

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MAJA PRISTOV

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2016

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MAJA PRISTOV

PREGLED INTERAKCIJ MED ZDRAVILI V SISTEMSKI TERAPIJI
PLJUČNEGA RAKA IN ZDRAVILI ZA ZDRAVLJENJE
SPREMLJAJOČIH BOLEZNI Z UPORABO RAZLIČNIH VIROV

A REVIEW OF DRUG INTERACTIONS BETWEEN SYSTEMIC
LUNG CANCER THERAPY AND CONCOMITANT DRUGS USING
DIFFERENT COMPENDIA

Ljubljana, 2016

Diplomsko nalogo sem opravljala na Univerzitetni kliniki za pljučne bolezni in alergijo Golnik pod mentorstvom izr. prof. dr. Mojce Kerec Kos, mag. farm. in somentorstvom prof. dr. Tanje Čufer, dr. med., spec.

Zahvala

Iskrena hvala mentorici, izr. prof. dr. Mojci Kerec Kos, mag. farm., in somentorici, prof. dr. Tanji Čufer, dr. med., spec., za čas in trud, ki sta ju vložili v popravljanje diplomske naloge, ter za strokovno pomoč pri njeni izdelavi. Tudi delovni mentorici, asist. dr. Lei Knez, mag. farm., spec. klin. farm., ki je od začetka aktivno sodelovala pri nastajanju diplomske naloge, gre posebna in velika zahvala za prijaznost, dobro voljo, znanje, nasvete, strokovnost in angažiranost pri popravljanju. Zahvaljujem se še predsedniku, prof. dr. Darku Černetu, mag. farm., spec. med. biokem., in članu komisije, doc. dr. Mateju Sovi, mag. farm., za izredno hiter pregled diplomske naloge.

Najbolj pa sem hvaležna Gregorju, ki mi brezpogojno stoji ob strani tudi v najtežjih trenutkih, me nesebično podpira, se veseli mojih uspehov in me bodri ob neuspehih. Za vso podporo in ker verjamejo vame iz srca hvala tudi sestri Elizabeti, Gregorjevim staršem ter kolegicam farmacevtkam (njim tudi za zapiske v času študija). Zahvaljujem se še ostalim prijateljicam in nečakoma, ki bogatijo moje življenje. In nenazadnje, hvala staršem za vse, med drugim, da so mi omogočili študij; žal mi je, da se ne moremo skupaj veseliti njegovega zaključka. Ati, mami, spomin na vaju bo večni!

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom izr. prof. dr. Mojce Kerec Kos, mag. farm. in somentorstvom prof. dr. Tanje Čufer, dr. med., spec.

Ljubljana, januar 2016

Maja Pristov

Predsednik komisije: prof. dr. Darko Černe, mag. farm., spec. med. biokem.

Član komisije: doc. dr. Matej Sova, mag. farm.

VSEBINA

POVZETEK	III
ABSTRACT	V
SEZNAM OKRAJŠAV	VII
1 UVOD	1
1.1 PLJUČNI RAK	1
1.1.1 Epidemiologija, dejavniki tveganja in patofiziologija.....	1
1.1.2 Diagnostika in ocena razširitve	2
1.1.3. Zdravljenje	3
1.2 INTERAKCIJE MED ZDRAVILI.....	9
1.2.1 Farmakodinamične interakcije	9
1.2.2 Farmakokinetične interakcije	9
2 NAMEN IN CILJI	11
3 MATERIALI IN METODE	12
3.1 OBRAVNAVA BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM NA UNIVERZITETNI KLINIKI GOLNIK	12
3.1.1 Pregled interakcij med zdravili s strani kliničnih farmacevtov.....	12
3.2 METODE.....	13
3.2.1 Zbiranje podatkov o bolnikih in zdravilih	13
3.2.2 Pregled interakcij med zdravili v podatkovnih zbirkah za iskanje interakcij med zdravili in v SmPC	14
3.2.3 Primerjava virov za iskanje interakcij med zdravili	18
3.2.4 Statistična obdelava podatkov.....	18
4 REZULTATI	20
4.1 PODATKI O BOLNIKI IN ZDRAVILIH.....	20
4.2 PODATKI O INTERAKCIJAH	21
4.3 PRIMERJAVA VIROV ZA ISKANJE INTERAKCIJ MED ZDRAVILI.....	32
5 RAZPRAVA.....	36
5.1 PODATKI O BOLNIKI IN ZDRAVILIH.....	36
5.2 PODATKI O INTERAKCIJAH	36
5.2.1 Interakcije s tarčnimi zdravili.....	38
5.2.2 Interakcije s citostatiki	39
5.2.3 Interakcije s podpornimi zdravili	41

5.3 PRIMERJAVA VIROV ZA ISKANJE INTERAKCIJ MED ZDRAVILI	42
5.4 OMEJITVE RAZISKAVE	45
6 SKLEP	47
7 LITERATURA	48
PRILOGA.....	55

POVZETEK

Bolniki s pljučnim rakom jemljejo poleg protitumornih in podpornih zdravil pogosto tudi zdravila za zdravljenje pridruženih bolezni, kar jih izpostavlja tveganju za pojav interakcij med zdravili. Protitumorne učinkovine imajo ozko terapevtsko okno, zato lahko že majhne razlike v farmakokinetiki ali farmakodinamiki učinkovin spremenijo učinkovitost terapije ali vodijo do neželenih učinkov zdravil.

Namen diplomske naloge je bil poiskati in opisati potencialne interakcije med zdravili bolnikov s pljučnim rakom ter primerjati različne vire za iskanje interakcij med zdravili glede navajanja interakcij in vrednotenja njihovega kliničnega pomena.

Raziskavo smo opravili na Univerzitetni kliniki Golnik. Pri 223 bolnikih s pljučnim rakom, ki so jim leta 2012 uvedli sistemsko zdravljenje raka, smo pregledali teoretične interakcije med sistemsko terapijo raka (protitumorna in podporna zdravila) ter zdravili za zdravljenje spremljajočih bolezni. Za iskanje interakcij med zdravili smo uporabili spletne podatkovne zbirke (Lexi-interactTM, Drugs.comTM, Stockley's Drug Interactions) in povzetke glavnih značilnosti zdravil.

Med 223 bolniki smo ugotovili teoretične interakcije pri 194 bolnikih (87 %). Med 2157 zdravili smo našli 1405 teoretičnih interakcij, od katerih jih je bilo 239 različnih. V sistemskem zdravljenju so največkrat stopala v interakcije zdravila podporne terapije, nato tarčna zdravila, najmanj pogoste so bile interakcije s citostatiki. 87 % vseh interakcij je imelo zmeren klinični pomen, večji pa le 1,3 %. Farmakodinamičnih interakcij je bilo nekaj več (53 %) kot farmakokinetičnih. Najdene interakcije so manj pogosto vplivale na sistemsko terapijo raka kot na spremljajoče zdravljenje (19 % proti 81 %). Samo 1/3 interakcij je bila zavedena v vseh treh podatkovnih zbirkah, skoraj 1/2 interakcij pa je navedla le ena od zbirk. Največ (70 %) interakcij je bilo najdenih v zbirki Drugs.comTM. V pregledanih povzetkih glavnih značilnosti zdravil so bili opisi interakcij splošni. V 93 % niso navajali interakcij za specifične učinkovine, ampak širše skupine zdravil (npr. zaviralce CYP450).

Rezultati so pokazali nujnost preprečevanja interakcij med zdravili pri bolnikih s pljučnim rakom, kar dosežemo s pregledom interakcij pred uvedbo sistema zdravljenja raka. Priporočljivo je, da zdravstveni delavci iščejo interakcije v vsaj dveh podatkovnih zbirkah,

saj le-te niso enotne v navajanju interakcij in vrednotenju njihovega kliničnega pomena. Povzetki glavnih značilnosti zdravil ne daje dovolj informacij o interakcijah. Ključnega pomena je kritična interpretacija v virih najdenih informacij, saj so podatki o interakcijah mnogokrat nepopolni ali celo zastareli in njihov klinični pomen napačno ocenjen.

ABSTRACT

Lung cancer patients are at high risk of drug interactions, as in addition to anticancer agents and supportive care drugs, they are often treated with numerous drugs for other comorbidities. Anticancer drugs have a narrow therapeutic index; even a slight change in their pharmacokinetics or pharmacodynamics can alter their efficacy or lead to adverse drug reactions.

The aim of our study was to identify and describe potential drug interactions in lung cancer patients and to compare different compendia on the reporting of drug interactions and their severity ratings.

The study included 223 lung cancer patients, initiated with systemic cancer therapy at the University Clinic Golnik during the year 2012. The study reviewed theoretical drug interactions between systemic cancer therapy (anti-cancer and supportive care drugs) and concomitant drugs. Internet drug interaction databases (Lexi-interactTM, Drugs.comTM, Stockley's Drug Interactions) and Summaries of Product Characteristics were used to search for drug interactions.

Theoretical drug interactions were found among 194 of 223 patients (87 %). Among 2157 drugs, a total of 1405 potential drug interactions were identified, representing 239 different drug interactions. Interactions with supportive care drugs were occurring most frequently, followed by targeted drugs and cytotoxic agents. 87 % of all interactions were of moderate and only 1,3 % of major clinical importance. Over half (53 %) interactions were classified as pharmacodynamic. Drug interactions less often impacted drugs in systemic cancer therapy than other drugs (19 % versus 81 %). Only one third of all drug interactions were found in all databases, whereas almost half of them were reported in just one compendium. Drug interactions were most frequently (70 %) listed in Drugs.comTM. In the reviewed Summaries of Product Characteristics, 93 % of drug interactions were described in a generic way (for the groups of medications), instead of referring to a specific agent.

The results of our study urge the identification and prevention of possible drug interactions before initiation of systemic cancer therapy. At least two compendia should be reviewed due to their discrepancies in listings and severity ratings of drug interactions. Summaries of Product Characteristics do not provide sufficient information on drug interactions.

Importance of these interactions in databases is often incorrectly evaluated and the information is incomplete or even out-of-date; therefore healthcare professionals' critical appraisal of identified drug interactions is crucial.

SEZNAM OKRAJŠAV

NDPR	nedrobnocelični pljučni rak
EGFR	receptor za epidermoidni rastni dejavnik
ALK	anaplastična limfomska kinaza
CYP	citokrom P450
KT	kemoterapija
NU	neželeni učinki
BU	biološka uporabnost
TKI	zaviralci tirozin kinaze
DNK	deoksiribonukleinska kislina
CEV	ciklofosfamid, epirubicin in vinkristin
ZU	zdravilna učinkovina
FD	farmakodinamičen
FK	farmakokinetičen
cp	plazemska koncentracija
SmPC	povzetek glavnih značilnosti zdravila
SZ	sistemsko zdravljenje/sistemsko zdravilo
DZ	drugo zdravljenje/drugo zdravilo
UK	univerzitetna klinika
ZZZ	zgodovina zdravljenja z zdravili
FTP	farmakoterapijski pregled
GK	glukokortikoidi
NSAR	nesteroidni antirevmatiki
ATC	anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija
ZPČ	zaviralci protonske črpalke
DIF	The Drug Interaction Facts

1 UVOD

1.1 PLJUČNI RAK

1.1.1 Epidemiologija, dejavniki tveganja in patofiziologija

Pljučni rak je eden izmed najpogostejših malignih tumorjev pri obeh spolih. V Sloveniji je po skupni obolevnosti na četrtem in po umrljivosti na prvem mestu. Število novo ugotovljenih primerov in umrlih v zadnjih 10 letih med moškimi upada, pri ženskah pa narašča. Po podatkih Registra raka je povprečno letno število novih bolnikov od leta 2006 do 2010 znašalo 1228, v povprečju pa je letno umrlo 1091 ljudi. Ocenjujejo, da je petletno relativno preživetje moških v istem obdobju 11,9 % in žensk 17 %. V današnjem času se je zaradi individualiziranega zdravljenja s tarčnimi zdravili začelo preživetje v primerjavi s prejšnjim obdobjem pomembno izboljševati zlasti pri ženskah (1, 2).

Poleg glavnega vzroka, kajenja tobaka, ki poveča možnost za nastanek bolezni od 8- do 30-krat, privede do obolevanja tudi izpostavljenost drugim rakotvornim snovem, kot sta azbest in radon. Več pljučnega raka najdemo pri kroničnih pljučnih bolnikih (3). V zadnjem desetletju so odkrili nove somatske molekularne spremembe, ki vodijo v razvoj raka pljuč, npr. aktivirajoče mutacije gena za receptor za epidermoidni rastni dejavnik (EGFR) in alteracije v genu za anaplastično limfomsko kinazo (ALK) (4).

Histološko tumorje pljuč in sapnic delimo na:

- drobnocelični karcinom, ki raste in zaseva najhitreje, ter
- nedrobnocelični karcinom (NDPR), ki ga podrobneje predstavljamo v nadaljevanju.

NDPR, ki predstavlja kar 85 % vsega pljučnega raka, združuje:

- žlezni – adenokarcinom
- ploščatocelični – epidermoidni karcinom in
- velikocelični – makrocelularni karcinom (3).

Danes poznamo vsaj 10 podtipov molekularnih biomarkerjev pri NDPR. Tisti molekularni označevalci, proti katerim imamo na voljo zdravila, so EGFR aktivirajoče mutacije in ALK genske alteracije. Receptor EGFR se izraža na površini normalnih in rakavih celic. Prekomerna aktivnost njegovih signalnih poti v primeru aktivirajočih mutacij EGFR je

odgovorna za celično rast, preprečevanje programirane smrti ter rast novih krvnih žil. Aktivirajoče mutacije v genu za EGFR ima 15-20 % belcev in 40-60 % prebivalcev vzhodne Azije z adenokarcinomom. Raziskave so pokazale, da so mutacije EGFR pogostejše prisotne pri ženskah, nekadilcih in bolnikih Azijskega porekla. Translokacija ALK je prisotna pri približno 4 % bolnikov z NDPR, pogostejša je pri moških, mlajših, nekadilcih ali občasnih kadilcih. Oba molekularna biomarkerja praviloma najdemo le pri adenokarcinomu (4, 5).

Tumorji se iz pljuč širijo v neposredno okolico, bezgavke ali oddaljene organe, najpogostejše zasevajo v možgane, jetra, kosti, nadledvičnice in podkožje. Lahko zasevajo tudi tja, kamor druge vrste običajno ne: v srčno mišico, ledvice, stene prebavil, vranico (3).

1.1.2 Diagnostika in ocena razširitve

Pljučni rak v zgodnjih stadijih ne povzroča težav in je običajno odkrit naključno. Simptomi se razvijejo pri razširjeni bolezni in so posledica lokalne rasti tumorja ter oddaljenih zasevkov. Najpogostejše so to suh kašelj, ki ne poneha, hemoptize, bolečina v prsnem košu, vratu ali rami, klinični znaki pljučnice, težko dihanje in hujšanje (3).

Po postavljenem sumu na bolezen opravijo radiološke preiskave: rentgensko slikanje prsnih organov v najmanj dveh projekcijah ter računalniško tomografijo (CT) prsnega koša, zgornjega dela trebuha in glave. Pomembno vlogo pri odkrivanju kostnih zasevkov ima scintigrafija skeleta. Na podlagi teh preiskav se določi velikost in razširjenost raka po TNM klasifikaciji (T – velikost in razširjenost primarnega tumorja, N – zaseženost bezgavk, M – oddaljeni zasevki).

Slikovni diagnostiki sledijo patološke preiskave tkiva, ki potrdijo ali ovržejo raka pljuč. Tkivo najpogostejše odvzamejo z bronhoskopijo, s katero pregledajo grlo, sapnik in bronhialno vejevje z bronhoskopom. Drugi možni posegi za odvzem tkiva so plevralna punkcija, punkcija zasevkov, plevralna biopsija, transtorakalna igelna biopsija, torakoskopski in kirurški odvzem tkiva. Med posegom odvzeto tkivo nato pregleda patolog in postavi patološko diagnozo pljučnega raka. Dodatno se na rakavem tkivu določijo molekularni biološki označevalci raka pljuč, zaenkrat so to mutacije EGFR, translokacije ALK in K-ras mutacije (4, 6).

Od razširjenosti pljučnega raka in predvsem od patologije ter biologije raka je nato odvisna odločitev o načinu zdravljenja in s tem tudi prognoza bolnika (3).

1.1.3. Zdravljenje

Možnosti zdravljenja pljučnega raka so operacija, obsevanje, sistemsko zdravljenje (SZ) z zdravili ali kombinacije naštetih metod. Pri nižjih stadijih bolezni je izbor lokalno zdravljenje, načeloma operacija, lahko tudi v kombinaciji z obsevanjem in/ali kemoterapijo (KT). Če je bolezen lokalno razširjena, jo zdravijo s sočasnim obsevanjem in KT, razsejanega raka pljuč pa praviloma zdravijo s SZ.

SZ se tako uporablja v vseh stadijih bolezni. Pri razsejanem raku pljuč je glavni steber zdravljenja. Neoadjuvantno KT uporabijo pred kirurškim posegom, kadar želijo lokalno zmanjšati velike tumorje, da jih je potem možno operirati. Adjuvantna (dopolnilna KT) pa se uporablja po kirurškem posegu z namenom povečanja možnosti ozdravitve in zmanjšanja tveganja za ponovitev bolezni (7).

SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

SZ predstavlja zdravljenje z zdravili. Ta se po vstopu v krvni obtok razširijo po celem organizmu in tako lahko dosežejo vse tumorske celice v telesu. V SZ pljučnega raka se uporabljajo KT s pripadajočimi podpornimi zdravili in tarčna zdravila (7). Protitumorna zdravila, ki so se uporabljala pri raku pljuč med našo raziskavo, spadajo v skupino citostatikov (cisplatin, karboplatin, ciklofosfamid, pemetreksed, gemcitabin, vinkristin, vinorelbin, etopozid, docetaksel, paklitaksel, epirubicin) ter v skupino sinteznih tarčnih zdravil (erlotinib in gefitinib). V sklopu zdravljenja s KT so se uporabljala številna podporna zdravila, tako antiemetiki (aprepitant, granisetron, deksametazon, metilprednizolon), kot druga (deksametazon, metilprednizolon, klemastin, ranitidin, folna kislina in vitamin B₁₂).

KEMOTERAPIJA

KT je zdravljenje s citostatiki. Načeloma se aplicira v obliki infuzij, njeno odmerjanje pa je odvisno od telesne površine. Poteka v več rednih krogih, po navadi s tritedenskimi razmiki. Za zdravljenje drobnoceličnega raka pljuč se uporablja kombinacija cisplatina z etopozidom. Pri starejših ali srčnih bolnikih in če je ledvična funkcija oslABLJENA, se uvede

kombinacija ciklofosfamida, epirubicina in vinkristina (CEV). Pri NDPR se v 1. liniji KT uporabljajo dvojčki platine z enim od citostatikov tretje generacije (pemetreksedom, gemcitabinom, vinorelbinom ali taksani). Kot vzdrževalna KT pri neskvamoznem tipu se uporablja pemetreksed. Nujen dodatek za blaženje neželenih učinkov (NU) KT je podporna terapija (6).

Citostatiki

Citostatiki so zdravila, ki delujejo znotraj celice, kjer zavirajo njeno delitev in rast. Učinkujejo na celotno telo, z izjemo možganov, zato z njimi zmanjšamo tudi nastale zasevke. Njihova slabost je slaba selektivnost, saj poškodujejo vse hitro deleče celice, ne samo rakavih.

Posledica tega so NU, ki so skupni vsem citostatikom: zavrtje delovanja kostnega mozga, poškodbe sluznic (npr. mukozitis), slabost in bruhanje, izguba las (8).

- Alkilirajoči citostatiki

Alkilirajoči citostatiki se kovalentno vežejo na molekulo deoksiribonukleinske kisline (DNK) in s povezovanjem baz povzročijo premreženje njene verige ter programirano celično smrt (8).

Spojine platine (cisplatin, karboplatin): cisplatin in njegov derivat karboplatin se razlikujeta v profilu NU: cisplatin povzroča večjo nefrotoksičnost, zato je potrebna dobra hidracija in spodbujanje diureze pri bolnikih, ki se zdravijo z njim. Karboplatin pa je bolj mielosupresiven. Izločanje karboplatina je v celoti odvisno od glomerulne filtracije, v veliki meri se preko ledvic izloča tudi cisplatin (9).

Analogi dušikovih iperitov (ciklofosfamid): ciklofosfamid je predzdravilo, ki se po presnovi v jetrih pretvori v aktivno obliko, 4-hidroksiciklofosfamid. Njegova presnova poteka predvsem preko citokroma P450 (CYP) 2B6 in 3A4, prav tako je substrat CYP 2A6, 2C8, 2C9 in 2C19. Med NU moramo izpostaviti toksično delovanje na ledvice in sečni mehur (protiukrep: zadostna hidracija in spodbujanje diureze) (10, 11).

- Zaviralci celične presnove (antimetaboliti)

Antimetaboliti so strukturni analogi folne kisline, pirimidinskih ali purinskih baz. Z zaviranjem encimov, vpletenih v sintezo teh baz, motijo podvajanje in prepisovanje DNK ali tekmujejo s samimi bazami za vgradnjo v DNK (12).

Analogi folne kisline (pemetreksed): so večtarčna zdravila, ki zavirajo od folata odvisne encime, ključne za biosintezo purinskih in timidinskih nukleotidov. Pred, med in po KT morajo bolniki, ki se zdravijo s pemetreksedom, za zmanjšanje zavrtja delovanja kostnega mozga jemati folno kislino in vitamin B₁₂. Škodljivi učinki se kažejo tudi na ledvicah. Lahko se pojavijo kožni izpuščaji, kar preprečujemo z jemanjem glukokortikoidov (GK). Pemetreksed se izloča nespremenjen skozi ledvice (13).

Pirimidinski analogi (gemcitabin): delujejo na S fazo celičnega cikla. Nukleozidne kinaze v celicah pretvorijo gemcitabin v aktivne di- in trifosfatne nukleozide, ki so odgovorni za citotoksičen učinek. V celoti se izloča z urinom (14).

- Rastlinski alkaloidi in druge naravne učinkovine (zaviralci mitoze)

Alkaloidi rožnatega zimzelena (vinkristin, vinorelbin): se vežejo na tubulinske dimere, kar prepreči nastanek mikrotubulov in zavre metafazo mitoze. Vinkristin in vinorelbin se presnavljata preko CYP 3A4 in zavirata CYP 2D6, vinkristin je tudi substrat glikoproteina-P (P-gp). Izločata se z žolčem, pretežno v obliki metabolitov. Od resnejših NU se lahko, poleg že predhodno opisanih NU, skupnih vsem citostatikom, pojavi huda poškodba živčevja (11, 15).

Derivati podofilotoksina (etopozid): se pridobivajo polsintezno. Vplivajo na delovanje topoizomeraze II (encima, ki odpira DNK in je ključen za njeno podvajanje). Sinteza DNK je zavirana, saj povzročijo zlom enojne ali dvojne vijačnice. Zaustavijo delitev v S in G2 interfazi. Zaradi možnosti pojava hipotenzije je treba etopozid dajati v obliki počasne intravenske infuzije. Metabolizira se preko CYP 3A4 in je substrat P-gp. Močno se veže na plazemske beljakovine. Možen je nastanek preobčutljivostnih reakcij (11, 16).

Taksani (docetaksel, paklitaksel): so polsintezne učinkovine z diterpensko strukturo. Preprečujejo krajšanje (depolimerizacijo) mikrotubulov in s tem nastanek delitvenega vretena (zavrejo delitev celice v anafazi). Docetaksel je analog paklitaksela. Ker ima prosto hidroksilno skupino (pri paklitakselu je zaestrena z oetno kislino), je bolje topen v vodi.

Oba sta substrata CYP 3A4 in P-gp, paklitaksel tudi CYP 2C8. Močno se vežeta na plazemske beljakovine. Večinoma se izločata z žolčem v obliki neaktivnih presnovkov. Zaradi možnosti nastanka življenja ogrožajočih preobčutljivostnih reakcij je pri zdravljenju s taksani potrebno dodati H₁ in H₂ antagoniste ter GK. Med drugim lahko pride do poškodb živčevja, pri paklitakselu tudi do motenj srčnega ritma (11, 17, 18).

- Citotoksični antibiotiki in sorodne učinkovine

Antraciklinski antibiotiki (epirubicin): se vrivajo med bazne pare in zavirajo topoizomerozo II, s čimer preprečijo sintezo DNK. Zelo pomemben in specifičen NU antraciklinov je kardiotoksičnost, ki omejuje največji kumulativni odmerek teh zdravil. Epirubicin, ki je epimer doksorubicina, je manj kardiotoksičen. To pripisujejo drugačni orientaciji C-4 hidroksilne skupine na sladkornem delu (sprememba kiralnosti), zaradi česar se hitreje izloči. Glavna pot izločanja je z žolčem (19).

TARČNA ZDRAVILA

Tarčna zdravila delimo na sintezno pridobljene male molekule in monoklonska protitelesa, ki jih pridobivajo z rekombinantno tehnologijo. Tarčna zdravila delujejo na točno določene tarče rakavih celic, učinkovita pa so, če je tarča v/na celici izražena. Niti ta zdravila niso povsem specifična, saj so njihova prijemališča tudi na zdravih celicah (5).

Zaviralci EGFR tirozinske kinaze (afatinib, erlotinib, gefitinib): so sintezne heterociklične spojine, ki zasedejo vezavno mesto za adenzin trifosfat (ATP) na tirozinski kinazi EGFR in tako zavirajo znotrajcelično fosforilacijo proteina. Erlotinib in gefitinib sta substrata CYP 3A4, 3A5 in 1A1, erlotinib tudi CYP 1A2, gefitinib pa substrat in šibak zaviralec CYP 2D6. Afatinib ni substrat citokromov, tako kot gefitinib pa je zmeren zaviralec in substrat P-gp. Zaviralci tirozinske kinaze (TKI) imajo zagotovo manj resnih NU kot citostatiki, se pa blagi NU, največkrat driska in kožni izpuščaji, pojavijo pogosteje (pri več kot polovici bolnikov). Ker imajo veliko biorazpoložljivost, so primerni za peroralno jemanje. To je za bolnike velika prednost, saj se lahko zdravijo doma. Topnost in biološka uporabnost (BU) TKI se zmanjšata pri pH vrednostih, višjih od 5. Najpomembnejše pri zdravljenju s TKI je podaljšanje srednjega preživetja bolnikov z NDPR (mediana pričakovanega preživetja je tudi do 35 mesecev) (5, 20).

Zaviralci ALK tirozinske kinaze (krizotinib): uporabljajo se le pri ALK-pozitivnih bolnikih z NDPR in so namenjeni peroralni uporabi. So zdravila prvega izbora. Krizotinib se presnavlja s CYP 3A4 in 3A5. Zavira CYP 3A, 2B6 in P-gp (20).

PODPORNA ZDRAVILA

Slabost in bruhanje

Slabost in bruhanje sta pogosta NU vseh citostatikov, zato praktično vsi bolniki na SZ s KT potrebujejo zdravila za preprečevanje teh NU. V nadaljevanju navajamo najpogosteje uporabljene skupine antiemetikov.

Antagonisti nevrokininskih NK-1 receptorjev (aprepitant): selektivno preprečujejo vezavo substance P na NK-1 receptorje v centralnem živčevju. Aprepitant je zmeren zaviralec in substrat CYP 3A4 ter zmeren induktor CYP 2C9. Raziskave so pokazale, da so interakcije aprepitanta pogostejše z zdravili, ki se jemljejo peroralno, kot z iv apliciranimi. Peroralno zaužitemu midazolamu, substratu CYP 3A4, ki ga uporabljajo za merjenje spremembe aktivnosti tega encima, se je ob souporabi aprepitanta pri zdravih moških prostovoljcih površina pod krivuljo (AUC) povečala 3,3-krat. Aprepitant ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko (FK) substratov CYP 2C9 (npr. tolbutamida, NSAR). Kot pomembno so izpostavili edino njegovo interakcijo z varfarinom, ki se presnavlja s CYP 2C9, ker ima ozko terapevtsko okno (21). NU, ki se lahko pojavijo ob jemanju aprepitanta, so neješčnost, utrujenost, zaprtost ali driska (22).

Antagonisti serotoninskih 5-HT₃ receptorjev (granisetron): granisetron je selektiven antagonist 5-HT₃ receptorjev in preprečuje delovanje serotonina, glavnega prenašalca, ki je odgovoren za pojav bruhanja po KT ali radioterapiji. Je substrat CYP 3A4. Zaradi granisetrona se lahko pojavita zaprtost in glavobol (23).

Glukokortikoidi (deksametazon, metilprednizolon): so sintezni hormoni skorje nadledvičnic (kortikosteroidi). Topni so v maščobah, zato zlahka prehajajo skozi membrano v tarčne celice. GK imajo številne učinke, med katerimi je tudi antiemetično delovanje, vendar mehanizem le-tega ni povsem znan – najverjetneje vplivajo na aktivnost prostaglandinov. So substrati CYP 3A4 (deksametazon je tudi induktor tega encima) in P-gp. Obstaja malo podatkov o indukciji CYP 3A4 s strani GK. Dokazali so, da deksametazon inducira CYP 3A v človeških hepatocitih, metilprednizolon pa ne (24).

Raziskava je pokazala, da je deksametazon šibak induktor. 6 bolnikov je med KT prejelo 1,3 mg/m² bortezomiba, ki je substrat CYP 3A4, v kombinaciji s 600 mg močnega induktorja CYP 3A4, rifampicina, 7 bolnikov pa bortezomib v kombinaciji s 40 mg deksametazona. Ob souporabi rifampicina se je AUC bortezomiba zmanjšala za 45 %, medtem ko je bil učinek deksametazon manjši (5 % zmanjšanje AUC) (25). Kot za vse FK interakcije pričakujemo večji obseg interakcij pri peroralnih zdravilih. Ob kratkotrajni uporabi deksametazona ne pričakujemo, da bi interakcije na nivoju indukcije prišle do izraza. Prav tako kratkotrajna uporaba GK nima takšnih NU kot dolgotrajno jemanje. Med akutnimi NU je pomemben vpliv GK na izkoriščanje glukoze, kar povzroča motnje v kontroli sladkorne bolezni. Pojavijo se lahko rdečica obraza, srbečica, peptična razjeda in drugi (11, 26).

Preobčutljivostne reakcije

Za omilitev preobčutljivostnih reakcij pri zdravljenju s paklitakselom dodajo H₁ in H₂ antagoniste.

Antihistaminki za sistemsko zdravljenje (klemastin): preprečijo učinke histamina na H₁ receptorje, kot so srbenje, vazodilatacija in povečana prepustnost kapilar. NU: utrujenost, zaspanost, omotica (27).

Antagonisti histaminskih H₂ receptorjev (ranitidin): ranitidin je kompetitiven, reverzibilen zaviralec H₂ receptorjev na želodčni sluznici. Zavira izločanje želodčne kisline. NU: glavobol, vrtoglavica, bolečina v želodcu, povišanje jetrnih encimov (28).

Ostalo

Pri uvedbi pemetrekseda preprečujejo njegove NU na kostni mozeg z dodajanjem folne kisline in vitamina B₁₂. Odmerki teh zdravil ne smejo biti previsoki, saj se lahko zaradi antagonističnega delovanja zmanjša učinkovitost pemetrekseda (29).

1.2 INTERAKCIJE MED ZDRAVILI

Interakcija med zdravili je sprememba jakosti, narave ali trajanja farmakološkega učinka enega zdravila ob prisotnosti drugega. Nekatere interakcije so koristne, druge pa lahko ogrozijo učinkovitost zdravljenja ali povzročijo resne NU. To je problematično predvsem pri citostatikih, ker imajo ozko terapevtsko okno. Precejšnji delež zdravil, ki se uporabljajo v SZ in podpornem zdravljenju pljučnega raka, se presnavlja prek različnih citokromov, zaradi česar se poveča možnost nastanka interakcij. Poznamo farmakodinamične (FD), FK in farmacevtske interakcije. Slednje so posledica fizikalne ali kemične nezdružljivosti in niso bile predmet te diplomske naloge (30).

1.2.1 Farmakodinamične interakcije

FD interakcije se pojavijo, ko se na mestu delovanja ena učinkovina vpleta v biokemijske mehanizme druge brez sprememb v FK. Učinek interakcij je lahko antagonističen, aditiven, sinergističen ali nepričakovan (idiosinkrazija) glede na poznano delovanje učinkovin.

Kompetitivni antagonisti tekmujejo z agonisti za vezavo na isto vezavno mesto na receptorju, nekompetitivni pa se vežejo na drugo mesto. Vezava antagonista v obeh primerih prepreči učinkovanje agonista. Takim interakcijam se želimo izogniti, saj zmanjšajo delovanje zdravil.

Sinergizem je pojav, ko je učinek kombinacije večji kot vsota učinkov posameznih zdravil (pri aditivnih interakcijah se učinki seštevajo). Te interakcije izkoriščajo npr. tudi pri kombinaciji več citostatikov v eni KT shemi. Večja učinkovitost je običajno zaželena, problem pa nastane, ko se okrepijo toksični učinki (30, 31).

1.2.2 Farmakokinetične interakcije

FK interakcije vplivajo na absorpcijo, porazdeljevanje, metabolizem ali izločanje zdravil, kar spremeni njihovo koncentracijo na mestu delovanja.

Večina citostatikov se daje parenteralno, zato ne prihaja do interakcij pri absorpciji in predsistemskem metabolizmu, ker se temu izognemo. Lahko pa nastanejo pomembne interakcije med peroralnimi zdravili z nizko topnostjo pri visokem pH in npr. zdravili, ki spremenijo pH v želodcu, zaviralci ali induktorji P-gp in različnih encimov v steni črevesa.

Porazdelitev zdravil, ki se vežejo na plazemske beljakovine, se lahko spremeni ob prisotnosti zdravil, ki z njimi tekmujejo za vezavno mesto in jih izpodrinejo (31, 32).

Precejšen delež zdravil v SZ pljučnega raka se presnavlja z encimi iz družine CYP. Zaviranje teh encimov poveča plazemsko koncentracijo (c_p) zdravil in nasprotno, indukcija zmanjša. Za razliko od zaviranja je indukcija encimov počasen proces, ki traja več dni ali tednov. Na spremembo c_p vpliva tudi zaviranje/indukcija P-gp, ki prenaša ksenobiotike skozi celične membrane in s tem zmanjša njihovo kopičenje v celicah (33).

Na hitrost izločanja protitumorskih zdravil lahko vplivajo zdravila, ki spremenijo pH urina (33).

2 NAMEN IN CILJI

Namen diplomskega dela je ugotoviti interakcije med zdravili, ki jih prejemajo bolniki s pljučnim rakom, in med seboj primerjati različne vire za vrednotenje teh interakcij. Pri svojem delu smo uporabili tri internetne podatkovne zbirke: Drugs.comTM, Lexi-interactTM in Stockley's Drug Interactions ter povzetke glavnih značilnosti zdravil (SmPC, angl. Summary of Product Characteristics).

Cilji:

- Poiskati vse možne interakcije med zdravili v SZ raka ter zdravili za zdravljenje spremljajočih bolezni – drugo zdravljenje (DZ).
- Predstaviti pogostost, mehanizem, posledice in teoretični klinični pomen najdenih interakcij.
- Raziskati, ali se viri razlikujejo glede navajanja interakcij med zdravili v SZ in DZ in vrednotenju njihovega kliničnega pomena.

3 MATERIALI IN METODE

Študijo smo načrtovali kot retrospektivno opazovalno raziskavo, v kateri smo pregledali interakcije med zdravili v SZ in DZ pri 223 bolnikih s pljučnim rakom, ki so jim v letu 2012 na Golniku uvedli SZ raka.

Za opravljanje raziskave smo pridobili soglasje (št. 139/09/13) Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko.

3.1 OBRAVNAVA BOLNIKOV S PLJUČNIM RAKOM NA UNIVERZITETNI KLINIKI GOLNIK

Univerzitetna klinika (UK) za pljučne bolezni in alergijo Golnik se na področju onkologije ukvarja z diagnostiko, SZ pljučnega in drugih tumorjev, paliativno oskrbo onkoloških bolnikov, pedagoškim ter klinično raziskovalnim delom. Od leta 2010 zbirajo v kliničnem registru raka pljuč podatke o stanju, oskrbi in izidu zdravljenja bolnikov s pljučnim rakom, katerim so postavili diagnozo in jih zdravili na njihovi kliniki. Letno diagnosticirajo okrog 700 bolnikov s pljučnim rakom, s SZ pa jih zdravijo pri njih okoli 250. Poleg bolnikov s tumorjem pljuč zdravijo tudi nekatere druge onkološke bolnike. SZ poteka na Enoti za internistično onkologijo, ki je bila ustanovljena leta 2012. V zdravstvenem timu na Enoti sodelujejo internisti onkologi, pulmologi, diplomirane medicinske sestre, klinični farmacevti in drugi (34, 35).

3.1.1 Pregled interakcij med zdravili s strani kliničnih farmacevtov

Po pregledu pri onkologu se z bolniki pogovorijo še klinični farmacevti in v usmerjenem pogovoru od njih pridobijo zgodovino zdravljenja z zdravili (ZZZ). To je informacija o zdravilih, ki jih je bolnik prejemal pred prihodom v zdravstveno ustanovo. Vključuje podatke o zdravljenju in izkušnjah z zdravili, ki jih je bolnik dobil predpisana na recept ali jih je kupil za samozdravljenje. ZZZ zajema tudi zdravila rastlinskega izvora in prehranska dopolnila. Pridružene so še informacije o bolnikovem sodelovanju in vodljivosti pri zdravljenju, preobčutljivosti na zdravila in pojavu NU. Pri pridobivanju ZZZ so v pomoč svojci, osebni zdravnik, kartica zdravstvenega zavarovanja in druga razpoložljiva dokumentacija. Vse podatke pa je potrebno preveriti tudi pri bolnikih, saj ti včasih nekaterih zdravil ne jemljejo, čeprav so jim bila izdana (36).

Po pogovoru farmacevti pregledajo interakcije med zdravili v predvidenem SZ raka in bolnikovem DZ. S pomočjo podatkovnih zbirk o interakcijah med zdravili (Drugs.comTM, Lexi-interactTM in Stockley's Drug Interactions) poiščejo možne interakcije. Svoje ugotovitve zapišejo v farmakoterapijski pregled (FTP) v bolnišnični informacijski sistem BIRPIS (Priloga 1). Če najdejo potencialne klinično pomembne interakcije, se o možnostih, kako se jim izogniti ali omiliti njihov vpliv, pogovorijo z onkologom. Ta presodi, ali bo predlagane ukrepe upošteval ali ne.

3.2 METODE

3.2.1 Zbiranje podatkov o bolnikih in zdravilih

Podatke o demografskih značilnostih bolnikov (starost in spol), bolezni ter vrsti uvedenega SZ smo pridobili iz bolnišničnega informacijskega sistema BIRPIS. Ključen vir podatkov o zdravilih so bili izvidi FTP, ki smo jih ravno tako pridobili iz omenjenega informacijskega sistema. V FTP so farmacevti zapisali informacije o ZZZ pred začetkom SZ. V raziskavi smo od zdravil iz ZZZ upoštevali tista, s katerimi so se bolniki zdravili vsaj štirinajst dni pred uvedbo SZ. Vključili smo tudi zdravila, ki so bila zaradi običajnega jemanja v daljših presledkih (npr. bisfosfonati, ki se jemljejo enkrat mesečno) izven zastavljenega časovnega okvira. Prehranskih dopolnil in zdravil rastlinskega izvora nismo vključili v raziskavo, ker jih zaradi pomanjkljivih podatkov o varnosti ter možnih interakcijah s SZ zdravniki in farmacevti med SZ največkrat odsvetujejo.

Raziskava se osredotoča na interakcije med zdravili v SZ in DZ. Za njeno lažje razumevanje ponovno opisujemo definicije okrajšav. Pod terminom zdravila v SZ raka smo zajeli citostatike in tarčna zdravila ter pripadajoča podporna zdravila. Termin DZ smo uporabili za zdravila za zdravljenje spremljajočih bolezni, ki so jih imeli bolniki predpisana na recept, in zdravila brez recepta (OTC, angl. over the counter).

Zdravila v SZ raka pljuč, ki so bila leta 2012 v uporabi na UK Golnik, so prikazana v Preglednici I.

Preglednica I: Zdravila v SZ raka pljuč, ki so bila v letu 2012 v uporabi na UK Golnik.

Kemoterapevtska shema	Pripadajoča podporna zdravila
cis- ali karboplatin v kombinaciji z: - etopozidom - gemcitabinom - vinorelbinom - paklitakselom* - pemetreksedom** ciklofosfamid, epirubicin, vinkristin	aprepitant po granisetron iv deksametazon iv metilprednizolon po
pemetreksed** vinorelbin docetaksel	deksametazon ali metilprednizolon
Tarčna zdravila	Pripadajoča podporna zdravila
erlotinib gefitinib	/

* shemi, ki vključuje paklitaksel, sta dodani še podporni zdravili klemastin in ranitidin.

** shemi, ki vključuje pemetreksed, sta dodani še podporni zdravili folna kislina in vitamin B₁₂.

Deksametazon in metilprednizolon stopata v podobne interakcije, zato smo ju obravnavali skupaj kot GK. S tem smo dosegli večjo preglednost rezultatov. Razlika med njima je edino pri interakcijah, ki so posledica indukcije CYP 3A4, ker je samo deksametazon zmeren induktor omenjenega encima (24). Zato bo pri teh interakcijah deksametazon izpostavljen.

3.2.2 Pregled interakcij med zdravili v podatkovnih zbirkah za iskanje interakcij med zdravili in v SmPC

Za iskanje interakcij med zdravili smo uporabili internetne podatkovne zbirke Lexi-interactTM, Drugs.comTM, Stockley's Drug Interactions in SmPC zdravil (37, 38, 39, 40).

DRUGS.COMTM je javno dostopna internetna podatkovna zbirka. Vsebuje informacije o več kot 24000 zdravilih na recept in OTC zdravilih, ki imajo dovoljenje za promet z zdravili v ZDA, ter pripravkih naravnega izvora. Zbirka črpa podatke iz različnih virov: Cerner MultumTM, ki se posodablja mesečno, Wolters KluwerTM, Micromedex[®] in American Society of Health-System Pharmacists, ki jih obnavljajo na tri mesece. Poleg mehanizma interakcij zdravil je podana tristopenjska ocena kliničnega pomena (angl. minor, moderate, major) z ukrepi za izogibanje interakcijam (37).

LEXI-INTERACTTM je naročniška zbirka, v kateri lahko preverjamo interakcije zdravil, ki imajo dovoljenje za promet z zdravili v ZDA in Evropi. Vsebuje tudi podatke o interakcijah z rastlinskimi pripravki. Za njeno uporabo se plačuje letna naročnina. Nadgrajujejo jo dnevno. Tudi ta zbirka dobiva informacije iz Woters KluwerTM. Tako kot prejšnja opisuje mehanizem interakcij. Klinični pomen interakcij med zdravili je označen z A, B, C, D in X, pri čemer je X najvišje na lestvici po resnosti izida interakcije (38).

STOCKLEY'S DRUG INTERACTIONS je plačljiva zbirka, ki jo izdaja Pharmaceutical Press. Omogoča pregled nad interakcijami med vsemi vrstami zdravil, oz. le-teh s hrano ali pripravki rastlinskega izvora. Podaja opis in mehanizem interakcij ter ukrepe za njihovo preprečevanje, ne vsebuje pa lestvice za oceno kliničnega pomena interakcij med zdravili. Posodablja jo na tri mesece (39).

SmPC vsebuje ključne informacije o zdravilu, podane s strani proizvajalca in odobrene s strani pristojnih agencij za zdravila. V desetih poglavjih so zbrani ime, sestava, farmacevtska oblika, klinični in farmacevtski podatki, farmakološke lastnosti zdravila, podatki o dovoljenju za promet z zdravilom in datum zadnje revizije besedila. Interakcije smo našli v poglavju 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij. Do SmPC smo dostopali na spletni strani Centralne baze zdravil (40).

Pregled interakcij

V diplomsko nalogo smo vključili samo interakcije med zdravili v SZ in DZ, interakcije med samimi zdravili v SZ ali samimi zdravili v DZ pa niso bile predmet te naloge.

Najdene interakcije v podatkovnih zbirkah smo razvrstili glede na:

- klinični pomen interakcij
- FD in FK mehanizem same interakcije
- posledice interakcij.

Klinični pomen interakcij:

Klinični pomen interakcij smo povzeli iz zbirk Lexi-interactTM in Drugs.comTM (37, 38). Klasifikaciji, ki ju zbirki uporabljata, sta predstavljeni v Preglednicah II in III. Interakcij, ki jih Lexi-interactTM označuje z A in B, nismo uvrstili v našo raziskavo, ker je njihov klinični pomen zanemarljiv. Zbirka Stockley's drug interactions ne ocenjuje kliničnega pomena interakcij med zdravili, zato ga nismo mogli upoštevati (39).

Ker niso vse interakcije zajete v obeh podatkovnih zbirkah ali ker se klasifikacija kliničnega pomena med zbirkama lahko razlikuje, smo naredili lastno tristopenjsko lestvico kliničnega pomena najdenih interakcij (Preglednica IV). Če sta zbirki interakcijo različno ovrednotili, smo upoštevali oceno kliničnega pomena tiste, ki jo je označila kot pomembnejšo.

Preglednica II: Klasifikacija kliničnega pomena interakcij v zbirki Drugs.comTM.

Ocena interakcije v Drugs.com TM	Predlagan ukrep
majhna (angl. minor)	Majhen kliničen pomen. Ocenite tveganje in razmislite o zamenjavi zdravila.
zmerna (angl. moderate)	Zmeren kliničen pomen. Običajno se kombinaciji izogibamo; sočasna uporaba le v posebnih okoliščinah.
velika (angl. major)	Velik kliničen pomen. Izogibajte se kombinaciji; tveganje je večje od koristi.

Preglednica III: Klasifikacija kliničnega pomena interakcij po Lexi-interactTM.

Ocena interakcije v Lexi-interact TM	Predlagan ukrep
A	Interakcija ni poznana.
B	Ni treba ukrepati.
C	Spremljajte zdravljenje.
D	Razmislite o spremembi zdravljenja.
X	Kontraindikacija: kombinaciji zdravil se je treba izogibati.

Preglednica IV: Tristopenjska klasifikacija kliničnega pomena interakcij.

Ocena kliničnega pomena interakcije		
Naša ocena	Drugs.com™	Lexi-interact™
večji klinični pomen	velika	X
zmeren klinični pomen	zmerna	D
manjši klinični pomen	majhna	C

Mehanizem in posledice interakcij:

Glede na mehanizem delovanja smo interakcije uvrstili med FD ali FK. Pri FD interakcijah se lahko zaradi antagonističnega, sinergističnega ali aditivnega učinka spremeni farmakološko delovanje zdravil. Posledično se njihov želeni učinek bodisi zmanjša bodisi poveča ali pa se poveča tveganje za NU. Pri FK interakcijah lahko eno zdravilo vpliva na absorpcijo, porazdeljevanje, presnovo ali izločanje drugega. Klasifikacija, ki smo jo uporabili, je predstavljena v Preglednici V. Ločeno smo obravnavali interakcije, ki vplivajo na DZ ali na SZ.

Preglednica V: Klasifikacija mehanizma in posledic interakcij med zdravili v SZ in DZ.

mehanizem interakcije	posledica interakcije
FD	večji učinek zdravila v SZ
	večji učinek zdravila v DZ
	potenciran NU zdravila v SZ
	potenciran NU zdravila v DZ
	manjši učinek zdravila v SZ
	manjši učinek zdravila v DZ
FK	večja izpostavljenost zdravila v SZ
	večja izpostavljenost zdravila v DZ
	manjša izpostavljenost zdravila v SZ
	manjša izpostavljenost zdravila v DZ

FK – farmakokinetičen. FD – farmakodinamičen. SZ – sistemsko zdravljenje. DZ – drugo zdravljenje. NU – neželen učinek.

Zbiranje podatkov o interakcijah iz SmPC zdravil:

Za vse interakcije, najdene v podatkovnih zbirkah, smo pregledali, ali so opisane tudi v SmPC zdravil. Zanimalo nas je še, ali SmPC opisuje kakšno interakcijo, ki je v zbirkah nismo našli. Najdene interakcije v SmPC smo razdelili glede na specifičnost in splošnost opisov (Preglednica VI).

Preglednica VI: Razdelitev interakcij, zabeleženih v SmPC zdravil.

Opis interakcije v SmPC	Razlaga
specifičen	Interakcija je opisana za točno določeno ZU.
splošen	Opis interakcije se nanaša na širše skupine zdravil, kot so zdravila znotraj ene terapevtske skupine (npr. statini) ali s podobnim vplivom na jetrne citokrome (npr. močni induktorji).

SmPC – povzetek glavnih značilnosti zdravila. ZU – zdravilna učinkovina.

3.2.3 Primerjava virov za iskanje interakcij med zdravili

Zanimalo nas je, koliko podatkovnih zbirk za iskanje interakcij med zdravili je navedlo določeno interakcijo. Primerjali smo mehanizem in posledice interakcij med zdravili ter oceno kliničnega pomena interakcij. Zanimala nas je tudi primerljivost podatkovnih zbirk in SmPC glede navajanja interakcij.

3.2.4 Statistična obdelava podatkov

Za obdelavo podatkov smo uporabili statistični program SPSS 17.0. Ločeno smo prikazali, kolikšno je skupno število vseh najdenih interakcij in koliko posameznih različnih interakcij.

Z opisno statistiko (frekvenco, deležem, srednjo vrednostjo – mediano, medkvartilnim razponom, razponom med najnižjo in najvišjo vrednostjo) smo prikazali lastnosti:

- bolnikov, ki so prejeli SZ
- v virih najdenih potencialnih interakcij med zdravili v SZ in DZ.

Povezave med omenjenimi lastnostmi smo ugotavljali s testno statistiko. Pri testiranju hipotez smo določili, da stopnja tveganja ne sme biti večja od 5 % ($p < 0,05$). Povezanost linearno odvisnih spremenljivk smo preverjali s Pearsonovo korelacijo. Povezavo med kategoričnimi in številskimi spremenljivkami smo ugotavljali z neparnim t-testom (za neodvisna vzorca), povezanost kategoričnih spremenljivk pa s testom H_i^2 .

Skladnost podatkovnih zbirk v navajanju interakcij med zdravili v SZ in DZ smo izračunali iz 2x2 kontingenčne tabele (Preglednica VII).

Preglednica VII: Primerjava navedb interakcij med zdravili v SZ in DZ v podatkovnih zbirkah.

ali je interakcija v zbirki 1	ali je interakcija v zbirki 2		vsota
	da	ne	
da	a	b	a+b
ne	c	d	c+d
vsota	a+c	b+d	a+b+c+d

Za izračun ujemanja navedb interakcij smo uporabili enačbe 1 – 3.

$$\text{celokupni delež ujemanja} = 100\% \times (a+d)/(a+b+c+d)$$

Enačba 1: Celokupni delež ujemanja.

$$\text{delež pozitivnega ujemanja (zbirka 1/zbirka 2)} = 100\% \times a/(a+c)$$

Enačba 2: Delež pozitivnega ujemanja (zbirka 1/zbirka 2).

$$\text{delež negativnega ujemanja (zbirka 1/zbirka 2)} = 100\% \times b/(b+d)$$

Enačba 3: Delež negativnega ujemanja (zbirka 1/zbirka 2).

Delež pozitivnega ujemanja predstavlja verjetnost, da je interakcija navedena v zbirki 1, če je tudi v zbirki 2. Delež negativnega ujemanja pa je verjetnost odsotnosti navedbe interakcije v zbirki 1, če je tudi zbirka 2 ne navaja.

4 REZULTATI

4.1 PODATKI O BOLNIKIH IN ZDRAVILIH

V raziskavo smo vključili 223 bolnikov s pljučnim rakom. Več oseb (57 %) je bilo moškega spola, mediana starosti je bila 63 let. Večina bolnikov, 74 %, je imela NDPR, drobnoceličnega pa je imelo dobrih 21 %. V 4 % je šlo za mezoteliom, nevroendokrin ali neopredeljen tip. Mediana zdravil, s katerimi so se zdravili v sklopu DZ, je bila 4, pri čemer so posamezni bolniki jemali do 13 zdravil. Samo 19 od 223 bolnikov v DZ ni imelo nobenega zdravila (Preglednica VIII).

Pri raziskovanju povezav med osnovnimi značilnostmi bolnikov smo ugotovili, da starejši bolniki jemljejo več zdravil (Pearsonova korelacija, $r=0,300$, $p<0,001$) in da se število zdravil v DZ ne razlikuje po spolih (neodvisni t-test, $t=0,401$, $p=0,689$).

Preglednica VIII: Podatki o bolnikih, vključenih v raziskavo.

		N = 223	%
Spol			
moški		127	57
ženski		96	43
Tip raka			
nedrobnocelični		166	74,4
	adenokarcinom (EGFR+)	128 (25)	57,4 (11,2)
	epidermoidni	38	17,0
drobnocelični		48	21,5
drugi tipi		9	4,0
		mediana (IQR; razpon)	
Starost (leta)		63 (56-69; 41-82)	
Število zdravil v DZ		4 (2-6; 0-13)	
Število zdravil v SZ		5 (5-7; 1-7)	
Število interakcij na bolnika		5 (2-10; 0-23)	

IQR – medkvartilni razpon. DZ – drugo zdravljenje. SZ – sistemsko zdravljenje. EGFR+ – prisotne mutacije gena za receptor za epidermalni rastni dejavnik.

V okviru SZ so prejeli 1 – 7 zdravil. Samo število zdravil v SZ je odvisno od izbranega SZ, ki določa število protitumornih zdravil in število potrebnih zdravil v podporni terapiji (Preglednica I v Metodah). Mediana interakcij na bolnika je bila 5. Pri nekaterih bolnikih smo našli tudi do 23 možnih interakcij med zdravili v SZ in DZ (Preglednica VIII).

Pri 29 od 223 bolnikov nismo našli nobene interakcije, kar poleg 19 bolnikov, ki ni imelo zdravil v DZ, vključuje še 10 drugih bolnikov.

KT je prejelo 93 %, tarčni zdravili pa 7 % bolnikov. Med citostatiki je bil najpogosteje uveden cisplatin (63 %) skupaj z eno od naslednjih ZU: pemetreksedom, gemcitabinom, etopozidom, vinorelbinom ali paklitakselom. Drugo od spojin platine, karboplatin, je prejelo 15 % bolnikov (Preglednica IX).

Preglednica IX: Podatki o sistemskega zdravljenju bolnikov, vključenih v raziskavo.

SZ	N = 223	%
KT	208	93,3
pemetreksed + spojina platine	59	26,5
pemetreksed	7	3,1
gemcitabin + spojina platine	45	20,2
gemcitabin	2	0,9
etopozid + spojina platine	35	15,7
vinorelbin + spojina platine	30	13,5
vinorelbin	2	0,9
CEV	14	6,3
docetaksel	9	4,0
paklitaksel + spojina platine	5	2,2
TARČNA ZDRAVILA	15	6,7
gefitinib	13	5,8
erlotinib	2	0,9

SZ – sistemskega zdravljenje. CEV - ciklofosamid, epirubicin, vinkristin.

4.2 PODATKI O INTERAKCIJAH

V podatkovnih zbirkah smo pri vključenih bolnikih našli 239 posameznih različnih potencialnih interakcij med zdravili v DZ in SZ pljučnega raka. To je bila naša prva obravnavana skupina interakcij, v kateri ni upoštevano podvajanje enakih interakcij pri različnih bolnikih. Med zdravili v SZ v naši skupini bolnikov vstopajo v večino, 67 %, najdenih interakcij zdravila podporne terapije, od teh več kot polovico predstavljajo GK. Interakcij, v katere stopajo citostatiki, je 27 %, in sicer v 8 % stopa vanje cisplatin, sledita pa mu pemetreksed in epirubicin (oba 3,8 %). Najdenih je bilo le 6 % interakcij s tarčnimi zdravili (stolpec 2 v Preglednici X). Zgoraj navedeni deleži predstavljajo število prepoznanih posameznih različnih interakcij zdravil v SZ glede na vse prepoznane

posamezne različne interakcije, ne upoštevajo pa podatka o pogostosti predpisa zdravil SZ – ta podatek je predstavljen v nadaljevanju.

Nekatere izmed 239 posameznih različnih interakcij se večkrat ponovijo, npr. več bolnikov je v DZ prejelo antihipertenziv amlodipin in v sklopu podporne terapije deksametazon, tako da smo celokupno prepoznali več, in sicer 1405 interakcij. To drugo skupino interakcij smo poimenovali ponavljajoče se interakcije. Tudi v tej skupini smo med zdravili v SZ našli največ interakcij s podpornimi zdravili (83 %), med njimi približno polovico z GK. V 16 % interakcij lahko vstopajo citostatiki, ki so tudi najpogostejše uvedeni: v 7 % cisplatin, sledita mu pemetreksed (3 %) in karboplatin (2 %). Našli smo le dober % interakcij s tarčnimi zdravili, kar je pričakovano, saj so ta zdravila tudi manjkrat predpisana. Če izračunamo, kolikokrat so bila zdravila iz SZ v interakciji glede na pogostost njihovega predpisa, vidimo, da je večji delež ponovljenih interakcij med protitumornimi zdravili s tarčnimi zdravili. Pri 15 bolnikih s predpisanimi tarčnimi zdravili je možnih kar 17 interakcij. Prav tako je spremenjen vrstni red citostatikov: največji delež (157 %) interakcij glede na število predpisov ima epirubicin (stolpec 5 v Preglednici X).

Preglednica X: Zdravila iz SZ, ki stopajo v interakcijo.

1	2		3		4		5
Zdravila iz SZ, ki stopajo v interakcijo	Posamezne različne interakcije		Večkrat ponovljene interakcije		Število predpisanih zdravil		Delež ponovljenih interakcij glede na št. predpisanih zdravil
	N = 239	%	N = 1405	%	N=1029	%	
podporna	160	66,9	1163	82,8	602	58,5	193
GK	85	35,6	594	42,3	208	20,3	286
aprepitant	56	23,4	382	27,2	197	19,1	194
granisetron	19	7,9	187	13,3	197	19,1	95
citostatiki	65	27,2	225	16,0	412	40,0	55
cisplatin	19	7,9	95	6,7	140	13,6	68
pemetreksed	9	3,8	38	2,7	66	6,4	58
epirubicin	9	3,8	22	1,6	14	1,4	157
karboplatin	6	2,5	25	1,8	36	3,5	69
etopozid	6	2,5	12	0,9	35	3,4	34
drugi	16	6,7	33	2,3	121	11,7	27
tarčna zdravila	14	5,9	17	1,2	15	1,5	113

SZ – sistemsko zdravljenje. GK – glukokortikoidi.

Če pogledamo posamezne interakcije, je med zdravili iz DZ največ (34 %) potencialnih interakcij z antihipertenzivi in zaviralci HMG CoA reduktaze iz anatomsko-terapevtsko-kemične (ATC) skupine zdravil za bolezni srca in ožilja (C). 18 % je interakcij z zdravili, ki delujejo na živčevje (N), predvsem z antidepresivi, analgetiki (opioidi in paracetamolom) ter benzodiazepini. Enak delež teoretičnih interakcij smo našli s skupino zdravil za bolezni prebavil in presnove (A), večinoma z antidiabetiki ter zaviralci protonske črpalke (ZPČ). 10 % interakcij pa je z zdravili za bolezni mišično-skeletnega sistema (M), pretežno z nesteroidnimi antirevmatiki (NSAR) (Preglednica XI).

Preglednica XI: Zdravila iz DZ, ki stopajo v interakcijo.

	Posamezne interakcije		Večkrat ponovljene interakcije	
	N = 239	%	N = 1405	%
ATC skupine zdravil DZ, ki stopajo v interakcijo				
C	82	34,3	443	31,5
antihipertenzivi	59	24,7	321	22,8
zaviralci HMG CoA reduktaze	23	9,6	122	8,7
N	43	18,0	366	26,0
antidepresivi	17	7,1	45	3,2
analgetiki (paracetamol in opioidi)	10	4,2	212	15,1
benzodiazepini	9	3,8	60	4,2
drugi	7	2,9	49	3,5
A	43	18,0	177	12,6
antidiabetiki	14	5,9	59	4,2
zaviralci protonske črpalke	12	5,0	66	4,7
drugi	17	7,1	52	3,7
M	19	9,7	150	10,7
NSAR	17	5,9	144	10,2
drugi	2	3,8	6	0,5
R	21	8,8	134	9,5
agonisti receptorjev beta	8	3,4	105	7,5
drugi	13	5,4	29	2,0
drugi	31	13	135	9,6

DZ – drugo zdravljenje. ATC – anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikacijski sistem.

NSAR – nesteroidni antirevmatiki. HMG CoA – 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koencim A.

Tudi med ponavljajočimi interakcijami jih je bilo največ, 32 %, najdenih z zdravili v ATC skupini C. V skupini N je bilo najdenih še enkrat več interakcij (26 %) kot v A (13 %). V skupini N so pogostejše stopali v interakcijo analgetiki in benzodiazepini kot antidepresivi.

Med interakcijami, v katere lahko stopajo zdravila iz skupine A, smo našli več interakcij z ZPČ kot z antidiabetiki (Preglednica XI). Ker podatkov o številu predpisanih zdravil DZ po ATC klasifikaciji nismo zbirali, ne moremo podati deleža zabeleženih ponavljajočih interakcij glede na število predpisov zdravil DZ po posamezni ATC kategoriji.

Skupni klinični pomen interakcij smo lahko navedli le za 222 posameznih in 1305 ponavljajočih se interakcij, ki smo jih našli v Drugs.com in/ali Lexi-interactTM. Ostale interakcije (17 posameznih oz. 100 ponavljajočih) so bile najdene le v Stockley's Drug Interactions, ki ne navaja kliničnega pomena interakcij. Pri posameznih interakcijah je imelo večji klinični pomen 2 % interakcij, zmeren 72 % in manjši 19 %. Pri ponavljajočih interakcijah je bil dober 1 % interakcij ocenjen z večjim kliničnim pomenom, 87 % z zmernim, skoraj 5 % pa z manjšim (Preglednica XII).

Preglednica XII: Podatki o interakcijah.

	Posamezne interakcije		Večkrat ponovljene interakcije	
	N =239	%	N = 1405	%
Klinični pomen interakcij				
večji	5	2,1	18	1,3
zmeren	172	72	1222	87,0
manjši	45	18,8	65	4,6
ni podatka	17	7,1	100	7,1
Mehanizem delovanja interakcij				
farmakodinamične	128	53,6	750	53,4
farmakokinetične	111	46,4	655	46,6
Posledice interakcije				
posledice interakcije na SZ	83 (57)	34,7 (23,8)	261 (161)	18,6 (11,5)
FD: povečan NU zdravila iz SZ	51 (36)	21,3 (15,0)	182 (102)	13,0 (7,3)
FK: večja izpostavljenost zdravila iz SZ	20 (14)	8,4 (5,9)	51 (45)	3,6 (3,2)
FK: manjša izpostavljenost zdravila iz SZ	12 (7)	5,0 (2,9)	28 (14)	2,0 (1,0)
posledice interakcije na DZ	156	65,3	1144	81,4
FD: povečan NU zdravila iz DZ	39	16,3	262	18,6
FD: manjši učinek zdravila iz DZ	35	14,6	303	21,6
FD: večji učinek zdravila iz DZ	4	1,7	6	0,4
FK: manjša izpostavljenost zdravila iz DZ	42	17,6	285	20,3
FK: večja izpostavljenost zdravila iz DZ	36	15,1	288	20,5

SZ – sistemsko zdravljenje, DZ – drugo zdravljenje, FD – farmakodinamika, FK – farmakokinetika, NU – neželen učinek. V oklepaju so posledice interakcij na protitumorna zdravila.

Glede na mehanizem delovanja je bilo dobrih 53 % farmakodinamičnih interakcij in skoraj 47 % farmakokinetičnih. Med posameznimi interakcijami je manjšina, 35 % primerov, v katerih zdravila DZ vplivajo na SZ (24 % na protitumorna zdravila). Med najdenimi ponavljajočimi interakcijami je interakcij, ki vplivajo na SZ, 19 % (12 % jih vpliva na protitumorna zdravila). V 21 % posameznih in 13 % interakcij iz druge skupine gre za FD interakcije, zaradi katerih se poveča tveganje za NU zdravil v SZ (Preglednica XII). Znotraj te kategorije so bile najpogostejše interakcije:

- med granisetronom in zdravili, ki podaljšujejo QT interval: poveča se tveganje za klinično pomembno podaljšanje QT intervala in posledično aritmije.
- med spojinami platine, vinka alkaloidi ali etopozidom in zaviralci HMG CoA reduktaze: poveča se tveganje za pojav periferne nevropatije.

Na drugem mestu med interakcijami z vplivom na SZ (dobrih 8 % posameznih in slabe 4 % ponavljajočih se interakcij) je bilo povečanje izpostavljenosti zdravila v SZ. Znotraj te kategorije so bile najpogostejše interakcije:

- manjše izločanje pemetrekseda preko ledvic ob hkratnem dajanju z NSAR, metforminom ali bisfosfonati.
- povečanje c_p docetaksela, etopozida, GK in vinkristina zaradi zaviranja P-gp s strani karvedilola, dipiridamola in propranolola.

Na tarčna zdravila najpogosteje (vendar med vsemi interakcijami le 3 % iz prve in dober % iz druge skupine interakcij) vplivajo interakcije z zdravili, ki povišajo pH želodca, in s tem zmanjšajo njihovo absorpcijo (Preglednice XIII – XV).

Bistveno več je interakcij, v katerih zdravila SZ lahko vplivajo na zdravila v DZ (65 % posameznih in 81 % ponavljajočih). Med posameznimi interakcijami jih je slabih 18 % s FK mehanizmom delovanja, katerih posledica je zmanjšanje izpostavljenosti zdravil v DZ. V teh interakcijah so udeleženi substrati encimov iz družine CYP, na katere vplivata deksametazon kot zmeren induktor CYP 3A4 in aprepitant kot zmeren induktor CYP 2C9. Med ponavljajočimi interakcijami pa je bilo v dobrih 21 % primerov navedeno zmanjšanje učinka zaradi FD interakcij: GK zmanjšajo učinek antidiabetikov in antihipertenzivov, granisetron analgetični učinek paracetamola ter cisplatin antikonvulzivni učinek karbamazepina. Druge posledice interakcij so podrobneje predstavljene v Preglednicah XIII – XV.

V preglednicah XIII – XV so opisane vse najdene interakcije, njihova pogostost in zdravila, ki vstopajo vanje. Prikazano je tudi, v kateri od zbirk je navedena posamezna interakcija med zdravili v DZ in SZ.

Preglednica XIII: Interakcije s tarčnimi zdravili, najdene v spletnih podatkovnih zbirkah.

SZ	DZ	OPIS INTERAKCIJE	u _{pos}	u _{pon}	Zapis v PZ			
					D	L	S	
INTERAKCIJE S TARČNIMI ZDRAVILI								
gefitinib, GK	<u>antacidi*</u> , ranitidin	DZ zmanjšajo BU SZ	4	10	da*	da*	da	
erlotinib, gefitinib	zaviralci protonske črpalke	DZ zmanjšajo absorpcijo SZ	3	8	da	da	da	
<u>gefitinib</u>	<u>paracetamol</u>	SZ zavira glukuronidacijo DZ	1	3	ne	ne	da	
gefitinib	diltiazem	DZ je zmeren zaviralec CYP 3A4 in zviša c _p SZ	1	2	da	da	ne	
gefitinib	metildigoksin	SZ zmanjša absorpcijo DZ	1	1	ne	da	ne	
gefitinib	duloksetin	DZ je zmeren zaviralec CYP 2D6 in zviša c _p SZ	1	1	da	da	da	

SZ – sistemsko zdravilo. DZ – drugo zdravilo. GK – glukokortikoidi. BU – biološka uporabnost. C_p – plazemska koncentracija. u_{pos} – število posameznih interakcij. u_{pon} – število ponavljajočih interakcij. PZ – podatkovna zbirka. D – Drugs.comTM. L – Lexi-interactTM. S – Stockley's Drug Interactions.

Z * je označeno, katera zbirka ni navedla interakcije z določenim zdravilom. Kreпки tisk: zdravila, ki vstopajo v interakcijo z večjim kliničnim pomenom. Navaden tisk: zdravila, ki vstopajo v interakcijo z zmernim kliničnim pomenom. Podčrtano – za interakcijo s tem zdravilom ni navedbe kliničnega pomena, ker je samo v zbirki Stockley's Drug Interactions.

Preglednica XIV: Interakcije s citostatiki, najdene v spletnih podatkovnih zbirkah.

SZ	DZ	OPIS INTERAKCIJE	v _{pos}	v _{pon}	Zapis v PZ		
					D	L	S
INTERAKCIJE S CITOSTATIKI							
cisplatin, karboplatin, vinorelbin,	zaviralci HMG CoA reduktaze,	večje tveganje za periferne nevropatije	19	64	da	ne	ne
etopozid, vinkristin	klorokin				da	da	ne
cisplatin	metilprednizolon	večja možnost nastanka hipokaliemije	11	79	da	da	ne
GK	diuretiki, teofilin, indakaterol, metildigoksin, odvajala*				da	da*	da
cisplatin, karboplatin*	zaviralci protonske črpalke	večja možnost nastanka hipomagneziemije	7	56	da	da*	da
cisplatin	diuretiki zanke	večja nefrotoksičnost	5	7	da	da	da
	mesalazin, bisfosfonati				da	ne	ne
<u>cisplatin</u>	<u>verapamil</u>	SZ zmanjša absorpcijo DZ	1	2	ne	ne	da
cisplatin	karbamazepin	SZ zmanjša antikonvulzivni učinek DZ	1	2	da	ne	da
<u>cisplatin</u>	<u>antagonisti vitamina K</u>	SZ poveča antikoagulantni učinek DZ	1	1	ne	ne	da

SZ – sistemsko zdravilo. DZ – drugo zdravilo. GK – glukokortikoidi. v_{pos} – število posameznih interakcij. v_{pon} – število ponavljajočih interakcij. PZ – podatkovna zbirka.

D – Drugs.comTM. L – Lexi-interactTM. S – Stockley's Drug Interactions.

Z * je označeno, katera zbirka ni navedla interakcije z določenim zdravilom. Navaden tisk: zdravila, ki vstopajo v interakcijo z zmernim kliničnim pomenom. Podčrtano – za interakcijo s tem zdravilom ni navedbe kliničnega pomena, ker je samo v zbirki Stockley's Drug Interactions.

Nadaljevanje preglednice XIV: Interakcije s citostatiki, najdene v spletnih podatkovnih zbirkah.

SZ	DZ	OPIS INTERAKCIJE	u _{pos}	u _{pon}	Zapis v PZ		
					D	L	S
epirubicin, granisetron, GK	odvajala, domperidon, indapamid, tamoksifen,	podaljšanje QT intervala; aritmije	24	139	da	da	ne
	agonisti receptorjev β (<u>fenoterol</u> *), klorokin, escitalopram, drugi antidepressivi				da*	da*	da
	agonisti receptorjev β				da	ne	da
epirubicin	zaviralci HMG CoA reduktaze, duloksetin, zaviralci angiotenzinske konvertaze, paracetamol	večje tveganje za poškodbo jeter	6	17	da	ne	ne
pemetreksed	acetilsalicilna kislina*, NSAR,	DZ zmanjšajo očistek SZ	9	38	da	da*	da
	metformin, bisfosfonati,				da	ne	ne
	<u>diuretiki zanke</u>				ne	ne	da
docetaksel, etopozid, GK, vinkristin	karvedilol, dipiridamol, propranolol	DZ zavirajo P-gp in zvišajo c _p SZ	6	7	ne	da	ne
vinorelbin, aprepitant, GK	karbamazepin	DZ je močan induktor CYP 3A4 in zniža c _p SZ	4	8	da	da	da
<u>ciklofosfamid</u>	<u>benzodiazepini, metilprednizolon</u>	DZ povečajo metabolično aktivacijo in toksičnost SZ	3	3	ne	ne	da
ciklofosfamid	antidiabetiki	SZ pospešuje presnovo OH in poveča hipoglikemični učinek DZ	2	4	ne	ne	da
ciklofosfamid	indometacin	večja možnost nastanka hiponatriemije	1	1	da	ne	da
ciklofosfamid	indapamid	DZ podaljša mielosupresivno delovanje SZ	1	1	da	ne	ne

SZ – sistemsko zdravilo. DZ – drugo zdravilo. NSAR – nesteroidni antirevmatiki. GK - glukokortikoidi. P-gp – glikoprotein P. C_p – plazemska koncentracija.

OH – ogljikovi hidrati. u_{pos} – število posameznih interakcij. u_{pon} – število ponavljajočih interakcij. PZ – podatkovna zbirka. D – Drugs.comTM. L – Lexi-interactTM.

S – Stockley's Drug Interactions.

Z * je označeno, katera zbirka ni navedla interakcije z določenim zdravilom. Krepi tisk: zdravila, ki vstopajo v interakcijo z večjim kliničnim pomenom. Navaden tisk: zdravila, ki vstopajo v interakcijo z zmernim kliničnim pomenom. Ležeči tisk: zdravila, ki vstopajo v interakcijo z manjšim kliničnim pomenom. Podčrtano – za interakcijo s tem zdravilom ni navedbe kliničnega pomena, ker je samo v zbirki Stockley's Drug Interactions.

Preglednica XV: Interakcije z zdravili podporne terapije, najdene v spletnih podatkovnih zbirkah.

SZ	DZ	OPIS INTERAKCIJE	u _{pos}	u _{pon}	Zapis v PZ		
					D	L	S
INTERAKCIJE Z ZDRAVILI PODPORNE TERAPIJE							
aprepitant	bisoprolol, klorokin, opiodi, izosorbid, teofilin, kalcitriol,	SZ je zmeren zaviralec CYP 3A4 in zviša c _p DZ	36	288	ne	da	ne
	indakaterol, aliskiren, lansoprazol,				da	ne	ne
	zaviralci HMG-CoA reduktaze, darifenacin, budezonid, dutasterid, zolpidem, fentanil,				da	da	da
	zaviralci Ca kanalčkov, escitalopram, eplerenon,				da	da	ne
	antagonisti receptorjev, domperidon, flutikazon, salmeterol, venlafaksin,				ne	da	da
	benzodiazepini, metilprednizolon, saksagliptin				da	da	da
aprepitant	NSAR, antagonisti vitamina K, antagonisti angiotenzina II, sulfonamidni antidiabetiki,	SZ je zmeren induktor CYP 2C9 in pospeši presnovo DZ	16	87	da	da	da
	fluoksetin, montelukast, torasemid,				ne	da	ne
	tamoksifen,				da	da	ne
	fluvastatin				da	ne	da
aprepitant, GK	bikalutamid*, verapamil	DZ sta zmerna zaviralca CYP 3A4 in zvišata c _p SZ	3	4	da*	da	da*
aprepitant	paroksetin	DZ zniža c _p SZ	1	2	da	da	ne

SZ – sistemsko zdravilo. DZ – drugo zdravilo. C_p – plazemska koncentracija. GK – glukokortikoidi. NSAR – nesteroidni antirevmatiki. u_{pos} – število posameznih interakcij. u_{pon} – število ponavljajočih interakcij. PZ – podatkovna zbirka. D – Drugs.comTM. L – Lexi-interactTM. S – Stockley's Drug Interactions.

Z * je označeno, katera zbirka ni navedla interakcije z določenim zdravilom. Krepi tisk: zdravila, ki vstopajo v interakcijo z večjim kliničnim pomenom. Navaden tisk: zdravila, ki vstopajo v interakcijo z zmernim kliničnim pomenom. Ležeči tisk: zdravila, ki vstopajo v interakcijo z manjšim kliničnim pomenom.

Nadaljevanje preglednice XV: Interakcije z zdravili podpirne terapije, najdene v spletnih podatkovnih zbirkah.

SZ	DZ	OPIS INTERAKCIJE	v _{pos}	v _{pon}	Zapis v PZ		
					D	L	S
GK	antidiabetiki, antihipertenzivi	SZ zmanjšajo učinek DZ	32	203	da	da	da
deksametazon	tamoksifen, tiklopidin, alprazolam,	SZ je zmeren induktor CYP 3A4 in pospeši presnovo DZ	19	144	da	da	da
	izosorbid, klorokin, lansoprazol, opioidi, montelukast, venlafaksin, zolpidem, zaviralci HMG-CoA reduktaze, flurazepam, H ₂ antagonisti,				ne	da	ne
	escitalopram, kalcitriol,				ne	da	da
	diazepam, darifenacin				da	da	ne
GK	NSAR (<u>metamizol</u> *)	večje tveganje za razjede GIT in krvavitve	7	68	da*	da*	da
deksametazon	aliskiren*, H ₂ antagonisti	SZ je induktor P-gp in zniža c _p DZ	3	3	da*	da	ne
GK	varfarin, <u>acenokumarol</u> *	možnost podaljšanja protrombinskega časa	2	2	da*	da*	da
GK	acetilsalicilna kislina	SZ povečajo očistek in presnovo DZ	1	47	da	da	da
GK	tibolon	DZ zviša c _p SZ	1	1	ne	da	da
granisetron	tramadol, <u>paracetamol</u> *	SZ zmanjša analgetični učinek DZ	2	98	da*	da*	da
klemastin	antidepresivi, levetiracetam	večja možnost depresije centralnega živčnega sistema	2	2	da	da	da
klemastin	tiotropij	možnost povečanja antiholinergičnih učinkov	1	1	da	da	da
ranitidin	NSAR	SZ zmanjša absorpcijo DZ	1	1	da	ne	ne

SZ – sistemsko zdravilo. DZ – drugo zdravilo. GK – glukokortikoidi. GIT – gastrointestinalni trakt. P-gp – glikoprotein P. C_p – plazemska koncentracija.

NSAR – nesteroidni antirevmatiki. v_{pos} – število posameznih interakcij. v_{pon} – število ponavljajočih interakcij. PZ – podatkovna zbirka. D – Drugs.comTM.

L – Lexi-interactTM. S – Stockley's Drug Interactions.

Z * je označeno, katera zbirka ni navedla interakcije z določenim zdravilom. Krepki tisk: zdravila, ki vstopajo v interakcijo z večjim kliničnim pomenom. Navaden tisk: zdravila, ki vstopajo v interakcijo z zmernim kliničnim pomenom. Ležeči tisk: zdravila, ki vstopajo v interakcijo z manjšim kliničnim pomenom. Podčrtano – za interakcijo s tem zdravilom ni navedbe kliničnega pomena, ker je samo v zbirki Stockley's Drug Interactions.

Dejavniki, ki vplivajo na interakcije zdravil iz SZ in DZ

Večje kot je pri posameznem bolniku število zdravil v SZ, večja je možnost interakcij (Pearsonova korelacija, $r=0,169$, $p=0,012$). Prav tako je večja možnost, da pride do interakcij, če DZ bolnika vsebuje več zdravil (Pearsonova korelacija, $r=0,812$, $p<0,001$).

Zanimalo nas je, kateri dejavniki vplivajo na interakcije med določenimi vrstami zdravil iz SZ in DZ. Posamezna zdravila iz SZ so pogostejše stopala v interakcije s posameznimi ATC skupinami zdravil iz DZ (Hi^2 , $p=0,005$). Tudi posledice interakcij so odvisne od vrste zdravil iz SZ, ki stopa v interakcijo (Hi^2 , $p<0,001$). Citostatiki so največkrat vstopali v interakcije s statini iz ATC skupine C. Najpogostejša posledica teh interakcij je povečano tveganje za nastanek nevropatij. Tarčna zdravila so pogostejše stopala v interakcijo z zdravili iz skupine A, zlasti z ZPČ, ki lahko zmanjšajo absorpcijo erlotiniba in gefitiniba preko povišanja pH v želodcu. Interakcij s podporno terapijo je bilo največ zavedenih v skupini C, tipično kot negativni vpliv GK na urejenost antihipertenzivne in antidiabetične terapije. Ugotovili smo tudi povezavo med vrsto zdravila iz SZ in mehanizmom (Hi^2 , $p<0,001$) ter kliničnim pomenom interakcij (Hi^2 , $p=0,004$). Tarčna zdravila so stopala samo v FK interakcije, pri citostatikih pa je bilo več FD interakcij. Znotraj posamezne skupine zdravil SZ so imeli največji delež klinično pomembnih interakcij (78 % izmed interakcij, v katere so stopali) citostatiki. Interakcije z zdravili podporne terapije so bile pogostejše klinično manj pomembne v primerjavi z interakcijami s tarčnimi zdravili ali citostatiki (39 izmed 164 interakcij, najdenih s podpornimi zdravili). Nasprotno, med ATC skupino zdravil iz DZ in mehanizmom, posledicami na SZ/DZ ter kliničnimi pomenom interakcij nismo našli statistično značilnih povezav (pri vseh Hi^2 , $p>0,05$; Preglednica XVI).

Preglednica XVI: Dejavniki, ki vplivajo na interakcije med zdravili SZ in DZ.

Preglednica 11.11. Dejavniki, ki vplivajo na interakcije med zdravili SZ in DZ.		
testirani dejavniki (N=239)	statistični test	statistični parametri
vrsta zdravila iz SZ, ki je v interakciji		
ATC skupina zdravila iz DZ	Hi ²	p=0,005
posledica interakcije		p<0,001
mehanizem interakcije		p<0,001
klinični pomen interakcije		p=0,004
ATC skupina zdravil iz DZ, ki je v interakciji		
posledica interakcije	Hi ²	p=0,093
mehanizem interakcije		p=0,106
klinični pomen interakcije		p=0,055

SZ – sistemsko zdravljenje. DZ – drugo zdravljenje. ATC – anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikacijski sistem.

Podatki o interakcijah v SmPC zdravil

Nekaterih interakcij zbirke Drugs.comTM, Lexi-interactTM in Stockley's Drug Interactions niso navedle, našli pa smo jih v SmPC zdravil. Našli smo 31 posameznih in 118 ponavljajočih se interakcij. Predstavljene so v Preglednici XVII.

Preglednica XVII: Število interakcij, ki so navedene le v povzetku glavnih značilnosti zdravila (SmPC), ni pa jih v internetnih podatkovnih zbirkah za iskanje interakcij med zdravili.

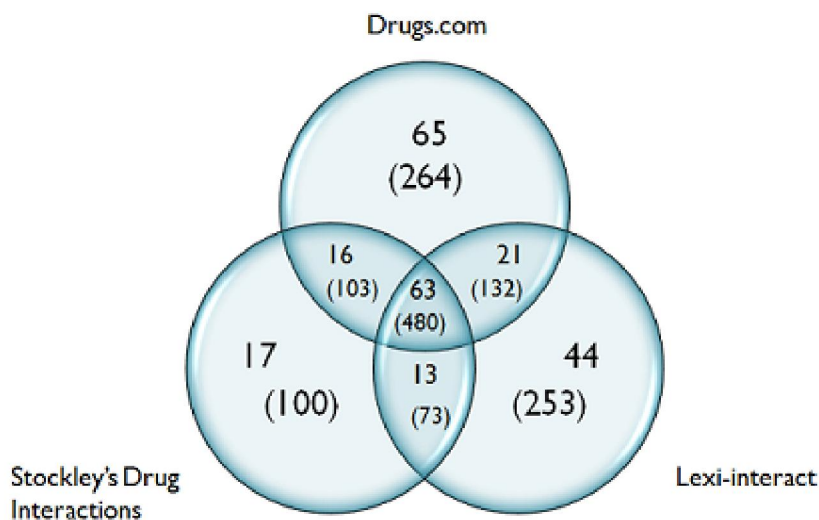
SZ	DZ	OPIS INTERAKCIJE	u _{pos}	u _{pon}
spojine platine	NSAR, propranolol	povečanje nefrotoksičnosti SZ	15	77
GK	heparin	SZ okrepijo delovanje DZ	1	19
etopozid	acetilsalicilna kislina	DZ izpodrine SZ s plazemskih beljakovin	1	7
docetaksel	amlodipin, doksazosin, losartan, opioidi, venlafaksin	DZ kompetitivno zavirajo CYP 3A4 in povečajo c _p SZ	5	5
citotoksična zdravila	acenokumarol	SZ povečajo ali zmanjšajo delovanje DZ	4	4
cisplatin	tietilperazin, betahistidin	DZ prikrijeta simptome ototoksičnosti SZ	2	3
gefitinib	karvedilol, metoprolol, oksikodon	SZ zavira CYP 2D6 in zviša c _p DZ	3	3

SZ – sistemsko zdravilo. DZ – drugo zdravilo. NSAR – nesteroidni antirevmatiki. GK – glukokortikoidi. C_p – plazemska koncentracija. u_{pos} – število najdenih posameznih interakcij. u_{pon} – število najdenih ponavljajočih se interakcij.

4.3 PRIMERJAVA VIROV ZA ISKANJE INTERAKCIJ MED ZDRAVILI

V posameznih spletnih zbirkah za iskanje interakcij med zdravili smo našli različno število interakcij. Od 239 najdenih posameznih interakcij jih je bilo v vseh treh podatkovnih zbirkah zavedenih 26 %. Samo v zbirkah Drugs.comTM (27 %) in Lexi-interactTM (18 %) jih je bilo več kot v Stockley's Drug Interactions (7 %). Skupno je bila torej več kot polovica interakcij (126/239) najdena samo v eni od zbirk. V vsaj dveh zbirkah smo našli vsega skupaj 47 % interakcij (Slika 1). V Drugs.comTM med posameznimi interakcijami v skoraj 7 % nismo mogli poiskati interakcij, ker ta zbirka ni vsebovala nekaterih zdravil, ki imajo dovoljenje za promet v Evropi, npr. fenoterola, gliklazida, lerkandipina, lacidipina, domperidona, bromazepama, metamizola, hidrotalcita, tibolona in acenokumarola. Iz enakega razloga nismo našli 1 % interakcij v Lexi-interactTM (Preglednica XX).

34 % od 1405 najdenih ponavljajočih se interakcij je bilo navedenih v vseh treh podatkovnih zbirkah. Samo v zbirki Drugs.com jih je bilo 19 %, le v Lexi-interact™ 18 % in v Stockley's Drug Interactions 7 %. Kar pomeni, da smo skupno našli 44 % interakcij v le eni od zbirk in v vsaj dveh zbirkah 56 % (Slika 1).



Slika 1: Vennov diagram s številom interakcij, najdenih v podatkovnih zbirkah. Prikazano je število posameznih različnih interakcij in v oklepaju število ponovljenih interakcij.

179 od 239 posameznih interakcij je bilo najdenih v SmPC in vsaj eni od spletnih zbirk, 60 interakcij pa je navajala samo katera od zbirk. Od 179 posameznih interakcij v SmPC jih je bilo le 12 specifičnih, ki so se nanašale na točno določeno učinkovino. Pri ostalih 167 smo našli splošen opis (npr. deluje na učinkovine, ki se presnavljajo s CYP 3A4).

V skupini posameznih interakcij smo ugotovili slabo skladnost podatkovnih zbirk v navajanju interakcij med zdravili v SZ in DZ. Najmanj, v 101/239 navedb interakcij (42 %), se ujemata Drugs.com™ in Lexi-interact™, pri čemer je pozitivno ujemanje (60 %) precej večje kot negativno (zgolj 17 %). V zbirkah Stockley's Drug Interactions in Drugs.com™ se ujema 123/239 navedb interakcij (51 %), delež pozitivnega ujemanja je 48 % in negativnega 59 %. Tudi Stockley's Drug Interactions in Lexi-interact™ različno navajata interakcije: ujema se 141/239 navedb (59 %); pozitivno ujemanje je 54 % in negativno 66 % (Preglednica XVIII).

Preglednica XVIII: Ujemanje podatkovnih zbirk v navedbi interakcij med zdravili v SZ in DZ.

Ujemanje navedbe interakcij v zbirkah (N=239)	celokupni % ujemanja	% pozitivnega ujemanja	% negativnega ujemanja
Drugs.com TM in Lexi-interact TM	42	60	17
Stockley's Drug Interactions in Drugs.com TM	51	48	59
Stockley's Drug Interactions in Lexi-interact TM	59	54	66

Zanimale so nas povezave med značilnostmi 239 posamičnih interakcij in njihovo navedbo v posamezni spletni podatkovni zbirki. Ugotovili smo, da je ta navedba značilno povezana z mehanizmom interakcije (H_i^2 , $p < 0,01$), in sicer smo v Drugs.comTM našli več FD interakcij, v Lexi-interactTM pa več FK. Najredkeje smo FK interakcije našli v Stockley's Drug Interactions. V Drugs.comTM so bile pogostejše kot v ostalih dveh zbirkah zavedene interakcije s posledicami na SZ (H_i^2 , $p = 0,04$). Spletne podatkovne zbirke so se razlikovale v zajemu interakcij glede na vrsto zdravil v SZ in DZ (oba testa H_i^2 , $p < 0,01$). Drugs.comTM je večkrat kot ostali dve zbirki navajala interakcije s citostatiki, Lexi-interactTM s podporno terapijo, Stockley's Drug Interactions pa s tarčnimi zdravili. V Drugs.comTM so bile pogostejše kot v drugih dveh zbirkah zavedene interakcije z zdravili iz ATC skupine C, v Lexi-interactTM pa iz skupine N (Preglednica XIX).

Preglednica XIX: Značilnosti interakcij, povezane z navedbo interakcije v spletnih podatkovnih zbirkah.

testirani dejavniki (N=239)	statistični test	statistični parametri
navedba interakcije v zbirkah		
mehanizem interakcije	H_i^2	$p < 0,001$
posledica interakcije na SZ/DZ		$p = 0,04$
vrsta zdravila v SZ		$p < 0,001$
vrsta zdravila v DZ (ATC skupina)		$p < 0,001$

SZ – sistemsko zdravljenje. DZ – drugo zdravljenje. ATC – anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikacijski sistem.

Klinični pomen posameznih interakcij, najdenih v zbirkah Drugs.comTM in Lexi-interactTM, je predstavljen v Preglednici XX. Od 239 interakcij jih je imelo v zbirki Drugs.comTM dober 1 % večji klinični pomen in 62 % zmeren pomen, medtem ko je Lexi-interactTM klasificirala 2 % interakcij z večjim kliničnim pomenom in 20 % z zmernim.

Preglednica XX: Klasifikacija kliničnega pomena interakcij v zbirkah Drugs.comTM in Lexi-interactTM.

Klinični pomen interakcij	N=239	%
Drugs.com TM		
večji	3	1,3
zmeren	149	62,3
manjši	13	5,4
ne navaja interakcije	58	24,3
ne najde učinkovine	16	6,7
Lexi-interact TM		
X: kontraindikacija	4	1,7
D: spremenite terapijo	48	20,1
C: spremljajte terapijo	89	37,2
ne navaja interakcije	95	39,7
ne najde učinkovine	3	1,3

Med 84 interakcijami, ki sta jih navajali tako Drugs.comTM, kot tudi Lexi-interactTM, smo ugotovili razliko v klasifikaciji kliničnega pomena obeh zbirk (H_i^2 , $p=0,047$), ki je sicer na meji statistične značilnosti. Drugs.comTM je ocenila več interakcij, 75/84 (89 %), z zmernim kliničnim pomenom, kar je za skoraj 2/3 več kot Lexi-interactTM (33 %). V slednji zbirki pa smo našli več, 52/84 (62 %), interakcij z manjšim pomenom. V Drugs.com je bilo teh interakcij le 8 %. Ni interakcij, ki bi jih ena zbirka označila kot zelo in druga kot manj klinično pomembne.

Navedba interakcije v SmPC je v povezavi s kliničnim pomenom interakcije (H_i^2 , $p=0,015$). V SmPC smo našli največ interakcij, ki smo jih klasificirali z zmernim kliničnim pomenom, najmanj pa je bilo najdenih tistih z večjim pomenom.

Tudi vrsta opisa interakcije v SmPC je bila povezana s kliničnim pomenom interakcije (H_i^2 , $p=0,021$), in sicer je imela večina, 83 %, interakcij z večjim kliničnim pomenom specifičen opis (z navedbo zdravila, ki stopa v interakcijo; Preglednica XXI).

Preglednica XXI: Povezava med kliničnim pomenom interakcije in navedbo ter opisom interakcije v SmPC.

testirani dejavniki (N=239)	statistični test	statistični parametri
klinični pomen		
navedba interakcije v SmPC	H_i^2	$p=0,015$
opis interakcije v SmPC (splošen/specifičen)		$p=0,021$

SmPC – povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5 RAZPRAVA

V naši raziskavi smo preučevali interakcije med zdravili v SZ in DZ pri 223 bolnikih s pljučnim rakom. V ta namen smo pregledali tri različne podatkovne zbirke za iskanje interakcij med zdravili in SmPC zdravil. Pri vključenih bolnikih smo zabeležil 1405 možnih interakcij, med katerimi je bilo 239 različnih.

5.1 PODATKI O BOLNIKI IN ZDRAVILIH

Vključeni bolniki so bili pričakovano starejši, z mediano starosti 63 let, večina je bila moških (57 %). Visoka starost in pretežno moška populacija sta značilni za bolnike s tumorjem sapnic in pljuč. Po zadnjih dostopnih podatkih Registra raka RS iz leta 2011 je bilo namreč med zbolelimi za to obliko raka 69 % moških, bolniki pa so bili najpogosteje stari 50-70 let. Številčnejši (74 %) so bili bolniki z NDPR, ki je tudi sicer najpogostejša oblika pljučnega raka (leta 2011 je za NDPR v Sloveniji zbolelo 77 % ljudi) (2). Pri starostnikih je pogosta komorbidnost in posledično narašča število zdravil za zdravljenje kroničnih bolezni, kar velja tudi za onkološke bolnike (41). Zato ne preseneča, da je bila mediana zdravil, ki so jih vključeni bolniki jemali v okviru DZ, 4. Tudi pri naših bolnikih se je pokazala povezava med starostjo in številom zdravil (Pearsonova korelacija, $r=0,300$, $p<0,001$). Večini (93 %) bolnikov je bilo uvedeno zdravljenje s KT, kateri je ob uvedbi potrebno dodati podporna zdravila za blaženje NU citostatikov, zato je bila mediana zdravil v SZ 5. Tarčno zdravilo je bilo predpisano samo 7 % bolnikov, saj je indicirano le pri bolnikih z aktivirajočimi mutacijami v genu za EGFR (4).

5.2 PODATKI O INTERAKCIJAH

Znano je, da sočasno jemanje več zdravil poveča možnost za interakcije in njihovo klinično izražanje (42). Tudi v naši raziskavi smo pokazali močno povezanost med številom zdravil v DZ in številom interakcij med DZ in SZ (Pearsonova korelacija, $r=0,812$, $p<0,001$), medtem ko je bila korelacija pri zdravilih v SZ manj močna, a še vedno statistično značilna (Pearsonova korelacija, $r=0,169$, $p=0,012$). Med 2157 zdravili v DZ in SZ je bilo skupno število najdenih teoretičnih interakcij v podatkovnih zbirkah 1405. Od 223 bolnikov jih je 194 prejelo zdravila, ki so lahko stopala v interakcije. V povprečju

je bilo pri posameznem bolniku najdenih 5 potencialnih interakcij, pri 4 bolnikih celo več kot 20 interakcij. Nekatera zdravila (in posledično tudi interakcije) so se pri bolnikih ponavljala. Ob izključitvi le-teh smo našli 239 posamičnih različnih interakcij. Zagotovo zahtevajo večjo pozornost interakcije s protitumornimi zdravili. Pri predpisu 427 protitumornih zdravil smo z njimi zabeležili 243 interakcij, med katerimi je bilo 79 različnih. V primerjavi z drugimi raziskavami smo našli več potencialnih interakcij, se pa raziskave razlikujejo glede na tip raka vključenih bolnikov in zdravila, ki so jih jemali. V nekaterih študijah so upoštevali tudi interakcije med protitumornimi zdravili, ponekod so iskali interakcije s pripravki naravnega izvora, razlika je bila v številu uporabljenih virov za iskanje interakcij itd. Vsem raziskavam pa je skupna ugotovitev, da imajo bolniki z rakom veliko možnost za interakcije med zdravili (41, 43, 44). Tako so Reichelmannova in sodelavci pri 405 bolnikih z različnimi vrstami raka v samo eni podatkovni zbirki, in sicer The Drug Interaction Facts (DIF) 4.0, pregledali potencialne interakcije DZ s protitumornimi zdravili in med samimi zdravili v DZ. Mediana predpisanih zdravil v DZ je bila 5. Pri 109 bolnikih so našli skupno 276 ponavljajočih se interakcij, interakcij DZ s protitumornimi zdravili pa je bilo 36 (43). Nizozemski raziskovalci so v svoji študiji zajeli 278 bolnikov s solidnimi in hematološkimi tumorji. Bolniki so povprečno jemali 9 zdravil, ki so združevala zdravila v SZ in DZ, v katerega so bila všteta tudi OTC zdravila. V elektronski zbirki DIF 4.0 so od vseh bolnikov pri 161 našli 138 potencialnih večkrat ponavljajočih interakcij, v katere so stopala protitumorna zdravila s podpornimi, OTC ali zdravili v DZ (44). V omenjenih študijah so bili poleg citostatikov, ki so jih dobili naši bolniki (Preglednica IX), uporabljeni tudi drugi (npr. metotreksat, fluorouracil), ki se ne uporabljajo v terapiji pljučnega raka (43, 44).

Našli smo veliko število potencialnih interakcij, vendar ni nujno, da se pri posameznem bolniku le-te dejansko klinično izrazijo. Ali se bo določena interakcija izrazila, je odvisno od več dejavnikov: trajanja zdravljenja, jakosti odmerka, načina uporabe zdravila, patofiziološkega stanja bolnikov itd. (45). V nadaljevanju razprave smo se osredotočili na tiste interakcije, ki lahko vodijo do nastanka resnih NU ali zmanjšajo učinkovitost zdravljenja raka. Najdenih je bilo sicer več interakcij, ki imajo lahko posledice na zdravila v DZ, vendar te po navadi niso tako problematične. Zdravilo iz DZ pogosto lahko zamenjamo z zdravilom iz iste terapevtske skupine, ki ne stopa v interakcijo. Po potrebi lahko prilagajamo odmerek zdravila, če se izkaže, da je njegov učinek zmanjšan/povečan

ali spremenimo režim jemanja zdravila. V praksi med SZ raka tudi ukinejo nekatera zdravila iz DZ, pri katerih so učinki pričakovani šele čez daljši čas jemanja, npr. statine, in se tako izognejo interakcijam z njimi. Nasprotno imajo protitumorna zdravila ozko terapevtsko okno in povečanje njihove plazemske koncentracije lahko povzroči hude, celo življenje ogrožajoče NU. Večje tveganje za NU SZ lahko vodi do prekinitve zdravljenja, zmanjšanje c_p pa lahko ogrozi učinkovitost SZ. Zato je pomembno interakcije z zdravili za zdravljenje raka v čim večji meri predvideti in se jim izogniti (46).

5.2.1 Interakcije s tarčnimi zdravili

Interakcije s tarčnima zdraviloma erlotinibom in gefitinibom so bile vse FK narave. Ugotovili smo, da TKI pogosto stopajo v interakcije, saj je bilo pri 15 bolnikih najdenih kar 14 različnih interakcij. Za razliko od večine citostatikov se obe tarčni zdravili jemljeta peroralno, zato lahko poleg sistemske presnove pride do interakcij na nivoju absorpcije in pedsistemskega metabolizma. Obe učinkovini sta namreč substrata CYP 3A4, 3A5 in 1A1, gefitinib tudi CYP 2D6, erlotinib pa CYP 1A2 (46). Zato so možne interakcije z zaviralci ali induktorji teh encimov. Do klinično pomembnega zmanjšanja BU in posledično manjše sistemske izpostavljenosti TKI lahko pride ob hkratnem jemanju zdravil, ki povišajo pH želodca (ZPČ, H_2 antagonistov in visokih odmerkov kratkodelujočih antacidov). Topnost erlotiniba in gefitiniba se namreč zmanjša pri pH vrednostih, višjih od 5 (20). Raziskave so pokazale, da se je maksimalna plazemska koncentracija (c_{max}) 150 mg erlotiniba ob sočasni uporabi 40 mg omeprazola zmanjšala za 61 %. 300 mg odmere ranitidina je zmanjšal c_{max} 150 mg erlotiniba za 54 %, 450 mg ranitidina pa je 250 mg gefitiniba zmanjšalo c_{max} za 70 %. Da se izognemo možnemu zmanjšanju absorpcije in učinkovitosti tarčnih zdravil, ju je bolje jemati dve uri pred H_2 antagonisti in antacidi, sočasna uporaba ZPČ pa je odsvetovana (47). Interakcija erlotiniba ob sočasnem jemanju s pantoprazolom je bila označena z večjim kliničnim pomenom, gefitiniba pa z zmernim. Nismo našli podatkov o razliki med tema tarčnima zdraviloma, ki bi upravičevala drugačno klasifikacijo (47, 48). O kliničnem pomenu interakcije med tarčnimi zdravili in zdravili, ki vplivajo na pH v želodcu, ter kontraindikaciji sočasne uporabe so podvomili Heine in kolegi. Polovično znižanje c_p erlotiniba, ki je imelo za posledico subterapevtsko koncentracijo tega tarčnega zdravila, so dokazali le ob dajanju kontinuirane infuzije (8 mg/h) visokih odmerkov pantoprazola. Ob zamenjavi za 40 mg tableto pantoprazola dvakrat dnevno se je koncentracija erlotiniba zopet vrnila na normalne

vrednosti (48). Tudi Hilton s sodelavci ni ugotovil spremenjene učinkovitosti erlotiniba ob uporabi zdravil, ki povišajo želodčni pH. Njihova študija je podanaliza registracijske študije erlotiniba BR.21. V njej so preučevali razlike med FK parametri in izidi zdravljenja z erlotinibom. Ena skupina bolnikov je poleg erlotiniba prejela terapijo s H_2 antagonisti ali ZPČ, druga pa ne. Med skupinama ni bilo značilnih razlik v znižanju c_p erlotiniba (49).

5.2.2 Interakcije s citostatiki

Med zavedenimi interakcijami s citostatiki je bila večina (86 %) vseh interakcij FD in pri dobrih 3/4 interakcij predlagan ukrep v zbirkah izogibanje kombinaciji zdravil ali sprememba terapije. Pri naših bolnikih smo našli največ interakcij s citostatiki v KT shemi s kombinacijo cisplatina in pemetrekseda, kar je pričakovano, saj je bila ta shema najpogosteje uvedena. Cisplatin je nefrotoksičen, pemetreksed pa se izloča nespremenjen pretežno preko ledvic, zato so interakcije s tema učinkovinama pomembne pri bolnikih z oslABLjeno ledvično funkcijo. Nefrotoksičnost cisplatina se lahko poveča ob sočasni uporabi mesalazina, bisfosfonatov ali diuretikov Henlejeve zanke (pri slednjih tudi ototoksičnost). V nekaterih primerih se omenjena zdravila vseeno uporabljajo skupaj: bolnikom, ki po aplikaciji cisplatina nimajo zadostne diureze, predpišejo furosemid, bolnikom s kostnimi metastazami pa iv aplicirajo bisfosfonate tudi med zdravljenjem s cisplatinom. Svetuje se preverjanje ledvične in pri furosemidu tudi slušne funkcije (8). Na interakcijo med spojinami platine in furosemidom so opozorile tudi druge raziskave, ki so jo prav tako označile z zmernim kliničnim pomenom (43, 50). NSAR, metformin, diuretiki zanke in bisfosfonati se izločajo s tubularno sekrecijo in kompetitivno zavirajo izločanje pemetrekseda. Le-temu se pri bolnikih z oslABLjeno ledvično funkcijo lahko zmanjša očistek, kar vodi do povečanja njegove c_p in NU (hematološke toksičnosti). Med zdravljenjem s pemetreksedom se svetuje pri vseh bolnikih ukinitve NSAR z dolgim razpolovnim časom ($t_{1/2}$) 5 dni pred in 2 dni po KT. Zdravljenje z visokimi odmerki NSAR s kratkim $t_{1/2}$ pa je pri bolnikih s slabšo ledvično funkcijo treba prekiniti 2 dni pred in 2 dni po KT (13, 50).

Največji delež interakcij glede na število predpisov je med citostatiki imel epirubicin. Njegova sočasna uporaba z escitalopramom lahko povzroči podaljšanje QT intervala. Interakcija je bila ocenjena z večjim kliničnim pomenom, saj lahko vodi do nastanka aritmij, posebno pri bolnikih, ki imajo že prirojeno podaljšanje QT intervala, neravnovesje elektrolitov (hipokaliemijo, hipomagneziemijo) ali bolezni srca. Za escitalopram so

dokazali, da sprememba odmerka z 10 na 20 mg podaljša QT interval za 7,6 ms (51). Interakciji se izognemo tako, da zamenjamo escitalopram z drugim zaviralcem ponovnega privzema serotonina, za katerega ni bilo dokazano pomembno podaljšanje QT intervala (51).

Zbirka Drugs.com je pogosto navajala, da sočasna uporaba zaviralcev HMG CoA reduktaze in vinka alkaloidov, spojin platine ali etopozida poveča tveganje za nastanek perifernih nevropatij. Temu se izognemo z ukinitvijo statinov v času KT.

Hkratno jemanje spojin platine in antagonistov vitamina K lahko podaljša protrombinski čas kumarinov, kar poveča tveganje za krvavitve. Omenjena interakcija se je pogosto pojavljala tudi v drugih raziskavah, ki so iskale interakcije med zdravili bolnikov z rakom (43, 44). Van Leeuwen je to interakcijo označil celo z večjim kliničnim pomenom zaradi resnosti možnega izida (44). Literatura navaja primer, ko je pri souporabi 3,25 mg varfarina in 60 mg/m² iv cisplatina prišlo do 1,6-kratnega dviga (z 2,12 na 3,43) INR, ki je bil pred uvedbo KT v ciljnem območju (52). Varfarin ima ozko terapevtsko okno, zato lahko povečanje njegove koncentracije povzroči krvavitve, zmanjšanje koncentracije pa poveča tveganje za nastanek strdkov. Varfarin in ostali antikoagulanti stopajo v interakcije s številnimi zdravili. Na nivoju CYP so najpomembnejše interakcije, ki potekajo preko CYP 2C9 (46). Raziskava poroča o 11 % zmanjšanju INR ob souporabi zmerne induktorja CYP 2C9, aprepitanta, in varfarina (52). SZ, ki se močno vežejo na plazemske beljakovine (npr. etopozid ali paklitaksel), lahko izpodrinejo vezan varfarin in s tem povečajo njegov antikoagulantni učinek. Citotoksična zdravila, ki povzročajo gastrointestinalno toksičnost, lahko zmanjšajo absorpcijo varfarina (46). Koagulacija je pri onkoloških bolnikih motena že zaradi same bolezni. Tudi pomanjkanje apetita in nekateri NU SZ, npr. slabost ter bruhanje, lahko vplivajo na učinek varfarina. Zaradi vsega naštetega v klinični praksi bolnikom z rakom zamenjajo antikoagulate z nizkomolekularnim heparinom (53).

Med FK interakcijami izpostavljamo interakcije s karbamazepinom, ki je močan induktor CYP 3A4, zato lahko zmanjša c_p substratov tega izoencima. Zbirke so opozorile na možno interakcijo karbamazepina z vinorelbinom. Smiselno je zamenjati karbamazepin z alternativnim protiepileptičnim zdravilom ali, v kolikor to ni možno, razmisliti o izbiri drugega protitumornega zdravila, ki ni substrat citokromov (54).

5.2.3 Interakcije s podpornimi zdravili

Večino interakcij (83 % ponovljenih in 67 % posameznih) smo našli s podporno terapijo (GK, aprepitantom in granisetronom), ki se bolnikom z rakom uvede za preprečevanje slabosti in bruhanja ali ostalih NU. Rezultat ne preseneča, saj je ta zdravila prejelo največ bolnikov in stopajo v mnogo interakcij. Aprepitnat kot zmeren zaviralec CYP 3A4 in induktor CYP 2C9 ter deksametazon kot zmeren induktor CYP 3A4 stopata pretežno v FK interakcije (Preglednica XV), medtem ko granisetron stopa predvsem v FD interakcije, kjer se potencirajo NU ali učinki zdravil DZ (Preglednici XIV in XV). Interakcije s podpornimi zdravili se najverjetneje ne bodo klinično izrazile, ker jih bolniki prejema le nekaj dni.

V zbirkah Drugs.comTM in Lexi-interactTM smo našli tri interakcije s podpornimi zdravili, ki so bile klasificirane z večjim kliničnim pomenom. Aprepitant z zaviranjem CYP 3A4 lahko zmanjša metabolizem in očistek fentanila, ki se večinoma presnavlja prek tega encima. Zato se lahko poveča plazemska koncentracija fentanila in povzroči resen NU, depresijo dihalnega centra. Vendar sta zbirki označili interakcijo med aprepitantom in fentanilom z večjim pomenom na podlagi najdenih primerov v literaturi za močne zaviralce CYP 3A4: po iv aplikaciji 5 µg/kg fentanila in 400 mg tableti flukonazola enkrat dnevno se je zmanjšal očistek fentanila za 16 %, ob aplikaciji fentanila s 400 mg tableto vorikonazola dvakrat dnevno pa se je očistek fentanila zmanjšal za 23 % (55).

Kot klinično zelo pomembna je bila v Lexi-interactTM ocenjena tudi interakcija med tiotropijem in klemastinom. Tiotropij je antagonist muskarinskih receptorjev, antihistaminik klemastin pa ima tudi antiholinergične NU, zato njuna sočasna uporaba lahko vodi do povečanega tveganja za antiholinergične učinke (glavkom, zamegljen vid, tahikardija itd.). Verjetnost, da se interakcija klinično izrazi, je zelo majhna, saj se tiotropij daje v nizkih odmerkih in v obliki inhalacije. Deluje torej pretežno lokalno na pljuča in ne sistemsko. Tudi klemastin se daje v podporni terapiji le kot enkratni odmerek, večina antiholinergičnih NU (zaprtost, suha usta, neugoden vpliv na kognitivne sposobnosti itd.) pa je običajno vezana na dolgotrajno jemanje. Souporaba klemastina in tiotropija torej zagotovo ni kontraindicirana. Poleg tega zbirka Lexi-interactTM navaja kot vir informacij o tej interakciji le SmPC in ne kakšne klinične študije (38).

Po oceni zbirk bi se morali izogibati tudi sočasni uporabi granisetrona in escitaloprama, ker lahko obe zdravili podaljšata QT interval. Zbirki Lexi-interactTM in Drugs.comTM sta klasificirali interakcijo z večjim kliničnim pomenom, ker nekateri drugi antagonisti 5-HT₃ receptorjev pomembno podaljšujejo QT interval (37, 38). SmPC navaja, da so tudi pri granisetronu poročali o spremembah EKG, vključno s podaljšanjem QT intervala (23). V randomizirani dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pa so dokazali, da 50 µg/kg iv apliciranega ali 1 g podkožno apliciranega granisetrona (podaljšano sproščanje) pri zdravih prostovoljcih ni povzročilo klinično pomembnega podaljšanja QTc intervala. Ni dokazov, da je hkratno jemanje granisetrona in escitaloprama kontraindicirano (56).

5.3 PRIMERJAVA VIROV ZA ISKANJE INTERAKCIJ MED ZDRAVILI

Spletne podatkovne zbirke so se med seboj razlikovale v številu navedenih interakcij. Od vseh 1405 najdenih interakcij jih je bilo 44 % navedenih v le eni od zbirk in samo 34 % v vseh treh obravnavanih zbirkah. Kljub ugotovljenemu slabemu ujemanju zbirk v navajanju interakcij so bile vseeno nekoliko bolj enotne v primerjavi z drugimi raziskavami, v katerih so primerjali vire za iskanje interakcij med zdravili. V Wongovi raziskavi so primerjali DIF 2008 in Micromedex[®] DrugDex[®] ter ugotovili, da je 38 % interakcij zavedenih v obeh zbirkah, skupno 62 % pa samo v eni ali drugi (57). Belgijski raziskovalci so primerjali Micromedex[®], Stockley's Drug Interactions in Epocrates[®]. Samo 7,3 % interakcij so navedle vse tri zbirke, skupno 65,9 % pa je bilo takih, ki so jih našli v le eni od njih (50). V raziskavi Vonbachove in sodelavcev, v kateri so primerjali 4 internetne zbirke (DIF, Drug-Reax[®], Lexi-interactTM in Pharmavista), je bilo le 11 % interakcij v vseh zbirkah in v vsaki posamezni ne več kot 50% vseh najdenih. V tej študiji so tudi opozorili, da je zaradi razlik med zbirkami v navajanju interakcij priporočljivo iskati informacije v dveh zbirkah (58).

V naši raziskavi je bilo največ interakcij med zdravili v SZ in DZ najdenih v zbirki Drugs.comTM (70 %), skoraj toliko v Lexi-interactTM (67 %), najmanj pa v Stockley's Drug Interactions (54 %). Zbirka z največ zavedenimi interakcijami ni nujno najboljša. Preveč informacij, sploh če niso relevantne ali ne predlagajo ustreznega ukrepa za preprečevanje interakcij, uporabnika zmede (59). Če je preveč opozoril, se lahko zgodi, da jih uporabniki ignorirajo in tako spregledajo tista, ki so pomembna (60). To smo opazili predvsem pri

zbirki Drugs.comTM, v kateri smo med 239 posameznimi različnimi interakcijami našli precej (27 %) interakcij, ki jih navaja samo ta zbirka in zelo verjetno niso pomembne.

Razlika je bila tudi v vrednotenju kliničnega pomena interakcij med Drugs.comTM in Lexi-interactTM. Prva zbirka je več interakcij ovrednotila z zmernim kliničnim pomenom, druga pa z manjšim. Po eni strani je koristno, da zbirke ocenijo klinični pomen, saj med mnogimi teoretičnimi interakcijami lahko izločimo manj pomembne in smo pozorni na tiste z resnejšim učinkom. Vendar je resnost posledic interakcij vprašljiva, saj ocene večinoma temeljijo na poročilih o posameznih primerih interakcij ali se sklicujejo na in vitro teste. Obstaja le malo kliničnih raziskav, ki dokazujejo klinično izražanje interakcij. Zato je klasifikacija interakcij mnogokrat zavajajoča. To so pokazale tudi nekatere ameriške raziskave, v katerih so samostojno ovrednotili klinični pomen interakcij in ga primerjali z oceno v podatkovnih zbirkah. Od 4 interakcij, ki jih je Lexi-interactTM ocenila kot kontraindicirane, je Armahizerjeva skupina 2 ocenila z zmernim in 2 z manjšim kliničnim pomenom (61). Nasprotno pa so v Wangovi študiji od 59 interakcij, ki so jih smatrali za kontraindicirane, našli v tej zbirki le 29 od njih (62). Nedoslednost ocen kliničnega pomena interakcij zbirke Lexi-interactTM je bila ugotovljena tudi v raziskavi Analiza uporabnosti podatkovne baze Lexicomp onlineTM za prepoznavanje potencialnih interakcij med zdravili. Ugotovili so, da je 11 od 25 interakcij neustrezno ovrednotenih, saj se opisi interakcij ne skladajo z SmPC in primarno literaturo ali zbirka celo ne navaja ustreznih referenc (63). Tudi v naši raziskavi smo po premisleku 5 interakcij, klasificiranih z večjim kliničnim pomenom, prišli do sklepa, da vsaj 4 interakcije ne predstavljajo kontraindikacije za zdravljenje.

V Lexi-interactTM smo našli več FK interakcij kot v Drugs.comTM in Stockley's Drug Interactions. V raziskavah, v katerih so primerjali različne zbirke za iskanje interakcij med zdravili (poleg Lexi-interactTM še DrugDex[®], American Hospital Formulary Service Drug Information, eFacts, Epocrates[®] Online ter druge, med katerimi pa ni bilo Drugs.comTM in Stockley's Drug Interactions), se je zbirka Lexi-interactTM uvrstila med boljša orodja, saj je po njihovi oceni med zanesljivejšimi, s širokim obsegom informacij in nezahtevna za uporabo (64, 65). Po naši subjektivni oceni ima ta zbirka veliko občutljivost, vendar majhno specifičnost, kar so ugotovili tudi švicarski raziskovalci. Tako kot nas jih je zmotilo, da je veliko posameznih zdravil združenih v eno skupino (opisana je interakcija med substrati CYP 3A4 in zaviralci CYP 3A4), kar nudi manj specifične informacije (58).

Nas moti tudi, da so v nekaterih primerih z enakim kliničnim pomenom označene npr. interakcije z zmernimi in močnimi zaviralci CYP, kot se je izkazalo pri že omenjeni interakciji med zmernim zaviralcem CYP 3A4, aprepitantom, in fentanilom, ki je bila označena z X. Zbirka Stockley's Drug Interactions se nam za razliko od prejšnje zdi manj občutljiva, saj je bilo v njej zavedenih najmanj interakcij. Večinoma pa so interakcije v tej zbirki podrobneje opisane. Drugs.comTM bolj kot drugi dve opozarja na FD interakcije, in sicer na povečanje NU (npr. nevro-, hepato- in nefrotoksičnosti) ob sočasni uporabi več zdravil z istim NU, tudi če je ta pri posamezni skupini relativno redek (npr. nevropatije pri statinih) ali za NU ni dokazov (npr. podaljšanje QT intervala pri granisetronu). Opozorili bi še na problem iskanja primarnih virov, iz katerih zbirke črpajo informacije, in na zastarelost podatkov (63, 66). Kljub toliko najdenim interakcijam pa nobena od internetnih podatkovnih zbirk ni opozorila na možnost povečanja nefrotoksičnosti ob souporabi cisplatina in NSAR. To in nekatere druge interakcije (Preglednica XVII) smo našli le v SmPC.

Princip iskanja je pri vseh treh zbirkah enak: pri vpisu učinkovine je dovolj že nekaj črk in same ponudijo zdravila, ki ustrezajo iskalnemu nizu. Tako težko ocenimo, katera zbirka je najbolj praktična za iskanje. Kot slabost bi izpostavili, da ameriške zbirke ne vsebujejo nekaterih evropskih učinkovin, npr. fenoterola, gliklazida, lerkanidipina, lacidipina, domperidona, bromazepama, metamizola, hidrotalcita, tibolona in acenokumarola. Angleška zbirka Stockley's Drug Interactions, v kateri smo našli vsa zdravila, je zato v prednosti pred Lexi-interactTM in Drugs.comTM. Najpreglednejša se nam zdi Lexi-interactTM, saj izpiše vse učinkovine, ki stopajo v interakcijo, na enem in takoj vidnem mestu. To pomeni, da so ob posamezni učinkovini zbrane vse druge, ki so z njo v interakciji. Ob izbiri ene izmed učinkovin se nam odpre podrobnejši opis interakcije. Pri Drugs.comTM se moramo pomakniti po strani navzdol, da vidimo vse interakcije. Izpišejo se nam posamezni pari učinkovin, ki so v interakciji. Ker nas zanimajo interakcije vseh iskanih zdravil, je to nepregledno in vzame več časa. Priročno pa se nam zdi, da je pod parom tudi opis interakcije. Stockley's Drug Interactions je po našem mnenju najmanj praktična in pregledna. Najprej izpiše kratek splošen opis interakcije (med širšimi skupinami, katerim pripadajo zdravila). Če želimo podrobnejšega, pa moramo odpreti novo okno, kjer so navedeni podatki za konkretna zdravila.

V povzetkih glavnih značilnosti zdravil smo našli večino interakcij (77%), ki so bile tudi v zbirkah, vendar je imelo 93 % od njih splošen opis, brez navedbe specifičnih učinkovin. Slednje je problematično pri iskanju interakcij med zdravili, saj je potrebno drugje poiskati, katere učinkovine so na primer substrati določenih encimov. Prav tako je nepraktično in zamudno, da moramo za vsako zdravilo posebej pregledati SmPC. S tega vidika SmPC zdravil ne bi priporočili kot vir iskanja interakcij, tudi če nas zanima le za eno zdravilo, s katerimi drugimi lahko stopa v interakcije.

5.4 OMEJITVE RAZISKAVE

V raziskavo smo vključili bolnike iz ene same ustanove, UK Golnik, ki jim je bilo uvedeno SZ raka leta 2012. Lahko bi dodali še kakšno drugo bolnišnico in leto, da bi bil večji vzorec predvsem bolnikov, ki so prejeli tarčna zdravila, saj je bilo teh relativno malo.

Pregledali smo samo interakcije med DZ in SZ raka, nismo pa raziskali interakcij med posameznimi zdravili v DZ in posameznimi zdravili v SZ. Prav tako nismo upoštevali prehranskih dopolnil in zdravil rastlinskega izvora, ki jih je jemala skoraj polovica bolnikov. Bolnikom je jemanje večine teh pripravkov med SZ odsvetovano. Obstaja namreč premalo kliničnih raziskav o njihovem vplivu na SZ (67). Z vključitvijo interakcij med samimi zdravili v DZ in SZ ter zajemom pripravkov v samozdravljenju bi zagotovo zabeležili več interakcij, za katere pa ne pričakujemo, da bi bistveno vplivale k varnosti in učinkovitosti SZ.

Poiskali smo podatke o mogočih interakcijah med zdravili, ki so bila v uporabi v opazovalnem času. Če bi npr. namesto granisetrona v času naše raziskave uporabljali ondansetron, zdravilo iz iste skupine antagonistov 5-HT₃, bi bilo zagotovo najdenih še več teoretičnih interakcij. In vitro študije presnove ondansetrona so pokazale, da je, za razliko od granisetrona, substrat številnih citokromov (CYP 1A1, 1A2, 3A4, 3A5 in 2D6). Prav tako je pri ondansetronu večja verjetnost za podaljšanje QT intervala (11, 37).

V naši študiji so zbrane teoretične interakcije, ki bi potencialno lahko vplivale na izide zdravljenja z zdravili. Če bi želeli ugotoviti, ali pri katerem bolniku, ki je prejel kombinacijo zdravil, za katero so zbirke opozarjale na interakcijo, ta interakcija ni bila preprečena in se je dejansko klinično izrazila, bi morali raziskavo zasnovati prospektivno namesto retrospektivno.

Primerjava virov o oceni kliničnega pomena interakcij je bila omejena, ker Stockley's drug interactions ne ocenjuje kliničnega pomena medsebojnega delovanja zdravil.

Za klasifikacijo kliničnega pomena interakcij nismo uporabili metode strokovnega panela, ampak skupni klinični pomen iz zbirk Drugs.comTM in Lexi-interactTM. Kot so storili v drugih študijah (61, 65, 66), bi lahko zbrali skupino strokovnjakov (npr. kliničnih farmacevtov in zdravnikov), ki bi na podlagi izkušenj podali vsak svojo oceno kliničnega pomena interakcij. Tako bi lahko primerjali tudi, kako zdravstveni delavci različno vrednotijo interakcije med zdravili. To bi bilo smiselno storiti vsaj pri interakcijah, v katere stopajo citostatiki in druga zdravila z ozkim terapevtskim oknom.

6 SKLEP

Pri pregledu interakcij med zdravili v SZ pljučnega raka in zdravili za zdravljenje spremljajočih bolezni ter pri primerjavi različnih virov za iskanje interakcij med zdravili smo ugotovili:

- Bolniki s pljučnim rakom so izpostavljeni velikemu tveganju za nastanek interakcij med zdravili. Pri 223 bolnikih smo odkrili 1405 teoretičnih interakcij, med katerimi je bilo 239 različnih interakcij. Te številke dokazujejo nujnost preprečevanja interakcij med zdravili pri bolnikih s pljučnim rakom s pregledom interakcij pred uvedbo SZ.
- Med zdravili v SZ so največkrat stopala v interakcije zdravila podporne terapije (skoraj 2 interakciji na vsak predpis zdravila podpornega zdravljenja), nato tarčna zdravila (več kot 1 interakcija na vsak predpis tarčnega zdravila), najmanj pogoste pa so bile interakcije s citostatiki (približno 1 interakcija na predpis dveh citostatikov).
- Spletne podatkovne zbirke različno navajajo interakcije med zdravili v DZ in SZ. Le v tretjini primerov smo našli posamezno interakcijo v vseh virih. Zbirke mnogokrat niso enotne tudi pri oceni kliničnega pomena in natančnosti informacij o interakcijah. Zato je smiselno uporabljati več virov za iskanje interakcij. Pri tem ostaja nujno pravilno tolmačenje in kritično vrednotenje pomena ter posledic interakcije.
- Večina (77 %) interakcij, zavedenih v spletnih podatkovnih zbirkah, je bila zabeležena tudi v SmPC zdravil. Velika večina (>90 %) teh zapisov je bila splošnih in ni navajala posameznih učinkovin, zato ne daje dokončnih informacij. Tako je iskanje interakcij s pregledom SmPC posameznih zdravil zamudno in pred ustreznim ukrepanjem običajno zahteva še pregled ostalih virov.

7 LITERATURA

1. Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka RS, 2013: http://www.slora.si/c/document_library/get_file?uuid=f8e485e9-6f80-4107-bc1b-60f2cf90b64d&groupId=11561 (dostop 15.1.2015).
2. Rak v Sloveniji 2011, Onkološki inštitut Ljubljana: http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP_2011.pdf (dostop 15.1.2015).
3. Novaković S, Jezeršek Novaković B, Strojan P, Žgajnar J: Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka, Mladinska knjiga, Ljubljana, 2009: 284-295.
4. Čufer T, Knez L: Update on systemic therapy of advanced non-small-cell lung cancer. Expert Review of Anticancer therapy 2014; 14: 1189-1203.
5. Čufer T, Ovčariček T, Kern I: Pomen mutacije gena receptorja za epidermalni rastni dejavnik za zdravljenje nedrobnoceličnega raka pljuč. Onkologija 2011; 15(2): 83-87.
6. Onkološki inštitut Ljubljana, Smernice za diagnostiko in zdravljenje bolnikov z rakom pljuč, marec 2006: http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/PLJUCA-doktrina_2006.pdf (dostop 20.7.2015).
7. Triller N: Rak pljuč, klinični znaki, diagnostika in načini zdravljenja. 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.
8. Malhotra V, Perry MC: Classical chemotherapy: mechanisms, toxicities and the therapeutic window. Cancer Biol Ther 2003; 4(1): 2-4.
9. Kelland L: The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. Nature Reviews Cancer 2007; 7: 573-584.
10. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Endoxan 500 mg prašek za raztopino za infundiranje, 25.11.2013. <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf> (dostop 17.7.2013).
11. Scripture CD, Figg WD: Drug Interactions in Cancer Therapy. Nat Rev Cancer 2006; 6(7): 546-558.

12. Scagliotti GV, Selvaggi G: Antimetabolites and cancer: emerging data with a focus on antifolates. *Expert Opin Ther Pat* 2006; 16(2): 189-200.
13. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Alimta 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje, 9.12.2011. <http://www.ema.europa.eu> (dostop 17.7.2013).
14. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Gemcitabin Accord 100 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje, 18.2.2013. <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf> (dostop 17.7.2013).
15. Moudi M, Go R, Yien CY, Nazre M: Vinca alkaloids. *Int J Prev Med* november 2013; 4(11): 1231-1235.
16. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ebeposid 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje, 21.6.2013. <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf> (dostop 17.7.2013).
17. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tolnexa 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje, 14.6.2013. <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf> (dostop 17.7.2013).
18. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Paklitaksel STADA 6 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje, 7.5.2013. <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf> (dostop 17.7.2013).
19. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L: Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004; 56(2): 185-229.
20. National cancer institute. Targeted Cancer Therapies. <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/targeted-therapies-fact-sheet> (dostop 29.10.2015).
21. Aapro MS, Walko CM: Aprepitant: drug–drug interactions in perspective. *Ann Oncol* 2010; 21: 2316–2323.
22. Povzetek glavnih značilnosti zdravila EMEND 40 mg trde kapsule, 30.9.2014. <http://www.ema.europa.eu> (dostop 19.5.2015).

23. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Granisetron Teva 1 mg/1 ml koncentrat za raztopino za infundiranje ali injiciranje, 6.8.2013. <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf> (dostop 19.5.2015).
24. Pichard L, Fabre I, Daujat M in drugi: Effect of corticosteroids on the expression of cytochromes P450 and on cyclosporin A oxidase activity in primary cultures of human hepatocytes. *Mol Pharmacol* 1992; 41(6): 1047-1055.
25. Hellmann A, Rule S, Walewski J in drugi: Effect of cytochrome P450 3A4 inducers on the pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety profiles of bortezomib in patients with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50(12): 781-791.
26. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Dexamethason Krka 4 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje, 11.3.2011. <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf> (dostop 17.7.2013).
27. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tavegyl 1 mg/ml raztopina za injiciranje, 5.1.2012. <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf> (dostop 17.7.2013).
28. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ranital 25 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje, 16.5.2014. <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf> (dostop 19.5.2015).
29. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Folacin 5 mg tablete, 11.7.2012. <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf> (dostop 17.7.2013).
30. Van Leeuwen RWF, Brundel DHS, Neef C in drugi: Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Br J Cancer* marec 2013; 108(5): 1071-1078.
31. Kerec M: Interakcije zdravil: zaviralci kalcijevih kanalčkov. *Farm vestn* 2005; 56(1): 3-9.
32. Virant I, Sonc M, Čufer T: Farmakologija protitumornih učinkovin s poudarkom na interakcijah. *Onkologija* junij 2006; 1: 27-33.
33. Dicato MA: Side Effects of Medical Cancer Therapy, Prevention and treatment, Springer-Verlag, London, 2013: 10.

34. Čufer T, Košnik M: Klinični register bolnikov z rakom pljuč. Onkologija junij 2013; 17(1): 8-10.
35. Klinika Golnik. Predstavitev Enote za internistično onkologijo. Zbornik povzetkov. Golnik, 6.4.2012. <http://www.klinika-golnik.si/uploads/si/strokovna-javnost/strokovne-publikacije/predstavitev-enote-za-internisticno-onkologijo-zbornik-povzetkov-6-4-2012-151.pdf> (dostop 15.5.2015).
36. Steurbaut S, Leemans L, Leysen T in drugi: Medication history reconciliation by clinical pharmacists in elderly inpatients admitted from home or a nursing home. Ann Pharmacother 2010; 44: 1596-1603.
37. Drugs.com[online]. Drug interactions checker from Drugs.com. c2000-13. http://www.drugs.com/drug_interactions.php (dostop julij – september 2013).
38. Lexi-Comp OnlineTM, Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc; January 29, 2011. <http://www.uptodate.com> (dostop julij – september 2013).
39. Baxter K, Preston CL. Stockley's drug interactions [online]. London: Pharmaceutical Press. <http://medicinescomplete.com> (dostop julij – september 2013).
40. MZ, JAZMP, ZZZS, NIJZ: Centralna baza zdravil. c2012-2014. <http://www.cbz.si> (dostop julij 2013).
41. Lees J, Chan A: Polypharmacy in elderly patients with cancer: clinical implications and management. Lancet Oncol 2011; 12: 1249-57.
42. Yap KY, Chan A, Chui WK, Chen YZ: Cancer informatics for the clinician. Seizure 2010; 19(1): 59-67.
43. Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L in drugi: Potential Drug Interactions and Duplicate Prescriptions Among Cancer Patients. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 592-600.
44. Van Leeuwen RWF, Swart EL, Boven E in drugi: Potential drug interactions in cancer therapy: a prevalence study using an advanced screening method. Ann Oncol 2011; 22: 2334-2341.

45. Jaehde U, Liekweg A, Simos S in drugi: Minimising treatment-associated risks in systemic cancer therapy. *Pharm World Sci* 2008; 30: 161-68.
46. Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M: Drug-drug interactions in oncology: Why are they important and can they be minimized. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 55: 117-142.
47. Peters S, Zimmermann S, Adjei AA: Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer: Comparative pharmacokinetics and drug–drug interactions. *Cancer treatment reviews* 2014; 40(8): 917-926.
48. Ter Heine R, Fanggiday JC, Lankheet NAG in drugi: Erlotinib and pantoprazole: a relevant interaction or not. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70(6): 908–911.
49. Hilton JF, Seymour L, Le Maitre A in drugi: An evaluation of the possible interaction of gastric suppressing medication and the EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib. *Lung Cancer* 2013; 82: 136-142.
50. Mouzon A, Kerger J, D'Hondt L, Spinewine A: Potential interactions with anticancer agents: a Cross-Sectional Study. *Chemotherapy* 2013; 59(2): 85-92.
51. Castro VM, Clements CC, Murphy SN: QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ* 2013; 346: 288.
52. Yano R, Kurokawa T, Tsuyoshi H in drugi: Transient elevation of international normalized ratio during cisplatin-based chemotherapy in patients who are taking warfarin. *Ann Pharmacother* 2011; 45(10): 55.
53. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA: Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. *J Clin Oncol* 2015; 33: 654–656.
54. Perucca E: Optimizing antiepileptic drug treatment in tumoral epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54(9): 97–104.
55. Saari TI, Laine K, Neuvonen M in drugi: Effect of voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of intravenous fentanyl. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(1): 25-30.

56. Mason JW, Moon TE, O'Boyle E, Dietz A: A randomized, placebo-controlled, four-period crossover, definitive QT study of the effects of APF530 exposure, high-dose intravenous granisetron, and moxifloxacin on QTc prolongation. *Cancer Manag Res* 2014; 6: 181-190.
57. Wong CM, Ko Y, Chan A: Clinically significant drug-drug interactions between Oral anticancer agents and nonanticancer agents: profiling and comparison of two drug compendia. *Ann pharmacother* 2008; 42(12): 1737-1748.
58. Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer JH: Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *Pharm World Sci* 2008; 30(4): 367-374.
59. Sweidan M, Reeve JF, Brien JA in *drugi*: Quality of drug interaction alerts in prescribing and dispensing software. *Med J Aust* 2009; 190: 251-254.
60. Ko Y, Tan SL, Chan A in *drugi*: Prevalence of the coprescription of clinically important interacting drug combinations involving oral anticancer agents in Singapore: a retrospective database study. *Clin Ther* 2012; 34: 1696-1704.
61. Armahizer MJ, Kane-Gill SL, Smithburger PL in *drugi*: Comparing Drug-Drug Interaction Severity Ratings between Bedside Clinicians and Proprietary Databases. *Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 1: 115.
62. Wang LM, Wong M, Lightwood JM, Cheng CM: Black Box Warning Contraindicated Comedications: Concordance Among Three Major Drug Interaction Screening Programs. *Annals of pharmacotherapy* 2010; 44: 28-34.
63. Vasle A, Landekar N, Mrhar A: Analiza uporabnosti podatkovne baze Lexicomp onlineTM za prepoznavanje potencialnih interakcij med zdravili. *Farm vestn* 2014; 65: 59.
64. U. S. Pharmacist. Pharmacists: Are Your Drug Information Databases Accurate. http://www.uspharmacist.com/continuing_education/ceviewtest/lessonid/105842 (dostop 15.5.2015).
65. Kupferberg N, Hartel LJ, Prior JA: Evaluation of five full-text drug databases by pharmacy students, faculty, and librarians: do the groups agree. *J Med Libr Assoc* 2004; 92(1): 66-71.

66. Phansalkar S, Desai AA, Bell D in drugi: High-priority drug-drug interactions for use in electronic health records. *J Am Med Inform Assoc* 2012; 10: 1136.

67. Interakcije in neželeni učinki prehranskih dopolnil.

http://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/Onkologija_1_2007_22.pdf

(dostop 20.7.2015).

PRILOGA

Priloga 1: Izvid farmakoterapijskega pregleda bolnikovega zdravljenja.

PODATKI O BOLNIKU

FARMAKOTERAPIJSKI PREGLED – EIO

1. ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI PRED ZAČETKOM SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA:

REDNA TERAPIJA:

Seroxat (paroksetin) tbl 30 mg, 1 tbl x 1/dan, zj
Tegretol CR tbl 400 mg, 1 tbl x 1/dan, zj; predpisano zaradi izpadov
odsotnosti med depresijo, jemlje že več let
Kvelux tbl 25 mg, 1 tbl x 1/dan, zv; predpisano zaradi nočnih mor ob
zdravljenju z antidepresivom
Helex tbl 0,25 mg, 1 tbl x 2/dan
Bisatum (atorvastatin) tbl 20 mg, 1 tbl x 1/dan, zv

TERAPIJA PO POTREBI:

Ibuprofen Belupo tbl 600 mg, 1 tbl pp, ob bolečini zaradi išiasa;
potrebuje približno 1x dnevno

SAMOZDRAVLJENJE:

/

2. PREOBČUTLJIVOST NA ZDRAVILA:

Ne navaja.

3. MOŽNE INTERAKCIJE MED SEDANJO TERAPIJO IN ST (cisplatin-etopozid, CEV in podporno terapijo):

Atorvastatin kot inhibitor P-gp lahko poveča izpostavljenost etopozidu in
vinkristinu.

Karbamazepin (Tegretol) je močan induktor jetrnih citokromov in zmanjša
plazemske koncentracije naslednjih zdravil (etopozid, vinkristin,
aprepitant) ter poveča aktivacijo ciklofosfamida v aktivno obliko.
Parkosetin kot inhibitor CYP 2B6 lahko poveča izpostavljenost
ciklofosfamida.

Sočasno zdravljenje s kvetiapiinom in granisetronom je odsvetovano zaradi
možnosti pomembnega podaljšanja QT intervala.

4. DRUGE TEŽAVE POVEZANE Z ZDRAVLJENJEM Z ZDRAVILI:

/

5. PREDLOGI GLEDE ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI:

Zaradi interakcije paroksetina s ciklofosfamidom predlagam izbiro sheme
cisplatin etopozid.

Predlagam ukinitvev atorvastatina, če pa to ni primerno, zamenjavo z
rosuvastatinom.

Predlagam ukinitvev oz. ustrezno zamenjavo karbamazepina. Po ukinitvi je
potrebno prilagoditi (verjetno znižati odmerke) naslednjih zdravil:
alprazolam, atorvastatin, paroksetin, kvetiapin.

Predlagam poskusno ukinitvev kvetiapina, ob pričakovani prehodni
nespečnosti, predlagam predpis zolpidema.

PODPIS FARMACEVTA