-02> [pristupljeno 01.12.2014.]
81. MedicinesComplete. Stockley's Interactions Checker. <https://www.medicinescomplete.com/mc/alerts/current/drug-interactions.htm> [pristupljeno 01.12.2014.]
82. Micromedex. Drug-Reax. <http://micromedex.com/pharmaceutical> [pristupljeno 01.12.2014.]
83. UpToDate. Drugs & Drug Interaction. <http://www.uptodate.com/home/drugs-drug-interaction> [pristupljeno 01.12.2014.]
84. The University of Washington, Drug Interaction Database Program. <http://www.druginteractioninfo.org/> [pristupljeno 01.12.2014.]
85. HALMED, Sažetak opisa svojstava lijeka za Martefarin 3 mg tablete (varfarin), <http://www.halmed.hr/upl/lijevovi/SPC/UP-1-530-09-14-01-130.pdf> [pristupljeno 01.12.2014.]

9. Prilog

Prilog 1. Sastavljeni popis NTI/CD lijekova s mrežnih stranica agencija za lijekove u svijetu za potrebe izrade rada

NTI/CD lijekovi (ATK oznaka):

- glimepirid (A10BB), gliklazid (A10BB), glibenklamid (A10BB), glikvidon (A10BB), repaglinid (A10BX), varfarin (B01AA), acenokumarol (B01AA), enoksaparin (B01AB), dalteparin (B01AB), nadroparin (B01AB), heparin (B01AB, C05BA), digoksin (C01AA), metildigoksin (C01AA), svi antiaritmici s ATK C01B: propafenon (C01BC), amiodaron (C01BD), dronedaron (C01BD), doksazosin (C02CA), urapidil (C02CA), sotalol (C07AA), metoprolol (C07AB), atorvastatin, simvastatin (C10AA), izotretinoin (D10BA), ergometrin (G02AB), metotreksat (L01BA, L04AX), paklitaksel (L01CD01), everolimus (L01XE), inhibitori tirozin kinaze: krizotinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, ruksolitinib, soratinib, sunitinib, vemurafenib (L01XE), takrolimus (D11AH, L04AD), levotiroksin (H03AA), mikofenolatmofetil, mikofenolatnatrij, mikofenolatna kiselina (L04AA), ciklosporin (L04AD), takrolimus (D11AH, L04AD), talidomid (L04AX), fentanil (N01AH, N02AB), metilfenobarbital (N03AA), fenobarbital (N03AA), fenitoin (N03AB), klonazepam (N03AE), rufinamid (N03AF), okskarbazepin (N03AF), valproatnatrij, valproična kiselina (N03AG), lamotrigin (N03AX), gabapentin (N03AX), levetiracetam (N03AX), lamotrigin (N03AX), pregabalin (N03AX), topiramat (N03AX), klorzapin (N05AH), litij (N05AN), midazolam (N05CD), zolpidem (N05CF), amitriptilin (N06AA), maprotilin (N06AA), aminofilin (R03DA), teofilin (R03DA)

- cisaprid (A03FA02), centralno djelujući anoreksici s A08AA, rosiglitazon (A10BG02), disopiramid (C01BA), flekainid (C01BC04), acitretin (D05BB02), sildenafil (G04BE03), tadalafil (G04BE08), vardenafil (G04BE09), acetohidroksamična kiselina (G04BX03), ifosfamid (L01AA06), sirolimus (L04AA10), alfentanil (N01AH02), vigabatrin (N03AG04), pergolid (N04BC02), kabergolin (N04BC06), sertindol (N05AE03), pimozid (N05AG02), triazolam (N05CD05), metadon (N07BC02)

Kratki životopis

European
curriculum vitae
format



Osobni podaci

Ime i prezime

Katarina Vučić, dr. med.

Godina i mjesto rođenja

1978., Vinkovci

Zaposlenje

Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Zagreb

Obrazovanje i
osposobljavanje

2010. -
Poslijediplomski doktorski studij
Medicinski fakultet Zagreb, Sveučilište u Zagrebu

2010. - 2015.
Poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmakologija s toksikologijom
Medicinski fakultet Zagreb, Sveučilište u Zagrebu

2014. Introduction to Study Design & Research Methods, Sveučilište Oxford,
Ujedinjeno Kraljevstvo; edukacija

2006. Certifikat engleskog jezika TOEFL (C2)

2005. Državni ispit

2004. - 2005. Liječnički pripravnički staž, KBC Zagreb

2003. Klinički bolnički centar Ljubljana, Slovenija; studentska razmjena

2002. "Maria sairaala" – Bolnica za gastroenterološku kirurgiju, urologiju i
kirurgiju dojki, Helsinki, Finska; studentska razmjena

1996. - 2003. Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Studij medicine u Osijeku

Publikacije

- Vučić K, Jeličić Kadić A, Puljak L. Survey of Cochrane protocols found methods for data extraction from figures not mentioned or unclear. *J Clin Epidemiol.* 2015 (u štampanju).

- Bilić E, Rajić Lj, Femenić R, Konja J, Vučić K, Novak M, Cvitković M, Galić S, Krmek N. Recombinant activated factor VII controls chemotherapy-related hemorrhage in patients with solid intra-abdominal tumors: a report of three pediatric cases, *Acta Clin Croat* 2009;48(2):161-6.

- Tomić V, Tomić J, Klaić Žigmondovac Đ, Vučić K. Rekreativsko vježbanje u postpartalnom razoblju – činjenice, preporuke i učinci. *Zbornik radova 19. Ljetne škole kineziologa Republike Hrvatske*, 2010;19:389-394.

- Pavlinić I, Puntarić D, Bošnjir J, Lasić D, Barušić L, Jergović M, Miškulin M, Puntarić I, Vučić K. Istraživanje okratoksina A u ječmu – doprinos mikotoksinskoj hipotezi nastanka endemijske nefropatije. *Med Jader* 2010;40(3-4):59-65.

SAŽETCI:

- Bilić E, Rajić Lj, Femenić R, Konja J, Vučić K, Novak M, Cvitković M, Galić S. Zaustavljanje krvarenja rekombinantnim čimbenikom VIIa kod djece oboljele od solidnih intraabdominalnih tumora. 4. Hrvatski kongres hematologa i transfuziologa s međunarodnim sudjelovanjem. Opatija, 2007.