

Potencijalne interakcije lijekova u bolesnika oboljelih od nealkoholne masne bolesti jetre

Bačić, Josipa Antonija

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:116071>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Josipa Antonija Bačić

**POTENCIJALNE INTERAKCIJE LIJEKOVA U BOLESNIKA OBOLJELIH OD
NEALKOHOLNE MASNE BOLESTI JETRE**

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Josipa Antonija Bačić

**POTENCIJALNE INTERAKCIJE LIJEKOVA U BOLESNIKA OBOLJELIH OD
NEALKOHOLNE MASNE BOLESTI JETRE**

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Marko Skelin, mag. pharm

Komentor rada: Dr. sc. Ivan Krečak, dr. med

Diplomski rad ocijenjen je dana 29.06.2023. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc Dinko Vitezić

2. Izv.prof.dr.sc Kristina Pilipović

3. Prof.dr.sc. Renata Jurišić Grubešić

Rad sadrži 37 stranica, 2 slike, 4 tablice i 37 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Posebno hvala mojemu komentoru dr. sc. Ivanu Krečku koji mi je puno pomogao oko ovog diplomskog rada!

Zatim hvala mojemu mentoru doc. dr. sc. Marku Skelinu koji me vodio kroz ovaj rad, a hvala i dr. Evi Čubrić koja mi je pomogla oko prikupljanja podataka!

Hvala mojim rođacima koji su mi bili najveća potpora sve ove godine!

Hvala i mojim prijateljicama i prijateljima koji su bili sa mnom na ovom putu!

Na kraju, naravno hvala mojim roditeljima i bratu koji su bili uz mene!

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Nealkoholna masna bolest jetre.....	1
1.2.Lijek-lijek interakcije.....	3
2.CILJEVI.....	5
2.1.Primarni cilj istraživanja:.....	5
2.2.Sekundarni ciljevi istraživanja:.....	5
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	6
3.1.Dizajn studije.....	6
3.2.Statističke metode.....	7
3.3.Etička načela.....	7
4. REZULTATI.....	8
5. RASPRAVA.....	25
6. ZAKLJUČCI.....	29
7. SAŽETAK.....	30
8. SUMMARY.....	31
9. LITERATURA.....	32
10. ŽIVOTOPIS.....	37

Popis skraćenica i akronima prema pojavljivanju u tekstu

NAFLD-nealkoholna masna bolest jetre (engl. nonalcoholic fatty liver disease)

ŠB- šećerna bolest

NASH- nealkoholni steatohepatitis

DNL- de novo lipogeneza

TG- triglicerid

VLDL- lipoprotein vrlo niske gustoće (engl. verylow-density lipoproteins)

PNPLA3- protein 3 koji sadrži domenu fosfolipaze u obliku patatina (engl. patatin like phospholipase domain containing 3)

TM6SF2- transmembranski 6 gen koji pripada super familiji 2 (engl. transmembrane 6 superfamily member 2)

PPARGC1A-peroksisomski proliferator-aktivirani receptor gama koaktivatora 1-alfa gena (engl. peroxisome proliferator- activated receptor gamma coactivator 1- alpha gen)

ALT- alanin aminotransferaza

GGT- gama-glutamilttransferaza

AST-aspartat aminotransferaza

DDI- lijek-lijek interakcija (engl. drug-to-drug interactions)

CYP450- citokrom P450 (engl. cytochromes P450)

MKB-10- 10. revizija međunarodne klasifikacije lijekova

LDL-lipoprotein niske gustoće (eng. low-density lipoprotein)

HDL-lipoprotein visoke gustoće (engl. high density lipoprotein).

ATK- anatomsko terapijska kemijska klasifikacija lijekova

BMI-indeks tjelesne mase (engl. body mass index)

SD-standardna devijacija

CRP- C reaktivni protein

IU/L-internacionalne jedinice po litri (engl. international units per liter)

GI- gastrointestinalan

CNS-centralni živčani sustav (engl. central nervous system)

HMG-coa -hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A

SGLT2- kotransporter natrija-glukoze 2 (engl. sodium-glucose co-transporter-2)

DPP-IV- dipeptidil peptidaza-IV

MetS- metabolički sindrom

BIS- bolnički informacijski sustav

1. UVOD

1.1. Nealkoholna masna bolest jetre

Nealkoholna masna bolest jetre (engl. nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) definirana je makrovezikularnom steatozom u $\geq 5\%$ hepatocita, bez sekundarnog uzroka poput alkoholnih, medikamentoznih i infektivnih čimbenika (1,2). Učestalost NAFLD u svijetu iznosi 25 %, a pojavnost raste s povećanjem broja oboljelih od šećerne bolesti (ŠB) tipa 2, metaboličkog sindroma i pretilosti. Smatra se da će NAFLD postati i glavni čimbenik jetrene ciroze u budućnosti (3). Točnije, postotak oboljelih u Sjevernoj Americi iznosi 24 %, Južnoj Americi 32%, Europskoj uniji 20-30 %, Aziji 15-40 %, Africi 13,48 %, a u Australiji pogađa trećinu stanovništva i 40 % odraslih ≥ 50 godina (4). Smatra se da učestalost NAFLD u Hrvatskoj iznosi 20-30 % (5). Štoviše, udio djece i adolescenata oboljelih od NAFLD iznosi 36,1 % i smatra se da će značajno doprinijeti jetrenim i vanjetrenim komorbiditetima u odrasloj dobi (6). NAFLD može napredovati do nealkoholnog steatohepatitisa (NASH) (5-10 %), jetrene ciroze (30 %) i hepatocelularnog karcinoma i smatra se da će postati najčešći uzrok transplantacije jetre u zapadnim zemljama (7,8).

Prema hipotezi „višestrukog udara“ višestruki čimbenici utječu na razvoj NAFLD. Najvažniji među njima su pretilost, disfunkcija adipocita, disbioza crijevnog mikrobioma, genetički i epigenetički čimbenici, *de novo* lipogeneza (DNL) i inzulinska rezistencija koji potiču razvoj NAFLD (8,9). Kod pretilih, masne kiseline se zbog pogrešne usmjerenosti odlažu u jetru, a ne u njihovu primarnu lokaciju, masno tkivo (10). U jetri se sinteza i izlučivanje triglicerida (TG) odvija putem sinteze lipida vrlo niske gustoće (engl. very low-density lipoproteins, VLDL). Stvaranje i izlučivanje VLDL posredovani su inzulinom. U NAFLD-u se izlučivanje VLDL-a usporava zbog inzulinske rezistencije i povećanog unosa slobodnih masnih kiselina što dovodi do steatoze jetre (11). Povećana DNL uzrokuje steatozu

jetre i NASH jer zasićene masne kiseline, poput palmitata, mogu uzrokovati upalu i apoptozu (12).

U bolesnika s NAFLD povećana je i koncentracija upalnih citokina i leptina koji aktiviraju Itove stanice što dovodi do nastanka jetrene fibroze (11). S druge strane, disbalans crijevnog mikrobioma dovodi do oštećenja proteina uskog spoja crijevnog epitela zbog čega dolazi do ulaska štetnih tvari poput toksina i bakterija u portalnu cirkulaciju, što također potiče razvoj kroničnog upalnog stanja. Konačno, nekoliko gena identificirani su kao predisponirajući za razvoj NAFLD, a među njima se ističu gen za fosfolipazu sličnu patatinu koja sadrži domenu 3 (PNPLA3), protein regulatora glukokinaze, apolipoprotein C-III, transmembranski 6 gen koji pripada superfamiliji 2 (TM6SF2), peroksisomski proliferator-aktivirani receptor gama koaktivatora 1-alfa gena (PPARGC1A) i protein prijenosa humanog mikrosomalnog triglicerida (9).

Bolesnici s NAFLD su većinom asimptomatski; uglavnom se dijagnosticiraju slučajno zbog povišenja jetrenih enzima ili nalazom steatoze na ultrazvuku. Zlatni standard za steatozu jetre je biopsija jetre koja se u rutinskoj praksi često ne izvodi zbog generalno indolentnog tijeka bolesti i mogućih komplikacija postupka. Pri postavljanju dijagnoze, svakako se moraju isključiti ostale jetrene bolesti (alkoholna bolest jetre, hemokromatoza, autoimuna bolest jetre, kronični virusni hepatitis, nedostatak 1-antitripsina, Wilsonova bolest i medikamentozni hepatitis) (13). Vrijednosti aminotransferaza su uredne u dijela bolesnika, dok su kod većine ipak povišene. Vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) su uglavnom povišene 1,5-5 puta, a često se nalazi i povišenje gama glutamiltransferaza (GGT). Bitno je naglasiti da normalne vrijednosti ALT-a ne isključuju NAFLD.

Liječenje se provodi kod bolesnika kojima je biopsijom dokazan NASH sa značajnom fibrozom ili prisutnim rizičnim čimbenicima za nastanak fibroze. Neovisno o liječenju

NAFLD, osnovu liječenja čini liječenje rizičnih faktora koji potiču njen nastanak (pretilost, hiperlipidemija, inzulinska rezistencija i ŠB). Najbolji terapijski rezultati postižu se promjenom životnih navika i terapijom tiazolidindionom i liraglutidom. Promjena životnih navika je temelj liječenja NAFLD, sastoji se od dijetalne ishrane i povećane tjelesne aktivnosti. Liječenje tiazolidindionima, točnije pioglitazonom u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2, povezana je s poboljšanjem inzulinske rezistencije, sniženjem razine jetrenih enzima i steatoze. U ostalih bolesnika je vidljiv učinak na poboljšanje NASH i fibroze. Liječenje liraglutidom, uzrokuje smanjenje jetrene steatoze i fibroze. Primjena vitamina E kao antioksidansa kod pacijenata bez šećerne bolesti dovodi do smanjenja razine jetrenih enzima. U bolesnika s NAFLD i pretilosti koji ne postižu ciljeve liječenja preporučuje se kirurška metoda. Barijatrijska kirurgija je namijenjena liječenju bolesnika s pretilošću i NAFLD-om jer smanjuje rizik od kardiovaskularnih i tumorskih bolesti. U slučaju ciroze i hepatocelularnog karcinoma provodi se transplantacija jetre (5).

1.2. Lijek-lijek interakcije

Lijek-lijek interakcije (engl. drug-to-drug interactions, DDI) nastaju kada učinak jednog lijeka promijeni učinak drugog lijeka (14). Pojavljuju se na farmakodinamičkoj i farmakokinetičkoj razini (15). Farmakodinamičke interakcije nastaju kada dva lijeka koja se uzimaju istodobno imaju sinergijske, aditivne i antagonističke učinke, dok farmakokinetičke interakcije nastaju kada lijek utječe na apsorpciju, raspodjelu, metabolizam i eliminaciju drugog lijeka. Primjeri kliničkih stanja neželjenih nuspojava DDI su povećan rizik od krvarenja, hiperkalijemija, povećani antikolinergički učinci, serotoninski sindrom i prolongacija QT-intervalu (15).

Promjene u metabolizmu lijeka uglavnom nastaju zbog učinaka na enzime citokroma P450 (CYP450) (16). Interakcije lijekova češće su u bolesnika s polipragmazijom i povezane su sa povećanim zdravstvenim troškovima i nuspojavama lijekova (17). Štoviše, pokazano

jest kako štetne DDI mogu biti uzrokom i povećane smrtnosti (15). Nadalje, smatra se da DDI uzrokuju otprilike 2,8 % hospitalizacija u Sjedinjenim Američkim Državama, uzrokujući velike troškove za zdravstveni sustav. Mjere za smanjenje rizika od DDI uključuju smanjenje broja propisanih lijekova, redovitu kontrolu terapije, praćenje toksičnosti, prilagođavanje doze i vremena primjene lijekova (16). Vrlo važno je poznavati DDI što pomaže da ih se izbjegne. Primjerice, u jednoj studiji u kojoj je osoblje Jedinice intenzivnog liječenja bilo educirano o DDI, smanjen je broj neželjenih događaja s 44 % na 25 % (18).

2. CILJEVI

2.1. Primarni cilj istraživanja:

Utvrđiti prevalenciju DDI u bolesnika s NAFLD ovisno o stupnju kliničke značajnosti prema Lexicomp klasifikaciji.

2.2. Sekundarni ciljevi istraživanja:

Istražiti povezanost DDI u bolesnika s NAFLD u odnosu na:

1. Kliničke karakteristike bolesnika
2. Broj posjeta hitnoj službi i neplanirane hospitalizacije,
3. Krvarenje iz gastrointestinalnog sustava,
4. Transformaciju u jetrenu cirozu,
5. Pojavu hepatocelularnog karcinoma i drugih zloćudnih tumora,
6. Preživljenje.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Dizajn studije

Istraživanje je dizajnirano kao retrospektivno unicentrično i provedeno je u Službi interne medicine Opće bolnice Šibensko-kninske županije. Koristeći šifre (K70-K77, R16, R18, R74) prema desetoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) elektronski su identificirani bolesnici kojima je dijagnoza NAFLD postavljena u razdoblju između 2007. i listopada 2022. Svim identificiranim bolesnicima je dijagnoza NAFLD manualno revidirana prema kriterijima koji uključuju nalaz steatoze jetre na ultrazvuku s ili bez povišenih vrijednosti aminotransferaza (povišenje ALT i GGT), uz isključenje ostalih jetrenih bolesti (alkoholna bolest jetre, hemokromatoza, autoimuna bolest jetre, kronični virusni hepatitis, nedostatak alfa 1-antitripsina, Wilsonova bolest i medikamentozni hepatitis) (5). Ni jednom bolesniku u dijagnostičkom postupku nije napravljena biopsija jetre.

Demografski, klinički i laboratorijski podaci prikupljeni su prilikom postavljanja dijagnoze NAFLD. Kardiovaskularni čimbenici od interesa bili su arterijska hipertenzija (arterijski tlak viši od 140/90 mmHg i/ili korištenje antihipertenzivnih lijekova), hiperlipidemija (ukupni kolesterol viši od 5 mmol/L ili LDL viši od 3 mmol/L), ŠB (dijagnosticirana od strane endokrinologa u medicinskoj dokumentaciji), kronična bubrežna bolest (procijenjena glomerularna filtracija <60 mL/min/1,73 m² u trajanju ≥ 3 mjeseca) i pušenje (aktivno i bivše *vs.* nepušači). Kronično srčano zatajenje definirano je kao ejekcijaska frakcija lijeve klijetke <50 % i/ili uporaba diuretika za održavanje euvolemije.

Ukupan broj preskripcija determiniran je za cijeli period praćenja bolesnika. Anatomska terapijska kemijska klasifikacija lijekova (ATK) korištena je za stratifikaciju lijekova u 14 kategorija prema njihovim terapijskim i kemijskim karakteristikama (19). Polipragmazija je definirana kao korištenje 5 i više različitih lijekova, a hiperpolipragmazija kao korištenje ≥ 10 različitih lijekova. Lista potencijalno neprikladnih lijekova Europske unije

(EU-7 PIM) korištena je za definiciju PIM (20), dok su interakcije lijekova definirane pomoću elektronskog softvera *Lexicomp online* (21). Navedeni softver definira interakcije lijekova kao interakcije A (bez interakcije), B (akcija nije potrebna), C (praćenje terapije lijekovima), D (razmotriti modifikaciju terapije lijekovima) i X (izbjegavati kombinacije lijekova). Za svrhu ove studije, analizirana je samo prisutnost interakcija lijekova s potencijalnom štetnosti, tj. interakcije C, D i X.

Iz istraživanja su isključeni bolesnici mlađi od 18 godina, oni s nepotpunom dokumentacijom, bolesnici s jetrenim oštećenjem druge etiologije, kao i bolesnici izgubljeni iz praćenja.

3.2. Statističke metode

Statističke analize provedene su koristeći licencirani komercijalni statistički program MedCalc Statistical Software® (verzija 20.211., Ostend, Belgija). Normalnost distribucije numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Kategorijske varijable prikazane su kao broj i postotak. Kategorijske varijable uspoređene su pomoću χ^2 testa, a numeričke pomoću Mann-Whitney U ili studentovog t-testa, ovisno o distribuciji podataka. Praćenje se računalo kao vrijeme od dijagnoze do posljednje kontrole ili smrti. P-vrijednosti manje od 0,05 smatrane su značajnima u svim statističkim analizama.

3.3. Etička načela

Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom i odobreno od strane Etičkog povjerenstva Opće bolnice Šibensko-kninske županije. S obzirom na to da se radi o retrospektivnom dizajnu studije, informirani pristanak nije smatran nužnim.

4. REZULTATI

U istraživanje je uključeno 86 bolesnika s NALFD, 46 (53,5%) muškaraca i 40 (46,5%), s prosječnom dobi od 57,6 godina (standardna devijacija-SD $\pm 16,7$ godina). Komorbiditeti su bili česti, ŠB imalo je 69 (80,2%), hiperlipidemiju 66 (76,7%), arterijsku hipertenziju 50 (58,1%), srčano zatajenje 23 (26,7%), a pridruženu zloćudnu bolest 17 (19,8%) bolesnika. U Tablici 1. detaljno su prikazane kliničke i laboratorijske karakteristike uključenih bolesnika.

Ukupan broj prepisanih lijekova bio je 567, medijan propisanih lijekova bio je 5 (raspon 0-20), polipragmazija je nađena u 48 (55,8 %), a hiperpolipragmazija u 18 (20,9 %) bolesnika. U odnosu na sve propisane lijekove, deset najčešće korištenih lijekova bili su metformin (11,4 %), atorvastatin (4 %), bisoprolol (3,8 %), empagliflozin (3,5 %), amlodipin (3,1 %), gliklazid (2,9 %), pioglitazon (2,9 %), rosuvastatin (2,9 %), pantoprazol (2,6 %), furosemid (2,1 %) i perindopril (2,1 %). U Tablici 2. sumarno su prikazani svi propisani lijekovi. Kada smo lijekove klasificirali prema ATK, najčešće korišteni lijekovi bili su oni s djelovanjem na srce i krvožilje (n=227, 40 %) te probavni sustav i metabolizam (n=220, 38,8 %). U Tablici 3. prikazan je ukupan broj preskripcija klasificiran prema ATK klasifikaciji.

Tablica 1. Kliničke i laboratorijske karakteristike bolesnika s nealkoholnom masnom bolesti jetre.

Varijabla	Ukupno (n=86)	Prisutne DDI (n=60, 69,8%)	Bez DDI (n=26, 30,2%)	P
Dob, godine, ±SD	57,6 (±16,7)	63,5 (±16,7)	48,3 (±13,9)	0,001
Ženski spol	40 (46,5 %)	30 (50 %)	10 (38,5 %)	0,327
BMI, kg/m ² , raspon	28,5 (20,3-44,3)	28 (20,3-44,3)	32,5 (26,5-41)	0,006
Arterijska hipertenzija	50 (58,1 %)	40 (66,7 %)	10 (38,5 %)	0,015
Hiperlipidemija	66 (76,7 %)	47 (78,3 %)	19 (73,1 %)	0,598
Pušenje	15 (17,4 %)	13 (21,7 %)	2 (7,7 %)	0,118
Šećerna bolest	69 (80,2 %)	56 (93,3 %)	13 (50 %)	<0,001
Srčano zatajenje	23 (26,7 %)	20 (33,3 %)	3 (11,5 %)	0,037
Zloćudna bolest	17 (19,8 %)	13 (21,7 %)	4 (15,4%)	0,504
Leukociti, x10 ⁹ /L, raspon	7,3 (3,2-20,9)	7,15 (3,2-20,9)	7,45 (3,7-19,9)	0,416
Hemoglobin, g/L, raspon	149 (91-188)	148 (91-166)	150 (112-188)	0,302
Trombociti, x10 ⁹ /L, raspon	228 (112-469)	228 (112-374)	219 (121-469)	0,604
CRP, mg/L, raspon	3,25 (0,2-267,72)	3,7 (0,2-267,72)	2 (0,7-33,8)	0,412
Albumini, g/L, raspon, ±SD	27,4 (±15,1)	31,9 (±24)	22,9 (±1)	0,653
AST, IU/L, raspon	32 (11-87)	33,5 (14-86)	29 (11-87)	0,274
ALT, IU/L, raspon	49 (6-191)	51 (6-129)	49 (16-191)	0,935
GGT, IU/L, raspon	53,5 (10-416)	55 (10-416)	40 (15-220)	0,732
Bilirubin, μmol/L, raspon	11,9 (4,4-31,4)	12,2 (4,4-31,2)	11,9 (5,9-31,4)	0,664
Kolesterol, mmol/L, ±SD	5,05 (±1,56)	4,7 (1,9-9,1)	5 (2,9-7)	0,795
LDL, mmol/L, raspon	2,47 (0,7-5,67)	2,43 (0,69-5,67)	2,88 (0,85-4,46)	0,980
HDL, mmol/L, raspon	1,28 (0,7-3)	1,31 (0,7-3)	1,21 (0,7-2,8)	0,586
Trigliceridi, mmol/L, raspon	1,4 (0,5-5,2)	1,5 (0,6-4,9)	1,2 (0,5-5,2)	0,451

DDI=lijek-lijek interakcije (engl. drug-to-drug interactions), BMI=indeks tjelesne mase (engl. body mass index), SD=standardna devijacija, CRP=C reaktivni protein, AST=aspartat aminotransferaza, ALT=alanin aminotransferaza, GGT=gama-glutamil transferaza, IU/L=internacionalne jedinice po litri (engl. international units per liter), LDL=lipoprotein niske gustoće (engl. low-density lipoprotein), VLDL=lipoprotein vrlo niske gustoće (engl. very low density lipoprotein), HDL=lipoprotein visoke gustoće (engl. high density lipoprotein).

Tablica 2. Ukupan broj preskripcija u bolesnika s nealkoholnom masnom bolesti jetre.

Lijek	n=567
Metformin	65
Atorvastatin	23
Bisoprolol	22
Empagliflozin	20
Amlodipin	18
Gliklazid	17
Pioglitazon	17
Rosuvastatin kalcij	17
Pantoprazol	15
Furosemid	12
Perindopril	12
Valsartan	12
Acetilsalicilna kiselina	11
Hidroklorotiazid	11
Ramipril	11
Indapamid	10
Ezetimib	9
Febuxostat	9
Sitagliptin	9
Nebivolol	8
Semaglutid	8
Alopurinol	7
Dapagliflozin	7
Dulaglutid	7
Levotiroksinnatrij	7
Inzulin degludek	6
Inzulin glargin	6
Lizinopril	6
Moksonidin	6
Alprazolam	5
Eplerenon	5
Fenofibrat	5
Lerkanidipin	5
Losartan	5
Simvastatin	5
Diazepam	4
Inzulin aspart	4
Kalijevcitrat	4
Kolekalciferol	4
Urapidil	4
Vildagliptin	4
Alogliptin	3
Flutikazon	3
Karvedilol	3

Repaglinid	3
Rivaroksaban	3
Spironolakton	3
Tamsulozinklorid	3
Varfarin	3
Amiodaron	2
Budezonid	2
Esomeprazol magnezij trihidrat	2
Fluvastatin	2
Formoterol	2
Inzulin lispro	2
Kalijevklorid	2
Klozapin	2
Liraglutid	2
Litij	2
Mesalazin	2
Montelukastnatrij	2
Tiaminijev klorid, piridoksin klorid, cijanokobalamin	2
Pregabalin	2
Propafenon	2
Rabeprazol	2
Ranitidin	2
Salmeterol	2
Venlafaksin	2
Apixaban	1
Aripiprazol	1
Azitromicin	1
Betahistindiklorid	1
Bromazepam	1
Cefaloridin	1
Cefiksim	1
Citalopram	1
Diosmin	1
Elotuzumab	1
Epoetin beta	1
Etorikoksib	1
Folna kiselina	1
Hesperidin	1
Inzulin detemir	1
Inzulin glulizin	1
Inzulin regular	1
Izosorbid mononitrat	1
Kalcijev karbonat	1
Kalcijev polistirensulfonat	1
Kapecitabin	1
Ketoprofen	1
Klopidogrel	1

Klorotiazid	1
Kortizon	1
Levotiroksin	1
Megestrol	1
Metotreksat	1
Mirtazapin	1
Natrijev ibandronat hidrat	1
Okskarbazepin	1
Omega 3 masne kiseline	1
Otilonijev bromid	1
Paracetamol	1
Parakalcitol	1
Pembrolizumab	1
Piperacilin	1
Prednizon	1
Risperidon	1
Sacubitril	1
Salbutamol	1
Sertralin	1
Sevelamer karbonat	1
Tazobaktam	1
Teofilin	1
Teriparatid	1
Tiamazol	1
Tianeptin	1
Ticagrelor	1
Tiotropij	1
Torasemid	1
Tramadol	1
Trimetazidindiklorid	1
Ursodeoksikolna kiselina	1
Valproatna kiselina	1
Vankomicinklorid	1
Verapamil	1
Vilanterol trifenatat	1
Zonisamid	1
Željezo saharoza	1
Željezov fumarat	1
Kalcijev acetat	1
Ekstrakt ploda sabal palme	1

Tablica 3. Ukupan broj preskripcija prema ATK klasifikaciji.

KOD	n=567
A (Probavni sustav i metabolizam)	220 (38,8 %)
B (Krv i krvotvorni organi)	26 (4,5 %)
C (Srce i krvožilje)	227 (40 %)
G (Mokraćni sustav i spolni hormoni)	4 (0,7 %)
H (Sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem)	11 (1,9 %)
J (Sustavne infekcije (izuzev infekcija uzrokovanih parazitima))	6 (1 %)
L (Zloćudne bolesti i imunomodulatori)	5 (0,8 %)
M (Koštano-mišićni sustav)	19 (3,3 %)
N (Živčani sustav)	30 (5,3 %)
R (Sustav dišnih organa)	15 (2,6 %)
S (Osjetila)	1 (0,1 %)
V (Razno)	3 (0,5 %)

U 60 (69,8 %) bolesnika pronađena je barem jedna potencijalna DDI, 60 (69,8 %) bolesnika imalo je barem jednu potencijalnu C interakciju, 28 (32,6 %) barem jednu potencijalnu D interakciju, a jedan (1,2 %) potencijalnu X interakciju. Medijan broja potencijalnih C interakcija bio je 4 (raspon 1-37), a potencijalnih D interakcija 2 (raspon 1-6). Četrdeset i šest bolesnika (53,4 %) imalo je ≥ 2 potencijalne C interakcije, a 15 (17,4 %) ≥ 2 potencijalne D interakcije. Obje (C i D) potencijalne interakcije su istovremeno pronađene u 28 (32,5 %) bolesnika, a prisutnost potencijalnih C interakcija korelirala je s prisutnošću potencijalnih D interakcija ($p < 0,001$). Bolesnik s potencijalnom X interakcijom dodatno je imao po jednu C i D potencijalnu interakciju. U Tablici 4. detaljno su prikazane sve identificirane potencijalne interakcije lijekova u bolesnika s NAFLD kao i potencijalna farmakodinamska ili farmakokinetička podloga za iste, a najčešće identificirane potencijalne C i D interakcije lijekova su bile one vezane za liječenje ŠB s potencijalnim sinergističkom hipoglikemijskim učinkom.

Tablica 4. Lista potencijalnih lijek-lijek interakcija u bolesnika s nealkoholnom masnom bolesti jetre.

X kategorija (Izbjegavajte kombinaciju)	Interakcija	Ukupan broj=1
rivaroksaban - karbamazepin	Induktori CYP3A4 i P-glikoproteina mogu smanjiti koncentraciju rivaroxabana u serumu.	1 (100 %)
D kategorija (Razmislite o modifikaciji terapije)	Interakcija	Ukupan broj=57
Inhibitori kotransportera natrija- glukoze 2 (SGLT2)- sulfonilureja	Inhibitori kotransportera natrij-glukoze 2 (SGLT2) mogu pojačati hipoglikemijski učinak sulfonilureja.	7 (12,28 %)
Inzulin - inhibitori dipeptidil peptidaze-IV	Inhibitori dipeptidil peptidaze- IV mogu pojačati hipoglikemijski učinak inzulina	4 (7,02 %)
Inzulin - inhibitori kotransportera natrija- glukoze 2 (SGLT2)	Inhibitori kotransportera natrij-glukoze 2 (SGLT2) mogu pojačati hipoglikemijski učinak inzulina.	4 (7,02 %)
Inhibitori enzima koji pretvaraju angiotenzin - blokatori receptora angiotenzina II	Blokatori receptora angiotenzin II mogu pojačati štetan / toksični učinak inhibitora enzima koji pretvaraju angiotenzin. Blokatori receptora	3 (5,26 %)

	angiotenzina II mogu povećati koncentraciju inhibitora enzima koji pretvaraju angiotenzin u serumu.	
Sulfonilureja- agonisti peptida-1 sličnog glukagonu	Agonisti peptida-1 sličnog glukagonu mogu pojačati hipoglikemijski učinak sulfonilureje.	3 (5,26 %)
Sulfonilureja- dipeptidil peptidaza-IV inhibitori	Inhibitori dipeptidil peptidaze- IV mogu pojačati hipoglikemijski učinak sulfonilureje.	3 (5,26 %)
Inzulini - agonisti peptida-1 sličnog glukagonu	Agonisti peptida-1 sličnog glukagonu mogu pojačati hipoglikemijski učinak inzulina.	2 (3,51 %)
Beta-blokatori-alfa 2-agonisti	Alfa 2-agonisti mogu poboljšati učinak blokiranja AV-a beta-blokatorima. Disfunkcija sinusnog čvora se također može poboljšati. Beta-blokatori mogu pojačati povratni hipertenzivni učinak alfa 2-agonista. Taj se učinak može pojaviti kada se alfa 2-agonist naglo povuče.	2 (3,51 %)
inzulin glargin-pioglitazon	Pioglitazon može pojačati štetan/toksični učinak inzulina. Konkretno, rizik od hipoglikemije, zadržavanja tekućine i zatajenja srca može se povećati ovom kombinacijom.	1 (1,75 %)
varfarin i acetilsalicilna kiselina	Salicilati mogu pojačati antikoagulantni učinak antagonista vitamina K.	1 (1,75 %)
varfarin - alopurinol	Alopurinol može pojačati antikoagulantni učinak antagonista vitamina K	1 (1,75 %)
varfarin -amiodaron	Amiodaron može	

	pojačati antikoagulantni učinak antagonista vitamina K. Amiodaron može povećati koncentraciju antagonista vitamina K u serumu.	1 (1,75 %)
kalijev klorid-eplerenon	Eplerenon može pojačati hiperkalemični učinak kalijevih soli.	1 (1,75 %)
klozapin-risperidon	Antikolinergički agensi mogu pojačati konstipacijski učinak klozapina.	1 (1,75 %)
litij-ramipril	Inhibitori enzima koji pretvaraju angiotenzin mogu povećati koncentraciju litija u serumu.	1 (1,75 %)
Inzulin glargin -liraglutid	Liraglutid može pojačati hipoglikemijski učinak inzulina.	1 (1,75 %)
lizinopril i hidroklorotiazid-urapidil	Urapidil može komunicirati putem nepoznatog mehanizma s inhibitorima enzima koji pretvaraju angiotenzin.	1 (1,75 %)
metotreksat-acetilsalicilna kiselina	Salicilati mogu povećati koncentraciju metotreksata u serumu. Doze salicilata koje se koriste za profilaksu kardiovaskularnih događaja vjerojatno neće biti zabrinjavajuće.	1 (1,75 %)
moxonidin - mirtazapin	Mirtazapin može smanjiti antihipertenzivni učinak alfa 2-agonista.	1 (1,75 %)
perindopril, indapamid i amlodipin-urapidil	Urapidil može komunicirati putem nepoznatog mehanizma s inhibitorima enzima koji pretvaraju angiotenzin.	1 (1,75 %)
gliklazid-pioglitazon	Tiazolidinedioni mogu pojačati hipoglikemijski učinak sulfonilureje.	1 (1,75 %)
repaglinid-semaglutid	Agonisti peptida-1 sličnog glukagonu mogu pojačati	1 (1,75 %)

rosuvastatin-feboksostat	hipoglikemijski učinak meglitinida. Febuksostat može povećati koncentraciju rosuvastatina u serumu.	1 (1,75 %)
tikagrelor-acetilsalicilna kiselina	Aspirin može pojačati antitrombocitni učinak tikagrelora. Aspirin može umanjiti terapijski učinak tikagrelora.	1 (1,75 %)
tramadol-moksonidin	CNS depresivi mogu pojačati depresivni učinak CNS opioidnih agonista.	1 (1,75 %)
verapamil-atorvastatin	Atorvastatin može povećati koncentraciju verapamila u serumu. Verapamil može povećati koncentraciju atorvastatina u serumu.	1 (1,75 %)
ibandronat-kalcij acetat	Proizvodi koji sadrže polivalentni kation mogu smanjiti koncentraciju derivata bisfosfonata u serumu.	1 (1,75 %)
C kategorija (Pratite terapiju)	Interakcija	Ukupan broj=408
Antidijabetici - sredstva povezana s hiperglikemijom gliklazid-furosemid gliklazid-indapamid sitagliptin i metformin-furosemid pioglitazon-indapamid inzulin glargin-indapamid metformin-furosemid metformin-indapamid vildagliptin i metformin-indapamid	Sredstva povezana s hiperglikemijom mogu umanjiti terapijski učinak antidijabetičkih sredstava.	79 (19,36 %)
Antidijabetici-beta blokatori empagliflozin-bisoprolol dapagliflozin-nebivolol dapagliflozin-bisoprolol	Beta-blokatori (beta 1 selektivni) mogu pojačati hipoglikemijski učinak antidijabetičkih sredstava.	62 (15,2 %)

<p style="text-align: center;">..</p> <p>Sredstva povezana s hipoglikemijom - antidijabetički agensi gliklazid-metformin glikvidon-metformin gliklazid-inzulin aspart gliklazid-inzulin degludek...</p>	<p>Antidijabetički agensi mogu pojačati hipoglikemijski učinak sredstava povezanih s hipoglikemijom.</p>	<p>46 (10,3 %)</p>
<p>Metformin-inhibitori enzima koji pretvaraju angiotenzin metformin-lizinopril metformin-perindopril metformin-ramipril empagliflozin i metformin-perindopril..</p>	<p>Inhibitori enzima koji pretvaraju angiotenzin mogu pojačati štetni / toksični učinak metformina. To uključuje i rizik za hipoglikemiju i za mliječnu acidozu</p>	<p>24 (5,88 %)</p>
<p>Sredstva s učincima snižavanja glukoze u krvi -salicilati dulaglutid-acetilsalicilna kiselina sitagliptin-acetilsalicilna kiselina liraglutid-acetilsalicilna kiselina...</p>	<p>Salicilati mogu pojačati hipoglikemijski učinak sredstava s učincima snižavanja glukoze u krvi</p>	<p>24 (5,88 %)</p>
<p>Antihipertenzivna sredstva - diuretici petlje eplerenon-furosemid eplerenon-torasemid lerkanidipin- furosemid amlodipin- furosemid moksonidin- furosemid moksonidin-torasemid ...</p>	<p>Diuretici petlje mogu pojačati hipotenzivni učinak antihipertenzivnih sredstava</p>	<p>19 (4,66 %)</p>
<p>Sredstva povezana s hipotenzijom - sredstva za snižavanje krvnog tlaka tamsulozin-amlodipin tamsulozin-bisoprolol tamsulozin-furosemid tamsulozin-moxonidin amiodaron -eplerenon..</p>	<p>Sredstva za snižavanje krvnog tlaka mogu pojačati hipotenzivni učinak sredstava povezanih s hipotenzijom</p>	<p>11 (2,7 %)</p>

<p>Urapidil – antihipertenzivi urapidil-furosemid urapidil-torasemid urapidil-indapamid urapidil- karvedilol</p>	<p>Antihipertenzivna sredstva mogu pojačati hipotenzivni učinak urapidila.</p>	<p>10 (2,5 %)</p>
<p>Diuretici - opioidni agonisti furosemid-tramadol</p> <p>lizinopril i hidroklorotiazid-tramadol</p> <p>furosemid-paracetamol i tramadol...</p>	<p>Opioidni agonisti mogu pojačati štetan/toksični učinak diuretika. Opioidni agonisti mogu umanjiti terapijski učinak diuretika.</p>	<p>7 (1,72 %)</p>
<p>Inhibitori reduktaze HMG-coa (statini) - fenofibrat rosuvastatin-fenofibrat atorvastatin-fenofibrat simvastatin-fenofibrat</p>	<p>Fenofibrat može pojačati štetan/toksični učinak inhibitora reduktaze HMG- coa (statini).</p>	<p>6 (1,47 %)</p>
<p>Alopurinol - diuretici petlje alopurinol-furosemid alopurinol-torasemid</p>	<p>Diuretici petlje mogu pojačati štetan/toksični učinak alopurinola. Diuretici petlje mogu povećati koncentraciju alopurinola u serumu. Naime, diuretici petlje mogu povećati koncentraciju oksipurinola, aktivnog metabolita alopurinola.</p>	<p>5 (1,23 %)</p>
<p>Diuretici petlje - salicilati acetilsalicilna kiselina - furosemid acetilsalicilna kiselina -torasemid</p>	<p>Salicilati mogu umanjiti terapijski učinak diuretika petlje. Diuretici petlje mogu povećati koncentraciju salicilata u serumu.</p>	<p>5 (1,23 %)</p>
<p>Inhibitori enzima koji pretvaraju angiotenzin - salicilati ramipril-acetilsalicilna kiselina perindopril- acetilsalicilna kiselina lizinopril i hidroklorotiazid-</p>	<p>Salicilati mogu pojačati nefrotoksični učinak inhibitora enzima koji pretvaraju angiotenzin. Salicilati mogu umanjiti terapijski učinak inhibitora enzima koji pretvaraju angiotenzin</p>	<p>5 (1,23 %)</p>

acetilsalicilna kiselina		
Inhibitori enzima koji pretvaraju angiotenzin - tiazid i diuretici slični tiazidima	Tiazid i tiazid slični diuretici mogu pojačati hipotenzivni učinak inhibitora enzima koji pretvaraju angiotenzin.	
perindopril - indapamid ramipril-perindopril i indapamid	Tiazid i tiazid slični diuretici mogu pojačati nefrotoksični učinak inhibitora enzima koji pretvaraju angiotenzin.	5 (1,23 %)
lizinopril i hidroklorotiazid-klorotiazid		
CNS depresivi - CNS depresivi		
alprazolam-bromazepam	CNS depresivi mogu pojačati štetan/toksični učinak drugih depresiva CNS-a.	5 (1,23 %)
alprazolam-mirtazapin diazepam-pregabalin alprazolam-moxonidin valproat-zonisamid		
Inhibitori enzima koji pretvaraju angiotenzin - diuretici petlje	Diuretici petlje mogu pojačati hipotenzivni učinak inhibitora enzima koji pretvaraju angiotenzin.	
ramipril-furosemid perindopril-furosemid	Diuretici petlje mogu pojačati nefrotoksični učinak inhibitora enzima koji pretvaraju angiotenzin.	5 (1,23 %)
lizinopril i hidroklorotiazid-furosemid		
perindopril i indapamid-furosemid		
Tiazid i tiazidni diuretici - beta2-agonisti		
hidroklorotiazid-budezonid i formoterol klorotiazid- budezonid i formoterol amlodipin-eplerenon	Beta2-agonisti mogu pojačati hipokalemični učinak tiazida i tiazidnih diuretika.	5 (1,23 %)
Diuretici petlje - empagliflozin		
furosemid-empagliflozin furosemid-empagliflozin i metformin torasemid-empagliflozin i metformin	Empagliflozin može pojačati hipotenzivni učinak diuretika petlje.	4 (0,98 %)

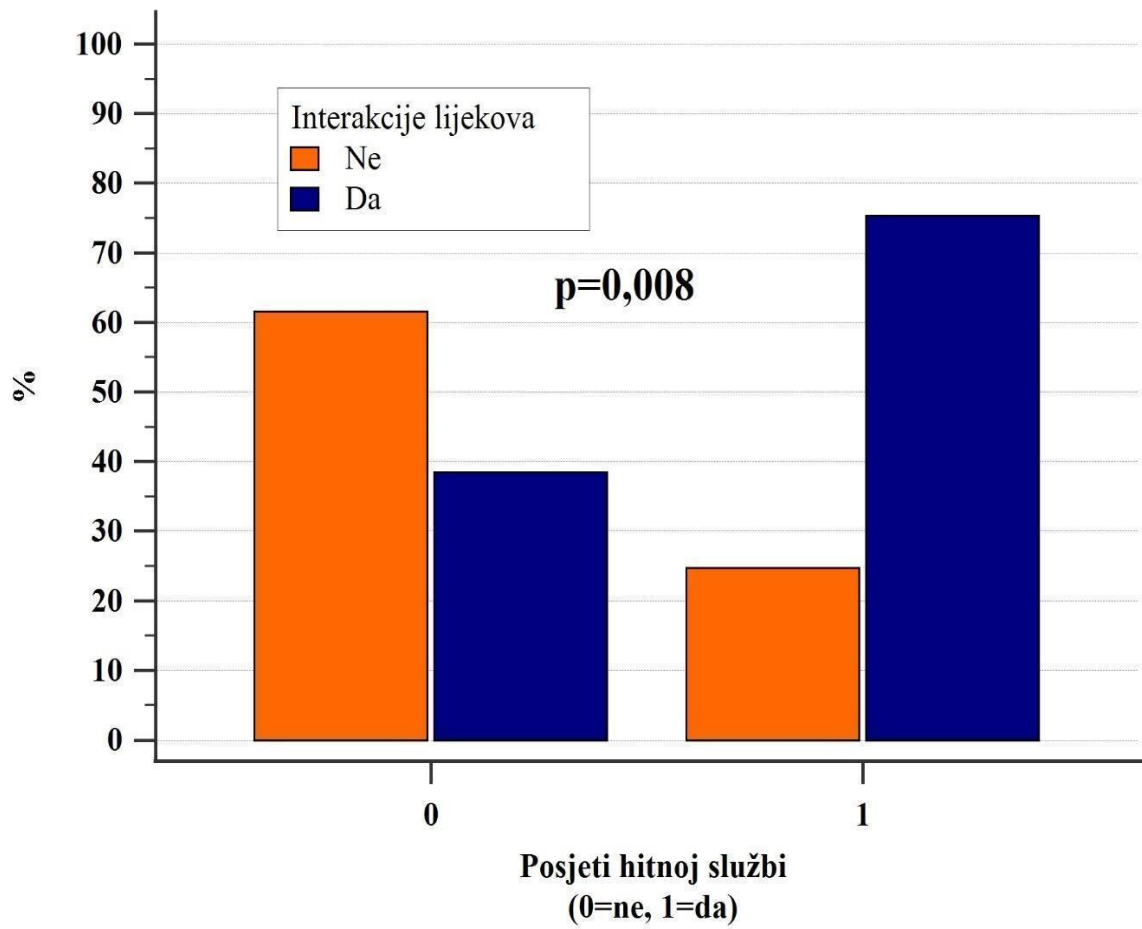
Kako je prikazano u Tablici 1, bolesnici s barem jednom potencijalnom DDI češće su bili stariji (prosjek 63,5 vs. 48,3 godina, $p=0,001$), mršaviji (BMI 28 vs. 32,5 kg/m^2 , $p=0,006$), s arterijskom hipertenzijom (66,7 % vs. 38,5 %, $p=0,015$), ŠB (93,3 % vs. 50 %, $p<0,001$) i srčanim zatajenjem (33,3 % vs. 11,5 %, $p=0,037$) dok nije bilo statistički značajne povezanosti s ostalim kliničkim i laboratorijskim varijablama ($p>0,050$ za sve analize).

Tijekom medijana praćenja od 26 mjeseci (raspon 0-144), kod 5 (5,8 %) bolesnika javilo se krvarenje iz gastrointestinalnog (GI) trakta (melena=2, krvarenje iz donjeg GI trakta=3), 73 (84,9 %) bolesnika je barem jednom posjetilo hitnu službu, s medijanom broja posjeta od 3 (raspon 0-20). Pojava krvarenja iz GI trakta nije bila povezana s prisutnošću barem jedne DDI ($p=0,626$), kao ni pojedinačno s prisutnošću potencijalnih C ili D interakcija ($p>0,050$ za obje analize).

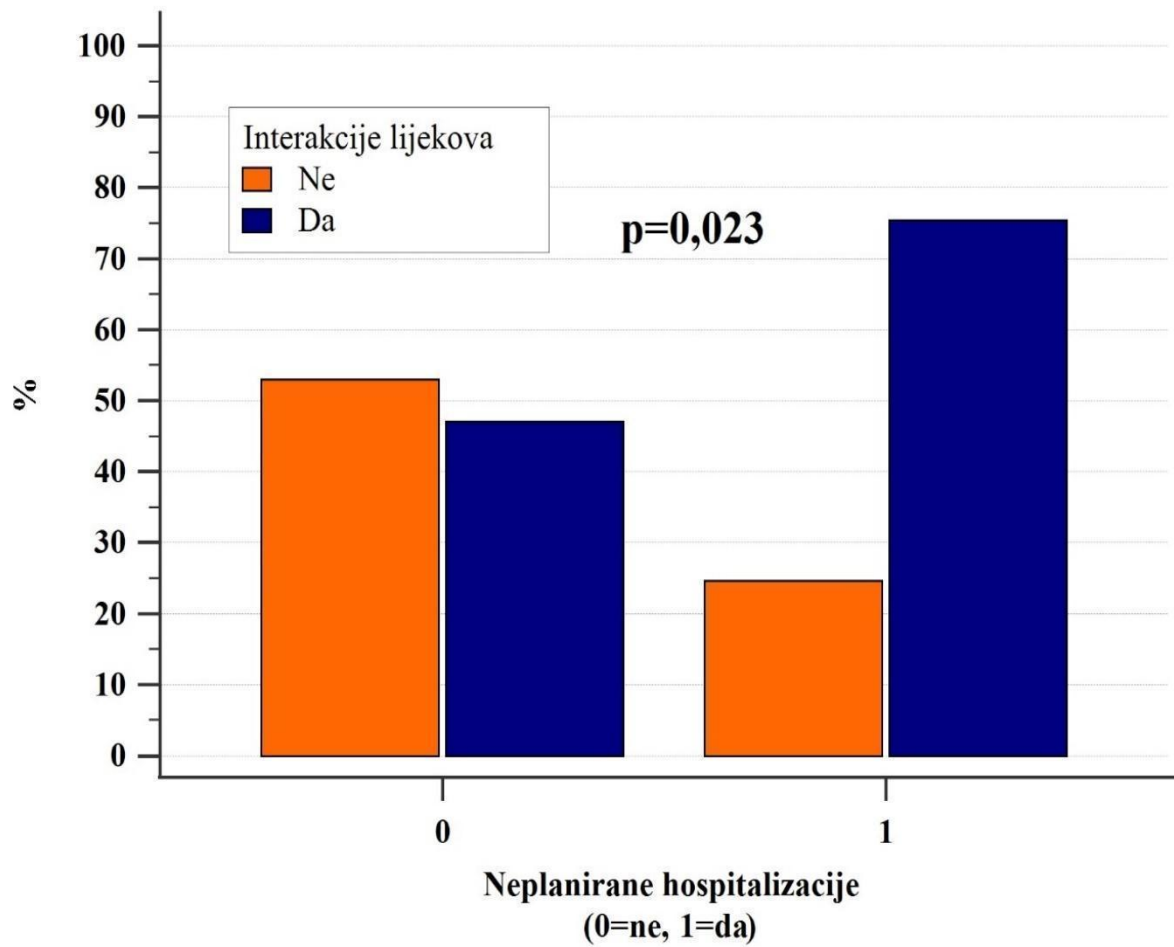
S druge strane, bolesnici s prisutnom barem jednom potencijalnom DDI češće su morali barem jednom posjetiti hitnu službu u odnosu na bolesnike kod kojih nisu identificirani DDI (75,3 % vs. 24,7 %, $p=0,008$) kao što se vidi na Slici 1. To su bili bolesnici (100 %) s potencijalnim C interakcijama ($p<0,001$), dok nije nađena povezanost s potencijalnim D interakcijama ($p=0,431$). Ukupno je 69 (80,2 %) bolesnika bilo barem jednom hitno hospitalizirano, 26 (37,7 %) zbog kardiovaskularnih razloga, 14 (20,3 %) zbog različitih gastrointestinalnih tegoba, 9 (13 %) zbog kirurških razloga, 4 (5,8 %) zbog neuroloških smetnji, a 14 (23,2 %) zbog drugih razloga. Kako se vidi na Slici 2, bolesnici s prisutnim DDI češće su morali biti barem jednom hospitalizirani (75,4 % vs. 24,6 %, $p=0,023$) u odnosu na bolesnike bez DDI. Slično kao i kod posjeta hitnoj službi, to su bili bolesnici s potencijalnim C interakcijama lijekova (100 %), dok nije nađena povezanost s prisutnošću potencijalnih D interakcija ($p=0,789$).

U istraživanju potencijalnu X interakciju imao je jedan bolesnik koji je živ, ima pridruženu zloćudnu bolest (karcinom debelog crijeva), barem jednom je posjetio hitnu službu i bio hospitaliziran zbog akutne respiratorne infekcije.

Tijekom navedenog vremena praćenja umrla su 2 (2,3 %) bolesnika, jedan od kardiogenog šoka, a drugi zbog bilijarne sepse. S obzirom na mali broj umrlih bolesnika, te činjenicu da ni jedan bolesnik nije imao progresiju u cirozu jetre ili hepatocelularni karcinom, a u samo jednog bolesnika (1,1 %) je tijekom praćenja dijagnosticiran drugi tumor (površinski karcinom mokraćnog mjehura), nismo bili u mogućnosti analizirati eventualnu povezanost DDI s ovim ishodima.



Slika 1. Bolesnici s prisutnim potencijalnim interakcijama lijekova češće su barem jednom morali posjetiti hitnu službu.



Slika 2. Bolesnici s prisutnim potencijalnim interakcijama lijekova češće su barem jednom morali biti hospitalizirani.

5. RASPRAVA

Ovo istraživanje pruža sveobuhvatne detalje o uporabi lijekova, učestalosti polipragmazije i potencijalnih DDI-a u bolesnika s NAFLD. Pokazano jest kako su polipragmazija (55,8 %) i DDI (69,8 %) jako česti u bolesnika s NAFLD, što je vrlo važan podatak s obzirom na to kako je poznato da DDI umanjuju terapijski učinak nekih spojeva, uzrokuju štetne nuspojave lijekova i povećavaju učestalost hospitalizacija (22).

Uočena je i statistički značajna povezanost DDI sa starijom životnom dobi, što je vjerojatno uzrokovano povećanim brojem komorbiditeta i korištenih lijekova u tih osoba. Zaista, u našem su istraživanju najčešće korištene skupine lijekova bile one za liječenje ŠB i bolesti kardiovaskularnog sustava (Tablica 1. i Tablica 2.) Nadalje, osobe starije životne dobi sklonije su i različitim metaboličkim promjenama koje rezultiraju sporijim metabolizmom lijekova, a što se reflektira promjenom farmakokinetike i farmakodinamike lijekova. To dodatno pridonosi nastanku neprikladne primjene lijekova u osoba starije životne dobi (23). S obzirom na to da globalna populacija stari, problem DDI u bolesnika s NAFLD vjerojatno će biti i još izraženiji (22 i 24).

Ustanovili smo i statistički značajnu povezanost između prisutnosti arterijske hipertenzije, srčanog zatajenja i šećerne bolesti s prisutnošću DDI. Vjerojatno povećana prevalencija navedenih komorbiditeta u starijoj životnoj dobi i kompleksna farmakoterapija navedenih stanja pridonose nastanku DDI (25,26,27). Zanimljivo, iako bismo očekivali da su komorbiditeti i DDI povezani s višim BMI, tj. s činjenicom da su pretile osobe često sekundarno opterećene različitim komorbiditetima (npr. arterijska hipertenzija, ŠB, srčano zatajenje i zloćudne bolesti) i samim time sklonije polipragmaziji i povećanom riziku od nastanka DDI (28), u našem je istraživanju nađena statistički značajna povezanost između DDI i nižeg BMI. Navedeno može ukazati na „paradoks debljine“, tj. stanje u kojem

pretjerana tjelesna težina „štiti“ od štetnih kardiovaskularnih događaja. Isto tako, starije osobe s multiplim komorbiditetima koje su u našem istraživanju češće imale DDI mogu pokazivati i elemente malnutricije ili kaheksije s posljedičnom nižim BMI.

Najbrojnije su bile interakcije iz C kategorije, gdje je 69,8 % (n=60) bolesnika imalo barem jednu potencijalnu C interakciju. Kod interakcija kategorije C preporuča se praćenje terapije. Međutim, kod ovih interakcija koristi nadmašuju rizike pa su rijetko potrebne prilagodbe doze (22). Najbrojnija farmakoterapijska skupina među C interakcijama su bili antidijabetici–sredstva povezana s hiperglikemijom koja je činila 19,36 % ukupnih C interakcija. Ovdje treba naglasiti da je ŠB kronična te kompleksna bolest koju je teško regulirati, te je asocirana s mnogobrojnim pridruženim komorbiditetima (29). Sredstva povezana s hiperglikemijom smanjuju učinak antidijabetika što dovodi do hiperglikemije i zahtijeva postupno povećanje doze antidijabetičkog lijeka (21). Nadalje, dugotrajna pojava hiperglikemije u osoba s dijabetesom pridonosi nastanku kasnih dijabetičkih komplikacija, kao što je npr. dijabetička neuropatija, koje zahtijevaju dodatne farmakološke i nefarmakološke mjere te je time povećan rizik od DDI (29,21). Zatim druga najučestalija skupina među C interakcijama je bila antidijabetici-beta blokatori koja je činila 15,2 % ukupnih C interakcija. Činjenica je da beta blokatori inhibiraju adrenergički odgovor na hipoglikemiju te na taj način prekrivaju simptome hipoglikemije poput znojenja, tahikardije i vrtoglavice. Potrebno je poduzeti dodatne mjere opreza prilikom definiranja doze terapije antidijabeticima kod osoba koje uzimaju beta-blokatore da bi se izbjegli nepovoljni hipoglikemijski učinci takvih lijekova (21).

Barem jednu potencijalnu D interakciju je imalo 32,6 % (n=28) bolesnika. Kod interakcija kategorije D trebamo razmišljati o modifikaciji terapije, što može uključivati prilagodbu doze, razmatranje o alternativnoj terapiji i pažljivo praćenje kako bi se smanjila toksičnost (22). Među njima, najbrojnija skupina bila je kombinacija inhibitora kotransportera natrija-glukoze

2 (engl. sodium glucose cotransporter 2, SGLT2) i derivata sulfonilureje (12,28 %). Štetan učinak jest povećana učestalost javljanja hipoglikemije kod kombinacije SGLT2 inhibitora i derivata sulfonilureje zbog aditivnog mehanizma snižavanja glukoze u krvi (21). Nepoželjni učinci hipoglikemije kod osoba oboljelih od ŠB su epileptički napadaji i gubitak svijesti. Hipoglikemija također pridonosi nastanku tahikardije i hipertenzije što povećava rizik od nastanka aritmija i srčanog aresta (30). Smatra se da bi se u ovim kombinacijama trebala smanjiti doza derivata sulfonilureje što bi rezultiralo smanjenjem broja i trajanja hipoglikemijskih epizoda (21).

Druga najučestalija skupina DDI u D kategoriji bila je kombinacija inzulina-inhibitori dipeptidil peptidaze-IV koja je iznosila 7,02 % svih D interakcija. Kombinacijom inhibitora dipeptidil peptidaze-IV (DPP-IV) i inzulina također se povećava vjerojatnost nastanka hipoglikemije, stoga se preporuča smanjenje doze inzulina kod bolesnika koji koriste oba lijeka (31,32,33).

Konačno, pronađena je jedna potencijalna interakcija X kategorije. Ove kombinacije lijekova *Lexicomp* smatra kontraindiciranima. Interakcija između rivaroksabana i karbamazepina spada u X kategoriju. Prema jednom istraživanju, bolesnici s atrijskom fibrilacijom koji su bili liječeni kombinacijom rivaroksabana i karbamazepina imali su povećan rizik od embolijskih događaja (34), vjerojatno zbog toga što karbamazepin može smanjiti koncentraciju rivaroksabana u serumu (35,36).

Oko polovine bolesnika s metaboličkim sindromom (MetS) ima NAFLD koji sam po sebi uzrokuje razvoj MetS čime se zatvara patofiziološki *circulus vitiosus*. Metabolički sindrom se definira prisutnošću najmanje tri od sljedećih karakteristika: pretilost, povišeni trigliceridi, smanjeni HDL, hipertenzija i hiperglikemija (37). Najučestaliji komorbiditeti kod naših bolesnika s NAFLD također su bili ŠB (80,2%), hiperlipidemija (76,7%) i arterijska

hipertenzija (58,1%), a najučestalije DDI su direktno odgovarale terapijama ovih komorbiditeta.

Činjenica da su osnovne potencijalne C i D interakcije bile vezane uz liječenje ŠB objašnjava i to da nismo pronašli statistički značajnu povezanost DDI s gastrointestinalnim krvarenjima. S druge strane, pronašli smo statistički značajnu povezanost između DDI (uniformno potencijalnih C interakcija), posjeta hitnoj službi i neplaniranih hospitalizacija. Treba naglasiti da, osim potencijalnih komplikacija vezanih uz DDI, starija populacija s više komorbiditeta je i inače sklonija hospitalizacijama i posjetima hitnoj službi. Bez obzira, dodatne posjete hitnoj službi i česte hospitalizacije potencijalno uzrokovane s DDI mogu znatno opteretiti zdravstveni sustav, prouzrokovati dodatne troškove, ugroziti život i narušiti kvalitetu života bolesnika.

Glavne mane ovog istraživanja su retrospektivan dizajn s relativno malim brojem ispitanika. Nadalje, korišteni su samo podaci koji su bili dostupni u regionalnoj bolnici čime se može dovesti u pitanje generabilnost rezultata. Bolnički informacijski sustav (BIS) podatke u navedenoj bolnici bilježi tek od svoje implementacije 2009. godine, stoga dio bolesnika nije imao dostupne cjelokupne podatke i morao je biti isključen iz istraživanja što je moglo dovesti do selekcije bolesnika. Također, nijednom ispitaniku dijagnoza NAFLD nije postavljena putem zlatnog standarda - biopsije jetre, već kombiniranjem kliničkih, laboratorijskih i ultrazvučnih podataka. No, navedeno je uobičajena klinička praksa u svakodnevnom radu (5). Konačno, s obzirom na kratak period praćenja i vrlo mali broj događaja, nismo mogli analizirati povezanost DDI s pojavom zloćudnih tumora i rizikom od smrti što bi bila vrijedna tema budućih istraživanja.

6. ZAKLJUČCI

1. Prevalencija potencijalnih DDI u bolesnika s NAFLD je bila visoka i u oko 2/3 bolesnika pronađena je barem jedna potencijalna C interakcija, a u oko 1/3 bolesnika barem jedna potencijalna D interakcija.
2. Potencijalne DDI su češće identificirane u starijih i mršavijih bolesnika, te onih s arterijskom hipertenzijom, šećernom bolešću i srčanim zatajenjem što naglašava važnost komorbiditeta i posljedične polipragmazije u nastanku DDI kod bolesnika s NAFLD.
3. Najčešće identificirane potencijalne C i D interakcije lijekova su bile one vezane za liječenje šećerne bolesti s potencijalnim sinergističkim hipoglikemijskim učinkom.
4. Bolesnici s NAFLD i prisutnom barem jednom potencijalnom DDI češće su morali barem jednom posjetiti hitnu službu i biti neplanirano hospitalizirani u odnosu na bolesnike kod kojih nisu identificirani DDI što može uzrokovati značajno opterećenje zdravstvenog sustava. Budući da su bolesnici s potencijalnim DDI bili stariji i s više komorbiditeta, nejasna ostaje kauzalnost povezanosti DDI s navedenim ishodima.

7. SAŽETAK

Uvod: Nealkoholna masna bolest jetre označava makrovezikularnu steatozu u ≥ 5 % hepatocita bez sekundarnih uzroka poput alkoholnih, medikamentoznih i infektivnih čimbenika. Lijek-lijek interakcije nastaju kada se učinak jednog lijeka promijeni učinkom drugog lijeka.

Metode: Ovo retrospektivno istraživanje je provedeno u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije. Dijagnoza NAFLD je postavljena prema kriterijima koji uključuju ultrazvučni nalaz steatoze jetre s ili bez povišenih vrijednosti ALT i GGT, uz isključenje ostalih jetrenih bolesti. Primarni cilj istraživanja bio je utvrditi prevalenciju DDI u bolesnika s NAFLD ovisno o stupnju kliničke značajnosti prema Lexicomp klasifikaciji.

Rezultati: U 69,8 % bolesnika pronađena je barem jedna potencijalna DDI, 69,8 % bolesnika imalo je barem jednu potencijalnu C interakciju, 32,6 % barem jednu potencijalnu D interakciju, a jedan (1,2 %) potencijalnu X interakciju. Najčešće identificirane interakcije bile su one vezane uz liječenje šećerne bolesti s potencijalnim sinergijskim hipoglikemijskim učinkom. Bolesnici s barem jednom DDI bili su starije životne dobi ($p=0,001$) i nižeg indeksa tjelesne mase ($p=0,006$). Postojala je statistički značajna povezanost DDI s arterijskom hipertenzijom ($p=0,015$), srčanim zatajenjem ($p=0,037$) i šećernom bolesti ($p<0,001$). Bolesnici s prisutnom barem jednom DDI češće su morali barem jednom posjetiti hitnu službu (75,3 % vs. 24,7 %, $p=0,008$) i češće su morali biti barem jednom hospitalizirani (75,4 % vs. 24,6 %, $p=0,023$) u odnosu na bolesnike bez DDI.

Zaključak: Prevalencija potencijalnih DDI u bolesnika s NAFLD je visoka, a najčešće identificirani potencijalni DDI bili su oni vezani za liječenje šećerne bolesti. Potrebno je poznavati DDI u bolesnika s NAFLD da bi se izbjegli potencijalni neželjeni događaji.

Ključne riječi: Nealkoholna masna bolest jetre, lijek-lijek interakcije, polipragmazija, hospitalizacija

8. SUMMARY

Introduction: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) stands for macrovesicular steatosis in $\geq 5\%$ of hepatocytes without secondary causes such as alcoholic, medicinal and infectious factors. Drug-to-drug interactions(DDI) occur when the effect of one drug is changed by the effect of another drug.

Methods: This retrospective study was conducted in the General Hospital of Šibenik-Knin County. The diagnosis of NAFLD was made according to criteria that included ultrasonographic identification of liver steatosis with or without elevated ALT and GGT values, and with the exclusion of other liver diseases. The primary goal of the study was to determine the prevalence of DDI in patients with NAFLD according to the Lexicomp classification.

Results: At least one potential DDI was found in 69.8% of patients, 69.8% of patients had at least one potential C interaction, 32.6% at least one potential D interaction, and one (1,2%) potential X interaction. The most commonly identified C and D interactions were of medications used for the treatment of diabetes mellitus with synergistic hypoglycemic effects. Patients with at least one DDI were older ($p=0.001$), underweight ($p=0.006$) and more often had arterial hypertension ($p=0.015$), heart failure ($p=0.037$) and diabetes mellitus ($p<0.001$). Patients with at least one DDI more often had to visit the emergency department (75.3% vs. 24.7%, $p=0.008$) or had to be hospitalized at least once (75.4 % vs. 24.6 %, $p=0.023$).

Conclusion: Potential DDIs were very frequent in NAFLD patients and the most frequently identified ones were those related to the treatment of diabetes mellitus. Physicians should recognize DDIs in patients with NAFLD in order to avoid potentially adverse clinical outcomes.

Keywords: Nonalcoholic fatty liver disease, drug-drug interactions, polypharmacy, hospitalization.

9. LITERATURA

1. Ding L, Oligschlaeger Y, Shiri-Sverdlov R, Houben T. Nonalcoholic fatty liver disease. U: Prevention and Treatment of Atherosclerosis. Handbook of Experimental Pharmacology. [Internet]. Cham: Springer; 2022. p. 233-69. - [citirano:18.05.2023.]; 270:233–69. Dostupno na: https://doi.org/10.1007/164_2020_352
2. Cataldo I, Sarcognato S, Sacchi D, Cacciatore M, Bacciorri F, Mangia A i dr. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. Pathologica [Internet]. 1.06.2021. [citirano 18.05.2023.]; 113(3):194–202. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8299321/>
3. Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. Clinical Medicine [Internet]. Lipanj 2018 [citirano:18.05.2023]; 18(3):245–50. Dostupno na: <https://www.rcpjournals.org/content/clinmedicine/18/3/245>
4. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E i dr. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. Hepatology [Internet]. 29.05.2019. [citirano 18.05.2023.];69(6):2672–82. Dostupno na: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.30251>
5. Virović Jukić L, Grgurević I, Mikolašević I, Filipec Kanižaj T, Milić S, Mrzljak A i sur. Hrvatske smjernice za dijagnostiku i liječenje nealkoholne bolesti masne jetre. Acta clinica Croatica [Internet]. 2021. [citirano 18.05.2023.]; 60(2):53-64. Dostupno na: <https://doi.org/10.20471/acc.2021.60.s2.04>
6. Shaunak M, Byrne CD, Davis N, Afolabi P, Faust SN, Davies JH. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. Archives of Disease in Childhood [internet]. 14.05.2020. [citirano 18.05.2023.]; 106(1):3–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32409495/>
7. Pierantonelli I, Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Basic Pathogenetic Mechanisms in the Progression From NAFLD to NASH. Transplantation [Internet]. 2019. [citirano 18.05.2023.]; 103(1):e1–13. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30300287>
8. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Metabolism [Internet]. Kolovoz 2016. [citirano 18.05.2023.]; 65(8):1038–48. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049515003832>

9. Fang YL, Chen H, Wang CL, Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From “two hit theory” to “multiple hit model.” *World Journal of Gastroenterology* [Internet]. 21.07.2018. [citirano 19.05.2023.]; 24(27):2974–83. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30038464/>
10. Cobbina E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metabolism Reviews* [Internet]. 17.03.2017. [citirano 19.05.2023.]; 49(2):197–211. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28303724/>
11. Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinics in Liver Disease* [Internet]. Veljača 2018. [citirano 19.05.2023.]; 22(1):23–37. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1089326117300685?via%3Dihub>
12. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cellular and Molecular Life Sciences* [Internet]. Rujan 2018. [citirano 19.05.2023.]; 1;75(18):3313–27. Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00018-018-2860-6>
13. Wang XJ, Malhi H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annals of Internal Medicine*[Internet]. 6.11.2018. [citirano 19.05.2023.]; 169(9):ITC65. Dostupno na: https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/AITC201811060?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
14. Niu J, Straubinger RM, Mager DE. Pharmacodynamic Drug–Drug Interactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* [internet]. 26.04.2019. [citirano 20.05.2023.]; 105(6):1395–406. Dostupno na: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.1434>
15. Cascorbi I. Drug Interactions. *Deutsches Ärzteblatt Online* [Internet]. Kolovoz 2012. [citirano 20.05.2023.]; 20.109(33.-34.). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3444856/>
16. Carpenter M, Berry H, Pelletier AL. Clinically Relevant Drug-Drug Interactions in Primary Care. *American Family Physician* [Internet]. 1.05.2019. [citirano 20.05.2023.]; 99(9):558–64. Dostupno na: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/0501/p558.html>

17. Khandeparkar A, Rataboli P. A study of harmful drug–drug interactions due to polypharmacy in hospitalized patients in Goa Medical College. *Perspectives in Clinical Research* [Internet]. 2017. [citirano 20.05.2023.]; 8(4):180. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5654218/>

18. Bertsche T, Pfaff J, Schiller P, Kaltschmidt J, Pruszydlo MG, Stremmel W i dr. Identifying and Characterizing Serious Adverse Drug Reactions Associated With Drug-Drug Interactions in a Spontaneous Reporting Database. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 09.02.2010. [citirano 20.05.2023.]; 36(4):665–72. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7848121/>

19. Structure and principles. U: WHOCC [Internet]. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health; c2009 [ažurirano 11. studenog 2022., citirano 10. lipnja 2023.] Dostupno na: https://www.whooc.no/atc/structure_and_principles/

20. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially appropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2015. [citirano 1.05.2023.]; 71(7):861-75. Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-015-1860-9>

21. Lexi-Drug Interaction Online. U: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; c2023 [citirano 10. svibnja 2023.] Dostupno na: Lexicomp® Drug Interactions - UpToDate

22. Shetty V, Chowta MN, Chowta K N, Shenoy A, Kamath A, Kamath P. Evaluation of Potential Drug-Drug Interactions with Medications Prescribed to Geriatric Patients in a Tertiary Care Hospital. *Journal of Aging Research* [Internet]. 9.10.2018. [citirano 18.06.2023.]; 2018:5728957. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6198551/>

23. Akamine D, Filho MK, Peres CM. Drug–nutrient interactions in elderly people. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* [Internet]. Svibanj 2007. [citirano 18.06.2023.]; 10(3):304–10. Dostupno na: https://journals.lww.com/co-clinicalnutrition/Abstract/2007/05000/Drug_nutrient_interactions_in_elderly_people.8.aspx

24. Terai S, Buchanan-Hughes A, Wei A, Lee I-Heng, Hasegawa K. Comorbidities and healthcare costs and resource use of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in the Japan medical data vision database [Internet]. 26.01.2021. [citirano 18.06.2023.]; 56(3):274–84. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7932941/>

25. Bačić-Vrca V, Marušić S, Erdeljić V, Falamikić S, Gojo-Tomić N, Rahelić D. The incidence of potential drug–drug interactions in elderly patients with arterial hypertension. *Pharmacy World & Science*. [Internet]. Listopad 2010. [citirano 18.06.2023.]; 5(32):6–815. Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11096-010-9442-5>

26. Straubhaar B, Krähenbühl S, Schlienger RG. The Prevalence of Potential Drug-Drug Interactions in Patients with Heart Failure at Hospital Discharge. *Drug Safety* [Internet]. 2006. [citirano 18.06.2023.]; 29(1):79–90. Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.2165/00002018-200629010-00006>

27. Amin M, Suksomboon N. Pharmacotherapy of Type 2 Diabetes Mellitus: An Update on Drug–Drug Interactions. *Drug Safety* [Internet]. Rujan 2014. [citirano 18.06.2023.]; 24(37):11–903. Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-014-0223-2>

28. Quintina de Andrade Moura E, Dumke de Siqueira C, Martins AC, Nunes BF, Rabello de Moraes AC, Branco Filippin-Monteiro F. Drug binding and drug-drug interaction considerations in individuals with obesity before and after bariatric surgery: A retrospective cross-sectional study. *Medicine in Drug Discovery* [Internet]. 1.06.2023. [citirano 19.06.2023.]; 18:100152. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590098623000027>

29. Nowakowska M, Zghebi SS, Ashcroft DM, Buchan I, Chew-Graham C, Holt T i dr. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort. *BMC Medicine* [Internet]. 25.7.2019. [citirano 19.06.2023.]; 17(1). Dostupno na: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-019-1373-y>

30. American Diabetes Association. Hypoglycemia (Low Blood Glucose) | ADA [Internet]. diabetes.org. 2022. [citirano 20.06.2023.]. Dostupno na: <https://diabetes.org/healthy-living/medication-treatments/blood-glucose-testing-and-control/hypoglycemia>

31. MEDICATION GUIDE ONGLYZA (on-GLY-zah) JANUVIA (saxagliptin) tablets [Internet]. [citirano 20.06.2023.]. Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022350s004mg.pdf

32. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION TRAJENTA (linagliptin) tablets [Internet]. [citirano 20.06.2023.]. Dostupno na: <https://content.boehringer-ingenelheim.com/DAM/60f7a616-66fd-4405-a275-af1e01211cc5/tradjenta-us-pi.pdf>
33. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION NESINA (alogliptin) tablets [Internet]. [citirano 20.06.2023.]. Dostupno na: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/022271s0111bl.pdf
34. Gronich N, Stein N, Muszkat M. Association between use of pharmacokinetic-interacting drugs and effectiveness and safety of direct acting oral anticoagulants nested case-control study. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* [Internet]. 1.12.2021. [citirano 21.06.2023.]; 110(6):1526–36. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34287842/>
35. LienThi Ngo, Yang S, Soo Young Shin, Cao D, Hung Van Nguyen, Jung S i dr. Application of physiologically-based pharmacokinetic model approach to predict pharmacokinetics and drug–drug interaction of rivaroxaban: A case study of rivaroxaban and carbamazepine [Internet]. 3.10.2022. [citirano 21.06.2023.]; 11(11):1430–42. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9662201/>
36. LienThi Ngo, Yun H, Chae J. Application of the Population Pharmacokinetics Model-Based Approach to the Prediction of Drug–Drug Interaction between Rivaroxaban and Carbamazepine in Humans. [Internet]. 2.05.2023. [citirano 21.06.2023.]; 16(5):684–4. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10223163/>
37. Glass LM, Hunt CM, Fuchs M, Su GL. Comorbidities and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Chicken, the Egg, or Both? *Federal practitioner : for the health care professionals of the VA, DoD, and PHS* [Internet]. 2019. [citirano 21.06.2023.]; 36(2):64–71. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6411365/#b3-fp-36-02-64>

10. ŽIVOTOPIS

Josipa Antonija Bačić rođena je 11.08.1997. u Šibeniku. Nakon završene osnovne škole i općeg smjera Gimnazije Antuna Vrančića u Šibeniku odlazi na Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. Aktivno se služi engleskim i njemačkim jezikom.

