

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

KLEMEN KRAMER

**OVREDNOTENJE FARMACEVTSKE STORITVE
PREGLEDA INTERAKCIJ MED ZDRAVILI ZA
SISTEMSKO ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA IN
OSTALIMI ZDRAVILI**

**REVIEW OF DRUG INTERACTIONS BETWEEN DRUGS
FOR SYSTEMIC TREATMENT OF LUNG CANCER AND
OTHER CONCOMITANT THERAPY: EVALUATION OF A
CLINICAL PHARMACY SERVICE**

Ljubljana, 2014

Diplomsko nalogo sem opravljal na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik pod mentorstvom doc. dr. Mojce Kerec Kos, mag.farm. ter somentorstvom asist. dr. Lee Knez, mag.farm., spec. klin. farm.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorici doc. dr. Mojci Kerec Kos, mag. farm. za nasvete in pomoč pri pisanju diplomske naloge.

Za usmerjanje in svetovanje pri nastajanju diplomske naloge se iskreno zahvaljujem somentorici asist. dr. Lei Knez, mag. farm., spec. klin. farm. Hvala tudi za prijaznost in razumevanje.

Prav tako se zahvaljujem vsem ostalim, ki so mi kakorkoli pomagali pri diplomskem delu.

Posebej pa se zahvaljujem Katarini, Juliji in Sofiji, staršema, starim staršem ter ostalim sorodnikom in prijateljem, ki so mi v času študija stali ob strani. Hvala, da ste verjeli vame, me podpirali in spodbujali.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelal pod mentorstvom doc. dr. Mojce Kerec Kos, mag. farm. in somentorstvom asist. dr. Lee Knez, mag. farm., spec. klin. farm.

Klemen Kramer

Ljubljana, maj 2014

Predsednica diplomske komisije: prof. dr. Mirjana Gašperlin, mag. farm.

Članica diplomske komisije: asist. dr. Irena Prodan Žitnik, mag farm.

VSEBINA

VSEBINA	I
POVZETEK	III
ABSTRACT	IV
SEZNAM OKRAJŠAV	V
1. UVOD	1
1.1. PLJUČNI RAK	1
1.1.1. Epidemiologija in etiologija.....	1
1.1.2. Opredelitev in diagnostika	2
1.2. MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA PLJUČNEGA RAKA	3
1.2.1. Sistemsko zdravljenje pljučnega raka	3
1.3. ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA	5
1.3.1. Citostatiki	5
1.3.2. Tarčna zdravila.....	8
1.3.3. Podporna zdravila.....	8
1.4. INTERAKCIJE ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA Z OSTALIMI ZDRAVILI	10
1.4.1. Farmakokinetične interakcije	10
1.4.2. Farmakodinamične interakcije	11
2. NAMEN	12
3. MATERIALI IN METODE	13
3.1. PREDSTAVITEV UNIVERZITETNE KLINIKE GOLNIK IN SPLOŠNA OBRAVNAVA ONKOLOŠKEGA BOLNIKA	13
3.1.1. Vloga farmacevta pri obravnavi bolnika.....	14
3.2. METODE.....	15
3.2.1. Pridobivanje podatkov	15
3.2.2. Razvrstitev podatkov o interakcijah.....	18
3.2.3. Statistična obdelava podatkov	21
4. REZULTATI	23
4.1. SPLOŠNI DEMOGRAFSKI IN KLINIČNI PODATKI BOLNIKOV	23
4.2. PODATKI O INTERAKCIJAH	25

4.3.	ZNAČILNOSTI ZDRAVLJENJA IN BOLNIKOV, PRI KATERIH SO FARMACEVTI PREPOZNALI KLINIČNO POMEMBNE INTERAKCIJE	34
4.4.	ZNAČILNOSTI INTERAKCIJ, KATERE SO FARMACEVTI MED FTP PREPOZNALI KOT KLINIČNO POMEMBNE	35
4.5.	DEJAVNIKI, KI SO POVEZANI Z UPOŠTEVANJEM FARMACETOVEGA NASVETA	36
5.	RAZPRAVA.....	38
5.1.	BOLNIKI	38
5.1.1.	Pregled systemskega zdravljenja pljučnega raka in ostalih zdravil, ter prepoznavna klinično pomembnih interakcij	39
5.2.	INTERAKCIJE	40
5.2.1.	Značilnosti klinično pomembnih interakcij prepoznanih s strani farmacevta... ..	41
5.3.	KLINIČNI POMEN INTERAKCIJ.....	43
5.4.	NASVETI GLEDE INTERAKCIJ	44
5.4.1.	Dejavniki, ki so povezani z upoštevanje farmacevtovega nasveta.....	45
5.5.	OMEJITVE RAZISKAVE	45
6.	SKLEP	47
7.	LITERATURA	48
8.	PRILOGE.....	52

POVZETEK

Pri večini bolnikov s pljučnim rakom je indicirano sistemsko zdravljenje s citostatiki ali tarčnimi zdravili. Zaradi ozkega terapevtskega okna teh zdravil lahko pride do resnih posledic ob interakcijah z ostalimi zdravili. Na Univerzitetni kliniki Golnik opravi klinični farmacevt farmakoterapijski pregled bolnika pred uvedbo sistema zdravljenja pljučnega raka. V sklopu pregleda preveri morebitne interakcije med zdravili za sistemsko zdravljenje raka in ostalimi zdravili ter predlaga ustrezne ukrepe. Namen naše naloge je bil ovrednotiti storitev pregleda interakcij, ki jo je pri bolnikih s pljučnim rakom izvedel klinični farmacevt.

Zbrali smo podatke 223 bolnikov, katerim je bilo v letu 2012 na Univerzitetni kliniki Golnik uvedeno sistemsko zdravljenje pljučnega raka. Primarni vir informacij za našo raziskavo so bili izvidi farmakoterapijskih pregledov bolnikov in podatkovne zbirke o interakcijah, in sicer Drugs.comTM, Lexi-interactTM in Stockley's drug interactions.

Ugotovili smo 1414 potencialnih interakcij, medtem ko jih je bilo v izvidih farmakoterapijskih pregledov zabeleženih 52 pri 44 bolnikih. Pričakovano je bilo prepoznanih več klinično pomembnih interakcij pri starejših bolnikih in bolnikih, ki so se zdravili z več ostalimi zdravili. Večinoma so bili to isti bolniki, saj se je s starostjo večalo tudi število ostalih zdravil. Farmacevti so pogosteje prepoznali klinično pomembne interakcije pri bolnikih, predvidenih za tarčno zdravljenje. Med zavedenimi interakcijami so prevladovali interakcije z zaviralci protonske črpalke, statini in nesteroidnimi antirevmatiki. Malo je bilo zavedenih interakcij s podpornimi zdravili (0,7 % glede na vse potencialne interakcije s podpornimi zdravili), čeprav so bila ta zdravila prisotna v 82,4 % vseh potencialnih interakcij. Interakcije z vplivom na zdravila za sistemsko zdravljenje raka so bile pogosteje prepoznane kot klinično pomembne. Zdravniki so v večji meri upoštevali nasvete glede interakcij z vplivom na zdravila za sistemsko zdravljenje raka. Najmanjkrat so bili upoštevani nasveti glede interakcij s tarčnimi zdravili.

Zaključimo lahko, da je bilo število zavedenih interakcij veliko manjše od števila potencialnih, ki jih navajajo podatkovne zbirke o interakcijah. Največji delež zavedenih interakcij so predstavljale interakcije s tarčnimi zdravili. Izstopa pa predvsem majhno število interakcij s podpornimi zdravili. V primeru, da se pregled interakcij s podpornimi zdravili ni izvajal dosledno, bi bila to edina večja pomanjkljivost farmacevtske storitve.

ABSTRACT

Systemic treatment with cytostatics or targeted drugs is often indicated in patients with lung cancer. Due to the narrow therapeutic window of these drugs, interactions with other drugs may have serious consequences. Before the introduction of systemic treatment of lung cancer, a medication review is performed by clinical pharmacists. A part of this service is the review of potential interactions among drugs for systemic treatment and other concomitant drugs. The aim of our research was to evaluate the drug interactions investigation service provided by clinical pharmacists in patients with lung cancer.

We collected data of 223 patients to whom systemic treatment of lung cancer was introduced at the University Clinic Golnik in 2012. For our research, the primary sources of information were medication review reports and drug interactions databases Drugs.com™, Lexi-interact™ and Stockley's drug interactions.

We found 1414 potential interactions among which medical review reports registered 52 clinically relevant interactions, in 44 patients. More clinically relevant interactions were identified in elderly patients and patients who have been treated with several other medicines. Mostly, these were the same patients as the age increased the number of other medicines used. Pharmacists were more likely to identify clinically important drug interactions in patients planned for targeted treatment. Proton pump inhibitors, statins and non-steroidal anti-inflammatory drugs were involved in the majority of identified interactions. Only a small number of interactions with drugs for supportive therapy was detected (0.7% of all potential interactions with supportive therapy), although these medicines were presented in 82.4% of all potential interactions. Interactions with effect on systemic drugs were more often identified as clinically important. Clinicians more frequently followed advices regarding interactions impacting drugs for systemic treatment. Advices about interactions involving targeted drugs were the least followed.

We can conclude that the number of identified clinically important interactions was much smaller than the number of potential interactions found by the drug interactions databases. The largest part of interactions, recognized by the pharmacists, included targeted drugs, while interactions with supportive treatment were detected rarely. In the case of inconsistently performed review of drug interactions with the supportive treatment, this would be the only major drawback of the evaluated pharmaceutical service.

SEZNAM OKRAJŠAV

ASCO	Ameriško združenje za klinično onkologijo (<i>ang. American society of clinical oncology</i>)
BU	biološka uporabnost
CEV	ciklofosamid, epirubicin, vinkristin
DPR	drobnocelični pljučni rak
EGFR1	receptor za epidermalni rastni dejavnik 1
ESMO	Evropsko združenje za internistično onkologijo (<i>ang. European society for medical oncology</i>)
FD	farmakodinamika
FK	farmakokinetika
FTP	farmakoterapijski pregled
GK	glukokortikoidi
MRI	slikanje z magnetno resonanco
NDPR	nedrobnocelični pljučni rak
NSAR	nesteroidni antirevmatiki
NUZ	neželjeni učinek zdravljenja
OZ	ostalo zdravljenje / ostala zdravila
PET-CT	pozitronska emisijska tomografija in računalniška tomografija
Pt spojine	spojine na osnovi platine
PZ	zdravila za podporno zdravljenje ob zdravljenju s protitumorskimi zdravili
PZI	podatkovne zbirke o interakcijah
SZ	sistemsko zdravljenje raka
TKI	inhibitorji encima tirozin kinaze
UK Golnik	Univerzitetna klinika Golnik
ZPČ	zaviralci protonske črpalke
ZU	zdravilna učinkovina

1. UVOD

1.1. PLJUČNI RAK

1.1.1. Epidemiologija in etiologija

Pljučni rak je po obolevnosti in umrljivosti najpogostejši rak v svetu pri obeh spolih skupaj. Po podatkih za Slovenijo je v letu 2010 pri moških po umrljivosti zasedal prvo mesto med vsemi raki, po pojavnosti pa tretje, za rakom prostate in nemelanomskim rakom kože. Pri ženskah pa je bil po pojavnosti za rakom dojke, nemelanomskim rakom kože in rakom debelega črevesa, po umrljivost pa le za rakom dojke. Pojavnost se je pri moških večala do leta 1995, nato pa se je ustalila pri okoli 88/100.000, pri ženskah pa še vedno izrazito narašča in je za leto 2013 ocenjena na 40/100.000, medtem ko je bila povprečna letna opazovana vrednost med letoma 2001 in 2005 27,7/100.000, med 2006 in 2010 pa 33,2/100.000 (1). To se pripisuje epidemiji kajenja, ki je ženske zajela nekaj desetletij kasneje kot moške. Podoben trend je značilen tudi za druge evropske države. V Sloveniji je letno odkritih več kot 1200 novih primerov pljučnega raka. Povprečno petletno preživetje je odvisno predvsem od razširjenosti bolezni ob diagnozi. Pri slovenskih bolnikih je bilo v letih med 2006 in 2010 13,6 % (1,2,3).

Najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek pljučnega raka je kajenje, ki poveča verjetnost pojava bolezni vsaj za sedemkrat. Več kot 85 % bolnikov je kadilcev. Tveganje je večje tudi pri ljudeh, ki so izpostavljeni pasivnemu kajenju, ionizirajočemu sevanju ter kancerogenom, kot so azbest, radon, policiklični ogljikovodiki in težke kovine, v okolju ali na delovnem mestu (4). Razvoj pljučnega raka pod vplivom škodljivih dejavnikov je lahko tudi več desetletij trajajoč proces spremembe genov, ki so vpleteni v uravnavanje rasti, delitve, diferenciacije in umiranja celic bronhialnega epitelija. Zaradi dolgotrajnega procesa kancerogeneze je pojavnost pljučnega raka največja med 70. in 75. letom starosti (5). Pojavlja se torej predvsem pri starejših, pri katerih so bolj pogoste tudi spremljajoče bolezni, slabša telesna zmogljivost in zmanjšana ledvična ter jetrna funkcija. Zaradi teh dejavnikov je pri starejših velikokrat omejena izbira načina zdravljenja pljučnega raka, ker pogosteje niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo (6).

1.1.2. Opredelitev in diagnostika

V grobem razdelimo pljučni rak na drobnocelični (DPR) in nedrobnocelični pljučni rak (NDPR). Okoli 80 % vseh primerov pljučnega raka predstavlja nedrobnocelični tip, kamor spada adenokarcinom, ki je od nekdanje redke oblike postal najpogostejši tip pljučnega raka (~40 %), in epidermoidni karcinom (~35 %). Poleg teh dveh spada med NDPR še velikocelični karcinom ter nekateri redkejši in mešani tipi (5).

Pljučni rak je v približno 10 % primerov odkrit naključno, saj v začetnih stadijih ne povzroča težav. Prvi simptomi so neznačilni, zato se bolezen največkrat odkrije, ko so prisotni že simptomi in znaki napredovalne bolezni (5). Ob sumu raka pljuč je potrebno diagnozo potrditi, opredeliti razširjenost bolezni in določiti tip raka. Poleg anamneze in telesnega pregleda obsega diagnostična obravnava še slikovno diagnostiko, invazivno internistično diagnostiko in včasih tudi invazivno kirurško diagnostiko. Temeljna neinvazivna diagnostična postopka sta radiološki pregled pljuč v dveh projekcijah in CT-preiskava prsnega koša. Dopolnjujejo ju še PET-CT, MRI, ultrazvok prsnega koša in trebuha ter scintigrafija okostja. Neinvaziven diagnostični postopek je tudi citološka preiskava sputuma, ki pa ima zelo nizko občutljivost. Invazivnejši postopki, ki se pogosteje uporabljajo, pa so aspiracijska biopsija perifernih bezgavk in oddaljenih metastaz, preiskava plevralnega ali perikardnega izliva, bronhoskopija in torakoskopija. Odločitev o zdravljenju je poleg rezultatov teh preiskav odvisna tudi od ocene bolnikovega splošnega stanja in funkcijskega stanja posameznih organskih sistemov (7).

Razširjenost pljučnega raka ali zamejitev pomembno vpliva na prognozo, ki pa je pomembna za odločitev o načinu zdravljenja. Pri določitvi zamejitve uporabljamo mednarodno klasifikacijo TNM (*ang.* tumor, lymph nodes, metastases). Z opisom velikosti in razširjenosti primarnega tumorja, zajetja bezgavk ter morebitnih oddaljenih zasevkov lahko razdelimo bolnike v različne stadije bolezni (7,8). Nižji kot je stadij, boljša je prognoza.

1.2. MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA PLJUČNEGA RAKA

Glavni namen zdravljenja pljučnega raka je predvsem podaljšanje ali izboljšanje kakovosti bolnikovega življenja. Oskrba bolnikov s pljučnim rakom in načrtovanje zlasti prvega zdravljenja raka, ki je večinoma kombinacija kirurških posegov, obsevanja in sistemskega zdravljenja raka (SZ) s citostatiki ali tarčnimi zdravili, se začne s predstavitvijo bolnika multidisciplinarnemu konziliju za obravnavo tumorjev prsnega koša. Konzilij sprejme načrt za zdravljenje že pred uvedbo SZ v enoti za internistično onkologijo. Člani konzilija so specialisti s področij, povezanih z diagnostiko in zdravljenjem pljučnega raka. Ti strokovnjaki s poznavanjem anatomskega obsega bolezni, biologije vsakega posameznega raka ter splošnega stanja in spremljajočih bolezni bolnika, zagotavljajo najoptimalnejše, posameznemu bolniku prilagojeno obliko zdravljenja (3,5,8).

Za bolnike v dobrem splošnem stanju in z zamejeno boleznijo je indicirano kirurško zdravljenje, ki omogoča celo popolno ozdravitev. Pri bolnikih z lokalno razširjeno boleznijo je najpogostejši način zdravljenja radioterapija. Standardni način zdravljenja razsejane bolezni pa je SZ z zdravili (3,5).

Za senzibilizacijo se pri nekaterih bolnikih ob obsevanju dodajajo nizki odmerki citostatikov ali popolna kemoterapija. Obsevanje je prav tako lahko del simptomatskega zdravljenja, npr. za zmanjšanje zasevkov v kosteh in blaženje bolečine. Simptomatsko ali paliativno zdravljenje ne vpliva neposredno na potek rakave bolezni, ampak na izboljšanje kakovosti bolnikovega življenja (3,5).

1.2.1. Sistemsko zdravljenje pljučnega raka

SZ pljučnega raka predstavljata dve vrsti zdravljenja, in sicer kemoterapija s citostatiki in tarčno zdravljenje z inhibitorji encima tirozin kinaze (TKI). V sklopu kemoterapije se uporabljajo tudi podporna zdravila (PZ), za lajšanje ali preprečevanje neželenih učinkov zdravljenja (NUZ) s citostatiki. Čeprav je, kot že ime pove, SZ namenjeno zdravljenju sistemske razsejane bolezni, se uporablja tudi v vseh drugih stadijih bolezni in predstavlja temelj zdravljenja pljučnega raka. SZ se lahko uporablja tudi pred predvideno operacijo, kadar želimo zmanjšati obseg tumorja, ali kot dopolnilno zdravljenje pri bolnikih brez vidnega ostanka bolezni po kirurškem posegu, z namenom uničenja morebitnih mikrozasvevkov. SZ razsejane bolezni je namenjeno upočasnitvi napredovanja bolezni (3).

Kemoterapija

Kemoterapija običajno zajema kombinacijo dveh ali treh citostatikov z različnimi mehanizmi delovanja v različnih fazah celičnega cikla, ki se aplicirajo v več krogih z večdnevnimi, običajno tritedenskimi razmiki. SZ s citostatiki je osnovni način zdravljenja bolnikov z DPR, pri katerih sta glavni shemi zdravljenja kombinacija cisplatina ali karboplatina z etopozidom in kombinacija ciklofosfamida, epirubicina in vinkristina (CEV). Standardne sheme zdravljenja NDPR vključujejo cisplatin ali karboplatin skupaj s citostatiki novejših generacij, kot so gemcitabin, pemetreksed in paklitaksel. Za zdravljenje ponovitve obolenja se uporabljajo t. i. kemoterapevtiki druge linije, npr. docetaksel. V dopolnilnem zdravljenju pljučnega raka, po kirurškem posegu, pa se poleg standardnih shem zdravljenja uporablja še shema z vinorelbinom (3).

Tarčno zdravljenje

Med učinkovita tarčna zdravila za zdravljenje pljučnega raka spadajo inhibitorji znotrajceličnega tirozinsko kinaznega dela receptorja za epidermalni rastni dejavnik 1 (EGFR1). Predstavnik TKI sta mali molekuli, gefitinib in erlotinib. Tarčno zdravljenje je indicirano le pri relativno majhnem deležu bolnikov z EGFR1 pozitivnim tumorjem. Znano je, da so onkogene aktivirajoče mutacije gena za EGFR1, zaradi katerih se aktivira tirozin kinazna domena receptorja tudi v odsotnosti liganda. Posledica tega je nenadzorovana celična delitev, izognitev apoptozi, zasevanje tumorskih celic ter stimulacija angiogeneze. Bolniki s prisotnimi mutacijami dosežejo boljši odgovor na zdravljenje in daljše preživetje brez napredovanja bolezni ob zdravljenju s TKI kot s kemoterapijo. Obratno velja za bolnike brez teh mutacij. Danes je pred uvedbo prvega SZ napredovale bolezni priporočeno določanje aktivirajočih mutacij gena za EGFR1 v primarnem tumorju. Določa se jih predvsem pri bolnikih s pljučnim adenokarcinomom, pri katerem so tudi daleč najpogostejše (7,9,10).

Podporno zdravljenje

PZ je namenjeno preprečevanju NUZ s citostatiki. Skupaj z vsakim citostatskim zdravljenjem pljučnega raka so pred aplikacijo citostatika in še nekaj dni po kemoterapiji predpisana antiemetična zdravila proti akutni in zakasneli slabosti in bruhanju, ki je najpogostejši NUZ s citostatiki. Antiemetika aprepitant in granisetron preprečita ali

ublažita NUZ v kombinaciji z glukokortikoidoma (GK), deksametazonom in metilprednizolonom. Za preprečevanje hematološke toksičnosti pri zdravljenju s pemetreksedom sta pred in med zdravljenjem dodatno predpisana še folna kislina in vitamin B₁₂. Preobčutljivostne reakcije ob aplikaciji paklitaksela ali docetaksela se preprečuje s klemastinom in GK. Ob pojavu febrilne nevtropenije po kateremkoli ciklu kemoterapije je ob naslednjem ciklu potrebno zdravljenje z rastnimi dejavniki granulocitne vrste, kot je filgrastim. Zaradi povečanega tveganja za okužbo se bolnike s febrilno nevtropenijo preventivo zdravi še s širokospektralnimi antibiotiki, usmerjenimi proti najverjetnejšim povzročiteljem okužbe. Anemije se zdravi z eritropoetičnimi zdravili (5,11).

1.3. ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA

1.3.1. Citostatiki

Citostatiki so zdravila, ki zavirajo delitev celic in sprožijo mehanizme apoptoze. Zdravljenje s citostatiki je razmeroma neselektivno, saj prizadenejo vse hitro deleče celice, tudi celice zdravih tkiv. Posledica tega so NUZ, ki lahko ogrozijo bolnikovo življenje. Delovanje citostatikov na kostni mozeg vodi v mielosupresijo, posledica katere so anemija, trombocitopenija in nevtropenija. Pogosta NUZ sta slabost in bruhanje ter mukozitis. NUZ s citostatiki je tudi alopecija. Glede na mehanizem delovanja delimo citostatike na alkilante, antimetabolite, citotoksične antibiotike, zaviralce delitvenega vretena in zaviralce topoizomeraz.

Alkilanti

Cisplatin

Spada v skupino spojin na osnovi platine (Pt spojine). S tvorbo povezav znotraj verige in med verigama DNK vpliva na integriteto in funkcijo DNK ter zavira sintezo novih verig. Je izrazito nefrotoksična spojina, zato zahteva strikten režim hidracije in zadostno diurezo v času zdravljenja. Učinkovina spada med citostatike z zelo visoko stopnjo emetogenosti. Pomembna NUZ s cisplatinom sta tudi ototoksičnost in periferna nevropatija (12,13).

Karboplatin

Je derivat cisplatina, zato ima podobno delovanje. Razlikuje se v profilu neželenih NUZ, z izrazitejšo mielosupresijo in manjšo nefrotoksičnostjo (13,14).

Ciklofosamid

Spada v skupino analogov dušikovega iperita. Je predzdravilo, ki se v jetrih pretvori v aktivno obliko s CYP P450 izoencimi, predvsem s CYP2B6. Povzroči prekinitve verig DNK in križne povezave med posameznimi verigami DNK ter med DNK in beljakovinami. Pogost NUZ s ciklofosamidom je hemoragični cistitis zaradi delovanja toksičnega presnovka akroleina, ki preko sproščanja vnetnih dejavnikov draži sluznico mehurja in povzroča krvavitve (13,15).

Antimetaboliti

Pemetreksed

Je antagonist folne kisline, saj inhibira tri ključne encime v redukciji folatov. Predvsem inhibira timidilat sintazo, poleg tega pa še dihidrofolat reduktazo in glicinamid ribonukleotid formiltransferazo, s čimer zavira sintezo nukleotidov ter posledično sintezo DNK in delitev celic. Jetrna presnova pemetrekseda je omejena, saj se ga več kot 70 % izloči nespremenjenega s tubularno sekrecijo. Izmed NUZ je najpomembnejša hematološka toksičnost zaradi zaviranja presnove folatov, kar povzroči napake v zorenju eritrocitov. Anemije se uspešno preprečuje z jemanjem folne kisline in vitamina B₁₂ ob zdravljenju s pemetreksedom (13,16).

Gemcitabin

Spada med pirimidinske analoge. Delovanje je fazno specifično, saj primarno uniči celice v S fazi celičnega cikla. Kot dodaten nukleotid se vgradi v nastajajočo verigo DNK, zaradi česar se popolnoma zavre sinteza DNK in sproži apoptoza. Ne veže se na plazemske beljakovine. Presnavlja se z encimom citidin deaminazo v jetrih, ledvicah, krvi in drugih organih. Izloča se skozi ledvica v obliki neaktivnega presnovka. (16,17).

Zaviralci topoizomeraz

Etopozid

Je polsintezni derivat podofilotoksina in z zaviranjem topoizomeraze II preprečuje sintezo DNK. Deluje v S fazi in zgodnji G₂ fazi celičnega cikla. Močno se veže na plazemske beljakovine in se presnavlja v jetrih s CYP3A4 izoencimom (16,18).

Zaviralci delitvenega vretena

Vinkristin

Vinka alkaloid vinkristin zavira mitozo v metafazi celičnega cikla. Presnavlja se v jetrih s CYP3A4 in izloča predvsem preko žolča. V krvi je največja koncentracija učinkovine v trombocitih (13,16). Je nevrotoksična spojina, ki povzroča periferno nevropatijo.

Vinorelbin

Je polsintetski vinka alkaloid z enakimi lastnostmi kot vinkristin (19).

Docetaksel

Spada v skupino taksanov, ki povzročajo nastanek nefunkcionalnih, polimernih mikrotubulov, ki se kopičijo v citoplazmi, kar zaustavi celice v mitози. Po aplikaciji se hitro porazdeli po tkivih, več kot 95 % ga je vezanega na plazemske proteine. V veliki meri se presnavlja v jetrih s CYP3A4 in izloča z blatom. Povzroči lahko zadrževanje vode v telesu (16,20).

Citotoksični antibiotiki

Epirubicin

Epirubicin je antraciklinski antibiotik s citostatskim delovanjem. Veže se na DNK in z interkelacijo stabilizira kompleks DNK-topoizomeraza II, s čimer zaustavi proces zvijanja DNK. Presnova poteka v jetrih, izloča pa se preko žolča. Kardiotoksičnost, ki je posledica večjega kumulativnega odmerka, je pogost neželeni učinek zdravljenja z epirubicinom (21).

1.3.2. Tarčna zdravila

Tarčna zdravila za zdravljenje pljučnega raka so male tarčne molekule, TKI. Delujejo preko kompetitivne reverzibilne inhibicije vezavnega mesta za ATP na znotrajceličnem delu tirozin kinazne regije ter tako preprečijo avtofosforilacijo encima in s tem zavrejo signalno pot posredovano prek EGFR1. Posledično se ustavi celična proliferacija in angiogeneza. Od klasičnih kemoterapevtikov se TKI razlikujejo v tem, da selektivno učinkujejo predvsem na rakave celice in ne poškodujejo normalnih. Med NUZ prevladujeta diareja in kožni izpuščaji. Gefitinib in erlotinib sta predstavnika prve generacije TKI. Zdravili se jemljeta vsak dan, peroralno v obliki tablet, kar predstavlja prednost za bolnike, saj se lahko zdravijo doma (5,22).

Inhibitorji encima tirozin kinaze

Gefitinib

Spada med nizkomolekularne sintezne molekule za zdravljenje EGFR1 pozitivnega tipa pljučnega raka. Biološka uporabnost (BU) po peroralni aplikaciji je okoli 60 %, v 90 % se veže na plazemske proteine. Topnost je odvisna od pH, zato lahko spremembe kislosti v prebavilih vplivajo na BU gefitiniba. Hrana na absorpcijo gefitiniba ne vpliva. Presnavlja se v jetih s CYP3A4 in CYP2D6 izoencimi. Velika večina se ga izloči z blatom. Resnejših NUZ je malo, redko se pojavi intersticijska pljučna bolezen in hepatotoksičnost (16,22).

Erlotinib

Erlotinib je podobna molekula s podobnimi lastnostmi kot gefitinib. Razlika je v BU, saj se pri erlotinibu v prisotnosti hrane poveča s 60 % na 100 %, zato se jemlje na tešče. Priporočen odmerek erlotiniba je blizu najvišjemu toleriranemu odmerku, zato so NUZ tudi pogostejše izraženi kot pri gefitinibu (16,22).

1.3.3. Podporna zdravila

S PZ preprečujemo simptome in NUZ, ki so posledica raka ali zdravljenja raka. Pri pljučnem raku se preventivno, glede na oceno tveganja za pojav slabosti in bruhanja pri posameznem bolniku, v času kemoterapije predpišejo ustrezna antiemetična zdravila. Pomembna zdravila za preprečevanje akutne slabosti in bruhanja so antagonist

serotoninskih 5-HT₃ receptorjev v kombinaciji z GK. Zelo učinkovit antiemetik je tudi aprepitant (11).

Antiemetiki

Aprepitant

Selektivno preprečuje vezavo substance P na NK-1 receptor centra za bruhanje v centralnem živčevju. Uporablja se ob zdravljenju z visoko emetogenimi citostatiki. Po peroralni aplikaciji je BU okoli 65 %. Močno se veže na plazemske beljakovine (97 %). Presnova v jetrih poteka intenzivno, primarno s CYP3A4, poleg tega je zmeren inhibitor tega encima ter induktor CYP2C9. Posledica tega so možne interakcije z OZ. NUZ z aprepitantom so blagi in nespecifični (16,23,24).

Granisetron

Je selektivni antagonist serotonina na 5-HT₃ receptorjih. Aplicira se intravensko in deluje primarno na kemoreceptorsko sprožilno cono v podaljšani hrbtenjači. Učinkovitost delovanja povečajo GK, kot sta deksametazon in metilprednizolon. Presnavlja se pretežno v jetrih. Okoli 60 % se ga izloči preko ledvic, od tega 12 % v nespremenjeni obliki. Med NUZ se najpogosteje pojavljata glavobol in zaprtje. Ker lahko 5-HT₃ antagonisti vplivajo tudi na podaljšanje QT-intervalov, je potrebna previdnost ob sočasnem zdravljenju z zdravili, ki imajo enak NUZ (16,25,26).

Glukokortikoidi

Deksametazon in metilprednizolon

Mehanizem preprečevanja slabosti in bruhanja z deksametazonom in metilprednizolonom ni povsem poznan. Predvideva se, da je antiemetični učinek posledica aktivnosti GK v centralnem živčnem sistemu in antagonističnega delovanja na 5-HT_{3A} receptorje. Najpogosteje se GK uporabljata v kombinaciji z drugimi antiemetiki. Zaradi širokega spektra ostalih učinkov, kot so protivnetno in imunosupresivno delovanje ter vpliv na energetske presnovo in glukozno homeostazo, je velika verjetnost interakcij GK z drugimi zdravili. Presnova obeh GK poteka pretežno v jetrih (27,28).

1.4. INTERAKCIJE ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE PLJUČNEGA RAKA Z OSTALIMI ZDRAVILI

Veliko bolnikov s pljučnim rakom, ki se zdravijo s kemoterapijo ali tarčnimi zdravili, poleg več zdravil v SZ, uporablja tudi ostala zdravila (OZ) za spremljajoče bolezni. Večja verjetnost za pojav interakcij med zdravili je pri starejših in pri bolnikih, ki redno jemljejo dve ali več OZ (29).

Interakcije delimo na farmakokinetične (FK) in farmakodinamične (FD). FK interakcije nastopijo, ko neko zdravilo vpliva na absorpcijo, porazdelitev, presnovo ali izločanje drugega zdravila. S tem se spremeni koncentracija drugega zdravila na mestu delovanja. Mehanizmov FK interakcij je veliko. FD interakcije pa so bolj predvidljive. Zdravili lahko delujeta na isti fiziološki sistem ali na isti receptor, posledica pa je sprememba v farmakološkem učinku. Delovanje je lahko aditivno, sinergistično ali antagonistično. Pri zdravljenju z zdravili z ozkim terapevtskim oknom, kot so citostatiki, se lahko že ob majhni spremembi FK ali FD parametrov pojavijo resni toksični učinki.

1.4.1. Farmakokinetične interakcije

Aplikacija večine protitumorskih učinkovin poteka intravensko, s čimer so preprečene interakcije na nivoju absorpcije in metabolizma prvega prehoda. Peroralno aplicirana zdravila pa lahko stopajo v te interakcije. Pomembne so potencialne interakcije tarčnih zdravil z zdravili, ki spremenijo pH v prebavnem traktu. Zdravila, ki zavirajo izločanje želodčne kisline, zvišajo pH, kar lahko vpliva na zmanjšano absorpcijo TKI. Na absorpcijo peroralno apliciranih zdravil vpliva tudi hrana. Znan inhibitor črevesnih CYP3A4 encimov je sok grenivke, zato lahko ob sočasni uporabi poveča BU zdravil, ki se presnavljajo s temi encimi. Vpliv povišanega pH na absorpcijo se lahko zmanjša s prilagoditvijo režima jemanja zdravil, da se prepreči sočasno jemanje.

Interakcije, ki vplivajo na porazdelitev učinkovin v telesu, so redke. Teoretično bi lahko neko zdravilo zmanjšalo vezavo drugega zdravila na plazemske proteine, kar bi vodilo v povečanje koncentracije biološko aktivne nevezane frakcije drugega zdravila v krvi. Vendar pa je nevezana frakcija v tem primeru bolj izpostavljena presnovnim procesom in izločanju, kar sčasoma uravnoteži potencialno večjo izpostavljenost bolnika NUZ.

Največ FK interakcij je posledica inhibicije ali indukcije jetrnih encimov iz skupine citokromov P450, saj se večina učinkovin presnavlja v jetrih. Obstaja več kot 40 izoform teh encimov, najpogostejše med njimi so CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8 CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6. Zaradi takšne raznolikosti je težko predvideti morebitne interakcije, saj za precej učinkovin ni natančno znano, s katerimi izoformami se presnavljajo.

Pri interakcijah, ki vplivajo na izločanje, ima pomembno vlogo glikoproteinprotein P (P-gp), ki črpa učinkovine iz celice. Nahaja se na membranah celic proksimalnega tubula v ledvicah, na membrani hepatocitov in na črevesnih epitelnih celicah. V primeru inhibicije njegovega delovanja se poveča plazemska koncentracija substratov in s tem povezani učinki (29).

1.4.2. Farmakodinamične interakcije

Zdravila lahko delujejo po različnih mehanizmih, vendar vplivajo na isti farmakološki odgovor. V tem primeru govorimo o FD interakcijah. Poznamo tri glavne tipe FD interakcij. Sinergistično delovanje dveh zdravil povzroči farmakološki učinek, ki je večji kot vsota učinkov posameznih učinkovin. Interakcije med zdravili se lahko v tem primeru izkoriščajo za izboljšanje kliničnega odziva na zdravljenje, če so poznane in nadzorovane, kot v primeru citostatikov, kjer se uporabljajo različne kombinacije za boljši učinek zdravljenja. Nepričakovane sinergistične interakcije pa se po navadi izrazijo z NUZ. Posledica je lahko bolj pogosto in bolj resno izražanje toksičnih učinkov protitumorskih zdravil ali pojav nepričakovanega NUZ. Pri antagonističnih interakcijah imata zdravila, ki sta v interakciji, nasproten učinek. Terapevtska učinkovitost tako ene kot druge učinkovine se zmanjša ali pa je sploh ni več. Aditivne interakcije se pojavijo pri učinkovinah, ki imajo isti učinek ali NUZ, in se izrazijo s povečanim odzivom oziroma z večjo toksičnostjo (29).

2. NAMEN

Namen naloge je ovrednotiti storitev pregleda interakcij med zdravili v SZ pljučnega raka in OZ, ki jo je pri bolnikih s pljučnim rakom izvedel klinični farmacevt v okviru farmakoterapijskega pregleda (FTP) na Univerzitetni kliniki Golnik (UK Golnik).

Cilji raziskave so:

- ovrednotiti pogostost in klinični pomen interakcij med zdravili v SZ in OZ, prepoznanih s strani farmacevta,
- zbrati farmacevtove nasvete glede interakcij zavedenih v izvidih FTP in ugotoviti dejansko uresničitev predlaganih ukrepov,
- raziskati značilnosti bolnikov, pri katerih so farmacevti bolj pogosto zavedli interakcijo med zdravili v SZ in OZ,
- raziskati značilnosti interakcij, ki so bile s strani farmacevta prepoznane kot klinično pomembne.

3. MATERIALI IN METODE

Izvajali smo retrospektivno opazovalno raziskavo, v katero smo vključili vse bolnike s pljučnim rakom, zdravljeni na UK Golnik, pri katerih je bilo v letu 2012 uvedeno SZ in pri katerih je klinični farmacevt opravil pregled interakcij z zdravili v SZ. Bolnikov, vključenih v klinična preskušanja, nismo vključili v našo raziskavo. Pregledali smo interakcije med vsemi zdravili v SZ, tako protitumorskimi kot podpornimi, in OZ. Edini vir podatkov za raziskavo je bila zdravstvena dokumentacija. Spoštovali smo zaupnost podatkov, dostopali smo le do tistih informacij, ki smo jih potrebovali za našo raziskavo. Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko je pregledala predlog raziskave in izdala soglasje za njeno opravljanje (št. soglasja: 139/09/13).

3.1. PREDSTAVITEV UNIVERZITETNE KLINIKE GOLNIK IN SPLOŠNA OBRAVNAVA ONKOLOŠKEGA BOLNIKA

Raziskavo smo opravljali na UK Golnik, ki je klinična, raziskovalna in pedagoška ustanova. Kot terciarna ustanova obravnava bolnike s pljučnimi in alergijskimi boleznimi iz celotne Slovenije. Njihova onkološka dejavnost je usmerjena predvsem k pljučnemu raku (30).

Bolniki s pljučnim rakom so po potrditvi diagnoze predstavljeni konziliju za obravnavo tumorjev prsnega koša. Konzilij se odloči o načinu zdravljenja posameznega bolnika. Če je indicirano SZ, so napoteni na UK Golnik. Zdravljenje bolnikov s pljučnim rakom poteka v enoti za internistično onkologijo. Osnovni tim enote sestavljajo zdravnik, diplomirana medicinska sestra in farmacevt. Za ustrezno oskrbo bolnikov na SZ je potrebno ustrezno znanje vseh vpletenih zdravstvenih delavcev. Pomembna je tudi vloga farmacevta, ki je podrobneje opisana v nadaljevanju. Vključevanje kliničnega farmacevta je velikega pomena zlasti na področju ustreznega predpisovanja zdravil, možnih interakcij in neželenih učinkov zdravil. Poleg osnovnega tima je pomembno sodelovanje enote z ostalimi specializiranimi strokami, kot so diagnostika, radioterapija, kirurgija in paliativno zdravljenje raka (31).

Bolnika pred začetkom zdravljenja pregleda zdravnik onkolog. Preden predpiše ustrezno SZ, opravi pogovor z bolnikom še farmacevt, ki pregleda interakcije med OZ za bolnikove spremljajoče bolezni in verjetnimi shemami SZ. Ko se onkolog odloči za SZ, farmacevt še enkrat pregleda izbrano shemo in pripravi izvid FTP.

Vsak bolnik na SZ pred prvo aplikacijo kemoterapije ali ob uvedbi tarčnega zdravljenja dobi pisna in ustna navodila, ki se osredotočajo predvsem na režim jemanja zdravil, neželene učinke zdravljenja in pogostejše interakcije z OZ in hrano. Bolnika se seznanijo s shemo SZ. Posamezne sheme se med seboj razlikujejo glede vrste zdravila, načina odmerjanja in aplikacije protitumorskih zdravil, zahteve po PZ, neželenih učinkov idr. Vsi bistveni podatki o posamezni shemi kemoterapije so združeni v protokolih za SZ (priloga A). Protokoli so osnovani na povzetkih glavnih značilnosti zdravil (SmPC), navodilih za posamezno shemo SZ svetovnih terciarnih centrov za zdravljenje onkoloških bolnikov in drugi strokovni literaturi. Protokole uporabljajo zdravniki za predpis zdravljenja in farmacevti za pregled predpisa. Bolniki, predvideni za tarčno zdravljenje, dobijo specifična navodila z informacijami o izbranem zdravilu in dnevnik jemanja zdravil, ki omogoča preverjanje sodelovanja bolnika ter spremljanje NUZ (31).

3.1.1. Vloga farmacevta pri obravnavi bolnika

Zgodovina zdravljenja z zdravili

Pomembno je, da farmacevt pridobi popolno informacijo o zdravljenju z zdravili, ki jih je bolnik uporabljal pred prihodom v bolnišnico. To informacijo predstavlja zgodovina zdravljenja z zdravili. V raziskavo smo vključili le podatke o zdravilih na recept in zdravilih brez recepta (OTC zdravila), ki so jih bolniki uporabljali zadnjih 14 dni pred uvedbo SZ.

Podatke o zdravljenju in izkušnjah z vsemi zdravili, ki jih bolnik uporablja, pridobi farmacevt s strukturiranim pogovorom z bolnikom. Med obravnavo si pomaga z različnimi viri informacij, in sicer z bolnikovim seznamom zdravil, njegovimi svojci, podatki na kartici zdravstvenega zavarovanja ter bolnikovo zdravstveno dokumentacijo. Veljavnost vseh pridobljenih podatkov mora farmacevt preveriti med pogovorom z bolnikom, ki je primarni vir informacij. Farmacevt mora biti posebej pozoren pri zdravilih, ki jih bolniki pogosto ne prepoznajo kot zdravila (npr. zdravila, ki jih redko jemljejo, mazila, kapljice za

oko, peroralna kontracepcija in druga). Po teh zdravilih mora farmacevt bolnika izrecno vprašati. Pridobitvi zgodovine zdravljenja z zdravili je potrebno nameniti dovolj časa, zato je to ločena storitev in je ne smemo enačiti z informacijo o zdravilih, ki jo v sklopu anamneze pridobi zdravnik (32,33).

Farmakoterapijski pregled pred uvedbo sistemskega zdravljenja

Pred uvedbo SZ se je z bolniki pogovoril klinični farmacevt. Farmacevt je pridobil bolnikovo zgodovino zdravljenja z zdravili. Iz teh podatkov je klinični farmacevt s pomočjo PZI raziskal potencialne interakcije med zdravili v SZ in OZ. Identificiral je potencialne klinično pomembne interakcije med zdravili in predlagal ukrepe za izogibanje oziroma zmanjšanje kliničnih posledic teh interakcij. Povzetek storitve je farmacevt izpisal v obliki izvida FTP bolnika enote za internistično onkologijo. Izvid je shranjen v bolnišničnem informacijskem sistemu BIRPIS. Farmacevt je svoje ugotovitve predstavil bolnikovemu zdravniku onkologu, ki je predpisal SZ.

3.2. METODE

3.2.1. Pridobivanje podatkov

Potrebne podatke, kot so informacije o bolnikih in zdravilih, smo zbrali s pregledom zdravniških izvidov, odpustnic ter izvidov FTP vključenih bolnikov. Vso zdravstveno dokumentacijo smo pridobili iz bolnišničnega informacijskega sistema BIRPIS. Potentialne interakcije med zdravili v SZ in OZ smo pregledali v treh podatkovnih zbirkah o interakcijah (PZI), in sicer v Drugs.comTM, Lexi-interactTM in Stockley's drug interactions (34,35,36). Te zbirke so tudi farmacevti UK Golnik uporabljali pri pregledu interakcij v sklopu FTP. Stockley's drug interactions v letu 2012 niso uporabljali, a smo jo zaradi uporabe v preteklosti vseeno vključili v raziskavo. S pomočjo PZI smo preverili vse potencialne interakcije, ki bi se lahko pojavile pri izbranih bolnikih in jih primerjali z interakcijami, zavedenimi v izvidih FTP. Informacije o interakcijah, ki so jih farmacevti prepoznali kot klinično pomembne, pa smo pridobili iz bolnikovih izvidov FTP.

Podatki o bolnikih in zdravilih

Iz zdravstvene dokumentacije smo zbrali demografske podatke o bolnikih, in sicer spol, starost in tip raka ter podatke o njihovem zdravljenju. Med zdravila v SZ smo uvrstili vsa zdravila, ki so del shem, navedenih v protokolih UK Golnik za zdravljenje pljučnega raka. V preglednici I so navedene sheme zdravljenja, za katere je farmacevt pregledal interakcije v sklopu FTP. Zdravila v SZ smo klasificirali kot protitumorska zdravila in PZ. Protitumorska zdravila smo razdelili v dve skupini, kot kemoterapijo in tarčno zdravljenje. PZ se uporablja vzporedno z zdravljenjem s citostatiki, v sklopu kemoterapije, in ni samostojna vrsta zdravljenja.

Zaradi boljše preglednosti in podobnih interakcij smo za potrebe statistične obdelave podatkov združili zdravilni učinkovini (ZU) cisplatin in karboplatin in ju obravnavali kot Pt spojini. Prav tako smo ZU deksametazon in metilprednizolon obravnavali združeno kot GK.

Med OZ smo upoštevali tako zdravila na recept kot tudi zdravila brez recepta, ki jih je bolnik uporabljal po potrebi ali kot del zdravljenja druge bolezni in jih je farmacevt navedel v izvidu FTP. Zaradi lažjega pregleda smo upoštevali le zdravila, ki so jih bolniki zagotovo uporabljali v zadnjih 14 dneh, izjemoma pa tudi redkeje, če so bila del rednega zdravljenja z režimom jemanja v daljših časovnih intervalih. Ostalih zdravil, ki jih bolniki zadnjih 14 dni niso uporabljali, ter prehranskih dopolnil v raziskavi nismo upoštevali.

V izvidu FTP je kategorija »zdravljenje z zdravili pred začetkom sistemskega zdravljenja« razdeljena v tri sklope (Priloga B). Najprej so navedena zdravila, ki jih bolnik uporablja v rednem zdravljenju za spremljajoče bolezni, to so zdravila na recept, katerih uporabo zlahka preverimo tudi s pomočjo kartice zdravstvenega zavarovanja ali bolnikovega seznama zdravil. V drugem sklopu so predvsem zdravila brez recepta, ki jih bolnik uporablja po potrebi, občasno. Za informacijo o teh zdravilih je potrebno bolnika ali svojce dobro izprašati, saj so le oni edini vir informacij. V zadnjem sklopu pa so informacije o pripravkih za samozdravljenje, to so predvsem prehranska dopolnila in zdravilna zelišča, h katerim se pogosto zatekajo bolniki z rakom. Interakcij med temi pripravki in SZ nismo pregledovali zaradi skopih informacij in ker je bila uporaba prehranskih dopolnil in zdravilnih zelišč v času SZ večinoma odsvetovana s strani farmacevta.

Preglednica I: Sheme SZ pljučnega raka, za katere so bile pregledane interakcije z OZ

<u>Zdravila v SZ</u> <u>Vrsta zdravljenja</u>	<u>Protitumorska zdravila</u>	<u>PZ</u>
<u>KEMOTERAPIJA</u>	<u>citostatiki</u> cisplatin/karboplatin - etopozid ciklofosfamid - epirubicin - vinkristin (CEV) cisplatin/karboplatin - pemetreksed* cisplatin/karboplatin - gemcitabin cisplatin/karboplatin - vinorelbin cisplatin/karboplatin - docetaksel	deksametazon metilprednizolon aprepitant granisetron folna kislina* kobalamin*
<u>TARČNO ZDRAVLJENJE</u>	<u>tarčna zdravila</u> gefitinib erlotinib	PZ ni potrebno

* - pri shemi zdravljenja s pemetreksedom sta PZ dodana še folna kislina in vitamin B12 (kobalamin). CEV – shema sistemskega zdravljenja, ki jo sestavljajo ciklofosfamid, epirubicin, vinkristin. SZ – sistemsko zdravljenje raka. PZ – zdravila za podporno zdravljenje.

Podatki o interakcijah v podatkovnih zbirkah

Zanimali so nas naslednji podatki o interakcijah, pridobljeni iz PZI:

- vrsta in vpliv interakcije (preglednica II.),
- ocena kliničnega pomena interakcije,
- zabeležili smo tudi, v koliko PZI je posamezna interakcija navedena.

V diplomski nalogi smo upoštevali le interakcije med zdravilom v SZ in OZ. Interakcij med zdravili, ki so del SZ, nismo upoštevali, prav tako tudi ne interakcij med samimi OZ.

Podatki o interakcijah v izvidih FTP

Iz izvidov FTP smo pridobili naslednje informacije o interakcijah:

- število interakcij, ki so jih farmacevti navedli v posameznem izvidu FTP in število interakcij na bolnika,
- nasvet farmacevta glede interakcije (preglednica VI),
- upoštevanje farmacevtovega nasveta; v dokumentaciji smo preverili, kako je zdravnik upošteval nasvet (preglednica VII).

S pomočjo ocene interakcije v PZI smo sestavili lastno tristopenjsko lestvico skupne ocene kliničnega pomena interakcij, zavedenih v izvidih FTP (preglednica V).

3.2.2. Razvrstitev podatkov o interakcijah

Interakcije smo razdelili na FD in FK. Kot FD smo razvrstili vse interakcije, pri katerih se je spremenil farmakološki učinek zdravila v SZ ali OZ zaradi sinergističnega, aditivnega ali antagonističnega delovanja obeh učinkovin. Sprememba se je izrazila v zmanjšanju želenega učinka, povečanju želenega učinka preko praga toksičnosti ali pa se je povečal NUZ. Med FK interakcije pa smo razvrstili vse, pri katerih je katero izmed zdravil v interakciji vplivalo na absorpcijo, porazdelitev, metabolizem ali izločanje drugega zdravila. Nadalje pa smo jih klasificirali tako, kot je predstavljeno v preglednici II. Kategorije smo priredili po klasifikacijah v člankih s sorodno tematiko (29,37,38,39). Interakcije smo v osnovi ločili glede na to, ali vplivajo na SZ ali OZ.

Preglednica II: Klasifikacija vpliva interakcij na zdravila v SZ in OZ

<u>Vpliv interakcije na:</u>	<u>Posledica interakcije</u>
Sistemsko zdravljenje	Večja BU zdravila v SZ
	Manjša BU zdravila v SZ
	Večji učinek zdravila v SZ
	Zmanjšan učinek zdravila v SZ
	Potenciran NUZ v SZ
Ostalo zdravljenje	Večja BU zdravila v OZ
	Manjša BU zdravila v OZ
	Večji učinek zdravila v OZ
	Zmanjšan učinek zdravila v OZ
	Potenciran NUZ v OZ

BU – biološka uporabnost. NUZ – neželeni učinek zdravljenja. OZ – ostalo zdravljenje. SZ – sistemsko zdravljenje raka.

Klinični pomen interakcij smo klasificirali s pomočjo PZI, in sicer Drugs.comTM, Lexi-interactTM (34,35). Pri vrednotenju kliničnega pomena prepoznanih interakcij smo upoštevali navedene klasifikacije (Preglednica III in IV). Interakcij kategorije A in B po Lexi-interactTM nismo upoštevali, ker niso bile prisotne med interakcijami v izvidih FTP, poleg tega pa imajo izredno majhen klinični pomen. Interakcije kategorije »minor« po Drugs.comTM pa smo upoštevali skupaj z interakcijami kategorije C po Lexi-interactTM. Našo skupno oceno kliničnega pomena preučevanih interakcij smo pripravili tako, da smo združili ustrezne kategorije iz obeh PZI in na ta način dobili tristopenjsko lestvico (Preglednica V). V primeru, da se je ocena interakcije med PZI razlikovala, smo upoštevali višjo oceno. Podatkovna zbirka Stockley's drug interactions kliničnega pomena interakcij ne klasificira.

Preglednica III: Klasifikacija kliničnega pomena interakcije po Drugs.comTM (35)

<u>Klasifikacija interakcije po Drugs.comTM</u>	<u>Razlaga</u>
Večje (ang. <i>major</i>)	Kombinaciji zdravil se je potrebno izogibati, ker je tveganje večje od koristi.
Zmerno (ang. <i>moderate</i>)	Sočasna uporaba le v posebnih primerih, kombinaciji se po navadi izogibamo.
Manjše (ang. <i>minor</i>)	Majhna klinična pomembnost. Priporočljivo je oceniti tveganje in razmisliti o alternativnih zdravilih.

Preglednica IV: Klasifikacija kliničnega pomena interakcije po Lexi-interact™ (34)

<u>Klasifikacija interakcije po Lexi-interact™</u>	<u>Razlaga</u>
A	Interakcija ni poznana.
B	Ukrepanje ni potrebno.
C	Priporočeno je spremljanje terapije.
D	Interakcija je klinično pomembna. Pretehtati je potrebno tveganje in koristi terapije.
X	Kombinacija zdravil je kontraindicirana in se ji je potrebno izogibati.

Preglednica V: Tristopenjska lestvica skupne ocene kliničnega pomena interakcije

<u>Klinični pomen</u>	<u>Klasifikacija interakcije po Drugs.com™ in Lexi-interact™</u>	<u>Razlaga</u>
VELIK	X / večje	Kontraindikacija. Kombinaciji se je potrebno izogibati.
SREDNJI	D	Klinično pomembna interakcija. Souporaba le v primeru, ko so koristi večje od tveganja.
	zmerno	
MAJHEN	C	Korist je običajno večja od tveganja. Priporočeno je spremljanje terapije.
	manjše	

Razvrstili smo tudi farmacevtove nasvete za izogibanje interakcijam, ki so bili podani po opravljenem FTP (40,41,42). Uporabili smo klasifikacijo, ki je predstavljena v preglednici VI. Ugotavljali smo tudi, v kolikšni meri je zdravnik upošteval nasvet farmacevta, pri čemer smo uporabili klasifikacijo, prikazano v preglednici VII. Nasvet farmacevta ni bil relevanten, če je bolnik dobil drugo shemo SZ od pregledane med FTP (41,43).

Preglednica VI: Klasifikacija farmacevtskih nasvetov

<u>Nasvet glede interakcije v FTP</u>
Zamenjava zdravila v SZ
Ukinitev ali zamenjava zdravila v OZ
Prilagoditev odmerka ali režima jemanja zdravila v SZ
Prilagoditev odmerka ali režima jemanja zdravila v OZ
Spremljanje pojava NUZ (SZ in OZ)
Nasveta ni bilo ali pa ni bil relevanten.

FTP – farmakoterapijski pregled. NUZ – neželeni učinek zdravljenja. OZ – ostalo zdravljenje. SZ – sistemsko zdravljenje raka.

Preglednica VII: Klasifikacija upoštevanja nasvetov farmacevta

<u>Upoštevanje farmacevtskega nasveta</u>	<u>Razloga</u>
Nasvet je bil upoštevan.	Zdravnik je ukrepal, kot mu je svetoval farmacevt.
Nasvet je bil delno upoštevan.	Zdravnik je ukrepal drugače, kot mu je bilo svetovano.
Nasvet ni bil upoštevan.	Zdravnik ni ukrepal, terapije ni spreminjal.
Nasveta ni bilo ali pa ni bil relevanten.	/

3.2.3. Statistična obdelava podatkov

Podatke smo obdelali s statističnim programom SPSS 17.0. Zbrane podatke smo predstavili s parametri opisne statistike, kot so frekvenca, mediana, medkvartilni razmik in razpon med najvišjo in najnižjo vrednostjo.

Testirali smo povezave med:

1. BOLNIKI, PRI KATERIH SO FARMACEVTI ZAVEDLI INTERAKCIJE V IZVIDU FTP, IN:

- spolom,
- starostjo,
- tipom raka,
- številom OZ,
- vrsto zdravljenja raka (kemoterapija ali tarčno zdravljenje).

2. INTERAKCIJAMI, KI SO JIH FARMACEVTI ZAVEDLI V IZVIDIH FTP, IN:

- zdravili v SZ (skupina – citostatik, tarčno zdravilo, podporno zdravilo),
- zdravili v OZ (skupina po ATC),
- vrsto interakcije (FD ali FK),
- vplivom interakcije (na SZ ali OZ),
- kliničnim pomenom interakcije,
- številom PZI, ki navajajo interakcijo.

3. UPOŠTEVANJEM FARMACEVTOVEGA NASVETA IN:

- zdravili v SZ (skupina – citostatik, tarčno zdravilo, podporno zdravilo),
- zdravili v OZ (skupina po ATC),
- vrsto interakcije (FD ali FK),
- vplivom interakcije (na SZ ali OZ),
- kliničnim pomenom interakcije,
- vrsto nasveta farmacevta.

Za ugotavljanje razlik med opisnimi spremenljivkami smo uporabljali test hi-kvadrat. Povezave med opisnimi in številskimi spremenljivkami pa smo testirali s t-testom in ANOVO, pri kateri smo homogenost varianc preverili z Levenovim testom. Dodatno smo preverili povezavo med starostjo bolnikov in številom OZ (zvezni spremenljivki) s Pearsonovo korelacijo. Pri vseh testih smo kot statistično značilno opredelili 5 % tveganje (vrednost $p < 0,05$).

4. REZULTATI

OPIŠNA STATISTIKA

4.1.SPLOŠNI DEMOGRAFSKI IN KLINIČNI PODATKI BOLNIKOV

V raziskavo smo vključili 223 bolnikov. Demografski in klinični podatki bolnikov so prikazani v preglednici VIII.

Delež moških, vključenih v raziskavo, je večji (57 %) kot delež žensk. Vključeni bolniki so bili večinoma starejši (mediana 63 let) in so pogosto jemali več OZ (mediana 4). Vseh 223 bolnikov je skupaj prejelo 964 OZ. Razporeditev bolnikov glede na histološki tip pljučnega raka je v skladu z dostopnimi podatki za Slovenijo. Najpogosteje se je za zdravljenje DPR uporabljala shema z etopozidom in Pt spojinami, ki je standardna kombinacija za bolnike v dobrem splošnem stanju. Za zdravljenje NDPR pa je bila največkrat predpisana shema s pemetreksedom (5).

FTP je izvajalo sedem farmacevtov, ki so pregledali interakcije med zdravili v SZ in OZ pri 213 bolnikih. Pri 10 bolnikih shema zdravljenja ni bila poznana in zaradi tega ni bil opravljen pregled interakcij. Farmacevti so pregledali interakcije za 234 shem SZ, ki so jih predvideli glede na znan histološki tip raka. V 21 primerih so pregledali interakcije za dve morebitni shemi SZ hkrati (npr.: Pt spojina/etopozid in CEV). V 17 primerih (7,6 %) se je dejansko SZ, ki so ga prejeli bolniki, razlikovalo od predvidenega s strani farmacevta. V diplomu smo upoštevali rezultate pregleda vseh 234 shem SZ. V primeru, da je bilo pri posameznem bolniku pregledanih več shem SZ, smo torej upoštevali vse ugotovljene interakcije, ne glede na dejansko uvedeno shemo SZ.

Preglednica VIII – Demografski in klinični podatki o bolnikih, vključenih v raziskavo

Podatki o bolnikih						
	Vsi vključeni bolniki [n=223]			Bolniki z interakcijami v izvidu FTP [n=44]		
• SPOL	<u>n</u>	<u>%</u>		<u>n</u>	<u>%</u>	
<i>MOŠKI</i>	127	57,0		27	61,4	
<i>ŽENSKE</i>	96	43,0		17	38,6	
• STAROST [leta]	<u>mediana</u>	<u>medkvartilni razmik</u>	<u>razpon</u>	<u>mediana</u>	<u>medkvartilni razmik</u>	<u>razpon</u>
MOŠKI	64	58-70	41-82	65	60-72	41-82
ŽENSKE	60	55-67	42-78	67	61-74	54-77
SKUPAJ	<u>63</u>	<u>56-69</u>	<u>41-82</u>	<u>66</u>	<u>60-72</u>	<u>41-82</u>
• TIP PLJUČNEGA RAKA	<u>n</u>	<u>%</u>		<u>n</u>	<u>%</u>	
– DROBNOCELIČNI (DPR)	48	21,5		7	15,9	
– NEDROBNOCELIČNI (NDPR)	175	78,5		37	84,1	
<i>Adenokarcinom</i>	128	57,4		28	63,6	
<i>Epidermoidni</i>	38	17,0		7	15,9	
<i>Ostali</i>	9	4,0		2	4,6	
• ŠTEVILO OZ	<u>mediana</u>	<u>medkvartilni razmik</u>	<u>razpon</u>	<u>mediana</u>	<u>medkvartilni razmik</u>	<u>razpon</u>
<u>n</u>	<u>4</u>	<u>2-6</u>	<u>0-13</u>	6,5	3 - 9	1-13
• PREDVIDENO SZ	<u>n</u>	<u>%</u>		<u>n</u>	<u>%</u>	
<u>Kemoterapija</u>	199	89,2		36	81,8	
<i><u>Sheme za DPR in PZ</u></i>	<u>46</u>	<u>20,6</u>		<u>8</u>	<u>18,2</u>	
Pt spojine +/- etopozid	32	14,3		6	13,6	
CEV	10	4,5		1	2,3	
Pt spojine - etopozid – CEV	4	1,8		1	2,3	
<i><u>Sheme za NDPR in PZ</u></i>	<u>153</u>	<u>68,6</u>		<u>28</u>	<u>63,6</u>	
Pt spojine +/- pemetreksed	56	25,1		11	25,0	
Pt spojine +/- gemcitabin	39	17,5		5	11,4	
Pt spojine +/- vinorelbin	33	14,8		7	15,9	
Pt spojine +/- docetaksel	9	4,0		0	-	
Pt spojine - pemetreksed – Pt spojine - gemcitabin	15	6,7		5	11,4	
Pt spojine - gemcitabin – Pt spojine - vinorelbin	1	0,4		0	-	
<u>Tarčno zdravljenje</u>	14	6,3		8	18,2	
erlotinib	2	0,9		1	2,3	
gefitinib	11	4,9		6	13,6	
gefitinib – erlotinib	1	0,4		1	2,3	
<u>Ni podatka</u>	10	4,5		-	-	

CEV - shema sistemskega zdravljenja, ki jo sestavljajo ciklofosamid, epirubicin in vinkristin. DPR – drobnocelični pljučni rak. NDPR – nedrobnocelični pljučni rak. OZ – ostala zdravila. PZ – zdravila za podporno zdravljenje. Pt spojine – spojine na osnovi platine. SZ – sistemskega zdravljenja raka.

4.2. PODATKI O INTERAKCIJAH

Interakcije navedene v izvidih FTP

V izvidu FTP je imelo zavedene interakcije 44 bolnikov, pri katerih so farmacevti navedli skupno 52 interakcij.

Štirim od teh bolnikov so farmacevti pregledali interakcije za drugo shemo zdravljenja, kot jo je bolnik nato prejel. Pri treh bolnikih so zavedli po 1 interakcijo, pri enem bolniku pa 2 interakciji, skupaj torej 5 interakcij. Ena interakcija je bila relevantna, saj se je nanašala na PZ, ki je enako v pregledani in dejansko predpisani shemi zdravljenja. Ostale 4 interakcije pa so bile v kombinaciji z zdravilom, ki ga bolnik v sklopu SZ potem dejansko ni prejel. V nadaljnji analizi smo te interakcije vseeno upoštevali, saj je bila storitev pregleda interakcij ustrezno opravljena, v skladu s podatki, ki so bili v času FTP na razpolago farmacevtu.

V preglednici IX so predstavljeni osnovni podatki o interakcijah, ki smo jih pridobili iz izvidov FTP in PZI Drugs.comTM, Lexi-interactTM in Stockley's drug interactions. 37 bolnikov je imelo navedeno 1 interakcijo v izvidu FTP, šest bolnikov 2 in en bolnik 3 interakcije.

V interakcije, zavedene v izvidih FTP, je vstopalo 8 zdravil v SZ in 23 različnih OZ. Zdravila v SZ so podrobneje predstavljena v preglednici X. Med skupinami OZ pa se v interakcijah najpogosteje pojavljajo statini (19,2 %), zaviralci protonske črpalke (ZPČ) (21,1 %) in nesteroidni antirevmatiki (NSAR) (19,2 %) (preglednica XI).

Preglednica IX – Podatki o interakcijah zavedenih v izvidih FTP

INTERAKCIJE [n=52]		
	<u>n</u>	<u>%</u>
Skupine zdravil v SZ, ki so v interakcijah		
Citostatiki	34	65,4
Tarčna zdravila	10	19,2
Podporna zdravila	8	15,4
Skupine OZ, ki so v interakcijah		
ATC razvrstitev:		
C – statini, antihipertenzivi, diuretiki	19	36,5
A – ZPČ, antidiabetiki	18	34,6
M – NSAR	10	19,2
N – antiepileptiki, opioidni analgetiki, antidepresivi	4	7,7
P – antimalariki	1	1,9
Vrsta interakcije		
FK interakcija	29	55,8
FD interakcija	23	44,2
Vpliv interakcije na:		
<u>SZ:</u>	<u>41</u>	<u>78,8</u>
Potenciran NUZ	17	32,7
Večja BU	14	26,9
Manjša BU	10	19,2
<u>OZ:</u>	<u>11</u>	<u>21,2</u>
Manjši učinek	8	15,4
Potenciran NUZ	2	3,8
Manjša BU	1	1,9
Klinični pomen interakcije		
Velik	2	3,8
Srednji	40	76,9
Majhen	8	15,4

ATC – anatomsko terapevtska klasifikacija. BU – biološka uporabnost. FK – farmakokinetičen. FD – farmakodinamičen. FTP – farmakoterapijski pregled. NSAR – nesteroidni antirevmatiki. NUZ – neželeni učinki zdravljenja. OZ – ostala zdravila. SZ – sistemsko zdravljenje raka. ZPČ – zaviralci protonске črpalke.

Nadaljevanje preglednice IX

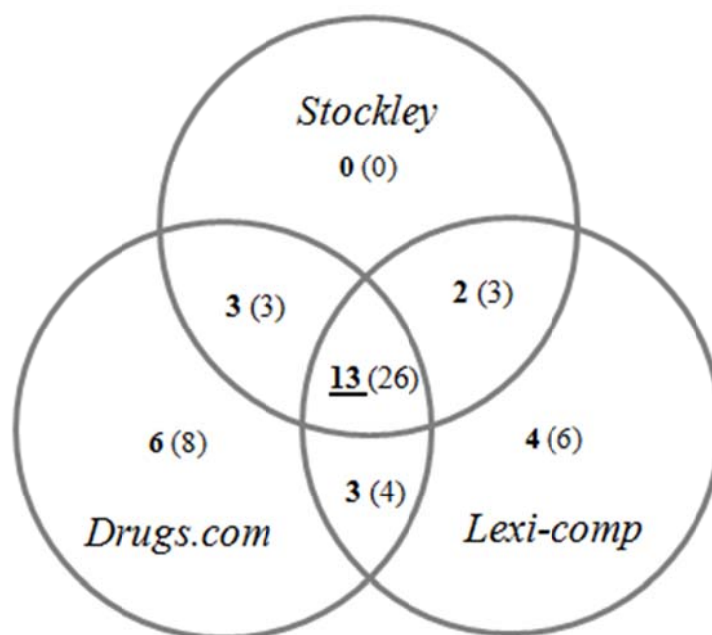
INTERAKCIJE [n=52]

	<u>n</u>	<u>%</u>
Nasvet farmacevta glede interakcije		
- Ukinitiv ali zamenjava zdravila v OZ	21	40,4
- Prilagoditev odmerka ali režima jemanja zdravila v OZ	14	26,9
- Spremljanje pojava NUZ	4	7,7
- Zamenjava zdravila v SZ	2	3,8
- Nasveta ni bilo ali pa ni bil relevanten.	11	21,2
Upoštevanje farmacevtovega nasveta s strani zdravnika		
- Nasvet je bil upoštevan.	20	38,5
- Nasvet je bil delno upoštevan.	4	7,7
- Nasvet ni bil upoštevan .	17	32,7
- Nasveta ni bilo ali pa ni bil relevanten.	11	21,2

ATC – anatomsko terapevtska klasifikacija. BU – biološka uporabnost. FK – farmakokinetičen. FD – farmakodinamičen. FTP – farmakoterapijski pregled. NSAR – nesteroidni antirevmatiki. NUZ – neželeni učinki zdravljenja. OZ – ostala zdravila. SZ – sistemsko zdravljenje raka. ZPČ – zaviralci protonске črpalke.

Interakcije so v veliki večini vplivale na zdravila v SZ (78,8 %), najpogosteje na povečanje tveganja za pojav NUZ. Večinoma je bil klinični pomen interakcij ocenjen kot »srednji«. Kot »velik« pa je bil ocenjen klinični pomen le v 2 primerih, in sicer pri interakciji med erlotinibom in ZPČ. V dveh primerih skupne ocene kliničnega pomena interakcije, ki je bila zavedena v izvidu FTP, ni bilo mogoče določiti, ker ni bila zajeta v nobeni PZI. To je bila interakcija med cisplatinom in diklofenakom. Vir informacije o interakciji, ki ga je uporabil farmacevt, ni bil znan. Je pa opozoril, da temelji interakcija na potencialni nefrotoksičnosti obeh ZU.

Farmacevti so podali 45 nasvetov, od teh štirje niso bili relevantni, ker so se nanašali na zdravila iz shem SZ, ki bolnikom dejansko niso bile predpisane. Za 7 navedenih interakcij pa farmacevti nasveta niso podali. Zdravniki so upoštevali ali delno upoštevali 24 od 41 relevantnih nasvetov (58,5 %).



Slika 1– Število interakcij, prisotnih v PZI

Število v odebeljenem tisku predstavlja posamezne interakcije, v oklepaju pa je število vseh interakcij iz izvidov FTP.

Pri različnih bolnikih se pogosto pojavljajo interakcije med istima učinkovinama. Izmed vseh 52 interakcij, navedenih v izvidih FTP, je bilo le 32 posameznih interakcij oziroma različnih kombinacij zdravila v SZ in OZ. Vennov diagram (Slika 1) prikazuje 31 posameznih interakcij, ki so jih farmacevti navedli v izvidih FTP in so prisotne tudi v PZI, število v oklepaju pa predstavlja vse interakcije, ki jih je 50. Ena interakcija, ki je zavedena pri dveh bolnikih, je navedena samo v izvidih FTP, PZI pa je ne navajajo (interakcija med cisplatinom in diklofenakom). Večina posameznih interakcij (65,6 %) je zajetih v več kot eni PZI, 13 (40,6 %) pa jih je v vseh treh uporabljenih PZI. Največ posameznih interakcij navaja podatkovna zbirka Drugs.com™, in sicer 25, Lexi-interact™ navaja 22 interakcij, Stockley's drug interactions pa 18. Pri izdelavi izvida FTP so si farmacevti največkrat pomagali s PZI Drugs.com™ in Lexi-interact™. Stockley's drug interactions v letu 2012 niso uporabljali, zaradi tega tudi ni nobene interakcije, ki bi bila zajeta samo v tej PZI.

Zdravilne učinkovine, ki vstopajo v interakcije, in opis interakcij navedenih v izvidih FTP

V preglednici X so predstavljena zdravila v SZ in število interakcij, v katere vstopajo. Največkrat so farmacevti prepoznali interakcijo kot klinično pomembno v primeru zdravljenja s TKI, in sicer so med 15 opravljenimi pregledi ZU za tarčno zdravljenje ugotovili 10 klinično pomembnih interakcij (66,7 %). Pri več kot polovici bolnikov, predvidenih za zdravljenje s TKI, so bile ugotovljene klinično pomembne interakcije (57,1 %). Etopozid ima med citostatiki največji delež interakcij, zavedenih v izvidih FTP, glede na število pregledov (16,7 %). Nezanemarljiv delež klinično pomembnih interakcij so farmacevti ugotovili tudi pri zdravljenju s pogosto uporabljenim pemetreksedom (11,3 %) in z vinkristinom (14,3 %), ki je sicer del sheme CEV. GK so edini predstavniki PZ, za katera so bile interakcije zavedene v izvidih FTP. Delež zavedenih interakcij v izvidih FTP glede na število pregledov je bil 3,0 %.

Preglednica X – Zdravila v SZ, ki so v interakcijah, zavedenih v izvidih FTP

Skupina zdravil	ZU v SZ, za katere je bil narejen pregled interakcij v sklopu FTP	Št. pregledov za interakcije v izvidih FTP, s predvideno ZU v SZ	Št. interakcij v izvidih FTP	Delež interakcij, glede na št. pregledov za interakcije s predvideno ZU v SZ
		* (Št. bolnikov s predvideno shemo SZ)	** (Št. bolnikov z interakcijo v izvidu FTP)	*** (Delež bolnikov z interakcijo v izvidu FTP glede na predvideno shemo SZ)
		n		%
Tarčna zdravila	Inhibitorji tirozin kinaze	15 (14)*	10 (8)**	66,7 (57,1)***
	- gefitinib	12	8	66,7
	- erlotinib	3	2	66,7
Citostatiki		419 (199)	34 (31)	8,1 (15,6)
	- Pt spojine	172	15	8,1
	- pemetreksed	71	8	11,3
	- gemcitabin	55	0	0,0
	- etopozid	36	6	16,7
	- vinorelbin	34	3	8,8
	- ciklofosfamid (CEV)	14	0	0,0
	- epirubicin (CEV)	14	0	0,0
	- vinkristin (CEV)	14	2	14,3
	- docetaxel	9	0	0,0
Podporna zdravila		739 (199)	8 (6)	1,1 (3,0)
	- glukokortikoidi: (deksametazon + metilprednizolon)	199	8	3,0
	- aprepitant	199	0	0,0
	- granisetron	199	0	0,0
	- folna kislina	71	0	0,0
	- vitamin B12 (kobalamin)	71	0	0,0

* - število bolnikov, pri katerih je bilo predvideno SZ z določeno skupino zdravil. ** - število bolnikov, pri katerih je navedena vsaj ena interakcija v izvidu FTP. CEV – shema sistemskega zdravljenja, ki jo sestavljajo ciklofosfamid, epirubicin in vinkristin. FTP – farmakoterapijski pregled. Pt spojine – spojine na osnovi platine. SZ – sistemsko zdravljenje raka. ZU – zdravilna učinkovina.

V preglednici XI so predstavljena OZ in število interakcij, v katere vstopajo. ZU smo združili po ATC klasifikaciji v anatomske skupine (C, A, M, N, P) in terapevtske skupine.

Preglednica XI- OZ, ki so v interakcijah zavedenih v izvidih FTP

Anatomske skupine po ATC	Terapevtske skupine (ZU)	Število interakcij v izvidih FTP	Delež interakcij v izvidu FTP [%]
C		<u>19</u>	<u>36.5</u>
	<u>Statini:</u> (atorvastatin, fluvastatin, simvastatin, rosuvastatin)	<u>10</u>	<u>19.2</u>
	<u>Antihipertenzivi:</u> (karvedilol, diltiazem, verapamil)	<u>6</u>	<u>11.5</u>
	<u>Diuretiki:</u> (furosemid, torasemid)	<u>3</u>	<u>5.8</u>
A		<u>18</u>	<u>34.6</u>
	<u>ZPČ:</u> (pantoprazol, omeprazol, esomeprazol)	<u>11</u>	<u>21.1</u>
	<u>Antidiabetiki:</u> (metformin, gliklazid, saksagliptin)	<u>7</u>	<u>13.5</u>
M		<u>10</u>	<u>19.2</u>
	<u>NSAR:</u> (diklofenak, etodolak, ibuprofen, naproksen)	<u>10</u>	<u>19.2</u>
N		<u>4</u>	<u>7.7</u>
	<u>Antiepileptiki:</u> (karbamazepin)	<u>2</u>	<u>3.9</u>
	<u>Opioidni analgetiki:</u> (oksikodon)	<u>1</u>	<u>1.9</u>
	<u>Antidepresivi:</u> (sertralin)	<u>1</u>	<u>1.9</u>
P		<u>1</u>	<u>1.9</u>
	<u>Antimalariki:</u> (klorokin)	<u>1</u>	<u>1.9</u>

ATC – anatomsko terapevtska klasifikacija. FTP – farmakoterapijski pregled. NSAR – nesteroidni antirevmatiki. ZPČ – zaviralci protonске črpalke. ZU – zdravilna učinkovina.

Vseh 32 posameznih interakcij, njihov opis in klinični pomen so predstavljeni v preglednici XII. Precej interakcij deluje po enakem mehanizmu. Interakcije, ki so navedene v izvidih FTP, delujejo po 11 različnih mehanizmih, njihovi opisi pa so povzeti po PZI, v katerih so bile interakcije zajete. Samo mehanizem interakcije med cisplatinom in diklofenakom (mehanizem [11]) je povzet po farmacevtovi razlagi v izvidu FTP.

Preglednica XII – Opis interakcij, zavedenih v izvidih FTP

Klinični pomen interakcije	Zdravilo v SZ, ki je v interakciji	OZ, ki je v interakciji	Št. različnih kombinacij interakcij [n=32]	Opis interakcije – [mehanizem]
Velik	erlotinib	ZPČ (<i>omeprazol, pantoprazol</i>)	2	[1] - ZPČ zaradi zvišanja pH zmanjšajo topnost in s tem absorpcijo erlotiniba/gefitiniba. S tem lahko povzročijo znižanje plazemske koncentracije erlotiniba/gefitiniba.
Srednji	gefitinib	ZPČ (<i>omeprazol, pantoprazol</i>)	2	[1] - ZPČ zaradi zvišanja pH zmanjšajo topnost in s tem absorpcijo erlotiniba/gefitiniba. S tem lahko povzročijo znižanje plazemske koncentracije erlotiniba/gefitiniba.
	pemetreksed	NSAR (<i>diklofenak, etodolak, ibuprofen, naproksen</i>)	4	[2] - NSAR lahko zmanjšajo ledvično funkcijo (zaradi zaviranja PGE ₂), kar lahko povzroči zmanjšano izločanje pemetrekseda. Posledica je povečanje plazemske koncentracije pemetrekseda in večja verjetnost za pojav toksičnih neželenih učinkov.
	Pt spojine	statini (<i>atorvastatin, fluvastatin, simvastatin, rosuvastatin</i>)	4	[3] - Sočasna uporaba učinkovin, pri katerih je kot NUZ možna periferna nevropatija, lahko poveča tveganje za pojav le-te.
	Pt spojine	klorokin	1	
	etopozid	statini (<i>atorvastatin</i>)	1	
	vinorelbin	statini (<i>simvastatin</i>)	1	
	vinkristin	statini (<i>atorvastatin</i>)	1	
	Pt spojine	diuretiki (<i>furosemid, torasemid</i>)	2	[4] - NUZ z diuretiki Henleyeve zanke in Pt spojin so sinergistični. Zaradi tega je ob sočasni uporabi večja verjetnost pojava nefro- in ototoksičnosti.
	Pt spojine	ZPČ (<i>omeprazol, esomeprazol</i>)	2	[5] - Ob kronični uporabi ZPČ se lahko pojavi hipomagneziemija. Prav tako lahko Pt spojine vplivajo na izgubo Mg. Ob sočasni uporabi teh zdravil se verjetnost pojava hipomagneziemije poveča.
Pt spojine	karbamazepin	1	[6] – Pt spojine lahko zmanjšajo antikonvulzivni učinek karbamazepina zaradi slabše absorpcije, ki je posledica poškodovanja sluznice prebavnega trakta, povzročene s citostatiki.	

GK – glukokortikoidi. NSAR – nesteroidni antirevmatiki. NUZ – neželeni učinki zdravljenja. OZ – ostala zdravila. Pt spojine – spojine na osnovi platine. SZ – sistemsko zdravljenje raka. ZPČ – zaviralci protonске črpalke.

Nadaljevanje preglednice XII

Klinični pomen interakcije	Zdravilo v SZ, ki je v interakciji	OZ, ki je v interakciji	Št. različnih kombinacij interakcij [n=32]	Opis interakcije – [mehanizem]
Srednji	gefitinib	diltiazem	1	[7] - Inhibitorji CYP3A4 (<i>diltiazem, verapamil, sertralin, idr.</i>) zavirajo delovanje encima in s tem upočasnijo presnovo substratov (<i>gefitinib, etopozid, vinorelbin, idr.</i>). Zaradi tega se lahko povišajo plazemske koncentracije substratov, kar lahko vodi v pojav NUZ.
	GK	<u>antidiabetiki</u> (<i>metformin, saksagliptin</i>)	2	[8] – GK nasprotujejo delovanju antidiabetikov, ker preprečujejo skladiščenje glukoze v periferiji in povečajo glukoneogenezo v jetrih. Ob nenadzorovani uporabi GK med zdravljenjem z antidiabetiki lahko pride do iztirjenja sladkorne bolezni.
	vinorelbin	karbamazepin	1	[9] - Induktorji CYP3A4 (<i>GK, karbamazepin, idr.</i>) povečajo delovanje encima in s tem pospešijo presnovo substratov (<i>oksikodon, vinorelbin, idr.</i>). Zaradi tega se lahko znižajo plazemske koncentracije substratov, kar lahko vodi do zmanjšane učinka zdravil.
	GK	oksikodon	1	
Majhen	vinorelbin	sertralin	1	[7] - Inhibitorji CYP3A4 (<i>diltiazem, verapamil, sertralin, idr.</i>) zavirajo delovanje encima in s tem upočasnijo presnovo substratov (<i>gefitinib, etopozid, vinorelbin, idr.</i>). Zaradi tega se lahko povišajo plazemske koncentracije substratov, kar lahko vodi v pojav NUZ.
	etopozid	verapamil	1	
	GK	<u>antidiabetiki</u> (<i>gliklazid</i>)	1	[8] - GK nasprotujejo delovanju antidiabetikov, ker preprečujejo skladiščenje glukoze v periferiji in povečajo glukoneogenezo v jetrih. Ob nenadzorovani uporabi GK med zdravljenjem z antidiabetiki lahko pride do iztirjenja sladkorne bolezni.
	etopozid	karvedilol	1	[10] - Inhibitorji Pgp/ABCB1 (<i>karvedilol, idr.</i>) zavirajo delovanje prenašalnega proteina in s tem upočasnijo izločanje substratov (<i>etopozid, vinkristin, idr.</i>). Zaradi tega se lahko zvišajo plazemske koncentracije substratov, kar lahko vodi v pojav NUZ.
	vinkristin	karvedilol	1	
/	Pt spojine	<u>NSAR</u> (<i>diklofenak</i>)	1	[11] - Cisplatin lahko poškoduje ledvice. Ob sočasni uporabi z zdravili, ki se izločajo predvsem preko ledvic (NSAR) se poveča verjetnost pojava nefrotoksičnosti.

GK – glukokortikoidi. NSAR – nesteroidni antirevmatiki. NUZ – neželeni učinki zdravljenja. OZ – ostala zdravila. Pt spojine – spojine na osnovi platine. SZ – sistemsko zdravljenje raka. ZPC – zaviralci protonске črpalke.

STATISTIČNA OBDELAVA PODATKOV

4.3. ZNAČILNOSTI ZDRAVLJENJA IN BOLNIKOV, PRI KATERIH SO FARMACEVTI PREPOZNALI KLINIČNO POMEMBNE INTERAKCIJE

Ugotavljali smo povezave med demografskimi značilnostmi bolnika in njegovega zdravljenja ter navedbo interakcije v izvidih FTP. Rezultati testov so prikazani v preglednici XIII. Z odebeljenim tiskom so označene statistično značilne povezave.

Zanimalo nas je, ali obstaja značilna povezava med starostjo in številom OZ, kar smo ugotavljali s pomočjo Pearsonove korelacije. Test je potrdil povezavo, in sicer se pri bolnikih, vključenih v raziskavo, premosorazmerno s starostjo večja tudi število OZ [$r=0,300$; $n=223$; $p<0,001$]. Ugotovili smo značilne povezave med starostjo ter številom OZ in prepoznavo interakcije kot klinično pomembne s strani farmacevta. Pričakovano se s starostjo večja verjetnost za interakcije, ki jih je farmacevt med FTP bolnika prepoznal kot klinično pomembne [t-test; $p=0,008$]. Prav tako je večja verjetnost, da bo farmacevt navedel interakcijo v izvidu FTP, kadar bolnik uporablja večje število OZ [t-test; $p<0,001$]. Farmacevti so bolj pogosto prepoznali klinično pomembno interakcijo pri bolnikih, pri katerih se je uvajalo tarčno zdravljenje [hi-kvadrat; $p<0,001$]. Spol bolnikov in tip raka nista bila statistično značilno povezana s prepoznavo klinično pomembne interakcije [hi-kvadrat; $p>0,05$] (Preglednica XIII).

Preglednica XIII – Dejavniki, ki so v povezavi s prepoznavo klinično pomembne interakcije, zavedene v izvidu FTP

<u>Testirani parameter</u>	<u>Test</u>	<u>Vrednost</u>	<u>df</u>	<u>p vrednost</u>
Spol	hi-kvadrat	$\chi^2=0,435$	1	0,509
Starost	t-test	t =-2,666	221	0,008
Tip raka	hi-kvadrat	$\chi^2=1,023$	1	0,312
Število OZ	t-test	t=-5,418	221	< 0,001
Vrsta zdravljenja	hi-kvadrat	$\chi^2=13,201$	1	< 0,001

OZ – ostala zdravila.

4.4. ZNAČILNOSTI INTERAKCIJ, KATERE SO FARMACEVTI MED FTP PREPOZNALI KOT KLINIČNO POMEMBNE

Zanimalo nas je, katere interakcije so farmacevti bolj pogosto prepoznali kot klinično pomembne in jih zavedli v izvidu FTP. Pri pregledu terapije v treh PZI smo pri 193 bolnikih ugotovili 1414 interakcij med zdravili. Pri 30 bolnikih (13,4 %) ni bilo pri pregledu zdravil s pomočjo PZI ugotovljene nobene potencialne interakcije. Dveh interakcij, ki sta bili zavedeni v izvidih FTP, ni bilo navedenih v nobeni izmed PZI.

Rezultati ovrednotenja povezav med testiranimi spremenljivkami in interakcijami, ki so jih farmacevti prepoznali kot klinično pomembne, so predstavljeni v preglednici XIV. Statistično značilne povezave so v preglednici zapisane v odebeljenem tisku.

Farmacevti so kot klinično pomembne pogosteje prepoznali interakcije med zdravili v SZ in zdravili iz ATC skupin A, C in M [hi-kvadrat; $p < 0,001$]. Kot je razvidno iz preglednice XI, izstopajo tri skupine zdravil, to so ZPČ, statini in NSAR. Statistično značilna razlika v pogostosti prepoznanih interakcij je tudi v primeru zdravil v SZ, ker so v izvidih FTP manjkrat, kot bi pričakovali, zajete interakcije s PZ [hi-kvadrat; $p < 0,001$]. Navedenih je le 8 od 1167 možnih interakcij s PZ. Izmed vseh 1416 možnih interakcij je delež interakcij s PZ 82,4 %, v izvidih FTP pa je glede na 52 zavedenih interakcij delež interakcij s PZ le 15,4 %. Ali je interakcija prepoznana kot klinično pomembna, je v statistično značilni povezavi s tem, ali interakcija vpliva na SZ ali OZ [hi-kvadrat; $p < 0,001$]. Interakcije, ki vplivajo na SZ, so pogosteje prepoznane kot klinično pomembne.

Interakcije, ki so jih farmacevti zavedli v izvidih FTP, niso v statistično značilni povezavi s preostalimi dejavniki, ki smo jih testirali, in sicer z vrsto interakcije ter kliničnim pomenom interakcije po PZI [hi-kvadrat; $p > 0,05$].

S t-testom smo ugotovili statistično značilno povezavo med številom PZI, v katerih so interakcije navedene, in interakcijami, ki so jih farmacevti prepoznali kot klinično pomembne [t-test; $p = 0,019$]. In sicer je večja verjetnost, da bo farmacevt interakcijo zavedel v izvidu FTP, če je navedena v več PZI.

Preglednica XIV - Dejavniki, ki so v povezavi z interakcijami, ki so jih farmacevti med FTP prepoznali kot klinično pomembne

<u>Testirani parameter</u>	<u>Test</u>	<u>Vrednost</u>	<u>df</u>	<u>p vrednost</u>
Zdravilo v SZ (skupina)	hi-kvadrat	$\chi^2=252,242$	3	< 0,001
Zdravilo v OZ (ATC)	hi-kvadrat	$\chi^2=42,064$	10	< 0,001
Vrsta interakcije	hi-kvadrat	$\chi^2=3,747$	3	0,290
Vpliv interakcije (na SZ ali OZ)	hi-kvadrat	$\chi^2=125,441$	2	< 0,001
Klinični pomen interakcije	hi-kvadrat	$\chi^2=4,933$	3	0,177
Število PZI, ki navajajo interakcijo	t-test	t =2,354	1444	0,019

ATC – anatomsko terapevtska klasifikacija. OZ – ostalo zdravljenje. PZI – podatkovne zbirke o interakcijah. SZ – sistemsko zdravljenje raka.

4.5. DEJAVNIKI, KI SO POVEZANI Z UPOŠTEVANJEM FARMACEVTOVEGA NASVETA

Zanimali so nas dejavniki, ki so v povezavi z upoštevanjem farmacevtovega nasveta, podanega v izvidu FTP (preglednica XV). Statistično značilno povezavo smo ugotovili med vrsto zdravil v SZ in upoštevanjem nasveta, pri čemer so bili nasveti glede interakcij s tarčnimi zdravili manjkraj upoštevani glede na to, koliko je bilo podanih (3 upoštevani od 10 podanih – 30,0 %) [hi-kvadrat; p=0,007]. Glede vrste OZ so zdravniki bolj pogosto upoštevali nasvete pri zdravilih iz ATC skupine C (11 upoštevanih od 16 podanih – 68,8 %), najmanjkraj pa so upoštevali nasvete glede interakcij z zdravili iz ATC skupine A (5 upoštevanih od 15 podanih – 33,3 %) [hi-kvadrat; p=0,005]. Nasveti glede interakcij, ki vplivajo na SZ, so značilno povezani z upoštevanjem farmacevtovega nasveta, saj so jih upoštevali v 58,9 %, medtem ko nasveti glede interakcij, ki vplivajo na OZ niso bili upoštevani v nobenem primeru [hi-kvadrat; p=0,001].

Ostali dejavniki, ki smo jih testirali, to so: vrsta interakcije, klinični pomen interakcije in vrsta nasveta farmacevta, niso v statistično značilni povezavi z upoštevanjem farmacevtovega nasveta [hi-kvadrat; $p > 0,05$].

Preglednica XV – Dejavniki, ki so povezani z upoštevanjem farmacevtovega nasveta

<u>Testirani parameter</u>	<u>Test</u>	<u>Vrednost</u>	<u>df</u>	<u>p vrednost</u>
Zdravilo v SZ (skupina)	hi-kvadrat	$\chi^2=14,113$	4	0,007
Zdravilo v OZ (ATC)	hi-kvadrat	$\chi^2=21,788$	8	0,005
Vrsta interakcije	hi-kvadrat	$\chi^2=2,263$	2	0,323
Vpliv interakcije (na SZ ali OZ)	hi-kvadrat	$\chi^2=14,098$	2	0,001
Klinični pomen interakcije	hi-kvadrat	$\chi^2=6.534$	6	0.366
Vrsta nasveta farmacevta	hi-kvadrat	$\chi^2=7.291$	6	0,295

ATC – anatomsko terapevtska klasifikacija. OZ – ostalo zdravljenje. SZ – sistemsko zdravljenje raka.

5. RAZPRAVA

V raziskavi smo opisali interakcije, zavedene v izvidih FTP, in ovrednotili farmacevtsko storitev pregleda interakcij med zdravili v SZ in OZ pred uvedbo SZ.

Storitev je smiselna, če doseže svoj osnovni namen, torej prepreči potencialne interakcije med zdravili v SZ in OZ ter s tem zaščiti bolnika pred neželenimi posledicami zdravljenja. Konkretno vrednosti storitve ne moremo podati, saj nismo imeli podatka o tem, koliko interakcij se je pri obravnavanih bolnikih dejansko izrazilo, ker farmacevti nanje niso opozorili ali pa opozorilo ni bilo upoštevano s strani onkologa. Prav tako ne moremo trditi, da so bili vsi nasveti in ukrepi glede interakcij potrebni in bi se v vseh primerih dejansko pojavile interakcije, če onkolog ne bi upošteval nasveta. Torej nismo mogli oceniti, kako uspešna je storitev v preprečevanju interakcij, ki bi se dejansko pojavile pri obravnavanih bolnikih. Pravilno ovrednotenje storitve bi bilo možno le z izpeljavo ustrezne klinične študije. Naša ocena pa je samo delna.

Ugotovili smo, da je potencialnih interakcij pri izbrani populaciji veliko. PZI jih navajajo 1414, farmacevti pa so v izvidih FTP opozorili le na 50 od teh in dve dodatni, ki nista bili zajeti v PZI. Tveganje za interakcije je med bolniki različno in je odvisno od več dejavnikov, med drugim od splošnega stanja bolnika ter OZ, ki jih bolnik jemlje zaradi drugih bolezni. Vsaka potencialna interakcija zato nima enakega kliničnega pomena za vse bolnike, tako da bi bilo število interakcij, ki bi se dejansko izrazile, veliko manjše.

5.1. BOLNIKI

Mediana starosti bolnikov, vključenih v raziskavo, je bila 63 let, 40 % pa je bilo starih 65 let ali več. V naši skupini bolnikov je bilo več moških, in sicer 57 % vseh vključenih bolnikov. Epidemiološki podatki o raku v Sloveniji, dostopni na spletni strani SLORA, se ujemajo z našimi in kažejo, da se pljučni rak v večji meri pojavlja pri starejših ter da je v Sloveniji, od kar se zbirajo podatki o primerih rakave bolezni, pojavnost večja pri moških. Ta je pri celotni populaciji nekoliko višja kot v naši skupini bolnikov in je okoli 70 % novo odkritih primerov na leto (44). Večini vključenih bolnikov je bila za zdravljenje predpisana kemoterapija (93,7 %), ki je standardni način zdravljenja razsejanega pljučnega raka in

edina možnost SZ pri bolnikih, ki niso kandidati za tarčno zdravljenje. Primernih bolnikov za tarčno zdravljenje s TKI, pri katerih je bila prisotna aktivirajoča mutacija na genu za EGFR1, pa je bilo 6,3 %. Mutacija se v populaciji belcev pojavlja pri približno 15 do 20 % bolnikov z NDPR (9).

5.1.1. Pregled systemskega zdravljenja pljučnega raka in ostalih zdravil ter prepoznavna klinično pomembnih interakcij

Bistveni del FTP je pregled SZ za morebitne interakcije z OZ. Pričakovali bi, da je pred uvedbo SZ pregled interakcij opravljen pri vseh bolnikih ter da je pregledana shema SZ, ki jo bolnik dejansko prejme. Vendar ni bilo tako, saj v času pregleda interakcij farmacevt ni vedel, katero shemo SZ bo bolnik dobil. Predvidel jo je lahko na podlagi izvidov histoloških preiskav, s katerimi določajo tip raka. Ker je za nekatere tipe raka možnih več shem zdravljenja, lahko pride do neskladnosti med zdravljenjem, za katerega je farmacevt pregledal interakcije in zdravljenjem, ki ga je bolnik dejansko prejel. V nekaterih primerih so farmacevti pregledali interakcije za več verjetnih shem SZ. V naši skupini bolnikov so bili pri 21 bolnikih opravljeni pregledi interakcij za dve shemi SZ hkrati, v 192 primerih je bila pregledana 1 shema, v ostalih 10 primerih pa ni bilo podatka o shemi zdravljenja in zato tudi ne pregledanih interakcij. Pri 17 bolnikih farmacevti niso pregledali interakcij za protitumorske učinkovine, ki jih je bolnik dejansko prejel, ampak za druge, zato ugotovljene interakcije niso bile relevantne. Tako smo ugotovili, da je bilo 27 izvidov FTP (12,1 %) neustreznih z vidika pregledanih interakcij. V teh primerih FTP ne doseže svojega namena, saj onkolog ne dobi pravilne informacije o nevarnostih sočasnega zdravljenja z zdravili v SZ in OZ. Farmacevt bi moral biti pred izvedbo FTP obveščen o bolnikovem SZ, za katerega se je odločil onkolog, saj bi le tako lahko zagotovil relevantnost storitve pregleda interakcij. Druga možnost je, da bi farmacevt po obravnavi bolnika pri onkologu še enkrat preveril interakcije z zdravljenjem, ki ga je onkolog dejansko predpisal, če bi se le-to razlikovalo od predvidenega v izvidu FTP, in spremembe tudi zavedel.

Izmed vseh 223 bolnikov, vključenih v raziskavo, so bile v izvidih FTP zavedene interakcije pri 44 bolnikih (19,7 %). Od teh 44 bolnikov je bila pri 4 pregledana neustrezna shema zdravljenja. V treh primerih so bila opozorila za 4 interakcije neuporabna, saj so bolniki dobili druga zdravila v SZ, za katera interakcije z OZ niso bile pregledane. V enem

primeru pa je bilo opozorilo relevantno, ker se je nanašalo na interakcijo s PZ, ki pa je bilo v obeh primerih, tako pri pregledani shemi kot pri dejansko prejeti, enako.

Mediana števila OZ za celotno preiskovano populacijo je bila 4, med bolniki, pri katerih so farmacevti opozorili na klinično pomembne interakcije, pa 6,5. Farmacevti so pri bolnikih z večjim številom OZ in pri starejših pogosteje prepoznali klinično pomembne interakcije in jih zavedli v izvidih FTP. Pogosto sta ta dva dejavnika sovpadala in so bili bolniki z več OZ, kot je tudi pričakovano, večinoma tudi starejši. Število zdravil je premo sorazmerno naraščalo s starostjo. Ob jemanju več OZ je večja verjetnost, da bo vsaj eno vplivalo na FK ali FD lastnosti katerega izmed zdravil v SZ in zmanjšalo njegovo učinkovitost ali povečalo toksičnost (45).

V izvidih FTP so imeli bolniki, predvideni za tarčno zdravljenje, pogosteje zavedene interakcije od bolnikov, predvidenih za zdravljenje s kemoterapijo. Farmacevti so zabeležili interakcije pri kar 57,1 % vseh bolnikov, predvidenih za terapijo s TKI. Tarčna zdravila se aplicirajo peroralno, zato so bolj dovzetna tudi za interakcije povezane z absorpcijo in metabolizmom prvega prehoda, ki se jim parenteralno aplicirani citostatiki izognejo.

5.2. INTERAKCIJE

Glede na vse potencialne interakcije je v izvidih FTP zavedenih le 3,7 % interakcij, kar je relativno malo. Farmacevti se po strokovni presoji odločijo, katera interakcija ima tolikšen klinični pomen, da je potrebno zdravnika opozoriti nanjo. Razlog za relativno malo zabeleženih interakcij glede na vse potencialne, ki smo jih ugotovili s pomočjo PZI, vidimo v tem, da pri vsakem bolniku ni enaka verjetnost za pojav interakcije in tudi posledice interakcije se ne izrazijo v enaki meri pri vseh bolnikih. Zaradi tega so določene interakcije med istima dvema ZU pri nekaterih bolnikih zabeležene v izvidu FTP, pri drugih pa ne. Klinični pomen posledic interakcije je v veliki meri odvisen od patofizioloških dejavnikov bolnika, poleg tega pa tudi od režima odmerjanja, dolžine zdravljenja ter vrste aplikacije oz. farmacevtske oblike zdravila. Opozorila na interakcije v PZI po navadi ne navajajo pomena vseh teh dejavnikov, zato je treba znati dobro interpretirati navedeni opis interakcije v PZI. PZI pomagajo pri identifikaciji potencialnih interakcij, farmacevt pa mora pridobljene informacije nato sam primerno ovrednotiti in se odločiti, katere interakcije so za posameznega bolnika klinično pomembne. Pri tem mora

uporabiti širše znanje o zdravilih ter si pomagati tudi z drugo strokovno literaturo. Le tako lahko prepozna relevantno interakcijo in poda ustrezen nasvet, kako jo preprečiti (45).

5.2.1. Značilnosti klinično pomembnih interakcij prepoznanih s strani farmacevta

Med interakcijami, zavedenimi v izvidih FTP, je v vseh treh uporabljenih PZI zajetih 40,6 % posameznih interakcij. Interakcije, ki so bile navedene v več PZI, so tudi farmacevti pogosteje prepoznali kot klinično pomembne in jih zavedli v izvidih FTP. Farmacevti so v dveh primerih v izvidih FTP zavedli tudi interakcijo, ki je ne navaja nobena od uporabljenih PZI. Za interakcijo med diklofenakom in cisplatinom zato nismo mogli podati naše skupne ocene kliničnega pomena. Opozorilo glede interakcije se je nanašalo na možen pojav nefrotoksičnosti ob sočasni uporabi obeh zdravil. Pri pregledu literature smo prišli do ugotovitve, da je zaradi potencialne nefrotoksičnosti tako cisplatin kot diklofenak ob sočasni uporabi prisotno povečano tveganje za pojav le-te (46,47). To dokazuje, da je pri pregledu interakcij potrebno uporabiti širše znanje o zdravilih in se ne zanašati le na PZI.

Z vidika zdravil v SZ je opaziti, da je izredno malo pozornosti namenjeno predvsem interakcijam s PZ, saj jih je v izvidih FTP navedenih le 8 (0,7 % od vseh potencialnih interakcij s PZ), čeprav glede na pridobljene informacije iz PZI predstavljajo večji del vseh potencialnih interakcij (82,4 %). Sklepamo lahko dvoje, da farmacevti pri pregledu interakcij niso dosledno pregledovali PZ ali pa te interakcije niso ocenili kot klinično pomembne in zato niso opozorili nanje. V vsakem primeru bi bilo dobro preveriti razloge, zakaj ni bilo v izvidih FTP zavedene nobene interakcije z aprepitantom ali granisetronom, ki sta v nekaterih primerih stopala v interakcije z OZ, PZI pa so pri njih opozarjale na kontraindikacijo. Te interakcije bi lahko imele resne neželene posledice za bolnike, kot je dihalna depresija pri interakciji med aprepitantom in fentanilom ter podaljšanje QT-intervalov pri interakciji med granisetronom in escitalopramom. V primeru, da so bile spregledane ali podcenjene s strani farmacevta, bi to pomenilo precejšnjo pomanjkljivost storitve pregleda interakcij. PZ je zato potrebno posvetiti enako mero pozornosti pri pregledu interakcij kot protitumorskim zdravilom. Izmed PZ so farmacevti opozorili le na interakcije z GK. Večinoma so bile to interakcije med GK in antidiabetiki (7 primerov, od 8 zavedenih interakcij s PZ), ki so antagonistične narave, saj GK preprečujejo skladiščenje

glukoze in spodbujajo glukoneogenezo v jetrih ter s tem nasprotujejo delovanju antidiabetikov, kar lahko vodi v iztirjenje sladkorne bolezni.

V interakcije, ki so bile zavedene v izvidih FTP, pa glede na število predpisanih terapij pogosteje stopata ZU iz skupine TKI (10 interakcij od 15 pregledov s predvideno ZU v SZ), to sta gefitinib in erlotinib. V 9 od 10 primerov zavedenih interakcij sta TKI v interakciji z ZPČ, v enem primeru pa z diltiazemom, ki je inhibitor citokromov CYP3A4, s katerimi se TKI večinoma presnavljajo. Interakcije med erlotinibom ali gefitinibom ter ZPČ so bile zavedene v izvidih FTP v vseh 9 primerih, ko se je ta kombinacija zdravil v naši skupini bolnikov pojavila. TKI se po podatkih iz povzetkov glavnih značilnosti zdravila slabše absorbirajo iz prebavil ob povišanem pH, ki ga povzročijo ZPČ (48,49). Ker se TKI jemljejo doma in ne pod zdravniškim nadzorom, je treba bolnike ustrezno seznaniti z uporabo in možnimi neželenimi učinki teh zdravil, kot tudi o morebitnih interakcijah. Sicer je največ interakcij v izvidih FTP navedenih s citostatiki, saj so bili tudi največkrat predpisani (34 interakcij od 419 pregledov s predvideno ZU v SZ).

Protitumorska zdravila imajo ozko terapevtsko okno. Spremembe v koncentracijah protitumorskih zdravil so zelo tvegane. NUZ, ki so posledica prevelike plazemske koncentracije, lahko resno vplivajo na zdravje bolnika, zmanjšanje BU pa hitro vodi v neučinkovitost zdravljenja. Zavedanje o nevarnostih vpliva delovanja OZ na protitumorska zdravila in ukrepi, ki te interakcije preprečujejo, zmanjšajo tveganje za pojav NUZ (29). Zato je pričakovana ugotovitev, da je v izvidih FTP zavedenih več interakcij, katerih vpliv se nanaša na protitumorska zdravila.

S testi smo potrdili tudi povezavo med navedbo interakcije v izvidu FTP in OZ iz ATC skupin A, C in M. Od ZU iz teh ATC skupin zdravil so najpogosteje stopali v interakcije statini, ZPČ in NSAR. Med interakcijami, zajetimi v izvidih FTP, so te ZU udeležene v 59,6 % primerov. Zdravila s temi ZU so tudi sicer med pogosteje predpisanimi zdravili v Sloveniji (50). Interakcije s statini so povezane s povečanim tveganjem za pojav periferne nevropatije, predvsem ob sočasnem zdravljenju s Pt spojinami, saj je pri obeh skupinah učinkovin lahko prisoten ta NUZ (51). Vseh 10 opozoril na interakcije s statini, v izvidih FTP, se je nanašalo na možnost pojava periferne nevropatije. 8 od 10 zavedenih interakcij, v katerih so bila OZ iz skupine NSAR, je bilo v kombinaciji s pemetreksedom. NSAR se izločajo s tubulno sekrecijo, tako kot tudi pemetreksed. Ob sočasni uporabi lahko pride do kompeticije za prenašalce, ki imajo omejeno kapaciteto. Posledica tega je lahko zmanjšano

izločanje in s tem povečana nevarnost za pojav toksičnih NUZ zdravljenja s pemetreksedom. ZPČ so, kot je opisano zgoraj, v interakcijah predvsem s TKI. Ker znižujejo pH v želodcu, lahko posledično zmanjšajo topnost ter s tem BU erlotiniba za 46 %. To je bilo ugotovljeno v FK študiji, z uporabo enkratnega odmerka, pri zdravih prostovoljcih (49). Zmanjšanje plazemske koncentracije ni omejeno le na erlotinib, ampak se lahko pojavi še pri nekaterih drugih TKI, tudi pri gefitinibu (48,52). So pa v novejših študijah ugotovili, da se v praksi ne pojavlja ta interakcija v takem obsegu. Heine in sod. so v primeru enega pacienta ugotovili, da se opazno zmanjša plazemska koncentracija le po intravenski aplikaciji visokega odmerka pantoprazola in vzdrževalni infuziji z 8 mg h^{-1} , medtem ko po peroralni aplikaciji 40 mg pantoprazola ostane BU erlotiniba nespremenjena (53). Tudi v randomizirani, dvojno slepi študiji, ki so jo opravili Hilton in sod., pri 731 bolnikih niso ugotovili značilne povezave med sočasno aplikacijo zdravil, ki zmanjšajo kislost v prebavilih in TKI na BU TKI. V študiji so sicer preučevali vpliv tako ZPČ kot tudi antagonistov H_2 receptorjev, ki so jih uporabljali nekateri izmed bolnikov, na FK erlotiniba. Značilnih razlik, v plazemski koncentraciji erlotiniba, med preiskovanci niso opazili (52).

5.3. KLINIČNI POMEN INTERAKCIJ

Pregled interakcij opravi farmacevt s pomočjo PZI. Zato smo v raziskavi tudi mi iskali interakcije v treh PZI, ki so jih farmacevti največ uporabljali pri svojem delu. To so Drugs.comTM, Lexi-interactTM in Stockley's drug interactions. S pomočjo prvih dveh smo določili našo skupno oceno kliničnega pomena interakcij, zavedenih v izvidih FTP (preglednica V). Klinični pomen iste interakcije se je med PZI pogosto razlikoval. Ocene so zelo splošene in se ne ozirajo na vrsto aplikacije, splošno stanje bolnika in režim jemanja. Za večino interakcij je klinični pomen podan kot »srednji«. Zato je bila tudi naša skupna ocena kliničnega pomena za 40 (76,9 %) interakcij zavedenih v izvidih FTP, podana kot srednja. 8 interakcij je bilo ocenjenih z majhnim kliničnim pomenom, 2 pa z velikim. Zaradi slabe razpršenosti ni mogoče statistično ovrednotiti povezave med kliničnim pomenom in dejavniki, ki določajo resnost interakcije. Poleg tega je za dve interakciji, in sicer med erlotinibom in omeprazolom ter erlotinibom in pantoprazolom, za kateri je bil ocenjen klinični pomen kot velik, le-ta slabo argumentiran in se glede na dostopne podatke ne razlikuje od enakih interakcij z gefitinibom, katerih klinični pomen je ocenjen kot srednji (48,49,52). V pregledani literaturi nismo zasledili bistvenih razlik v

vplivu interakcij z ZPČ na učinkovitost zdravljenja s TKI med obema tarčnima zdraviloma. Rezultati nekaterih raziskav so pokazali, da ZPČ sploh niso imeli vpliva na plazemske koncentracije erlotiniba (52,53,54). Zaradi tega je težko upravičiti razlike v oceni kliničnega pomena interakcij med gefitinibom in ZPČ ter interakcij med erlotinibom in ZPČ.

Omeniti velja še interakcije s PZ, ki so bile v PZI ocenjene z velikim kliničnim pomenom, farmacevti pa nanje niso opozorili v nobenem primeru. To so interakcije z aprepitantom in granisetronom, ki sta del PZ pri zdravljenju z vsemi citostatiki. Pri 7 bolnikih farmacevti niso opozorili na interakcijo med aprepitantom in fentanilom, ki je po Drugs.comTM označena z največjo oceno tveganja. Aprepitant je zmeren inhibitor CYP3A4, encima, s katerim se presnavlja fentanil. Posledica interakcije je povečana plazemska koncentracija fentanila, zaradi česar lahko pride do toksičnih učinkov fentanila, ki vodijo do smrtno nevarne dihalne depresije, če se jih ne prepozna ali ne ukrepa ustrezno (35). Prav tako pa v izvidih FTP pri 8 bolnikih ni navedene interakcije med granisetronom in escitalopramom, ki je bila v podatkovnih zbirkah Drugs.comTM in Lexi-interactTM navedena kot klinično zelo pomembna, in bi se ji bilo potrebno izogibati. Interakcija ima aditivni učinek in vpliva na podaljšanje QT-intervalov, s tem pa lahko poveča nevarnost za pojav aritmij (34,35).

5.4. NASVETI GLEDE INTERAKCIJ

Farmacevt v izvidu FTP poda nasvet glede nadaljnjega zdravljenja. Od vseh 52 interakcij, na katere so farmacevti opozorili v izvidih FTP, so nasvet onkologu podali v 45 primerih. Od teh so onkologi upoštevali ali delno upoštevali 24 nasvetov, 4 nasveti niso bili relevantni, v 17 primerih pa onkolog nasveta ni upošteval. Najpogosteje so se nasveti nanašali na spremembo zdravljenja z OZ. Glede OZ se je največkrat, v 68,8 % primerov, upoštevalo nasvete o interakcijah, v katerih so bila OZ iz skupine C, in sicer je bil nasvet največkrat prekinitev ali ukinitiv zdravljenja s statini v času SZ. Zdravljenje s statini je namenjeno preprečevanju poznejših kardiovaskularnih bolezni, ki so posledica hiperholesterolemije. Pomen takšnega zdravljenja je majhen pri bolnikih, katerih pričakovana življenjska doba se znatno skrajša zaradi rakave bolezni (55). Zato je ukinitiv statinov pogost ukrep ob uvedbi SZ, kadar obstaja nevarnost interakcij.

5.4.1. Dejavniki, ki so povezani z upoštevanje farmacevtovega nasveta

Nasveti glede interakcij, v katerih so bili TKI, večinoma niso bili upoštevani (70,0 %). To sovпада s statistično značilnim neupoštevanjem nasvetov glede interakcij z OZ iz ATC skupine A, saj so bila ta zdravila pogosto v kombinaciji s TKI. Nasveti so se nanašali predvsem na prilagoditev režima jemanja ZPČ, in sicer je bila svetovana prekinitvev zdravljenja z ZPČ v času SZ ali pa ustrezen časovni razmik jemanja zdravil. Bolniki bi naj bili s strani zdravnika ob uvedbi zdravljenja s TKI obveščeni o nevarnostih interakcij z drugimi zdravili in o prilagoditvi režima jemanja v takih primerih.

V raziskavi smo imeli težave z ugotavljanjem upoštevanja nasveta s strani onkologa. Ali je onkolog pregledal izvid FTP in kako se je odločil, kadar so bili podani nasveti glede interakcij, v zdravniškem izvidu ali odpustnici ni bilo konkretno navedeno. Farmacevt bi lahko po posvetu z onkologom, po ambulantni obravnavi bolnika, dopolnil izvid FTP s komentarjem odločitve onkologa glede upoštevanja nasveta.

Nasveti glede interakcij, ki bi imele vpliv na SZ, so bili pogosto upoštevani, medtem ko nasveti o interakcijah z vplivom na OZ niso bili upoštevani. Za 4 nasvete, ki so se nanašali na interakcije z zdravili v SZ, ki jih bolniki dejansko niso prejeli, ne moremo z gotovostjo trditi, da jih zdravnik ni upošteval. Obstaja možnost, da se je zdravnik odločil za drugačno shemo zdravljenja ravno zaradi opozorila na interakcijo s shemo, ki jo je predvidel farmacevt. Tako bi nasveti, ki so v teh primerih predlagali spremembo zdravljenja z OZ bili delno upoštevani, saj je onkolog spremenil SZ. Če bi bil v bolnikovem izvidu oz. odpustnici naveden komentar glede nasveta v izvidu FTP in glede ukrepa, bi to informacijo tudi imeli na razpolago.

5.5. OMEJITVE RAZISKAVE

Naša raziskava je bila retrospektivna. Zaradi tega na kvaliteto in pravilnost uporabljenih podatkov nismo imeli vpliva. Za pridobitev potrebnih podatkov, ki so bili sicer zbrani prospektivno, smo uporabljali le zdravstveno dokumentacijo. Največja težava je bila pridobiti podatek o upoštevanju farmacevtovega nasveta. Informacijo o tem smo iskali v odpustnici, kjer smo pregledali zapis predpisanega zdravljenja ob odpustu iz bolnišnice in skušali razbrati, ali je katero zdravilo ukinjeno, zamenjano ali ni spremembe

glede na zdravljenje pred uvedbo SZ. V odpustnici smo pregledali tudi, če je onkolog kje slučajno omenil interakcijo, na katero je bil opozorjen. Upoštevanje nasveta je bilo težko ugotoviti. V izvidu ali odpustnici ni bilo posebej navedeno, ali je onkolog pri pregledu bolnika in predpisu terapije upošteval izvid FTP. Na morebitne spremembe v zdravljenju z OZ bi bilo dobro opozoriti bolnika tudi pisno v odpustnici in obvestiti njegovega splošnega zdravnika. S tem bi preprečili morebitno nadaljnje predpisovanje zdravil, ki so v interakcijah z zdravili za zdravljenje pljučnega raka.

Raziskava je vključevala le bolnike UK Golnik, ker je tudi storitev FTP vezana le na to bolnišnico, saj je drugje v Sloveniji še ne izvajajo. Zaradi tega pridobljenih podatkov ne moremo posploševati za celotno populacijo bolnikov v Sloveniji. Poleg tega je bilo v raziskavo vključenih relativno malo bolnikov (223), še manj pa bolnikov z interakcijo v izvidu FTP (le 44 bolnikov). Mogoče bi bilo bolj reprezentativno, če bi pregledali primere za daljše časovno obdobje, na primer zadnjih 5 let. Tako bi dobili večjo množico bolnikov z interakcijami v izvidih FTP.

Težava raziskave je tudi v tem, da prehranskih dopolnil, ki so vse bolj priljubljena in jih je pred uvedbo SZ uporabljalo približno 40 % bolnikov, nismo vključili v raziskavo. Informacije o interakcijah s prehranskimi dopolnili, zdravilnimi zelišči in hrano je težko pridobiti (42). Zaradi tega so farmacevti v večini primerov odsvetovali bolnikom uporabo nepreverjenih prehranskih dopolnil v času SZ.

Za raziskavo bi bilo smiselno, če bi dobili podatke tudi o tem, ali se je pri katerem bolniku dejansko izrazila kakšna interakcija, na katero farmacevti niso opozorili ali za katero nasvet s strani onkologa ni bil upoštevan. Teh informacij nismo pridobili, zato ne vemo, koliko interakcij morebiti ni bilo preprečenih.

Zaradi obsežnosti podatkov nismo v raziskavi posebej pregledali interakcij med samimi OZ. Raziskali smo le vpliv posameznega zdravila v OZ na SZ. Posledice interakcij med OZ bi lahko vplivale na SZ, kar bi sicer lahko bilo relevantno tudi za našo raziskavo.

6. SKLEP

Med vrednotenjem farmacevtske storitve pregleda interakcij smo prišli do spoznanj in rezultatov, na podlagi katerih podajamo naslednje zaključke:

- V izvidih FTP je zavedenih relativno malo interakcij glede na vse potencialne interakcije pridobljene s pomočjo PZI (3,7 %). Sklepamo lahko, da je število klinično pomembnih interakcij dosti manjše od vseh potencialnih interakcij.
- Starejši bolniki, ki so hkrati jemali tudi več OZ, so bili bolj izpostavljeni klinično pomembnim interakcijam in so imeli pogosteje zavedene interakcije v izvidu FTP.
- Bolniki, predvideni za tarčno zdravljenje, so imeli pogosteje zavedene interakcije v izvidu FTP. Interakcije z gefitinibom in erlotinibom so bile namreč s strani farmacevta večkrat prepoznane kot klinično pomembne, in sicer v 66,7 % glede na število pregledov interakcij za ti dve učinkovini.
- Citostatiki so predpisani zelo pogosto, a so glede na število pregledov interakcij za to skupino zdravil interakcije v izvidih FTP zavedene le v 8,1 %.
- V izvidih FTP je zavedenih izredno malo interakcij s PZ (le 1,1 % vseh pregledov za interakcije s PZ), medtem ko predstavljajo interakcije s PZ veliko večino glede na število potencialnih interakcij v PZI. Sklepamo lahko, da je bil pregled interakcij s PZ nedosleden ali pa so bile interakcije s PZ ocenjene kot klinično nepomembne s strani farmacevta.
- V interakcijah, zavedenih v izvidih FTP, so bili izmed OZ največkrat prisotni statini, ZPČ in NSAR.
- Onkolog je upošteval večino farmacevtovih nasvetov glede interakcij, ki so vplivale na zdravila v SZ, medtem ko nasvetov glede interakcij, ki so imele vpliv na OZ, ni upošteval.
- V nekaterih primerih pregled interakcij ni bil opravljen ali pa ugotovljene interakcije niso bile relevantne, ker so se nanašale na drugačno shemo zdravljenja, kot jo je prejel bolnik (27 izvidov FTP oz. 12,1 %), zato storitev pregleda interakcij ni dosegla svojega namena pri vseh bolnikih.

7. LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2010. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2013.
2. Primc Žakelj M., Žagar T.: Razširjenost, preprečevanje in zgodnje odkrivanje pljučnega raka. V publikaciji: Pacienti in pljučni rak – trendi in novosti; zbornik predavanj. 39. strokovni seminar, Zreče, 23.3.2012, Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije, Ljubljana, 2012: 19-31.
3. Triller N.: Rak pljuč, klinični znaki, diagnostika in načini zdravljenja. V publikaciji: Pacienti in pljučni rak – trendi in novosti; zbornik predavanj. 39. strokovni seminar, Zreče, 23.3.2012, Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije, Ljubljana, 2012: 41-59.
4. Terčelj M.: Zgodnje odkrivanje pljučnega raka. Radiol Oncol, 2006; 40: 59-66.
5. Novaković S., Hočevar M. in ostali: Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka. Založba Mladinska knjiga, Ljubljana, 2009.
6. Debevec L.: Vpliv spremljajočih bolezni na preživetje bolnikov s pljučnim rakom. Zdravniški vestnik, 2007; 76: 81-85.
7. Smernice za diagnostiko in zdravljenje bolnikov z rakom pljuč, urednik: Zwitter M, marec 2006. Dostopno na <http://www.onko-i.si> (3.12.2013).
8. Debeljak A., Triller N. in ostali: Smernice za internistično obravnavo bolnika s pljučnim rakom. Zdravniški vestnik, 2001; 70: 751-70.
9. Čufer T., Ovčariček T., Kern I.: Pomen mutacije gena receptorja za epidermalni rastni dejavnik za zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč. Onkologija, 2011; XV, št. 2: 83-87.
10. Yu H. A., Riely G. J.: Second generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in lung cancers. J Natl Compr Canc Netw, 2013; 11: 161-169.
11. Pajk B.: Podporno zdravljenje pri bolnikih z rakom. V publikaciji: Kronična bolečina, hiperlipidemije, menopavza, hipertenzija, podporno zdravljenje rakavih bolnikov, erektilne motnje; zbornik predavanj. 7. Fajdigovi dnevi, Kranjska Gora, 14.-15.10.2005, Združenje zdravnikov družinske medicine SZD, Ljubljana, 2005: 73-79.
12. Ardizzoni A. in ostali: Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: An individual patient data meta-analysis. J Natl Cancer Inst, 2007; 99: 847-857.

13. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M., Henderson G.: Pharmacology, 7th Edition, Elsevier, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2003.
14. Azzoli C. G., Kris M.G., Pfister D. G.: Cisplatin versus carboplatin for patients with metastatic non-small-cell lung cancer – An old rivalry renewed. J Natl Cancer Inst, 2007; 99: 828-829.
15. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Endoxan 200mg prašek za raztopino za infundiranje, 12.12.2008, dostopno na <http://www.cbz.si> (11.12.2013).
16. Sweetman S.C.: Martindale: The Complete Drug Reference, thirty-sixth edition, Pharmaceutical press, London, 2009.
17. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Gitrabin 40 mg/ml koncentrat raztopino za infundiranje, 11.3.2013, dostopno na <http://www.cbz.si> (11.12.2013).
18. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ebeposid 20 mg/ml koncentrat raztopino za infundiranje, 21.6.2013, dostopno na <http://www.cbz.si> (11.12.2013).
19. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Vinorelbin Actavis 10 mg/ml koncentrat raztopino za infundiranje, 27.7.2011, dostopno na <http://www.cbz.si> (11.12.2013).
20. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Drobanos 10 mg/ml koncentrat raztopino za infundiranje, 19.7.2012, dostopno na <http://www.cbz.si> (11.12.2013).
21. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Farmorubicin PFS 2 mg/ml raztopina za injiciranje, 19.11.2012, dostopno na <http://www.cbz.si> (11.12.2013).
22. Cataldo V. D. in ostali: Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib. N Eng J Med, 2011; 364: 947-955.
23. Aapro M. S., Walko C. M.: Aprepitant: drug-drug interactions in perspective. Ann Oncol, 2010; 21: 2316-2323.
24. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Emend 40mg trde kapsule, 11.11.2008, dostopno na <http://www.cbz.si> (11.12.2013).
25. Mason J. W. in ostali: Pharmacokinetics and repolarization effects of intravenous and transdermal granisetron. Clin Cancer Res, 2012; 18: 2913-2921.
26. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Granisetron Teva 3mg/3ml koncentrat za raztopino za infundiranje ali injiciranje, 20.4.2012, dostopno na <http://www.cbz.si> (11.12.2013).
27. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Dexamethason Krka 4 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje, 11.3.2011, dostopno na <http://www.cbz.si> (11.12.2013).

- 28.** Barbour S. Y.: Corticosteroids in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012; 10: 493-499.
- 29.** Scripture C. D., Figg W. D.: Drug interactions in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2006; 6: 546-558.
- 30.** Domača stran Bolnišnice Golnik – KOPA. Dostopno na <http://www.klinika-golnik.si/bolnisnica-golnik> (7.6.2013).
- 31.** Blažun A.: Predstavitev enote za internistično onkologijo; zbornik povzetkov. Golnik, 6.4.2012, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik, 2012.
- 32.** Jančar P., Knez L., Mrhar A.: Usklajevanje zdravljenja z zdravili pri prehodih bolnikov med različnimi ravni zdravstvene oskrbe. *Farm Vestn*, 2012; 63: 133-136.
- 33.** Morgan T.: Zgodovina zdravljenja z zdravili. V publikaciji: Usklajevanje zdravljenja z zdravili; zbornik prispevkov. Golniški simpozij 2013, Golnik 26.9.2013, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik.
- 34.** Lexicomp® [online], Lexi-interact™. Dostopno na <http://www.uptodate.com/crsql/interact/frameset.jsp> (7.6.2013).
- 35.** Drugs.com™[online]. Drug interactions checker. c2000-13.Dostopno na http://www.drugs.com/drug_interactions.php (7.6.2013).
- 36.** Baxter K., Preston C.L.: Stockley's drug interactions. [online] London: Pharmaceutical Press.Dostopno na <http://medicinescomplete.com> (7.6.2013).
- 37.** Hinnerkort A., Liekweg A. in ostali: Drug-drug interaction in oncology – prevalenceandclinicalrelevance.V: Abstracts zum NZW. [Hamburg: s.n., 2010].
- 38.** van Leeuwen R.W.F., Swart E.L. in ostali: Potential drug interactions in cancer therapy: a prevalence study using an advance screening method. *Ann Oncol*, 2011; 22: 2334-41.
- 39.** McLeod H.L.: Clinically relevant drug-drug interactions in oncology. *Br J Clin Pharmacol*, 1998; 45: 539-544.
- 40.** Price R.N., Rogers A.: Intervention monitoring on admissions wards. *Hospital Pharmacists*, 2000; 7: 81-84.
- 41.** Smith F.: Research methods in pharmacy practice: focus groups. Pharmaceutical Press, 2000. Cornwall.
- 42.** Werneke U., Earl J. in ostali: Potetial health risks of complementary alternative medicines in cancer patients. *Br J Cancer*, 2004; 90: 408-413.

- 43.** Tessier A., Bedouch P, Allenet B. in ostali: Computerized prescriber order entry associated with pharmacist participation in physician round in a French teaching hospital: assessment of pharmacist's interventions. ASHP Summer Meeting, 2005; 62: P8E.
- 44.** Zadnik V, Primic Žakelj M.: SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana. Dostopno na www.slora.si (18.11.2013).
- 45.** Lees J., Chan A.: Polypharmacy in elderly patients with cancer: clinical implications and management. *Lancet Oncol*, 2011; 12: 1249-1257.
- 46.** Miller R. P. in ostali: Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. *Toxins*, 2010; 2: 2490-2518.
- 47.** Musu M. in ostali: Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2011; 15: 1461-1472.
- 48.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Iressa 250mg filmsko obložene, 24.6.2009, dostopno na <http://www.ema.europa.eu> (28.1.2014)
- 49.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tarceva 25mg filmsko obložene tablete Endoxan 200mg prašek za raztopino za infundiranje, 19.9.2010, dostopno na <http://www.ema.europa.eu>, (28.1.2014)
- 50.** Pečar čad S., Hribovšek T.: Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2011. IVZ, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Ljubljana, 2012.
- 51.** Weimer L. H.: Medication induced neuropathies. 2003. Dostopno na http://www.neuropathy.org/site/DocServer/MedicationInduced_Neuropathies.pdf?docID=1604, (28.1.2014).
- 52.** Hilton J. F. in ostali: An evaluation of the possible interaction of gastric suppressing medication and the EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib. *Lung Cancer*, 2013; 82: 136-142.
- 53.** Ter Heine R. in ostali: Erlotinib and pantoprazole: a relevant interaction or not?. *Br J Clin Pharmacol*, 2010; 70: 908-911.
- 54.** Duong S., Leung M.: Should the concomitant use of erlotinib and acid-reducing agents be avoided? The drug interaction between erlotinib and acid-reducing agents. *J Oncol Pharm Pract*, 2011; 17: 448-452.
- 55.** Hall P. S. in ostali: Non-cancer medications for patients wit incurable cancer: time to stop and think?. *Br J Gen Pract*, 2010; 60: 243-244.

8. PRILOGE

Priloga A – protokol sistemskega zdravljenja raka za shemo cisplatin/etopozid (1/2)

 <p>Klinika GOLNIK Standard Enote za internistično onkologijo</p>		<p>PROTOKOL CISPLATIN ETOPOZID</p>												
<p>INDIKACIJE</p> <p>Drobnocelični pljučni rak, omejena in razsejana oblika bolezni</p>														
<p>SHEMA</p> <table border="0"> <tr> <td>CISPLATIN</td> <td>80 mg/m², 2. dan</td> <td style="text-align: right;"><i>zaokrožiti na 10 mg</i></td> </tr> <tr> <td>ETOPOZID</td> <td>100 mg/m² 1., 2., 3. dan, brez sočasne radioterapije</td> <td style="text-align: right;"><i>zaokrožiti na 100 mg</i></td> </tr> <tr> <td>interval med krogi:</td> <td>21 dni</td> <td></td> </tr> </table>						CISPLATIN	80 mg/m ² , 2. dan	<i>zaokrožiti na 10 mg</i>	ETOPOZID	100 mg/m ² 1., 2., 3. dan, brez sočasne radioterapije	<i>zaokrožiti na 100 mg</i>	interval med krogi:	21 dni	
CISPLATIN	80 mg/m ² , 2. dan	<i>zaokrožiti na 10 mg</i>												
ETOPOZID	100 mg/m ² 1., 2., 3. dan, brez sočasne radioterapije	<i>zaokrožiti na 100 mg</i>												
interval med krogi:	21 dni													
<p>REKONSTITUCIJA, NAČIN IN VRSTNI RED ADMINISTRACIJE CITOSTATIKOV</p> <p>1. CISPLATIN v 500mL FR; 60-min infuzija 2. ETOPOZID v 500mL FR; 60-min infuzija</p>														
<p>PODPORNA TERAPIJA</p> <p>ANTIEMETIČNA TERAPIJA: VISOKO EMETOGENA SHEMA</p> <p>Izbira antiemetične terapije temelji na oceni tveganja za pojav slabosti in bruhanja pri individualnemu bolniku. Proti akutni slabosti apliciramo zdravila vsaj 60 min pred administracijo KT. Za preprečevanje zakasnele slabosti morajo bolniki prejeti antiemetično terapijo še nekaj dni po KT, pri večini bolnikov zadošča zdravljenje na 2. in 3. dan.</p>														
zdravilo	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan	5. dan									
Bolniki z večjimi dejavniki tveganja za slabost in bruhanje														
aprepitant po		125 mg IN	80 mg IN	80 mg IN										
granisetron iv		1mg IN												
deksametazon iv	8 mg	12 mg												
metilprednizolon po			16 mg	16 mg										
Bolniki brez večjih dejavnikov tveganja za slabost in bruhanje														
granisetron iv		3 mg IN	1 mg ALI	1 mg ALI	1 mg ALI									
granisetron po			2 mg ALI	2 mg ALI	2 mg ALI									
deksametazon iv	8 mg	20 mg	8 mg ALI	8 mg ALI	8 mg ALI									
metilprednizolon po			32 mg	32 mg	32 mg									
Opomba: granisetron in deksametazon apliciramo skupaj v 100mL FR kot kratkotrajno infuzijo.														
Vsak dan je potrebno predpisati antiemetično terapijo po potrebi, ob prebijajoči slabosti/bruhanju (npr. metoklopramid tbl 20mg ob slabosti/bruhanju, največ 4x/dan ALI deksametazon 8mg iv ob slabosti/bruhanju, največ 2x/dan).														
HIDRACIJA OB CISPLATINU:														
Pred cisplatinom	FR, 500mL – 1500mL, iv, 2 uri; 10% MANITOL , 250mL, iv													
Po cisplatinu	10% MANITOL , 250mL, FR, iv, če potrebno													
S hidracijo je potrebno v prvih 12 urah po aplikaciji cisplatina zagotavljati diurezo najmanj 100-150ml/h.														
PRILAGODITEV TERAPIJE NA 1. DAN KT														
Kazalec	Vrednosti	Odmerek												
KKS z DKS	CISPLATIN, ETOPOZID													
V primeru iztirjene krvne slike (neutrofilci <1,5 x 10 ⁹ /L ali trombociti <140 x 10 ⁹ /L) na 1. dan KT odložimo za en teden; v kolikor se kazalci ne normalizirajo, je potrebno odmerke zdravil prilagoditi ali razmisliti o zamenjavi sheme.														
Ledvična okvara	CISPLATIN, ETOPOZID													
Očistek kreatinina	< 50 mL/min	zamenjava sheme												
Jetrna okvara	ETOPOZID													
Bilirubin	1 – 2 x zgornjo mejo 2 - 4 x zgornjo mejo	50%* zamenjava sheme												
* ali prestavitev KT do normalizacije kazalca														
SOP 102-021: 3/ 21.3.2012														

1 / 2

PROTOKOL CISPLATIN ETOPOZID

V primeru FN (febrilna neutropenija) po kateremkoli ciklu KT je ob naslednjem ciklu potrebno podporno zdravljenje z ravnimi dejavniki ALI znižanje odmerka obeh citostatikov na 75% odmerka.

PARAMETRI, KATERE JE POTREBNO SPREMLJATI

CISPLATIN

diureza	Pred in še nekaj dni po KT potrebno zagotoviti ustrezno diurezo (najmanj 100-150ml/h oz. 700ml v 7urah).
elektroliti, biokemični lečvični in jetrni testi	Določiti vrednosti pred vsakim krogom KT.
nevrotoksičnost	Preveriti klinične znake pred vsakim krogom KT; ob pojavu pomembne nevrotoksičnosti potrebno prekiniti zdravljenje.
ototoksičnost	Ob simptomih, po presoji zdravnika, preveriti z avdiometrijo.
stomatitis	Preveriti klinične znake pred vsakim krogom KT; ob pojavu ustrezno zdraviti.

ETOPOZID

krvni tlak	Spremljati pred in 30 min po infuziji zaradi možnosti hipotenzije.
preočutljivostne reakcije	Spremljati klinične znake; ob prisotnosti takoj prekiniti in ustrezno ukrepati; kasneje lahko etopozid poskusimo ponovno aplicirati.

NEVARNOST OB EKSTRAVAZACIJI; ukrepanje skladno z navodili na oddelku 200

CISPLATIN	iritant
ETOPOZID	iritant

NAJBOLJ POGOSTE INTERAKCIJE Z ZDRAVILI

CISPLATIN

nefrotoksična in ototoksična zdravila	Povečajo nefro- in ototoksičnost cisplatina, zato se sočasna uporaba <i>gentamicina</i> in <i>drugih aminoglikozidov</i> , <i>amfotericina</i> , <i>furosemida</i> odsvetuje.
fenitoin	Cisplatin lahko zniža koncentracije fenitoina, zato se v primeru sočasne uporabe svetuje spremljanje koncentracij fenitoina.

ETOPOZID

inhibitorji Cyt P450	Povečajo koncentracijo etopozida. Ni podatkov o ustrezni prilagoditvi odmerka etopozida, zato se je sočasni uporabi najbolje izogniti.
induktorji Cyt P450 ali inhibitorji P-gp	Zmanjšajo koncentracijo etopozida. Ni podatkov o ustrezni prilagoditvi odmerka etopozida, zato se je sočasni uporabi najbolje izogniti.
peroralni antikoagulant	Etopozid lahko okrepi njihovo delovanje, zato je potrebno spremljati INR.

KLINIKA GOLNIK
LEKARNA

NAROČNIK

BOLNIK

Mat. številka:
Priimek in ime:
Rojen:
KZZ:

IZVID

Datum obravnave:

Komentar

1. ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI PRED ZAČETKOM SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA:

REDNA TERAPIJA:

paroksetin (Paroxat 20 mg) 1x zvečer pred spanjem, za umiritev
metformin (Aglurab 500 mg) 3 x na dan
aspirin protect 100 mg 1x opoldne
darifenacin (Emsalex 7,5 mg) 1x zvečer
gliceriltrinitrat (Nitro-Dur 0,2) ponoči, odlepi zjutraj
telmisartan/hidroklortiazid Micardis Plus 80/25 zj + zvečer
doksazosin (kamiren XL 4 mg) zjutraj + opoldne
karvedilol (Coryol 12,5 mg) zjutraj + zvečer
lerkadipin (Lercapress 20 mg) ?

TERAPIJA PO POTREBI:

paracetamol (Lekadol 500 mg) 1-2 tbl na dan ob bolečini, ki jo pripisuje revmi, se seli.
trenutno je 3 dni brez tablet in ob pogovoru ne čuti bolečine.
omeprazol (Uitop 20 mg) po potrebi, redko
dodatek prehrani Ensure Plus (shujšala cca 13 kg)

SAMOZDRAVLJENJE: glukozamin---odsvetujem za čas zdravljenja s kemoterapijo

2. PREOBČUTLJIVOST NA ZDRAVILA: ne navaja

3. MOŽNE INTERAKCIJE MED SEDANJO TERAPIJO IN ST (etopozid/ cisplatin): po literaturi je navedena le interakcija med etopozidom in karvedilolom na nivoju P-glikoproteina, klinični ukrepi niso definirani.

4. PREDLOGI GLEDE SEDANJEGA ZDRAVLJENJA: Ob sočasni terapiji doksazosina in karvedilola lahko pride do ortostatske hipotenzije (če je možno prilagoditi terapijo)- bolj izrazito kot pri kombinaciji vseh ostalih antihipertenzivov. Gospa jemlje zdravila sama, si pripravi v škatlico, vendar natančnega režima jemanja za vsa ne ve. Zato svetujem, da se med hospitalizacijo prilagodijo odmerki antihipertenzivov.
Sartani imajo omejitvev predpisovanja.
Gospa si sama kupuje Ensure Plus. Priporočam predpis na Rp.