Interakcije lijekova i medikacijske pogreške u terapiji kroničnih onkoloških bolesnika

Bužančić, Iva

Professional thesis / Završni specijalistički

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:146727

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Iva Bužančić

INTERAKCIJE LIJEKOVA I MEDIKACIJSKE POGREŠKE U TERAPIJI KRONIČNIH ONKOLOŠKIH BOLESNIKA

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Iva Bužančić

INTERAKCIJE LIJEKOVA I MEDIKACIJSKE POGREŠKE U TERAPIJI KRONIČNIH ONKOLOŠKIH BOLESNIKA

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor(i) rada: prof. dr.sc. Vesna Bačić Vrca

Specijalistički rad obranjen je dana **10.10.2018** u KB Dubrava, pred povjerenstvom u sastavu: 1. doc.dr.sc. Maja Ortner Hadžiabdić

2. prof.dr.sc. Vesna Bačić-Vrca

3. nasl.doc.dr.sc. Srećko Marušić

Rad ima __69___ listova.

PREDGOVOR

Istraživanje u svrhu specijalističkog rada provedeno je u razdoblju od rujna 2017. godine do ožujka 2018. godine u zdravstvenoj ustanovi Gradska ljekarna Zagreb.

Zahvaljujem dragim kolegama iz ljekarne Ozaljska 1, na visokim očekivanjima i dobrim željama prilikom studiranja i pisanja ovog rada. Zadovoljstvo je raditi s vama.

Zahvaljujem Martinu, mami i tati, i Ozrenu na brzi, podršci i ljubavi koju mi pružaju dok tražim svoj put.

Zahvaljujem prof. dr.sc. Bačić-Vrca na još jednom uspješnom mentorstvu, poticanju na stalno učenje i otkrivanje novoga i podršci prilikom izrade ovog rada. Zahvaljujem doc. dr.sc. Ortner Hadžiabdić na korisnim savjetima.

Zahvaljujem Evi K. Za prijateljstva bez granica!

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Utvrditi učestalost, vrstu i značajnost potencijalnih medikacijskih pogrešaka i potencijalnih interakcija lijekova u farmakoterapiji kroničnih onkoloških bolesnika, u praksi javnog ljekarništva.

Ispitanici i metode: U razdoblju od rujna 2017. do ožujka 2018. godine prikupljeni su podatci o farmakoterapiji kroničnih onkoloških bolesnika u javnoj ljekarni u Hrvatskoj. U obzir su uzeti podatci o farmakoterapiji pacijenata koji su minimalno 6 mjeseci liječeni od onkološke bolesti. Probir potencijalnih potencijalnih interakcija lijekova radio se korištenjem Wolters Kluwer Clincal Drug Information Lexicomp® programa, te pregledom baza podataka o lijekovima.

Rezultati: Podatci o farmakoterapiji 109 bolesnika uključeno je u istraživanje. Identificirane su 123 potencijalne medikacijske pogreške, razvrstane u 11 kategorija. Najučestalija potencijalna medikacijska pogreška je izostanak propisivanja terapije pacijentima s povećanim rizikom osteoporoze i fraktura. Većina potencijalnih interakcija bila je farmakodinamskog mehanizma nastanka. Uočeno je ukupno 343 potencijalnih interakcija lijekova, od kojih 61% kliničkog stupnja značajnosti C, 36% D i 3% stupnja X.

Zaključak: Ljekarnička skrb o onkološkom pacijentu ne uključuje samo uočavanje i ispravljanje potencijalnih interakcija lijekova i potencijalnih medikacijskih pogrešaka, već i suportivnu terapiju u prepoznavanju specifičnih stanja onkoloških bolesnika. Rezultati ovog istraživanja upućuju na potrebu za sustavnom edukacijom ljekarnika o posebnostima onkološkog liječenja, važnosti uključivanja javnog ljekarnika u aktivnu skrb o onkološkom bolesniku te ispravljanje potencijalnih medikacijskih pogrešaka i sprječavanje nastanka potencijalnih interakcija lijekova. Važno je naglasiti potrebu za stvaranjem prikladnih načina komunikacije javnog ljekarnika s liječnicima svih specijalnosti uključenih u liječenje onkološkog pacijenta.

SUMMARY

Objectives: To determine the frequency, type, number, and significance of potential medication errors and potential interactions in pharmacotherapy of chronic oncology patients, from the aspect of a community pharmacist.

Patients and Methods: Data on pharmacotherapy of chronic oncology patients was collected for the period from September 2017 until March 2018, within a community pharmacy in Croatia. Exclusion point for collecting data were patients with an oncology diagnosis for less than six months, regardless having been prescribed another pharmacotherapy. Collected data were processed for potential drug interactions, using Wolters Kluwer Clincal Drug Information Lexicomp® and medical professional data bases.

Results: 109 patients' pharmacotherapy data was included in the research. 123 potential medication errors were found and classified in 11 categories. The most common potential medication error was underprescribing (failure to prescribe medication when needed) for patients with a risk of osteoporosis and fractures. Irrespective of their clinical significance, most of the interactions were those of pharmacodynamic mechanism. We have noticed 343 interactions, of which 61% were classified having clinical significance C, 36% D, and 3% significance X.

Conclusion: Pharmaceutical care of oncology patients involves not only recognising and correcting medication errors and interactions, but also supportive care and therapy for oncology specific issues. Results of this research show a need for continuous education of pharmacist, and the importance of including pharmacist in the care of oncology patients. It is vital to form and establish a channel of communication between pharmacist and other oncology specialists.

SADRŽAJ

PREDGOVOR ..... **III**

SAŽETAK ..... **IV**

SUMMARY ..... **V**

SADRŽAJ ..... **VI**

UVOD **1**

1.1 BOL I TERAPIJA BOLI ONKOLOŠKIH BOLESNIKA 2

1.2. EMEZA I ANTIEMETICI U TERAPIJI ONKOLOŠKIH BOLESNIKA 9

1.3. KAHEKSIJA I GUBITAK TEŽINE 21

1.4. UMOR POVEZAN S KARCINOMOM - *CANCER RELATED FATIGUE* I SINDROM BESPOMOĆNOST-*DISTRESS* 26

2. CILJ ISTRAŽIVANJA **30**

3. ISPITANICI I METODE **31**

4. REZULTATI **32**

4.1. KOMORBIDITETI ONKOLOŠKIH BOLESNIKA 34

4.2. POTENCIJALNE MEDIKACIJSKE POGREŠKE U FARMAKOTERAPIJI ONKOLOŠKIH BOLESNIKA 36

4.3. POTENCIJALNE INTERAKCIJE LIJEKOVA U FARMAKOTERAPIJI ONKOLOŠKIH BOLESNIKA 42

4.4. PREGLED OSTALIH REZULTATA 57

5. RASPRAVA **59**

6. ZAKLJUČAK **62**

7. LITERATURA **64**

8. ŽIVOTOPIS **69**

UVOD

Maligne bolesti predstavljaju jedan od najvećih problema zdravstvene skrbi u današnje vrijeme. Prema podatcima Svjetske zdravstvene organizacije (1) u Hrvatskoj godišnje oboli oko 25 000, a umre oko 12 500 ljudi. Napretkom medicine i farmacije, dijagnoza maligne bolesti više ne predstavlja smrtnu presudu i na maligne bolesnike više ne gledamo samo s aspekta bolničkog liječenja i palijativne skrbi. Prevencijom, probirom i ranom dijagnostikom većima malignih bolesti se može u potpunosti izliječiti. Danas se sve više pacijenata s malignim bolestima s velikim uspjehom liječi na razini primarne i sekundarne zdravstvene zaštite, u dnevnim bolnicama i ambulantama. Određene maligne bolesti možemo liječiti i manje složenom oralnom terapijom. Takav pristup liječenju malignih bolesti zahtjeva sve veću involviranost ljekarnika, posebno javnih ljekarnika, kao najdostupnijeg zdravstvenog djelatnika. Vrlo često se pacijenti s malignim bolestima pronađu u određenoj sivoj zoni između primarne i sekundarne zaštite, bez sustavnog i holističkog pristupa, koji imaju pacijenti s drugim kroničnim nezaraznim bolestima, poput kardiovaskularnih bolesti. Briga o pacijentima s malignim bolestima zahtjeva multidisciplinarni pristup, tokom cijelog trajanja liječenja i tokom svih modaliteta liječenja. Uloga javnog ljekarnika u aspektu skrbi o onkološkim bolesnicima sve više se širi. Ljekarnici moraju samouvjereno pristupati brizi o takvim pacijentima, poznavajući pravila enteralne prehrane, stupnjevite i aditivne terapije boli, antiemetske protokole, najvažnije kemoterapijske protokole kako bi prepoznali najčešće nuspojave, interakcije ili posebnosti u terapiji. O onkološkim pacijentima posebnu brigu trebamo voditi i u vremenu nakon aktivnog liječenja, obraćajući pozornost na tegobe koje se javljaju u vremenu preživljenja

(engl. *survivorship*) kao što je liječenje boli, kaheksije, umora povezanog s karcinomom, ublažavanja sindroma bespomoćnosti (2).

1.1 BOL I TERAPIJA BOLI ONKOLOŠKIH BOLESNIKA

Međunarodno udruženje za proučavanje boli (International Association for the Study of Pain- IASP) bol definira kao neugodno, senzorno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnom ili potencijalno ozljedom tkiva. Niz meta analiza i istraživanja nedvojbeno pokazuju da je preživljenje onkoloških bolesnika povezano s pravodobnim prepoznavanjem i liječenjem boli, a dobra kontrola boli i bolnih stanja poboljšava kvalitetu života takvih pacijenata (3, 4).

Analgetska terapija treba biti sastavni dio cjelokupne multidisciplinarne terapije boli, koja vodi računa o ublažavanju drugih simptoma poput smanjene pokretljivosti, anksioznosti, depresije, apatije, nedostatka apetita i gubitka volje za životom. Cilj upravljanja boli definira se s ''5 A's'' (engl. *Analgesia, Activities, Adverse effects, Abberrant drug taking and Affect*), odnosno optimalnom **analgezijom**, dnevnim **aktivnostima** prilagođenim boli pacijenta, minimiziranjem **neželjenih događaja** vezanih uz primjenu analgetika, izbjegavanje **aberantnog** (nenormalnog) korištenja analgetika- izbjegavanje potencijalnog predoziranja i utvrđivanje **veze između boli i raspoloženja** (5). Prevencija očekivanih nuspojava analgetika, posebice konstipacije kod primjene opioidnih analgetika ključ je uspješnog liječenja boli. Perzistentnu bol potrebno je liječiti redovno doziranim analgeticima te dodavati dodatne doze da kupiranje probijajuće boli.

Intenzitet boli potrebno je dokumentirati, kvantificirati i kvalificirati rutinski pri svakom susretu s pacijentom (i kod liječnika i u ljekarni prilikom izdavanja analgetika). Prilikom svake procjene bolnog stanja poželjno bi bilo koristiti se istom metodom ocjenjivanja boli, npr.

skalom brojeva od 0 do 10, kategorizacijom boli riječima kao što su blaga, umjerena, izrazita bol ili slikovnim prikazom boli (Slika 1.)

Slika 1: Skale za ocjenjivanje boli (preuzeto iz NCCN Adult Cancer Pain, (3)*)*

Kada je to moguće bol treba ocjenjivati sam pacijent, ali u obzir treba uzeti i mišljenje obitelji ili skrbnika o aktivnostima pacijenta ili razini boli u određenim situacijama. Osim razine boli važno je poznavati i druge faktore (etiološke i patofiziološke) koji utječu na vrstu boli; bol uzrokovana samom masom tumora, uzrokovana liječenjem- liza tumora tokom kemoterapije ili zračenja, postoperativna bol, nekarcinomska bol kao što je artritis ili miozitis, nociceptivna, neuropatska, visceralna bol, te komponente koje mogu utjecati na bol kao što su afektivni, bihevioralni ili kognitivni faktori.

Odabir najprikladnijeg lijeka trebao bi ovisiti o razini boli, komorbiditetima i potencijalnim potencijalnih interakcijama. Za ublažavanje **blage boli** (razina 1 do 3) opioid-naivnih pacijenata mogu se odbrati paracetamol, nesteroidni antireumatici (NSAR) ili adjuvantni analgetici (antidepresivi ili antikonvulzivi), a zatim po potrebi dodati kratko djelujući opioidi poput tramadola. *Opioid- naivni* pacijenti smatraju se oni koji ne koriste opioidne analgetike na dnevnoj bazi i stoga nisu razvili toleranciju na opioide. *Opioid-tolerantni* pacijenti su oni koji kronično koriste opioidne analgetike na dnevnoj bazi, i to barem 25 μg/h fentanil transdermalno flastera, barem 60 mg morfina dnevno, barem 30 mg

oksikodona dnevno, barem 8 mg oralnog hidromorfona dnevno, odnosno ekvianalgetičke doze drugih opioida barem tjedan dana ili duže (3). Za ublažavanje **umjerene do jake boli** (razina ≥ 4) najčešće se započinje i ubrzano titrira kratko djelujući opioid (oralno 5mg-15 mg morfin sulfata ili ekvianalgetička doza drugog opioida) kod naivnih pacijenata, odnosno daje se doza opioida jednaka 10%- 20 % ukupno danih opioida u protekla 24 h kod tolerantnih pacijenata (3).

Nakon 60 minuta procjenjuje se efikasnost dane doze i nuspojave. Ukoliko je bol nepromijenjena ili jača, doza se povećava za 50%- 100 % prethodno dane doze (ovakvo davanje može se ponoviti u 2 do 3 ciklusa nakon čega slijedi intravenska titracija). Ukoliko se bol smanjila ali je i dalje neadekvatno kontrolirana, ponavlja se prethodno dana doza analgetika. Ukoliko je bol adekvatno kontrolirana opioid se daje prema potrebi unutar sljedeća 24 h. Ovakvo kontroliranje boli koristi se i kod naivnih i kod tolerantnih pacijenata (3).

Za kontinuiranu bol prikladno je dati analgetik prema redovnom rasporedu uz davanje dodatnih doza za probijajuću bol. Oblici s produljenim ili prilagođenim oslobađanjem osiguravaju analgeziju kronične perzistentne boli koja je prethodno dobro kupirana kratko djelujućim opioidima. Na primjer pacijenta koji je određeno vrijeme na stabilnim dozama oralnog morfina možemo prevesti na transdermalni pripravak ili oralni oblik produljenog oslobađanja. Probijajuća bol zahtjeva dodatno doziranje kratkodjelujućeg analgetika (neopioidinog ili opioidnog). **Probijajuću bol** možemo podijeliti u nekoliko kategorija: *incidentna bol* (bol povezana s određenom aktivnosti ili događajem, može se predvidjeti i kupirati davanjem doze neposredno prije aktivnosti, npr. fizikalna terapija, vježbanje, rutinski medicinski postupci koji mogu izazvati bol), *bol na kraju doze* (engl. *end-of-dose failure pain*, javlja se pred kraj doze redovno danog dugodjelujućeg analgetika, može se kupirati

povećanjem doze ili frekvencije doziranja dugodjelujućeg analgetika) i *nekontrolirana perzistirajuća bol*. ''Spašavajuće'' doze analgetika za probijajuću bol trebale bi iznositi 10% do 20% 24h doze dugodjelujućeg analgetika. Pacijente je potrebno redovito pratiti za pojavu nekontrolirane probijajuće boli ili neadekvatnog korištenja kratkodjelujućih opioida (3, 6).

Osim adekvatnog zbrinjavanja akutne i kronične boli dobro razrađenim planom titriranja analgetika, potrebno je predvidjeti bol i anksioznost koja se javlja kod rutinskih medicinskih procedura kao što je zbrinjavanje i previjanje rana, postavljanje arterijskog i venskog puta, punkcije, biopsije, zračenja i druge manipulacije. U takvim situacijama pacijentu se može dati doza analgetika neposredno prije same procedure, anksiolitik poput lorazepama ili alprazolama, ili po potrebi lokalni anestetik.

Potrebno je razlikovati karcinomsku bol od specifičnih bolnih sindroma vezanih uz onkološku bolest kao što je bol povezana s upalom, bol u kostima nevezana za koštane metastaze, opstrukcija crijeva, neuropatska bol, ili bolne lezije zbog antineoplastičnog liječenja. Upalne boli liječe se NSAR ili kortikosteroidima. Bol u kostima može se liječiti NSAR, bisfosfonatima, hormonskom terapijom, te fizikalnom terapijom uz redovitu procjenu rizika od fraktura. Prilikom ublažavanja boli zbog opstrukcije crijeva bitno je procijeniti njenu etiologiju i uzeti u obzir nuspojavu primjene opioidnih analgetika. Neuropatska bol može se liječiti kortikosteroidima, antidepresivima ili antikonvulzivima (3, 5, 7).

Uloga ljekarnika u nadzoru boli onkoloških pacijenata, osim fokusa na pravilan odabir i doziranje analgetika, te interakcije, treba biti i u prepoznavanju i zbrinjavanju očekivanih nuspojava uzimanja opioidnih analgetika. Nuspojave primjene opioidnih analgetika su učestale i očekivane i trebaju se uspješno rješavati. Većina nuspojava nestaje s vremenom

osim konstipacije. Idejno rješenje je maksimizirati korištenje nefarmakoloških intervencija i neopioidnih analgetika, a ukoliko je to nedovoljno uvesti rotaciju opioida (6).

1.1.1. KONSTIPACIJA UZROKOVANA OPIOIDNIM ANALGETICIMA

Pacijente je primarno važno podučiti preventivnim mjerama: potrebi za redovitim pražnjenjem crijeva bez obzira na malen unos hrane i postavljanje plana liječenja konstipacije- pražnjenje svaka 2 dana, omekšavanje stolice, smanjenje bol prilikom defekacije. Uvođenje profilaktičkih mjera kao što su stimulirajući laksativi poput senozida, povećanje doze laksativa kada dolazi do povećanja doze opioida, održavanje adekvatnog unosa tekućine, prikladan unos vlakana, uvođenje i održavanje tjelesne aktivnosti. U slučaju konstipacije važno je isključiti opstrukciju, titrirati laksative do uspostave jednog neforsiranog pražnjenja svakih 1-2 dana te razmisliti o uvođenju adjuvantne analgetske terapije kako bi se doza opioida smanjila. Od laksativa pacijentima se može preporučiti: bisakodil 2-3 tablete dnevno, laktuloza 30- 60 ml dnevno, sorbitol 3x 30 ml svaka 2 sata- a zatim po potrebi, više doze magnezij citrata te supozitorije. Primjena supozitorija je kontraindicirana kod pacijenata s neutropenijom ili trombocitopenijom. Za pacijente kod kojih laksativi ne postižu zadovoljavajući učinak u terapiju je potrebno uvesti naltrekson, bilo samostalno ili kao kombinirani oblik s opioidnim analgetikom (6).

1.1.2. MUČNINA UZROKOVANA OPIOIDNIM ANALGETICIMA

Mučnina je česta nuspojava primjene opioidnih analgetika, pogotovo u starijih pacijenata ili pacijenata koji koriste opioide prvi put. Prije liječenja potrebno je isključiti druge uzroke mučnine kao što su hiperkalcemija, kemoterapija, zračenje ili patologije središnjeg živčanog sustava. Pacijentima se u terapiju mogu uvesti metoklopramid u dozi od 10mg- 15 mg po potrebi do maksimalno 4 puta dnevno, tietilperazin 3 puta dnevno 6,5 mg ili haloperidol

0.5mg do 1 mg po potrebi svakih 6 do 8 sati. Kroničnu primjenu navedenih lijekova treba izbjegavati zbog potencijalnog razvoja tardivne diskinezije, pogotovo kod starijih bolesnika. Pozornost treba pridati i potencijalnih interakcijama ovih lijekova. Alternativno u terapiju se mogu uvesti antagonisti serotonina kao što je ondansetron u dozi od 4 mg 2 do 3 puta na dan, ali je oprez potreban kod pacijenata s izrazitom konstipacijom. Druge terapijske opcije su 2.5 mg- 5 mg olanzapina ili dronabinol. Niske doze deksametazona mogu kratkotrajno pomoći(3, 7–9).

1.1.3. PRURITUS UZROKOVAN OPIOIDNIM ANALGETICIMA

Nespecifičan simptom kao što je pruritus može biti posljedica alergijske reakcije ili nuspojava primjene opioida. Rotacija opioida opcija je ukoliko simptomatsko liječenje ne pomaže. U bolničkim uvjetima pacijentima se može dati kontinuirana infuzija naloksona bez utjecaja na smanjenje analgetskog djelovanja. U izvanbolničkim uvjetima pacijentima pruritus možemo olakšati uvođenjem niskih doza ondansetrona ili antihistaminika. Od antihistaminika preporuča se cetirizin 5mg do 10 mg jednom dnevno ili difenhidramin 25 do 50 mg 3 do 4 puta na dan (3). Antihistaminici koriste se kao suportivna terapija u određenim kemoterapijskim protokolima, te je stoga potrebno obratiti pozornost na maksimalne dnevne doze.

1.1.4. DELIRIJ, SEDACIJA I RESPIRATORNA DEPRESIJA UZROKOVANI OPIOIDIMA

Za liječenje delirija potrebno je smanjiti dozu opioida, te po potrebi uvesti haloperidol, risperidon ili olanzapin.

Sedacija i respiratorna depresija javljaju se zajedno. Važno ih je razlikovati od umora povezanog s karcinomom (engl. *cancer related fatigue*). Sedacija uzrokovana opioidima javlja se ubrzo nakon povećanja doze analgetika. Dozu analgetika treba smanjiti na najnižu učinkovitu, uvesti rotaciju opioid ili u terapiju uvesti kofein u dozi od 100 do 200 mg dnevno,

metilfenidat ili modafinil. Uvođenje stimulansa u terapiju treba kritički procijeniti kako ne bi došlo do pojave nesanice ili agitacije. Progresivna sedacija može dovesti do respiratorne depresije. Podložniji su pacijenti sa smanjenom kardiopulmonarnom rezervom, pacijenti s resekcijom pluća i zatajenjem srca.

1.1.5. ADJUVANTNA TERPIJA MAGLIGNE BOLI

Antidepresivi i antikonvulzivi osnova su adjuvantnog liječenja karcinomske boli, posebice neuropatske boli (3). Adjuvantnu terapiju treba ponuditi kao opciju pacijentima koji imaju djelomičan odgovor na terapiju opioidima ili za koje se sumnja na neuropatsku bol uzrokovanu antineoplasticima. Smjernice za uvođenje i doziranje adjuvantne terapije jednake su onima za liječenje nekarcinomske boli. Odabir lijeka ovisit će o simptomima i komorbiditetima pacijenata, pa se odabir sedirajućeg antidepresiva može koristiti kod pacijenata s nesanicom i simptomima depresije. Doze lijekova se povećavaju do postizanja analgezije, nepodnošenja nuspojava ili dostizanja uobičajenih maksimalnih dnevnih doza.

Analgetski učinak antidepresiva može se postići korištenjem nižih doza i može nastupiti prije antidepresivnog učinka (3, 4). Primjenu tricikličkih antidepresiva kao što su amitriptilin ili maprotilin treba ograničiti kod pacijenata sa zatajenjem srca ili problemima provođenja srčanog impulsa. Antikolinergičke nuspojave kao što su sedacija, suhoća sluznica ili poremećaji mokrenja češći su kod starijih pacijenata. Prilikom propisivanja selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina oprez je potreban kod pacijenata s farmakoterapijom serotonergičkih lijekova kao što su opioidni analgetici. Povoljne terapijske ishode pokazali su duloksetin (u dozi od 60 mg do 120 mg) i venlafaksin (u dozi od 75 mg do 225 mg) (3).

Antikonvulzivi koji pokazuju povoljan analgetički učinak uključuju gabapentin i pregabalin, karbamazepin te soli valproične kiseline (3).

Potporna analgetska terapija može se ostvariti primjenom topikalnih analgetika kao što su transdermalni naljepci 5% lidokaina na bolno mjesto ili kratkotrajnom primjenom kortikosteroida ako što je deksametazon. Primjena kortikosteroida opravdana je kod zahvaćenosti kostiju ili neuralnih tkiva (4).

1.2. EMEZA i ANTIEMETICI U TERAPIJI ONKOLOŠKIH BOLESNIKA

Centar za povraćanje anatomski nije lokaliziran na jedno mjesto u mozgu, već se refleks povraćanja kontrolira kompleksnim signalima iz neurona s više mjesta. Povraćanje ''okidaju'' aferentni impulsi koji odlaze u centar za povraćanje (lokaliziran u *medulli, nucleus tracuts solitarius*) od kemoreceptorne okidačke zone (u četvrtom ventriklu mozga, zona koja je direktno izložena agensima iz krvi i cerebrospinalne tekućine), farinksa i gastrointestinalnog trakta (*vagalnim aferentim vlaknima*), cerebralnog korteksa, te vestibularnog centra. Samo povraćanje će se dogoditi kada eferentni impulsi iz centra za povraćanje dođu u salivacijski centar, abdominalne mišiće, kranijske živce i respiratorni centar. Mučnina i povraćanje povezana s kemoterapijom uvelike smanjuje kvalitetu života pacijenta. Iako u većini slučajeva nije pod život opasno stanje, predstavlja veliki psihološki problem za pacijente. Nekontrolirani CINV (engl. *chemotherapy induced nausea and vomiting*) može dovesti do metaboličkog disbalansa, deplecije nutrijenata, anoreksije, oštećenja jednjaka, smanjene adherencije na terapiju, sporijeg zarastanja rana, pogoršanje metalnog statusa i brige o vlastitom tijelu. Emeza se klasificira kao: *akutna* (javlja se unutar prva 2h nakon dane kemoterapije, prestaje unutar 24 h; intenzitetom najjača 5 do 6 h nakon danog antineoplastika)*, odgođena* (javlja se 24 h nakon primjene doze, najjača 48 do72 h nakon danog antineoplastika; može trajati 6 do 7 dana)*, refraktorna* (javlja se usprkos korištenja profilakse i antiemetika)*, preuranjena* (u očekivanju; javlja se prije nego što pacijent primi slijedeću dozu, smatra se da je to uvjetovani odgovor na prethodno loše iskustvo. Javlja se u 18-57% slučajeva, češće kao mučnina, i to kod

mlađih pacijenata koji primaju više doze i agresivnije protokole, a skloniji su i slabijoj kontroli emeze), *probojna* (breakthrough; javlja se bez obzira na profilaksu, zahtjeva '' spašavanje'' antiemeticima- davanje dodatnih doza) (10–12). Na CINV osim emetogenog potencijala antineoplastika utječu i faktori pacijenta, kao što su mlađa dob ili ženski spol. Osobe koje konzumiraju alkohol i cigarete bolje kontroliraju emezu, dok anksiozni pacijenti, pacijentice s mučninom u trudnoći ili pacijenti koji prvi puta primaju kemoterapiju slabije kontroliraju emezu.

Mučnina i povraćanje uzrokovani radijacijskom terapijom (engl. RINV *radiation induced nausea and vomiting*) ovisi o količini i opsegu zračenja. Pacijenti koji primaju zračenja cijelog tijela, gornjeg dijela abdomena ili kontinuirano višednevno zračenje u većoj su vjerojatnosti da će razviti RINV. Predstavlja manji problem nego CINV. Smatra se da nastaje zbog otpuštanja serotonina iz gastrointestinalnih enterokromafinih stanica te zbog uključivanja vagalnih aferentih vlakana i odgovora 5-HT3 receptora. Profilaksa se određuje s obzirom na terapijski tijek; ukoliko se zračenje kombinira s kemoterapijom, profilakse će se odrediti s obzirom na emetogeni potencijali antineoplastika. Izbor 5-HT3 antagonista svodi se na: ondansetron ili granisetron ± deksametazon (13).

Antineoplastici se prema emetogeneom potencijalu prema NCCN smjernicama dijele u 4 kategorije. U kategorije se svrstavaju s obzirom na to kolikom broju pacijenata će uzrokovati akutnu emezu, bez primjene profilakse (tablica 1). **HEC** (engl. *highly emetogenic chemo*) visoki rizik; *cisplatin* je osnova za određivanje potencijala; emeza se javlja u 90% pacijentata. **MEC** (engl. *moderately emetogenic chemo*) u 30 – 90% pacijenata se očekuje emeza. **LEC** (engl. *low emetogenic chemo*) u 10 – 30% pacijenata. **MinEC** (engl. *minimal emetogenic chemo*)u manje od 10% pacijenata možemo očekivati emezu. Kod kombiniranih terapija (npr. 1 HEC+ 2 MEC)

potrebno je za svaki dio kombinirane terapije odrediti pojedinačni CINV rizik i uzeti u obzir faktore pacijenta. Primjerice protokol koji sadrži karboplatinu i 2 antineoplastika MEC emetogenog potencijala zahtijevat će profilaksu visoko emetogenog protokola. U određivanju emetogenog potencijala i profilakse, možemo se poslužiti nizom korisnih alata kao što su MASCC anitemesis tool (MAT) ili NCCN protocol gudilines (10, 14).

Tablica 1: Emetogeni potencijal antineoplastika [(14)*]*

HEC-EP=5	**MEC- EP=4**	**MEC-EP=3**	**LEC-EP=2**	**MinEC-EP=1**
AC kombinacija; doksorubicin/epirubicin + ciklofosfamid	aldesleukin ≥12 -15 mil IU/ m²	arsen-trioksid	amifostin > 300-500 mg/m²	alemtuzumab
karmustine ≥ 250mg/m²	amifostin ≥ 300-500 mg/ m²	azakitadin	bexaroten (oralno)	alfa-interferon
cisplatin ≥ 50 mg/m²	busulfan ≥ 4 mg/d	bendamustin	citarabin	androgeni
ciklofosfamid ≥ 1500 mg/m²	karboplatin	klofarabin	docetaxel	asparaginaza
dakarbazin	karmustin ≤ 250 mg/m²	ciklofosfamid (oralno)	doksorubicin (liposomalni)	bevacizumab
doksorubicin ≥ 60 mg/m²	cisplatin ≤ 50 mg/m²	ciklofosfamid ≤ 750 mg/m²	etopozid	bleomicin
epirubicin ≥ 90 mg/m²	ciklofosfamid 750-1500 mg/m²	daunorubicin	fluororacil	bortezomib
ifosfamid ≥2g/m²	citarabin ≥ 1g/m²	doksorubicin ≤ 60 mg/m²	fludarabin	cetuximab
mekloretamin	daktomicin	epirubicin ≤ 90 mg/m²	gemcitabin	klorambucil (oralno)
prokarbazin (oralno)	doksorubicin ≥ 60 mg/m²	heksametilmelamin (oralno)	kapecitabin (oralno)	kladribin
streptozocin	melfalan ≥ 50 mg/m²	ifosfamid	lenalidomid	kortikosteroidi
	metotreksat ≥1000mg/m²	interleukin 2	metotreksat 50-250 mg/m²	dasatinib
		irinotekan	mitomicin	danileukin diftitox
		lumustin (oralno)	mitoxantron	dexrazoxan
		metotreksat 250-1000 mg/m²	paklitaksel (albumin)	erlotinib
		oksaliplatin ≥ 75 mg/m²	pemetrexed	gemtuzumab
		temozolomid	sorafenib	gefitinib
		vinorelbin	sunitinib	hidroksiurea
			tenipozid	ibritumomab
			topotekan	imatinib mesilat
			vorinostat	lapatinib
			brentuximab	melfalan
			kabazitaxel	rituximab
			karfilzomib	temsirolimus
			eribulin	tiogvanin
			omacetaxin	trastuzumab
			pentostatin	tretinoin
			pralatrexat	vinblastin
			romidepsin	vinkristin
			tiotepa	vinorelbin

Niz lijekova ima antiemetogeno djelovanje: h1-antihistaminici, antagonisti serotonina (5HT3), neurokinin 1-receptor antagonisti, neuroleptici poput pentazocina, metoklopramid, tietilperazin, kortikosteroidi. U suzbijanju CINV te RINV primarno mjesto zauzimaju 5HT3-antagonisti te NK1- antagonisti, koji se koriste samostalno ili kao kombinirana terapija s ili bez kortikosteroida. U sprječavanju CINV pomažu i benzodiazepini, kanabinoidi, fenotiazini, gabapentin i olanazapin.

Antagonisti serotonina (5HT-3 antagonisti)- **setroni** blokiraju 5HT3 receptore u gastrointestinalnom traktu i središnjem živčanom sustavu, sprječavanju podražaj aferentnih vagalnih živčanih završetaka u probavnom sustavu i centru za povraćanje u produženoj moždini. U RH registrirana su tri setrona: *granisetron, ondansetron i palonosetron.* Palonosetron je najpotentniji, ima 100x veći afinitet za vezanje na receptore od drugih setrona, polu vrijeme eliminacije iznosi 40 h, te prolongirano inhibira receptore što doprinosi bolje učinku. Setroni općenito imaju malo nuspojava zbog svoje visoke selektivnosti; opstipacija, glavobolja, kožni osipi, povišenje aminotransferaza, produljene QT intervala u kombinaciji s određenim antineoplasticima. S aspekta potencijalnih interakcija setroni ulaze u sljedeće klinički važne interakcije: s lijekovima koji produljuju QTc interval povećana je opasnost od dodatnog produljena QTc intervala i nastanka smrtonosnih aritmija, sa serotoninskim modulatorima poput SSRI povećan je rizik nastanka serotoninskog sindroma te opioidinim analgeticima kao što su tramadol i tapentadol. Setroni smanjuju analgetski učinak tapentadol i tramadola, antagonističkim djelovanjem na spinalne 5-HT3 receptore preko kojih određeni opioidni analgetici iskazuju djelovanje (12, 15, 16). Važno je spomenuti farmakokinetičke interakcije u koje ulazi ondansetron kao supstrat CYP3A4 i P-glikoproteina ABCB1, te je potrebno obratiti pozornost na karbamazepin, fenitoin ili pripravke gospine trave.

Antagonisti neurokinin1 receptora- **NK1 antagonisti,** selektivno blokiraju vezanje supstance P na NK1 receptor u središnjem živčanom sustavu. Pojačavaju učinak 5-HT3 antagonista i kortikosteroida u akutnoj i odgođenoj emezi, pa se koriste kao kombinacije u liječenju visoko emetogenih protokola (9, 17). Nuspojave su blage: štucanje, dispepsija, probavni problemi, glavobolja, umor, prolazno povišenje ALT, smanjenje apetita. Supstrati su, te induktori i inhibitori CYP3A4, i stoga ulaze u niz potencijalnih interakcija. Istovremena primjena s kortikosteroidima, posebice deksametazonom zahtjeva smanjenje doze kortikosteroida za 25% odnosno 50 %. Smanjuju serumske koncentracije estrogena i estrogenskih analoga, te kontraceptiva, što je iznimno važno kod mladih onkoloških pacijentica. Kod istovremene primjene varfarina (CYP2C9 supstrata) potrebno je pratiti INR i protrombinsko vrijeme (9,18). Danas se za HEC i MEC protokole preporuča koristit NK1 antagoniste kao prvu liniju terapije. U RH dostupni su aprepitant i kombinacija netupitanat/ palonosetron, na bolničkoj listi lijekova.

Kanabinoidi, bilo sintetski ili prirodni, koriste se kao druga linija antiemetika u pacijenata rezistentnih na klasičnu terapiju. Imaju niz nuspojava kao što su: vrtoglavica, omamljenost, euforija, suhoća usta, ataksija, hipotenzija, nesanica, psihoza, halucinacije, tahikardija, hipotenzija, te se koriste pod strogim nadzorom (8). Prirodni kanabinoidi u obliku kapsula ili tekućih pripravaka najčešće sadrže i THC i CBD, te imaju povoljan učinak na kaheksiju i apetit, te bol.

Olanzapin se pokazao efikasnim u sprječavanju odgođene i refraktorne emeze u pacijenata koji su primali cikofosfamid, doksorubicin i cisplatinu. Kombinira se s 5-HT3 antagonistim i kortikosteroidima. Superiorniji je od metoklopramida u kontroli probojne emeze, te ima povoljne učinke na psihološke poteškoće pacijenata. Nuspojava povećanja

apetita i tjelesne težine povoljno djeluje na kahektične bolesnike. Iako se koristi vrlo kratko, 3-5 dana, oprez je potreban zbog potencijalnih potencijalnih interakcija i težih nuspojava (10, 19). Tablica 2. prikazuje antiemetike i njihov način doziranja.

Tablica 2: Antiemetici, doziranje i način primjene

antiemetik	**per os način doziranja**	**i.v. način doziranja**
PALONOSETRON	500 µg 60 minuta prije terapije	250 µg 30 minuta prije terapije (injekcija kroz 30 sekundi)
ONDANSETRON	8 mg 1-2 h prije terapije + 8 mg svakih 12 h 5 dana maksimalno 24 mg 1-2 h prije terapije uz kortikosteroid	8 mg- 24 mg neposredno prije terapije uz kortikosteroid + 8 mg svakih 12 h 5 dana
GRANISETRON	1-2 mg 1h prije terapije + 2 mg u 1 ili 2 doze za vrijeme trajanja terapije (uz kortikosteroid po potrebi) max 9 mg u 24 h	3 mg prije početka terapije
APREPITANT	125 mg 1 h prije terapije + 80 mg 1x dnevno slijedeća 2 dana uz kortikosteroid i 5HT3-antagonist ili 165 mg 1h prije terapije uz kortikosteroid i 5-HT3-antgonist	
FOSAPREPITANT		150 mg 30 minuta prije terapije kroz 30 minuta uz kortikosteroid i 5HT3-antagonist
NETUPITANT/ PALONOSETRON	300 mg/0.5 mg 1x sat vremena prije terapije uz 50 % doze kortikosteroida	
NABILON	1 mg – 2 mg 2-3x dnevno kroz prvih 48-72h ciklusa. Prva doza može se uzeti večer prije terapije, a druga doza 1-3h prije same terapije. Maksimalna dnevna doza je 2 mg 3x na dan	
DRONABINOL	5 mg/m² 1-3 h prije početka ciklusa s dodatnim dozama svaka 2-4 h nakon završenog ciklusa (ukupno 4-6 doza dnevno). Povećanje doze je moguće do 15mg/m²	
METOKLOPRAMID	5- 10 mg (5 mg za tjelesnu težinu ispod 60 kg) 3- 4x na dan 15 minuta prije obroka i uvečer prije spavanja	
OLANZAPIN	10 mg dnevno prva 3 dana	
TIETILPERAZIN	6,5 mg 3x na dan	

Benzodiazepini, lorazepam i alprazolam, zbog svog učinka na smanjenje anksioznosti koriste se kao adjuvantna terapija kod preuranjene CINV. Mogu se kombinirati sa svim antiemeticima i sa svim kemoterapijskim protokolima. Doziraju se 3 do 4 puta na dan prvih 3 do 4 dana i to 0.5-2 mg lorazepama odnosno 0.25-0.5 mg alprazolama (20).

Korištenje inhibitora protonske pumpe ili H2-blokatora pomaže kod pacijenata sa dispepsijom uzrokovanom kemoterapijom jer je ponekad teško razlikovati žgaravicu od mučnine. Potrebno je pripaziti na interakcije i odvojiti primjenu antacida barem 2-3h od primjene ostalih antiemetika, posebice prvih 3-5 dana. Pacijentima se savjetuje: jesti male obroke često, jesti kašastu ili tekuću hranu, hranu sobne temperature ili ohlađenu.

Kortikosteroidi su jedni od prvih antiemetika, imaju blago antiemetsko djelovanje pa se koriste kod nisko emetogene kemoterapije kao monoterapija ili u kombinaciji s metoklopramidom i lorazepamom. U visoko emetogenim protokolima kombiniraju se s 5HT3 antgonistima i NK1 antagonistima. Najčešće se koriste deksametazon ili metilprednizolon (7, 10). U visoko emetogenim protokolima koristi se 12 mg deksametazona per os ili i.v. prvi dan zatim 8 mg 2x dnevno 2-5 dana, u MEC protokolima 12 mg deksametazon per os ili i.v. prvi dan. Doze metilprednizolona se kreću od 8- 20 mg prvi dan terapije, pa zatim 4- 8 mg 2-5 dana.

1.2.1. PROTOKOLI ANTIEMETIKA

Opisani su protokoli korištenja antiemetika *per os* putem (10, 11, 21, 22).

Kod primjene intravenskih HEC kemoterapijskih protokola koriste se 2 antiemetska protokola: NK1 protokol ili OLANZAPINSKI protokol, za prevenciju akutne i odgođene emeze, prikazanih u tablici 3.

Tablica 3: Protokoli za suzbijanje HEC emeze

NK1 protokol	OLANZAPINSKI protokol
granisetron 2 mg odjednom ili 1 mg 2x dnevno 1.-5. dana ***ondansetron*** 16-24 mg 1. dan, 8 mg 2x dnevno 2.-5. dana *palonosetron 0.25 mg iv* 1.dan ***+*** ***deksametazon*** 12 mg 1.dan, zatim 8 mg dnevno 2.-4./5.dana ***+*** ***aprepitant*** 125 mg 1.dan, 80 mg dnevno 2.-3./4. dana ***±*** ***lorazepam*** 0.5-2 mg svakih 4-6 h 1.-4. dana ***±*** ***IPP ili H2-blokator***	***olanzapin*** 10 mg 1.-4. dana ***+*** *palonosetron 0.25 mg iv 1.dan* ***+*** ***deksametazon*** 20 mg iv 1.dan ***±*** ***lorazepam***0.5-2 mg svakih 4-6 h 1.-4. dana ***±*** ***IPP ili H2-blokator***

Za prevenciju akutne emeze kod korištenja intravenskih antineoplastika sa srednje visokim emetogenim potencijalom (tablica 4) kao i kod HEC mogu se koristiti 2 različita protokola: 5-HT3/kortikosteroid **±** NK1 protokol (KLASIČNI) ili OLANAZAPINSKI protokol. U klasičnom protokolu uz 5-HT3 antagonist i kortikosteroid može se dodati i NK1 antagonist prvi dan dok se druge dane bira samo jedan tip lijeka, bilo 5-HT3 antagonist, bilo kortikosteroid ili NK1 antagonist sa kortikosteroidom. U oba protokola preporučljivo je dodati i lorazepam i H2-blokator ili IPP sve dane.

Tablica 4: Antiemetogeni protokoli po danima uz MEC protokole

KLASIČNI protokol		OLANZAPINSKI protokol	
1. dan	2. i 3. dan	1.dan	2. i 3. dan
gransetron 2 mg ***ondansetron*** 16-24 mg *palonosetron 0.25 mg iv* + ***deksametazon*** 12 mg **sa/bez** ***aprepitant*** 125 mg ± ***lorazepam*** 0.5-2 mg svakih 4-6 h ± ***IPP ili H2-blokator***	***gransetron*** 2 mg ***ondansetron*** 8 mg 2x dnevno ili 16 mg 1x **ILI** ***deksametazon*** 8mg **ILI** ***aprepitant*** 80 mg ***deksametazon*** 8 mg **±** ***lorazepam*** 0.5-2 mg svakih 4-6 h **±** ***IPP ili H2-blokator***	***olanzapin*** 10 mg **+** *palonosetron 0.25 mg iv* **+** ***deksametazon*** 20 mg iv **±** ***lorazepam***0.5-2 mg svakih 4-6 h **±** ***IPP ili H2-blokator***	***olanzapin*** 10 mg **±** ***lorazepam***0.5-2 mg svakih 4-6 h **±** ***IPP ili H2-blokator***

Kod intravenski primijenjenih LEC i MinEC protokola, antiemetici se koriste prema potrebi. Prva linija je deksametazon u dozi od 12 mg ili metoklopramid u dozi od 10 do 40 mg ili 5-HT3 antagonist uz primjenu lorazepama te IPP ili H2-blokatora.

Ukoliko se peroralnim putem daju HEC ili MEC kemoterapijski protokoli antiemezu postižemo primjenom 5-HT3 antagonista uz lorazepam i IPP ili H2 blokator. Na primjer: granisetron 1mg-2mg ili ondansetron 16mg-24mg dnevno **±** lorazepam 0.5 mg-2mg po potrebi **±** pantoprazol 20- 40 mg. Kod oralno primijenjenih LEC i MinEC protokola preporuča se blaža antiemetska terapija; metoklopramidom ili 5-HT3 antagonistom ili haloperidolom 1-2 mg svakih 4-6 sati **±** lorazepam 0.5 mg-2mg po potrebi **±** pantoprazol 20- 40 mg (20, 21).

Probojnu emezu liječimo dodavanjem lijeka iz druge terapijske skupine onom protokolu koji se trenutno koristi (tablica 5.). Ukoliko kontrola emeze nije postignuta, reevaluiraju se doze i odabir antiemetika, te se po potrebi prelazi na drugi lijek. U slijedećem ciklusu preporuča se primijeniti viši razred kontrole emeze (10–12, 22).

Tablica 5: Liječenje probojne emeze

olanzapin 10 mg dnevno kroz 3 dana
lorazepam 0.5- 2 mg svakih 4-6 h
dronabinol 5-10 mg svakih 3-6 h
nabilon 1-2 mg 2x dnevno
haloperidol 0.5-2 mg svakih 4-6 h
metoklopramid 10-40 mg svakih 4-6 h
prometazin 12.5-25 g svakih 4h
granisetron 1-2 mg dnevno
ondansetron 16 mg dnevno
deksametazon 12 mg dnevno

Uloga ljekarnika u liječenju emeze može biti veoma značajna. Važno je prepoznati nekontroliranu emezu, nedostatak adherencije na primijenjenu antiemetsku terapiju i prilagoditi protokol svakom pacijentu. Na teret HZZO-a pacijentima liječnici primarne zdravstvene zaštite mogu propisati samo kortikosteroide, metoklopramid i tietilperazin dok su ostali antiemetici pacijentima dostupni uz privatni recept i plaćanje pune cijene lijeka (23). Nedostatak podatka o antiemetskoj terapiji i onkološkoj terapiji, u sklopu druge farmakoterapije unutar CEZIH sustav za izdavanje lijekova, ljekarnicima otežava prepoznavanje i sprječavanje potencijalnih potencijalnih interakcija ili razlikovanje nuspojava lijeka od nuspojava onkološkog liječenja. Podatci o primijenjenoj terapiji uvelike bi olakšali personalizirano krojenje antiemetske terapije i pravodobno savjetovanje pacijenata i onih koji o njima skrbe.

Mučnina i povraćanje povezani s onkološkim liječenjem individualan je doživljaj jednako kao i bol, te zahtjeva personalizirani pristup. U praksi često susrećemo pacijente koji se pretjerano boje emeze iako se liječe minimalno emetogenim protokolima, dok pacijenti liječeni visoko emetogenim protokolima smatraju da je mučnima i povraćanje sastavni dio procesa liječenja i ne zahtjeva terapiju. Sve veći broj onkoloških pacijenata zazire od primjene farmakoterapije u liječenju mučnine i povraćanja, te se takvim pacijentima može preporučiti korištenje pripravaka sa standardiziranim ekstraktom đumbira u kontroli emeze (24, 25).

1.3. KAHEKSIJA I GUBITAK TEŽINE

Procjenjuje se da oko 50 % onkoloških bolesnika razvije kaheksiju s anoreksijom i progresivan gubitak masnog tkiva i skeletne mišićne mase. Taj broj se povećava na 86% pacijenata u posljednjim tjednima života. Tumorska kaheksija karakterizirana je sistemskom upalom, negativnom ravnotežom proteina i energije te nenamjernog gubitka mišićne mase. Osim utjecaja na kvalitetu života, kaheksija je povezana sa smanjenim preživljenjem i lošijim odgovorom na kemoterapiju (26, 27). Jedan od razloga visoke smrtnosti pacijenata s kaheksijom je i činjenica da uz gubitak mišićne mase dolazi i do deplecije i gubitka snage srčanog mišića, što dovodi do ubrzanog zatajivanja srca. U kahektičnih bolesnika masa lijevog ventrikula odgovara masi mišićne mase. Ostali visceralni organi najčešće ostaju očuvani. Incidencija kaheksije veća je u pacijenata s karcinomom organa probavnog sustava (želudac ili gušterača), a manja u pacijenata s hematopoetskim malignim bolestima (non-Hodgkin limfom) ili pacijenata s karcinomom dojke (28, 29)

Kahektični sindrom patološki se definira kod gubitka tjelesne mase ≥ 10%, a sama dijagnoza postavlja se već kod gubitka 5 % tjelesne težine s obzirom na zdravu tjelesnu težinu prije oboljenja, kod pacijenata s kalorijskim unosom ≤ 1500 kcal/danu, uz vrijednosti CRP ≥ 10mg/l, vrijednostima hemoglobina < 12 g/dL, te niskim serumskim albuminom (< 3.2 g/dL). Kaheksija se praćena kliničkim znakovima smanjenje mišićne snage, anoreksije i izrazitog umora (30, 31). Uz kaheksiju vrlo često se javlja i anoreksija (*kaheksično-anoreksični sindrom*). Osobe sa kaheksijom mogu ali i ne moraju oboljeti od anoreksije. Sama uzročno- posljedična veza između dva stanja nije nađena, te se smatra da je anoreksija zaseban fenomen u sklopu sindroma kroničnog propadanja (engl. *chronic wasting syndrome*) te na taj način doprinosi dodatnom gubitku masnog tkiva. U kaheksiji gubitak masnog tkiva i skeletnih mišića sličan je

ono koji se javlja kod infekcija ili ozljeda, dok se anoreksični gubitak javlja kao posljedica gladovanja (28).

Niz mehanizama je povezano s nastankom kaheksije, uključujući anoreksiju, smanjenje fizičke aktivnosti, smanjenje lučenja anaboličkih hormona i izmijenjen metabolički odgovor s abnormalnostima u metabolizmu proteina, lipida i ugljikohidrata. Kaheksiju označava sistemska upala, posebno proizvodnja proteina akutne faze (APR, engl. *acute-phase response protiens*), kao što su CRP (C- reaktivni protein) i fibrinogen. Razina CRP korelira s aktivnosti proinflamatornih citokina povezanih s gubitkom mišića. Prisustvo APR povezano je s upalom i gubitkom tjelesne težine u kaheksiji, smanjenom kvalitetom života i kraćim preživljenjem. Dolazi po povećanja katabolizma mišića i transfera aminokiselina u anabolizam APR proteina. Eikozanoidi pomažu nastanku upale u tumorskoj kaheksiji.

Smatra se da broji citokini imaju ulogu u etiologiji tumorske kaheksije, i to TNF-α, IL-1, IL-6 i IFN-γ. U hipotalamičkoj regiji mozga, koja je regulira unos hrane i apetit, pronađeni su receptori za TNF-α i IL-1. Anoreksija izazvana TNF-α i IL-6 može se blokirati COX inhibitorima, što potvrđuje da su prostaglandini medijatori supresije apetita. TNF-α povećava glukoneogenezu, lipolizu i proteolizu, smanjuje sintezu proteina, lipida i glikogena, potiče stvaranje IL-1 i stimulira ekspresiju proteina odvajanja (engl. *uncoupling proteins*) UCP2 i UCP3 u kahektičnim skeletnim mišićima. Važno je napomenuti da inhibicija TNF-α ne sprječava kaheksiju, što znači da je utjecaj TNF-α samo jedan od mehanizama (26, 30). IL-1 inducira anoreksiju u kahektičnih pacijenta povećanjem koncentracije triptofana, koji povećava razinu serotonina, što dovodi do rane sitosti i supresije gladi. IL-6 važan je medijator obrambenih mehanizama reguliranjem imunog odgovora. Zapaženo je da kahektični pacijenti imaju više

razine IL-6 nego pacijenti stabilne težine. Više razine IL-6 upućuju na imunu komponentu kaheksije.

Cilj liječenja kaheksije je sprječavanje daljnjeg gubitka mase, povećanje zaliha adipozne mase, smanjenje upale, produljenje života i vraćanje energije. Metode uključuju primjenu enteralne i parenteralne prehrane, progestina, kortikosteroida, omega-3 masnih kiselina, grelina, kanabinoida, talidomida, te nefarmakološke mjere poput uvođenja higijene hranjenja i tjelovježba. Tjelovježba potiče anabolizam, održavanje mišićne snage i energije.

Ljekarnici bi trebali zauzeti važnu ulogu u prevenciji i liječenju kaheksije. Rano prepoznavanje rizičnih pacijenata, može spriječiti kaheksiju. Pacijente je važno potaknuti na dovoljan unos tekućine, učestalu konzumaciju malih obroka, povećanje unosa proteina, aminokiselina i masti. Iako je važno održati i povećati kalorijski unos, važnije je povećati pravilan nutritivni unos. Unos proteina potrebno je povećati za 50 %, a kalorijski za 300- 400 kcal. Preveliki kalorijski unos bez dovoljnog unosa proteina za izgradnju mišića još više preopterećuje iscrpljeno tijelo i može biti kontraproduktivno (29,33). Iz tog razloga pravilan odabir enteralne prehrane ključan u uspješnom liječenju kaheksije. Potrebno je odabrati prehranu bogatu proteinima i aminokiselina te omega-3 masnim kiselina, s većim udjelom EPA masnih kiselina. Pacijentima s komorbiditetima kao što je dijabetes može se uz enteralnu prehranu namijenjenu dijabetičarima preporučiti zasebna dodatna terapija EPA masnim kiselinama. Enteralna prehrana treba biti dodatak uobičajenoj prehrani, samo kratkotrajno moguća je potpuna prehrana enteralnom prehranom.

Megestrol acetat i medroksiprogesteron acetat (progestini) povećavaju apetit i tjelesnu težinu uz posljedično povećanje adipozne mase. Smatra se da mehanizam poticanja apetiti leži u poticanju produkcije neuropeptida γ, te smanjenju razina TNF-α, IL-1, IL-6 i IFN-

γ. Ne smiju se koristit u osoba s povećanim rizikom od tromboembolije ili edema pluća. Koriste se u dozi od 400 do 800 mg najbolje ujutro kroz minimalno 2 mjeseca. Oprez je potreban kod hormonski pozitivnih tumora.

Grelin je peptidni hormon povezan s regulacijom apetita. U pacijenata s tumorskom kaheksijom nalazimo visoke razine grelina u krvi kao odgovor na ''grelinsku rezistenciju'' koja je odgovorna za kaheksiju. Primjena visokih doza grelina poboljšala je strukturu i funkciju srčanog mišića te umanjila razvoj kaheksije srca (30, 34). Korištenje mimetika grelina poboljšalo je mišićnu masu, ukupnu masu i snagu stiska u kahektičnih pacijenata (27). S obzirom na zatajenje srca grelin smanjuje apoptozu kardiomiocita, smanjuje sistemski vaskularni otpor, te povećava minutni volumen, te povoljno utječe na preživljenje (31).

Kortikosteroidi povećavaju apetit, povećavaju unos hrane i pridonose boljem općem stanju. Povoljno utječu na antiemezu. Opravdano ih je kratkotrajno koristiti zbog niza nuspojava.

Kanabinoidi bilo sintetski ili prirodni povoljnu utječu na apetit, unos hrane i povećanje težine. Imaju povoljan utjecaj na inhibiciju sinteze prostaglandina i inhibiciju sekrecije IL-1. Dronabinol se koristi u dozi od 2.5 mg 2 puta na dan do povećanja doze od maksimalno 20 mg dnevno. Nuspojave vezane uz središnji živčani sustav, koje se javljaju u oko 20 % pacijenata nestaju kroz 3 do 5 dana kontinuirane primjene. Za osjetljive pacijente veća doza može se dati prije večernjeg obroka ili spavanja. Kanabinoidi imaju povoljan učinak na kontrolu boli i emeze (8, 32).

Inhibitori TNF-α poput talidomida i etanercepta smanjuju gubitak mišićne mase i povoljno djeluju na umor. Smanjuju produkciju TNF-α, proinflamatornih citokina, COX2 i

inhibiraju angiogenezu. Doza talidomida od 200 mg na dan povoljno utječe na apetit (33). U svrhu liječenja kaheksije se rijetko koriste.

Eikozapentaenska kiselina kao jedna od omega-3 masnih kiselina povezana je s povoljnim učinkom na kaheksiju. Dovodi do stabilizacije gubitka mase, smanjuje produkciju proinflamatornih citokina, inhibira proteolizu i kahektični faktor. EPA je povezana i s povoljnim odgovorom na citotoksičnu terapiju, smanjenjem nuspojava terapije i produljenjem preživljenja. Koristi se u dozama od 2 do 4 g dnevno (29, 33). Suplementacija EPA-om ima i povoljan učinak na bolesnike sa sarkopenijom. Na hrvatskom tržištu u receptom režimu izdavanja postoji oblik etilnih estera omega-3 masnih kiselina, koje se mogu propisivati jedino pacijentima koji su preboljeli infarkt miokarda (smjernica RC05, Osnovne liste lijekova HZZO). Onkološkim bolesnicima EPA je dostupna jedino u obliku enteralne prehrane ili kao dodatak prehrani (23). Za pacijente s disfagijom, dijabetesom, bubrežnim ili jetrenim zatajenjem ne postoje opcije enteralne prehrane koje sadrže EPA masne kiseline u svom sastavu. Takvim pacijentima potrebna je suplementacija EPA-om kako bi izbjegli ili liječili kaheksiju. U takvim slučajevima ljekarnička intervencija je nužna. Ljekarnici bi prilikom svakog izdavanja enteralne prehrane trebali procijeniti njenu prikladnost i u dogovoru s liječnikom osigurati propisivanje ispravne enteralne prehrane.

Posljednja istraživanja pokazuju određene pozitivne rezultate primjene kurkumina i resveratrola u usporavanju progresije kaheksije.

1.4. UMOR POVEZAN S KARCINOMOM - *CANCER RELATED FATIGUE* i SINDROM BESPOMOĆNOST- *DISTRESS*

Sindrom bespomoćnosti (engl. distress) je multifaktorijalno neugodno iskustvo psihološke, socijalne, duhovne i fizičke prirode koje može interferirati sa sposobnošću nošenja s dijagnozom, fizičkim simptomima i liječenjem karcinoma. Proteže se u rasponu od uobičajenih osjećaja ranjivosti, tuge i straha sve do depresije, anksioznosti, paničnog poremećaja, socijalne izoliranosti te egzistencijalne i duhovne krize (36).

Identificiranje osjećaja bespomoćnosti treba se provesti prilikom svakog posjeta liječniku, kako bi se prepoznalo i liječilo na vrijeme. Ponovnu procjenu stanja treba napraviti kod svake promjene u statusu bolesti, ulaskom u remisiju, kod rekurentne bolesti, progresije bolesti ili komplikacija u liječenju. Uobičajeni simptomi sindroma bespomoćnosti, koji se trebaju prepoznati, su: strah i briga o budućnosti, zabrinutost u vezi bolesti, tuga zbog izgubljenog zdravlja, ljutnja, osjećaj gubitka kontrole nad zdravljem, problemi spavanja, oslabljen apetit, slaba koncentracija i zabrinutost o posljedicama liječenja. Posebno osjetljivi su ženski pacijenti, pacijenti s anamnezom mentalnih poremećaja, pacijenti s više ozbiljnih komorbiditeta i nekontroliranim simptomima, te pacijenti s karcinomom pankreasa i pluća.

Sindrom bespomoćnosti jedan je od faktora rizika za neadherenciju, pogotovo kod primjene oralne terapije (37, 38). Osim smanjene adherencije, neprimijećen i neliječen sindrom bespomoćnosti otežava pacijentima donošenje odluke o liječenju, povećava broj posjeta hitnim službama i odgađa početak liječenja. Somatski simptomi depresije, kao što su umor, gubitak apetita, gubitak tjelesne težine ili gubitak kognitivnih sposobnosti mogu se često zamijeniti nuspojavama liječenja ili samog karcinoma, pa je prepoznavanje i diferencijacija iznimno važna.

Očita je uloga psihosocijalne i emotivne dimenzije u nastanku depresije, no vrlo je važno spomenuti i biološke mehanizme. Razaranje tkiva operacijom, kemoterapijom ili zračenjem dovodi do vezanja DAMP (engl. *damage-associated molecular patterns*-molekularni uzorci povezani s oštećenjem) na PRR (engl. *pattern recognition receptors*-receptore koji prepoznaju molekularne uzorke) koji se nalaze na leukocitima, te dovode do povećane transkripcije i stvaranja proinflamatornih citokina (interleukin-1, interferon-α, interleukin-6 i faktora nekroze tumora-α). Ionizirajuće zračenje i određeni antineoplastici mogu nezavisno o oštećenju tkiva dovesti do povećane ekspresije upalnih medijatora. Dokazano je da TNF-α, IL-1 i drugi citokini povećavaju aktivnost i ekspresiju serotoninskih i noradrenalinskih transportera ponovne pohrane, i na taj način smanjuju sinaptičku koncentraciju serotonina i noradrenalina. Uz to upalni citokini povećavaju lučenje kortikotropin oslobađajućeg hormona (CRH) i smanjuju razinu faktora neuralnog rasta koji su povezani s patogenezom depresije. Isto tako kronični stres svojim utjecajem na os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, dovodi do lučenja protuupalnih glukokortikoida čije se djelovanje smanjuje utjecajem DAMP, što za posljedicu ima daljnje povećanje razine upalnih citokina. Kronični stres uzrokuje lučenje noradrenalina koji potiče lučenje citokina i daljnje smanjenje koncentracije serotonina (39).

Stanje karcinoma svojim biološkim mehanizmom potiče stvaranje depresije, a začarani krug se nastavlja činjenicom da depresivna stanja smanjuju razinu NK (eng *natural killer*) stanica koje sudjeluju u kontroli rasta tumorskih stanica, i time može potaknuti progresiju onkološke bolesti. U pacijentica s karcinomom ovarija, depresivna i anksiozna raspoloženja povezana su sa značajno smanjenim razinama Th-1 limfocita, citotoksičnih T limfocita i interferona- γ u mikrookolišu tumora i u perifernoj krvi (40, 41).

Pacijentima treba osigurati primjerenu nefarmakološku terapiju, kao što je kognitivna bihevioralna terapija, psihosocijalno savjetovanje, edukacija i tjelovježba. Po potrebi u terapiju je potrebno uvesti i lijekove. Istraživanja pokazuju da uvođenje benzodiazepina i antidepresiva u terapiju onkoloških bolesnika poboljšava ishode cjelokupnog liječenja. Oprez je potreban kod dugotrajne upotrebe benzodiazepina, potencijalnih interakcija i nuspojava (36, 39, 41–43). U budućnosti novi protuupalni lijekovi mogu osigurati brži i efikasniji učinak u usporedbi sa standardnom antidepresivnom terapijom, djelujući na inflamatorne i endokrine puteve nastanka depresije u pacijenata s karcinomom.

Umor povezan s karcinomom (*engl. cancer related fatigue*) i sindrom bespomoćnosti često idu ruku pod ruku, te kod pacijenata jedan sindrom može produbiti drugi i pogoršati opću kliničku sliku.

Umor povezan s karcinomom je prezistentan, onesposobljujući, subjektivni osjećaj fizičkog, emocionalnog i kognitivnog umora ili iscrpljenosti povezanih s karcinomom ili liječenjem karcinoma, a nije proporcionalan nedavnoj aktivnosti i utječe na uobičajeno funkcioniranje (25). Umor se rijetko javlja kao izolirani simptom, već je dio skupa simptoma poput boli, anemije, poremećaja sna i emocionalne uznemirenosti. Javlja se tokom i nakon završenog liječenja, u oko 80 % oboljelih. Procjenu stanja pacijenta, bez obzira na dob ili status bolesti, potrebno je provoditi jednakom učestalošću kao i procjenu stanja boli, emeze ili emocionalnog statusa. CRF utječe na kvalitetu života, produljujući vrijeme do povratka na posao, školu ili uobičajene dnevne aktivnosti. Velik broj pacijenata smatra CRF gorim simptomom od mučnine i povraćanja (25).

Pacijente je važno educirati da progresija umora tokom liječenja ne označava i progresiju bolesti. Treba jasno postaviti kratkoročne ciljeve kao što su: očuvanje energije

postavljenjem realističnih ciljeva, korištenjem pomagala u kretanju, odgađanjem nevažnih aktivnosti, ograničavanjem jutarnjih i popodnevnih drijemeža, planiranjem aktivnosti u doba dana kada je razina energije najveća i strukturiranje dnevnih aktivnost. Nefarmakološke mjere koje mogu pomoći u nošenju s CRF uključuju: tjelovježbu, fizikalnu terapiju, masažu, kognitivno bihevioralna terapija, edukacijska terapija, muzikoterapija, uspostavljanje higijene sna i terapija jarkim bijelim svjetlom. Farmakološka terapija može uključivati korištenje psihostimulansa poput metilfenidata ili modafinila, te suportivnu terapiju za bol, sindrom bespomoćnosti, depresiju ili anksioznost.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je prikazati potencijalne medikacijske pogreške i potencijalne interakcije lijekova u terapiji kroničnih onkoloških bolesnika s aspekta **javnog ljekarnika**. U javnom ljekarništvu primjećujemo kako se udio onkoloških bolesnika, s kojima svakodnevno dolazimo u kontakt, povećava. Takvi bolesnici često liječe i druge komorbiditete na koje je potrebno obratiti pozornost s obzirom na osnovnu dijagnozu maligne bolesti. Ljekarnici kao najdostupniji zdravstveni radnici trebali bi aktivnije sudjelovati u kontroli i optimizaciji kronične terapije i skrbi o onkološkim bolesnicima, jednako kako su uključeni u skrb o bolesnicima s kardiovaskularnim, pulmološkim ili drugim ne zaraznim kroničnim bolestima. Rezultati istraživanja trebali bi potaknuti javne ljekarnike na: dodatnu edukaciju o onkološkim bolestima, ostvarivanje bolje i intenzivnije suradnje s liječnicima primarne i sekundarne zdravstvene zaštite, i u konačnici osvrnuti se i ispraviti greške u svome radu, te poboljšati pružanje ljekarničke skrbi ovoj osjetljivoj skupini bolesnika.

3. ISPITANICI I METODE

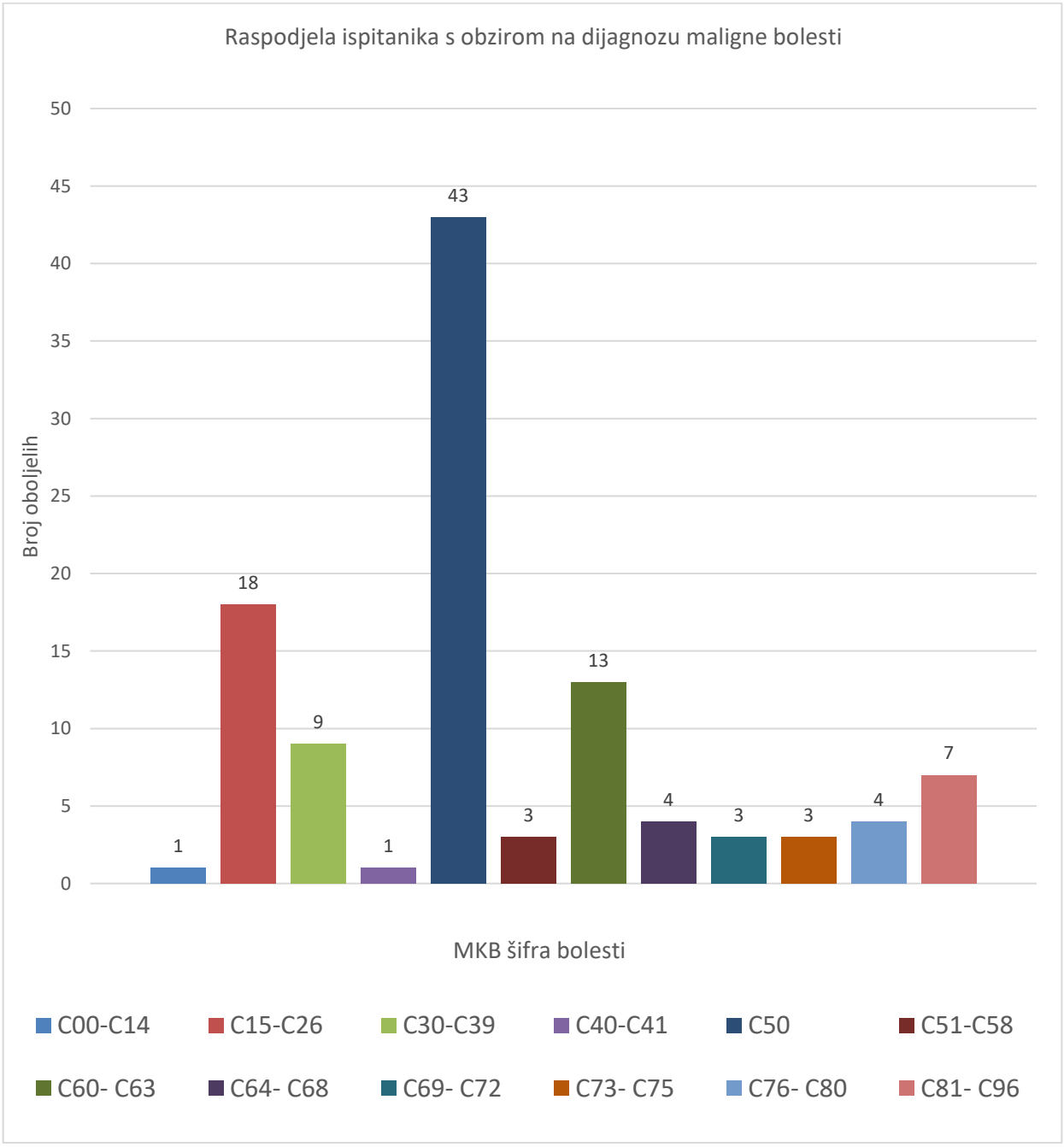
U razdoblju od rujna 2017. do ožujka 2018. godine prikupljeni su podatci o farmakoterapiji kroničnih onkoloških bolesnika u javnoj ljekarni u Hrvatskoj. Podatci o terapiji bolesnika skupljali su se putem programa za rad u javnim ljekarnama, Eskulap®, potprogramski parametar ''Kartica Pacijenta''. U obzir su uzimani samo onkološki pacijenti koji terapiju u ljekarni preuzimaju dulje od šest mjeseci. Osobi podatci o pacijentima nisu dio istraživanja, nisu dostupni u potprogramskom parametru, te nisu uzimani u obzir u toku probira pacijenata, niti su korištena u niti jednom aspektu istraživanja. Iz tog razloga Vijeće za specijalističke studije Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta izuzelo je istraživanje od traženja odobrenja Etičkog povjerenstva. **Istraživanje je provedeno bez intervencije u terapiju pacijenata ili ishod njihovog liječenja**. Kriteriji za uključivanje podataka o farmakoterapiji pacijenata bili su dijagnoza bolesti prema MKB (međunarodna klasifikacija bolesti, C00-C97, D00-D48) (44), te specifična farmakoterapija koju je pacijent preuzeo u ljekarni. Sakupljeni podatci obrađeni su za potencijalne interakcije lijekova putem Wolters Kluwer Clincal Drug Information Lexicomp® programa. Prilikom obrade podataka o potencijalnim medikacijskim pogreškama niti jedna dostupna klasifikacija nije zadovoljavala kriterije vezane uz posebnosti farmakoterapije onkoloških bolesnika, te je za potrebe istraživanja osmišljena klasifikacija potencijalnih medikacijskih pogrešaka koje se mogu naći u farmakoterapiji onkoloških bolesnika. Klasifikacija uključuje kategorije: dupliciranje terapije, nedostatak terapije, pogreške u propisivanju enteralne prehrane, nedostatna specifična onkološka terapija (nedostatna antiemetska terapija ili terapija boli onkoloških pacijenata), kontraindicirani lijekovi, dugotrajno korištenje lijekova, te druge potencijalne medikacijske pogreške. Statistička obrada podataka provedena je programima Microsoft Excel 2016®.

4. REZULTATI

Prikupljeni su podatci o farmakoterapiji 109 pacijenata. Opći statistički podatci o spolnoj i dobnoj raspodjeli nisu dostupni, jer unutar potprogramskog parametra ''Kartica pacijenata'', takvi podatci nisu prikazani.

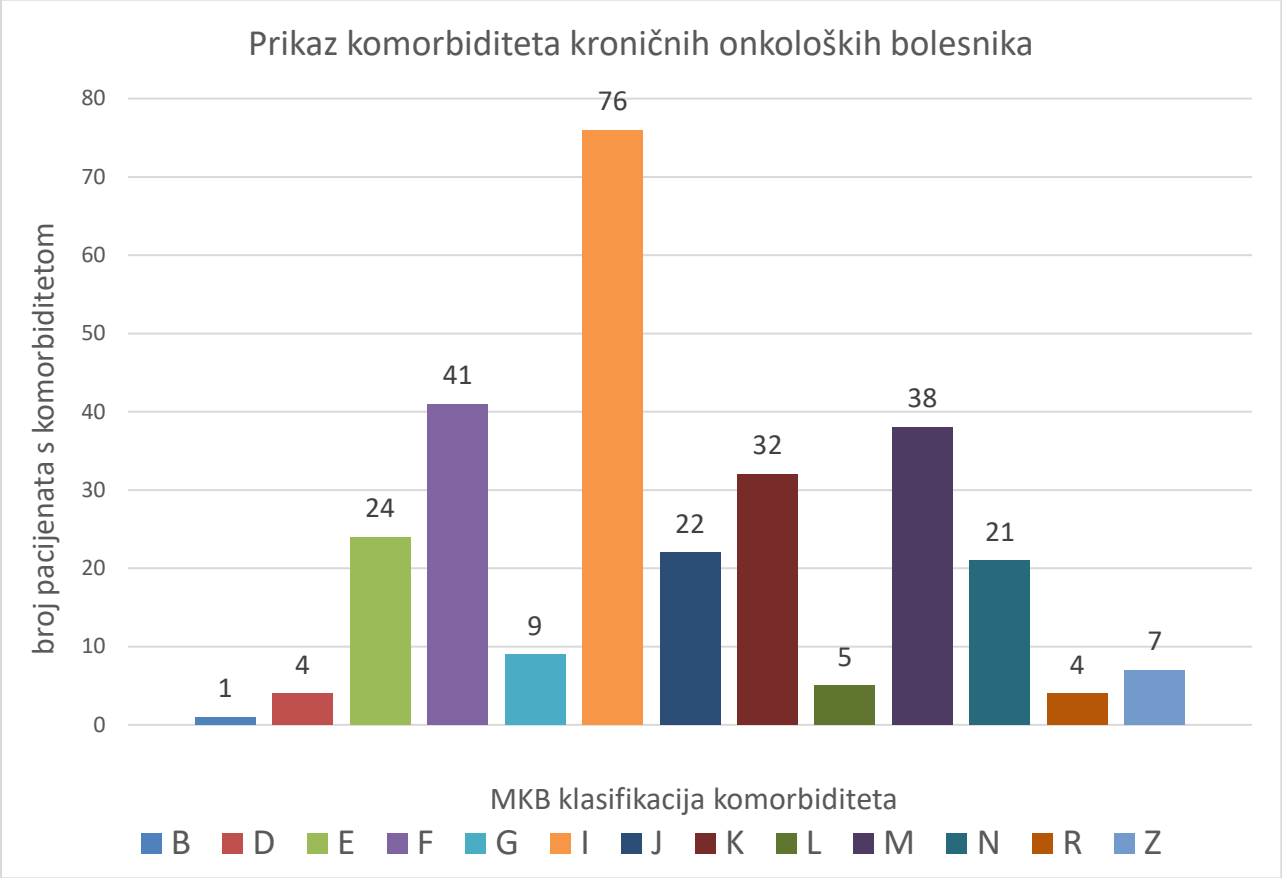
S obzirom na dijagnozu onkološke bolesti pacijenti su raspodijeljeni u 12 skupina, prema međunarodnoj klasifikaciji bolesti (*engl. ICD-10 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision*) (44). ICD- 10 šiframa C00 do C97 označene su maligne neoplazme određenih organskih sustava. Najviše pacijenata nalazilo se u skupini malignih neoplazmi dojke (C50.0-C50.9), njih **43** odnosno **39.45%**, što je i očekivana raspodjela, s obzirom na broj oboljelih u RH i mogućnosti liječenja oralnom terapijom (45). U skupinu malignih neoplazmi organa probavnog sustava, C15-C26, svrstano je **18** pacijenata, odnosno **16.51%**. Oko **12%**, pacijenta ima dijagnozu maligne neoplazme muških spolnih organa (C60-C63), najviše prostate, njih **10**. Devetero pacijenata, odnosno **8.26%** oboljelo je od malignih neoplazmi intratorakalnih organa i organa respiratornog sustava (C30-C39). S dijagnozom maligne neoplazme limfnog ili hematopoetskog tkiva (C81-C96) zabilježeno je **7** pacijenata, tj. njih **6.42%**. Po **4** ispitanika ima dijagnoze C76-C80 (maligne neoplazme sekundarnih sijela) i C64-C68 (maligne neoplazme organa urinarnog trakta). Po **2.75%** ispitanika oboljelo je od malignih neoplazmi štitnjače ili drugih endokrinih organa (C73-C75), malignih neoplazmi ženskih spolnih organa (C51-C58), odnosno malignih neoplazmi oka, mozga ili drugih dijelova središnjeg živčanog sustava. Zabilježen je po jedan pacijent s dijagnozom maligne neoplazme kostiju i artikularne hrskavice (C40-C41), odnosno maligne neoplazme usni, usne šupljine i farinksa (C00-C14). Nisu pronađeni ispitanici s malignim bolestima mekih tkiva i mezotelioma (C45-C49), malignim neoplazmama kože i melanomom

(C43-C44) , niti ispitanici s dijagnozom maligne neoplazme više sijela (C97). Grafički prikaz raspodjele ispitanika u skupine bolesti, vidljivi je na slici 1.



Slika 2: Raspodjela ispitanika s obzirom na dijagnozu bolesti

4.1. KOMORBIDITETI ONKOLOŠKIH BOLESNIKA



Slika 3: Raspodjela zabilježenih komorbiditeta

Onkološki bolesnici rijetko kada u svojoj anamnezi imaju samo onkološku bolest. Vrsta i broj komorbiditeta utjecat će na odabir modaliteta liječenja, stopu preživljenja, ishode liječenja maligne bolesti, pojavnost nuspojava liječenja i potencijalne metastaze (46, 47). Slika 3. daje uvid u raspodjelu komorbiditeta prema ICD-10 klasifikaciji bolesti (44). Podatci o komorbiditetima dobiveni su iz upisanih MKB dijagnoza prilikom propisivanja lijekova. Vrlo često se može primijetiti kako određeni lijek ne odgovara MKB dijagnozi, pa se benzodiazepini propisuju uz dijagnozu muskuloskletne boli, a statini uz dijagnozu hipertenzije. Zanemarile se takve pogreške većina lijekova je propisana za ispravne MKB dijagnoze.

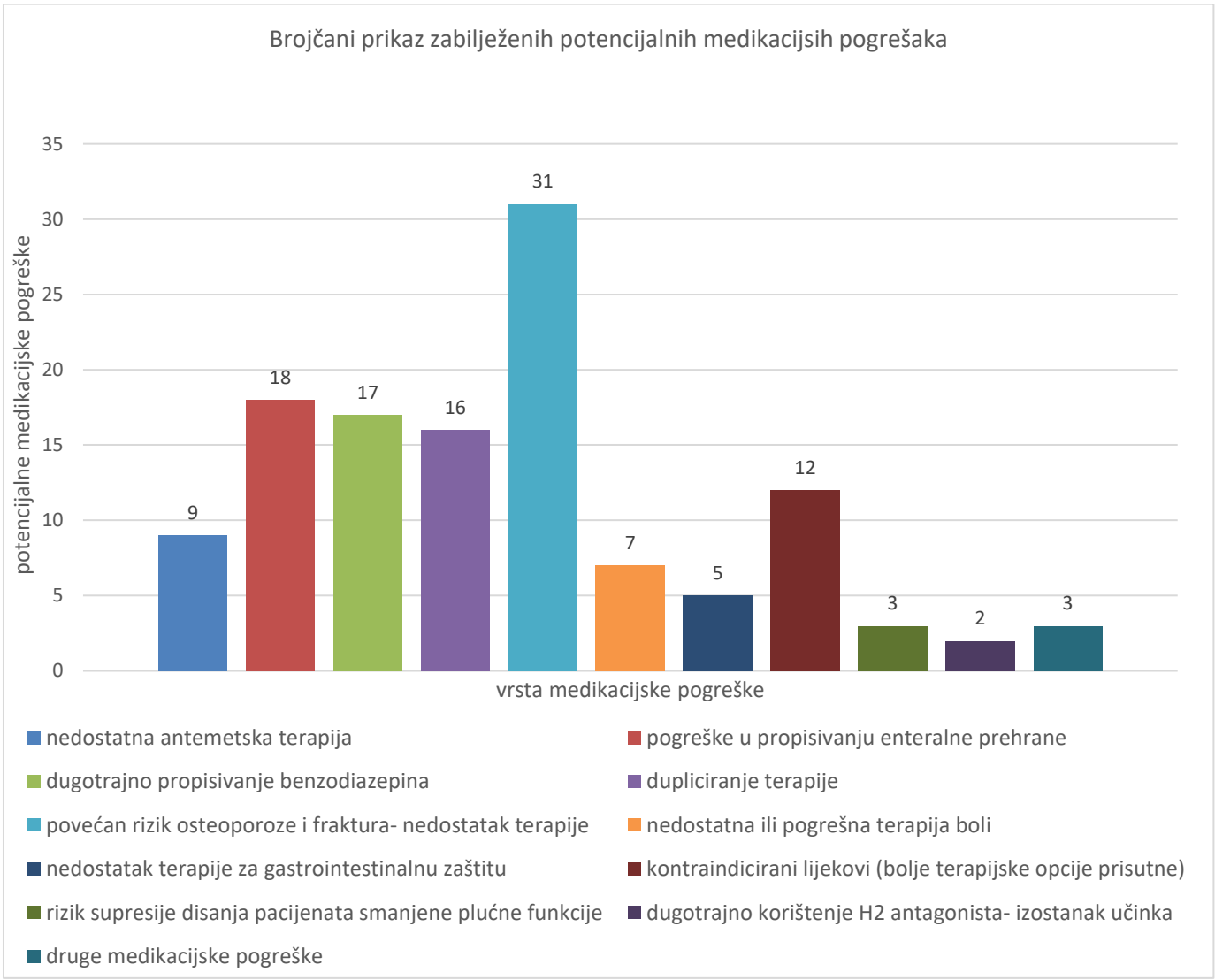
Najviše pacijenata ima komorbiditete iz skupine bolesti cirkulatornog sustava (MKB I00- I99; njih 76), kao što su hipertenzija, atrijska i ventrikulska tahikardija, hipertenzivna bolest srca, aritmije i ishemijska bolest srca. Ovaj podatak odgovara populacijskim statistikama o prevladavanju krvožilnih bolesti. Dijagnoze kao što su zatajenje srca ili aritmije mogu biti povezane i s kardiotoksičnim učincima antraciklinskih kemoterapijskih protokola, pa je kod novo dijagnosticiranih pacijenata važno napraviti distinkciju uzročnika. Slijede dijagnoze iz skupine F (Mentalni i bihevioralni poremećaji), s najviše zabilježenih dijagnoza depresivnih epizoda i anksioznih poremećaja. Ukupno 37.6% ispitanika, odnosno 41 pacijent ima neku od F dijagnoza. Ovakav podatak u skladu je sa svjetskim podatcima o incidenciji mentalnih poremećaja u onkoloških bolesnika (39).

Na trećem mjestu najučestalijih komorbiditeta nalaze se bolesti muskuloskeletnog sustava, sa zabilježenih 38 pacijenata. Najčešće M dijagnoze su osteoporoza i dorzopatije. NSAR i bisfosfonati najčešće su propisani lijekovi za ove dijagnoze. Gastroezofagealna refluksna bolest (K21) i gastritis (K29) najčešći su komorbiditeti iz skupine bolesti probavnog sustava (K). Bolesti probavnog sustava zabilježene su kod 32 pacijenata. Uz IPP i H2-antgoniste za ove dijagnoze najčešće su se propisivali antiemetici i kortikosteroidi kao dio antiemetskih protokola, što objašnjava i činjenicu da se ispravna dijagnoza mučnine i povraćanja (R11) zabilježila svega 5 puta.

Endokrine i metaboličke bolesti, od kojih prevladavaju diabetes mellitus i poremećaji u radu štitnjače, nalaze se na petom mjestu. Slijede ih respiratorne bolesti (skupina J) sa zabilježenih 22 pacijenta. U ovoj skupini najčešća dijagnoza je akutna infekcija gornjih dišnih puteva te pneumonija. Važno je napomenuti da se liječenje neutropenije i preventivna profilaksa često netočno svrstava pod dijagnoze iz skupine J, pa u farmakoterapiji pacijenata

možemo pronaći dijagnozu akutne infekcije gornjih dišnih puteva 4 ili 5 mjeseci za redom. Infekcije urinarnog trakta, odnosno cistitis (N30) najčešća je dijagnoza iz skupine bolesti genitourinarnog sustava (N) koja je zabilježena kod 21 pacijenta.

4.2. POTENCIJALNE MEDIKACIJSKE POGREŠKE U FARMAKOTERAPIJI ONKOLOŠKIH BOLESNIKA



Slika 4: Raspodjela vrsta zabilježenih potencijalnih medikacijskih pogrešaka u terapiji kroničnih onkoloških bolesnika

Identificirane su ukupno **123 potencijalne medikacijske pogreške.** Najučestalija pogreška je izostanak propisivanja terapije kod pacijenata s povećanim rizikom osteoporoze i fraktura. Takvih pogrešaka je **31**, odnosno **25.20%**. Učestala terapija inhibitorima aromataze, selektivnim modulatorima estrogenskih receptora i androgen deprivirajuća terapija, zahtijevaju i potpornu terapiju za zaštitu od fraktura i osteoporoze (48, 49). Primjena bisfosfonata, analoga vitamina D (kolekalciferola, kalcitriola) ili preparata kalcija pokazala se kao optimalna i za premenopauzalne i postmenopauzalne pacijente. Dosadašnje preporuke za terapiju bisfosfonatima predlažu terapiju u trajanju od 3 godine, nakon toga terapija se prema kliničkoj slici može nastaviti ili zamijeniti terapijom analozima vitamina D ili preparatima kalcija. Niz istraživanja pokazuju iznimno dobre rezultate korištenja bisfosfonata u terapiji koštanih metastaza, pa je danas primjena bisfosfonata i denosumaba, standard u liječenju metastaza solidnih tumora, poput neoplazmi dojke, prostate i pluća. Primjena docetaksela, osobito u obliku nanočestica smanjuje napredovanje koštanih metastaza, smanjuje daljnji gubitak koštane mase, te produljuje preživljenje. Savjetuje se primjena bisfosfonata i u ranim stadijima onih malignih bolesti koje metastaziraju na kostima (50–54). Oprez je potreban kod primjene pripravaka kalcija, jer je jedan od prvih znakova koštanih metastaza hiperkalcijemija.

Gotovo **15%** (**18** pogrešaka) potencijalnih medikacijskih pogrešaka odnosilo se na pogreške u **propisivanju enteralne prehrane**. Dvanaest puta propisana je pogrešna enteralna prehrana; pacijentima s dijabetesom nije propisana enteralna prehrana namijenjena dijabetičarima (2 slučaja), enteralna prehrana namijenjena djeci propisana odraslima (4 slučaja), propisana enteralna prehrana nije namijenjena liječenju onkoloških pacijenata (u 6 slučajeva pripisana je enteralna prehrana smanjenog kalorijskog sastava, bez EPA masnih kiselina, s niskim udjelom proteina). U 6 slučajeva radilo se o izostanku propisivanja enteralne prehrane kod pacijenta s rizikom kaheksije (pacijentima je propisan megestrolacetat ali ne i enteralna

prehrana). Tumorska kaheksija vrlo je čest problem pacijenata sa solidnim tumorima, posebno onih s tumorima organa probavnog sustava (želudac, gušterača) ali i pacijenata s uznapredovalom bolesti. Kaheksija se može javiti i u pacijenata s ranim stadijima bolesti. Propisivanje enteralne prehrane trebalo bi biti preventivno, svim pacijentima u aktivnim oblicima liječenja, posebno kemoterapije i trajati minimalno 3 tjedna (26, 27, 35, 55). Važno je preporučiti enteralnu prehranu bogatu proteinima i EPA masnim kiselinama koje dokazano smanjuju napredovanje kaheksije. Pogrešno propisana enteralna prehrana onkološkom pacijentu može štetiti. Važno je osigurati i ispravan nutritivni unos, a ne samo zadovoljavajući kalorijski unos.

Dugotrajno propisivanje benzodiazepina i hipnotika treća je najčešća potencijalna medikacijska pogreška u terapiji onkoloških bolesnika, sa **17** zabilježenih pogrešaka odnosno **13.82%**. Kratkotrajno propisivanje benzodiazepina dopustivo je i u liječenju anksioznosti i kao dio suportivne antiemetske terapije. Dugotrajno propisivanje ne postiže bolje rezultate, a povećava vjerojatnost za razvoj ovisnosti, klinički značajnih potencijalnih interakcija i nuspojava. Aspekt anksioznosti i depresije, kao i poremećaja spavanja trebalo bi liječiti multidisciplinarnim pristupom, psiholoških i psihijatrijskim savjetovanjem, promjenom životnih navika, nefarmakološkim metodama i u konačnici lijekovima. Kako je opisano u poglavlju 1.4. sindrom bespomoćnosti, umora, anksioznosti i u konačnici poremećaji sna sastavni su dio CRF (*engl.cancer related fatigue , umor povezan s karcinomom*) koji osjeća i do 80 % onkoloških bolesnika za vrijeme i nakon aktivnog liječenja (36, 40, 56, 57).

Dupliciranje terapije, kao istovremeno propisivanje 2 lijeka jednakog sastava ili kao propisivanje 2 ili više lijekova iz iste skupine, bez klinički opravdane svrhe, zabilježeno je **16 puta** odnosno javlja se u **13.01%** slučajeva. Najčešće je duplicirana terapija nesteroidnim antireumaticima, inhibitorima aromataze, antibioticima (posebno fluorokinolonima uz terapiju koja dodatno dovodi do produljena QTc intervala), opioidnim analgeticima kortikosteroidima, antidepresivima, antacidima te antihipertenzivima. Dupliciranje terapije dovodi do većeg rizika za pojavu nuspojava, potencijalnih interakcija i smanjenje adherencije na terapiju, bespotrebnim povećanjem broja lijekova koje pacijent uzima.

Dvanaest puta (**9.76%**) puta zabilježeno je propisivanje **kontraindiciranih lijekova** ili lijekova za koje postoje bolje terapijske opcije. Istovremeno propisivanje antidiaroika i laksativa, kontraindiciranih antidepresiva (SSRI i MAO inhibitora), kontraindiciranih antibiotika (norfloksacin i nitrofurantoin), odabir pogrešnog hipolipemika (atorvastatin uz snažne CYP3A4 inhibitore ciproteron i flukonazol, odnosno uz snažni CYP3A4 induktor fenitoin), odabir pogrešnog antihipertenziva (primjena dvaju diuretika i α1 blokatora kao antihipertenzivne terapije, bez primjene drugih antihipertenziva u pacijenta s hiperplazijom prostate). Pogrešno liječeni komorbiditeti utječu na ishode liječenja onkološke bolesti i obratno, stoga se revizija neonkološke terapije treba raditi prilikom svakog kontrolnog pregleda kod liječnika i prilikom izdavanja lijekova u ljekarni. Interakcije kliničkog stupnja značajnosti X, nisu uzimane u obzir kao ova potencijalna medikacijska pogreška, već su opisane u poglavlju Interakcije.

Nedostatna antiemetska terapija je pogreška koja je zabilježena **9** puta (**7.32%**). Trenutno u RH pacijentima je dostupan jedan NK-1 antagonist (aprepitant), nekoliko setrona (ondansetron, palonosetron i granisetron) i jedna kombinacija (netupitant/palonosetron) u oralnom obliku. Prema smjernicama (NA401, NA402 i NA403) HZZO propisuju se pacijentima:

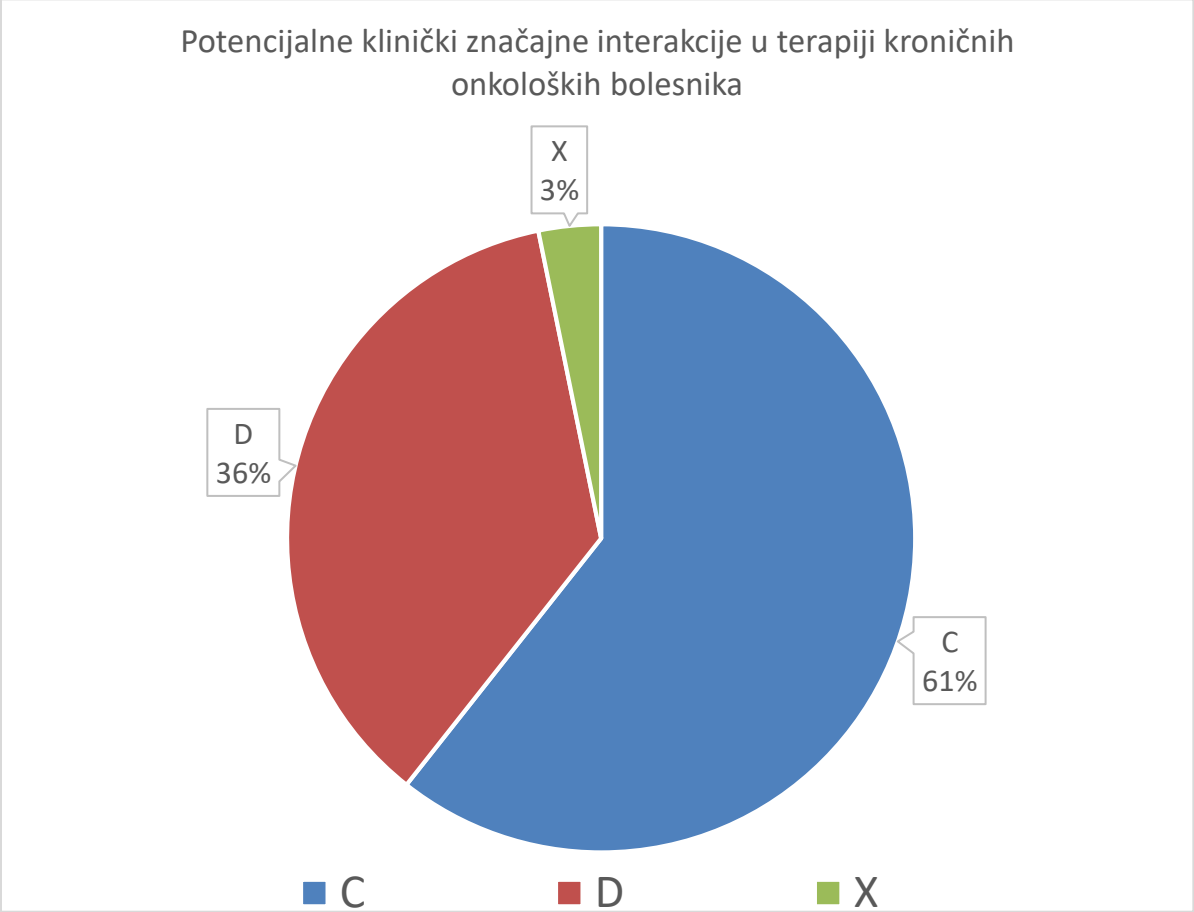
''Samo za suzbijanje povraćanja uzrokovanog emetogenim lijekovima (citostaticima), koji ne reagiraju na metoklopramid '', odnosno ''Za sprječavanje akutne i odgođene mučnine i povraćanja povezanih s visoko emetogenom kemoterapijom tumora na bazi cisplatina'' i dostupne su za korištenje samo u bolnicama (23). Takve smjernice su nedostatne za liječenje većine onkoloških pacijenta kojima se prema istim smjernicama može na teret fonda HZZO samo propisati metoklopramid i tietilperazin. Nedostatna kontrola CINV u bilo kojem obliku utječe na ishode liječenja, kaheksiju, adherenciju i ECOG status pacijenta. Ljekarnik uvidom u terapiju, poznavanjem osnovnih kemoterapijskih protokola može vrlo lako izračunati emetogeni potencijal određene terapije i u dogovoru s liječnikom predložiti neki od složenijih antiemetskih protokola opisanih u poglavlju 1.2.. Uvođenje npr. olanzapina u antiemetski protokol može imati i povoljan ishod na psihološke tegobe, poput depresije, anksioznosti ili nesanice (19).

U **5.69%** slučajeva (**7** potencijalnih medikacijskih pogrešaka) primijećena je **nedostatna ili pogrešna terapija boli**. Pogreške su se odnosile na propisivanje opioidne terapije u obliku transdermalnog naljepka bez prethodnog uvođenja oralne terapije opiodiom, preskakanje koraka u liječenju boli (izostanak propisivanja dugodjelujuće terapije i nesrazmjerno korištenje analgetika za probijajuću bol) ili izbjegavanje propisivanja opioidna (oksikodona, morfina, fentnila) uz učestalo propisivanje tramadola (prekoračeno dnevno doziranje) i NSAR. U 4 slučaja radilo se o propisivanju transdermalnog naljepka fentanila u jačini 50 µg/h bez prethodnog uvođenja oralnog opioida, odnosno bez započinjanja dozom od 12 µg/h. Zbog povećanog rizika hipoventilacije ne preporuča se opioidnu terapiju započinjati transdermalnim naljepkom (58). U 2 slučaja radilo se o kontinuiranom propisivanju kratkodjelujućih opioida s doziranjem većim od maksimalno dopuštenog, bez propisivanja dugodjelujućeg opioidna. Potrebno je procjenjivati status boli prilikom svakog izdavanja

opioidnih analgetika, educirati pacijente o prepoznavanju toksičnosti i neželjenih reakcija na analgetike, te prema potrebi preporučiti uvođenje adjuvntne terapije boli kao što su antidepresivi, antikonvulzivi ili druga terapija (6). U pacijenata kod kojih je potencijalna medikacijska pogreška vezana za bol, javlja se i potencijalna medikacijska pogreška neopravdano dugotrajnog korištenja benzodiazepina.

Pogreška, **nedostatak gastroprotektivne terapije**, zabilježena je **5** puta (**4.07%**). U većine pacijenata radilo se o dugotrajnoj terapiji NSAR i kortikosteroidima. Po **2.44%** nosile su potencijalne medikacijske pogreške povećanog rizika supresije disanja pacijenata smanjene plućne funkcije (pacijenti s karcinomom pluća s ekstenzivnom terapijom opioidnim analgeticima, benzodiazepinima i depresorima SŽS) i nesvrstane potencijalne medikacijske pogreške kao što su propisivanje megestrola pacijentima s dijabetesom ili primjena kalcijevih soli i lijekova na čije otpuštanje utječe. Zabilježene su i dvije (**1.63%**) potencijalne medikacijske pogreške dugotrajnog propisivanja H2 antagonista kao oblika gastrointestinalne zaštite, u oba slučaja lijek je bio propisan u doziranju 2 puta dnevno, dulje od 2 godine.

4.3. POTENCIJALNE INTERAKCIJE LIJEKOVA U FARMAKOTERAPIJI ONKOLOŠKIH BOLESNIKA



Slika 5: Udjeli zabilježenih potencijalnih interakcija lijekova prema stupnju kliničke značajnosti, u terapiji kroničnih onkoloških bolesnika.

S obzirom na stupanj kliničke značajnosti interakcije dijelimo na interakcije**:** A – potencijalnih interakcija nije klinički značajna, odnosno nema zabilježenih podataka o interakciji, B – potencijalnih interakcija postoji ali intervencija u terapiju nije potrebna, ne postoji dovoljno podataka o interakciji, **C** - potencijalnih interakcija je klinički značajna, intervencija u terapiju uvodi se prema potrebi, te je potreban **pojačan nadzor** nad pacijentima, **D** – potencijalnih interakcija **zahtjeva intervenciju** u propisanu terapiju, bilo da se radi o promjeni u količini doze određenog interaktanta ili o potpunom prestanku uzimanja određenog interaktanta te **X - primjena lijekova je kontraindicirana** (59)**.**

Pregledom kronične terapije uočene su ukupno **343 potencijalne interakcije**, različitog stupnja kliničke značajnosti.

Najveći dio potencijalnih interakcija njih **61%** (208 potencijalnih interakcija) nosi oznaku **C** stupnja kliničke značajnosti, **36%** (124 interakcije) oznaku stupnja **D.** Pronađeno je i **11** (**3%**) potencijalnih interakcija koje nose oznaku **X** kliničke značajnosti (slika 5)**.** Iako većina potencijalnih interakcija nosi oznaku C i zahtijevaju samo praćenje bolesnika, mogu biti značajne u kroničnoj terapiji. Poput potencijalnih interakcija benzodiazepina, SSRI i opioidnih analgetika ili potencijalnih interakcija metoklopramida (tablica 6).

*4.3.1.POTENCIJALNE INTERAKCIJE KLINIČKOG STUPNJA ZNAČAJNOSTI **C****

*Tablica 6: Interakcije kliničkog stupnja značajnosti (59), * prema Lexi-Interact®*

interaktant 1	**interaktant 2**	**mehanizam interakcije**	**broj potencijalnih interakcija**
antihipertenziv *ACEinhibitor, AT2 blokator, β blokator*	opioidni analgetik *tramadol, fentnil, morfin, tapentadol*	Opiodini analgetici mogu pojačati hipotenzivni (bradikardijski) učinak antihiperteniva (βblokatora).	8
diuretik *hidroklorotiazid, spironolakton, indapamid, furosemid, eplerenon*	opioidni analgetik *tramadol, fentnil, morfin, kodein*	Opiodini analgetici mogu pojačati toksični učinak diuretika (povećan rizik ortostatske hipotenzije). Opioidni analgetici mogu smanjiti terapijsku učinkovitost diuretika (otpuštanjem antidiuretskog hormona).	8
metoklopramid	opioidni analgetik (*kodein, morfin, tapentadol, fentanil, tramadol*) antihistaminici *(cetirizin, loratadin, feksofenadin)*	Opioidni analgetici mogu smanjiti terapijski učinak prokinetika metoklopramida. Modulatori serotonina (fentanil, tramadol) mogu pojačati toksični učinak metoklopramida, kao što je serotoninski sindrom ili maligni neuroleptički sindrom. (14) Antihistaminici s antikolinergičkim učinkom mogu smanjiti terapijski učinak prokinetika metoklopramida. (4)	18
antihipertenziv *ACEinhibitor, α blokator, β blokator, blokator Ca kanala*	antihipertenziv *diuretik, α blokator, nitroglicerin*	**Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Antihipertenzivi doprinose pojačavanju hipotenzivnog učinka drugih antihipertenziva. Povećan je rizik za ortostatsku hipotenziju. Diuretici mogu pojačati nefrotoksični učinak ACE inhibitora.	16
Analozi vitamina D *kalcitriol, kolekalciferol*	Diuretici Kalcijeve soli	**Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Soli kalcija pojačavaju toksični učinak analoga vitamina D. Vitamin D regulira apsorpciju kalcija i povećava njegovu serumsku koncentraciju. Diuretici pojačavaju hiperkalcijemijski učinak analoga vitamina D.	13
Kalcijeve soli	Blokatori Ca kanala, diuretici, statini	**Farmakokinetička potencijalnih interakcija.** Diuretici smanjuju ekskreciju kalcijevih soli. Dugotrajna istovremena primjena može dovesti do metaboličke alkaloze. (2) **Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Kalcijeve soli mogu smanjiti terapijski učinak blokatora kalcijevih kanala (izostanak antiarmijskog ili antihipertenzivnog učinka). (1) **Farmakokinetička potencijalnih interakcija.** Soli kalcija mogu smanjiti serumsku koncentraciju statina (rosuvastatina). Iako se u literaturi govori o primjeni antacida, visoke koncentracije kalcija imaju jednako djelovanje. *Primjenu lijekova potrebno je razdvojiti barem 2 sata.*	4
antiaritimici *amiodaron, propafenon*	β blokator (*bisoprolol*) diuretik (*furosemid)* loperamid ACE inhibitor (*ramipril)*	**Farmakokinetička i farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Amiodaron povećava serumsku koncentraciju i pojačava bradikardijski učinak β blokatora. (2) **Farmakokinetička potencijalnih interakcija.** Propafenon povećava serumsku koncentraciju β blokatora. (1) **Nepoznat mehanizam.** Amiodaron može pojačati hipotenzivni učinak furosemida. (1) **Farmakokinetička i farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Propafenon kao inhibitor P- glikoproteina ABCB1 povećava serumsku koncentraciju loperamida. Loperamid pojačava učinak propafenona na produljenje QTc intervala. (1)	5

antidiabetici *inzulin deludec, repaglinid*	β blokator (*bisoprolol*) diuretik (*furosemid)* blokator kalcijevih kanala (*felodipin)*	**Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. β blokator može pojačati hipoglikemijski učinak inzulina, i prikriti znakove hipoglikemije. (2) **Farmakodinamička potencijalnih interakcija.** Diuretici pokazuju hiperglikemijski učinak i mogu smanjiti terapijski učinak antidiabetika (repaglinida) (1) **Farmakokinetička potencijalnih interakcija.** Felodipin kao inhibitor CYP2C8 može povećati metabolizam repaglinida i smanjiti njegovu serumsku koncentraciju. (2)	5
makrolidni antibiotici *azitromicin*	*salmeterol* statini (*atovastatin*) bisfosfonati (*ibandronat*) varfarin blokator kalcijevih kanala (*verapamil*)	**Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Salmeterol može pojačati učinak azitromicina na produljenje QTc intervala. (1) **Nepoznat mehanizam, potencijalno utjecaj azitromicina na CYP3A4 i SLCO1B1.** Azitromicin pojačava neželjene reakcije na atorvastatin, miopatiju i rabdomiolizu. (1) **Farmakodinamička potencijalnih interakcija.**Ibandronat može pojačati učinak azitromicina na prduljenje QTc intervala. (1) **Farmakokinetička potencijalnih interakcija (utjecaj azitromicina na CYP3A4)**. Makrolidni antibiotici povećavaju serumsku koncentraciju antagonista vitamina K. (1) **Farmakokinetička inteakcija**. Azitromicin inhibicijom P glikoproteina/ABCB1 povećava serumsku koncentraciju verapamila. (2)	6
kortikosteroidi *deksametazon, metilprednizolon, prednizon*	diuretici *furosemid, hidroklorotiazid*	**Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Kortikosteroidi mogu pojačati hipokalemijski učinak diuretika. Potrebno je pratiti serumsku koncentraciju kalija.	2
benzodiazepin *alprazolam, diazepam, oksazepam*	antihistaminici benzodiazepini folkodin	**Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Antihistaminici kao depresori SŽS mogu pojačati depresorski učinak benzodiazepina na središnji živčani sustav (ataksija, konfuzija, respiratorna depresija, omamljenost). (4) **Farmakodinamička potencijalnih interakcija, sinergistički učinak.** Primjena dvaju benzodiazepina pojačava njihov utjecaj na središnji zivčani sustav, uključujući i nuspojave. (7) **Farmakodinamička potencijalnih interakcija.** Folkodin kao depresor SŽS može pojačati depresorski učinak benzodiazepina na središnji živčani sustav (ataksija, konfuzija, respiratorna depresija, omamljenost). (1)	12
SSRI (*citalopram, escitalopram, fluoksetin, sertralin i paroksetin*)	benzodiazepini (*alprazolam, diazepam, lorazepam, oksazepam*) hipnotici (*zolpidem*) diuretici (*hidroklorotiazid*) opioidni analgetici (*tramadol, fentnil, morfin, folkodin*)	**Farmakodinamička i farmakokinetička potencijalnih interakcija.** Depresori središnjeg živčanog sustava kao benzodiazepini ili hipnotici mogu pojačati toksični učinak SSRI. Povećava se rizik psihomotornih poremećaja (kognitivne i motoričke funkcije). Određeni SSRI, kao što je fluoksetin mogu povećati serumsku koncentraciju benzodiazepina, inhibicijom CYP2C19. (10) **Farmakodinamička potencijalnih interakcija.** SSRI mogu pojačati hiponatrijemijski učinak diuretika. Potrebno je pratiti pacijente za simptome poput mučnine, glavobolje, letargije i konfuzije. Mehanizam interakcije je komplementaran. SSRi stimuliraju lučenje antidiuretskog hormona koji dovodi do povećanog izlučivanja natrija. (1) **Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Opioidni analgetici imaju učinak i na serotonin pa mogu pojačati neželjeni učinak SSRI. Povećan je rizik za razvoj serotoninskog sindroma. Opioidni analgetici mogu pojačati depresorski učinak SSRI na središnji živčani sustav. (4)	15
NSAR (*deksketoprofen, ketoprofen,*	β blokatori (*bisoprolol, atenolol, karvedilol*) bisfosfonati (*ibandronat*) diuretici (*hidroklorotiazid,*	**Farmakodinamička potencijalnih interakcija.** NSAR mogu umanjiti antihipertenzivni učinak β blokatora.(14) **Nepoznat mehanizam interakcije**. NSAR mogu pojačati neželjene/ toksične učinke bisfosfonata. Oba lijeka povećavaju rizik grastrointestinalnih ulceracija i nefrotoksičnosti (renalne disfunkcije). (3) **Farmakodinamička potencijalnih interakcija.** Diuretici mogu pojačati nefrotoksični učinak NSAR. NSAR mogu	43

ibuprofen, diklofenak, naproksen)	*indapamid*) kortikosteroidi (*deksametazon, prednizon*) NSAR (*ibuprofen, naproksen, ketoprofen*) 5-ASA (*mesalamin*) AT2 blokatori (*valsartan, telmisartan, losartan*) ACE inhibitori (*ramipril, lisinopril, trandolapril*)	smanjiti terapijski učinak diuretika. (2) **Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Kortikosteroidi mogu pojačati toksični učinak NSAR. Obratiti pozornost na epigastričnu ili abdominalnu bol i druge znakove iritacije gastrointestinalnog trakta. (8) **Farmakodinamička potencijalnih interakcija. I**stovremena primjena ketoprofena i ibuprofena pojačava antitrombotski učinak NSAR i povećava rizik krvarenja. (2) **Nepoznat mehanizam interakcije**. NSAR mogu povećati nefrotoksičan učinak mesalazina i drugih derivata 5-ASA. (4) **Farmakodinamička potencijalnih interakcija, utjecaj NSAR na smanjenje produkcije vazodilatirajućih prostaglandina.** ACE inhibitori i AT2 blokatori povećavaju toksični učinak NSAR, posebno opadanje bubrežne funkcije. NSAR mogu smanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora i AT2 blokatora. Kombinacija AT2 blokatora i NSAR može dovesti do značajnijeg pada bubrežne funkcije i glomerularne filtracije. (10)	
fluorokinoloni (*ciprofloksacin, norfloksacin, levofloksacin, moksifloksacin*)	azolni antifungici (*flukonazol)* *loperamid* *levotiroksin* ACE inhibitori (*lisinopril, ramipril, trandolapril*) makrolidni antibiotici (*azitromicin*) SSRI (*escitalopram, paroksetin*) kortikosteroidi (*deksametazon*) salbutamol NSAR (*diklofenak, ibuprofen*) metoklopramid	**Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Azolni antifungici mogu pojačati učinak ciprofloksacina/levoflokscina/moksifloksacina na produljenje QTc intervala. (1) **Farmakodinamička potencijalnih interakcija.** Loperamid može pojačati učinak ciprofloksacina/levoflokscina/moksifloksacina na produljenje QTc intervala. (2) **Nepoznat mehanizam interakcije, vjerojatno utjecaj na apsorpciju levotiroksina.** Ciprofloksacin može smanjiti serumsku koncentraciju levotiroksina i drugih analoga hormona štitnjače. Pratiti povećanje TSH i smanjenje učinak hormona štitnjače. Primjenu je potrebno razdovjiti barem 6 sati. *Drugi fluorokinoloni ne bilježe ovu interakciju.* (1) **Nepoznati mehanizam interakcije, vjerojatno utjecaj ACE inhibiotra na hiperkalemiju**. ACE inhibitori mogu pojačati aritmogeni učinak ciprofloksacina (prolongacija QTc intervala, pojava aritmija). *Drugi fluorokinoloni ne bilježe ovu interakciju.* (1) **Farmakodinamička potencijalnih interakcija.** Norfloksacin može pojačati učinak azitromicina na produljenje QTc intervala. *Drugi fluorokinoloni s azitromicinom stupaju u interakciju stupnja D.* (1) *Farmakodinamička potencijalnih interakcija.* Paroksetin može pojačati učinak ciprofloksacina na produljenje QTc intervala. Norfloksacin može pojačati učinak escitaloprama na produljenje QTc intervala. (1) **Mehanizan interakcije nije poznat.** Kortikosteroidi mogu pojačati toksični učinak kinolona. Povećava se rizik tendonitisa i ruputure tetiva. Rizik je veći kod starijih pacijenata. (8) **Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Salbutamol može pojačati učinak fluorokinolona na produljenje QTc intervala. *potencijalnih interakcija s norfloksacinom nosi oznaku B kliničkog stupnja značajnosti.* (1) **Nerazjašnjen mehanizam interakcije.** NSAR mogu pojačati neuroeksictatorski učinak/ epileptogeni potencijal kinolona. NSAR mogu povećati serumsku koncentrciju kinolona. (10) **Farmakodinamička potencijalnih interakcija.** Metoklopramid može pojačati učinak fluorokinolona na produljenje QTc intervala. *potencijalnih interakcija s norfloksacinom nosi oznaku B kliničkog stupnja značajnosti.* (7)	33
azolni antifungici (*flukonazol*)	IPP (*pantoprazol*) kortikosteroidi (*deksametazon*) sulfometoksazol-trimetoprim	**Farmakokinetička potencijalnih interakcija, inhibicija CYP2C19 i CYP3A4**. Flukonazol može povećati serumsku koncentraciju pantoprazola. (3) **Farmakokinetička intekacija, inhibicija CYP3A4.** Flukonazol može povećati serumsku koncentraciju deksametazona. (2) **Farmakokinetička intekacija, inhibicija CYP2C9**. Flukonazol može povećati serumsku koncentraciju sulfometoksazol-trimetoprima. (2)	6

IPP (*pantoprazol*)	metotreksat soli željeza (*željezov fumarat*) kapecitabin	**Farmakokinetička potencijalnih interakcija, utjecaja IPP-a na inhibiciju renalne eliminacije H+ iona potrebnih za izlučivanje metotreksata.** Inhibitori protonske pumpe mogu povećati seumsku koncentraciju metotreksata. Pratiti pacijente po pitanju povećane toksičnosti metotreksata. (2) **Farmakokinetička potencijalnih interakcija**. Inhibitori protonske pumpe mogu smanjiti aposorpciju soli željeza. (1) **Nepoznat mehanizam inteakcije**. Inhibitori protonske pumpe mogu smanjiti terapijsku učinkovitosti kapecitabina. (2)	5
levotiroksin	teofilin varfarin	**Farmakokinetička potencijalnih interakcija, povećanje klinernsa teofilina zbog povećane koncentracije hormona štitanjače.** Levotiroksin može povećati metabolizam teofilina. Velike interindividualne razlike. **Nepoznat mehanizam inteakcije.** Levotiroksin može pojačati antikoagulantni učinak antagonista vitamina K.	2
salbutamol	teofilin bisoprolol	Teofilin i salbutamol imaju simpatomimetičko djelovanje, te istodobna primjena može dovesti do pojačanog toksičnog simpatomimetskog djelovnja. Najčešće je to poželjna **farmakodinamička potencijalnih interakcija**. **Farmakodinamička potencijalnih interakcija.** Bisoprolol (β1 blokator) može smanjiti bronhodilatacijski učinak salbutamola (β2 agonist). Interakcije je važna kod viokih doza selektivnih β1 blokator.	3
statini (*atorvastatin*)	fenofibrat tikagrelor	**Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Fenofibrat može pojačati toksične učinke statina, miopatiju i rabdiomiolizu. **Farmakokinetička potencijalnih interakcija, inhibicija CYP3A4 tikagrelorom**. Tikagrelor može povećati serumsku koncentraciju atorvastatina.	2
mesalamin	azatioprin	**Farmakokinetička potencijalnih interakcija, inhibicije tiopurin metiltransferaz**e. Derivati 5-ASA mogu smanjiti metabolizam tiopurinskih analoga. Pacijente je potrebno pratiti zbog toksičnih učinaka tiogvaninskih derivata.	1
amoksicilin + klavulanska kiselina	alopurinol	**Nepoznat mehanizam interakcije**. Alopurinol može povećati rizik za razvoj alergijskih reakcija ili reakcija preosjetljivosti.	1
			208

Najviše potencijalnih interakcija kliničkog stupnja značajnosti C odnosilo se na interakcije nesteroidinih antireumatika (NSAR) s β blokatorima (bisoprololom), metoklopramida s opioidnim analgeticima (fentanilom, kodeinom, morfinom, tapentadolom i tramadolom) i fluorokinolona (ciprofloksacina, levofloksacina, moksifloksacina i norfloksacina) s NSAR. U terapiji onkoloških bolesnika značajna je potencijalnih interakcija **metoklopramida i opioidnih analgetika**. Osim što se propisuje kao antiemetik, metoklopramid nalazimo i kao dio simptomatske terapije liječenja nuspojava opioidnih analgetika. Opioidni analgetici smanjuju terapijski učinak metoklopramida, i svojim modulatorskim djelovanjem na serotonin mogu pojačati toksični učinak metoklopramida. Oprez je potreban kod starijih pacijenata, kao i kod pacijenata s drugim depresorima središnjeg živčanog sustava u terapiji. Razlog učestalog propisivanja metoklopramida nalazimo i u činjenici da je jedini dostupan antiemetik na HZZO listi lijekova (19,23,60). Učestale su interakcije **NSAR s kortikosteroidima**, **fluorokinolona s metoklopramidom**, **fluorokinolona s kortikosteroidima**, NSAR s AT2 blokatorima i ACE inhibitorima, **SSRI** (citaloprama, escitaloprama, fluoksetina, sertralina i paroksetina) **s benzodiazepinima** (alprazolam, diazepam, lorazepam, oksazepam) **i hipnoticima** (zolpidemom).

Potencijalna interakcija NSAR i kortikosteroida povećava rizik za razvoj nuspojava poput epigastrične ili abdominalne boli. Kortikosteroidi se propisuju kao dio antineoplastičnog liječenja ili kao dio antiemetskih protokola, te je njihova potrošnja među onkološkim pacijentima velika. NSAR ostaju i dalje prvi izbor u liječenju umjerene boli i povišene tjelesne temperature. Uzimajući u obzir da se oba lijeka primjenjuju relativno dugo, preporuča se pacijente redovito pratiti.

Benzodiazepini, hipnotici i antidepresivi učestalo se propisuju onkološkim bolesnicima za ublažavanje anksioznosti, nesanice i depresivnih poremećaja, ne vodeći računa o potencijalnim potencijalnih interakcijama, duljini primjene ili nuspojavama. Dugotrajna primjena SSRI i benzodiazepina povećava rizik nastanka ili progresije psihomotornih poremećaja (opadanje kognitivnih i motoričkih funkcija). Fluoksetin inhibicijom CYP2C19 može povećati serumsku koncentraciju diazepama (42). Za dugotrajno liječenje anksioznosti preporučuju se antidepresivi, a ne anksiolitici. Odabir antidepresiva ovisit će o trenutnoj terapiji pacijenta i određenim poželjnim učincima koje želimo u terapiji ostvariti. Mirtazapin je pogodan za pacijente s anoreksijom i nesanicom, anitkolinergičke antidepresive izbjegavati ćemo u starijih pacijenata, SSRI poput fluoksetina ili paroksetina nećemo uvoditi u terapiju osoba na tamoksifenu, a olanzapin je dobar odabir kod pacijenata s izraženom mučninom i povraćanjem (42).

Fluorokinolonski antibiotici često se propisuju onkološkim bolesnicima s neutropenijom za prevenciju bakterijskih infekcija. Prevencija se predviđa cijelo vrijeme trajanja neutropenije, u posttransplantacijsko vrijeme ili tokom cijelog liječenja protokolima koji nose visoki rizik za neutropeniju. Osim razvoja rezistencije, dugotrajna primjena kinolona povećava rizik nastanka nuspojava i potencijalnih interakcija , produljena QTc intervala i nastanka aritmija posebice kod starijih pacijenata ili pacijenata s elektrolitskim disbalansom (61–65). Opasnost produljenja QTc intervala nosi i potencijalnih interakcija kinolona s makrolidnim antibioticima, potencijalnih interakcija kinolona s SSRI, te potencijalnih interakcija makrolidnih antibiotika s ibandronatom.

Važno je primijetiti međusobne potencijalne **interakcije antihipertenziva** (ACE inhibitora, β i α blokatora i blokatora Ca^{2+} kanala s diureticima, nitroglicerinom i α

blokatorima) koje su često farmakoterapijski poželjne ali mogu imati negativni učinak (dodatni hipotenzivni učinak) na pacijente s terapijom opioidnim analgeticima ili kod disbalansa elektrolita uzrokovane mučninom i povraćanjem. **Analozi vitamina D**, kao što su kolekalciferol ili kalcitriol, stupaju u interakciju s diureticima, koji pojačavaju njihov hiperkalcijemijski učinak. Nespecifični simptomi poput mučnine i povraćanja, glavobolje, abdominalne boli ili konfuzije mogu proći nezapaženo ili se pridodati simptomima osnovne bolesti, a pogoršavaju opće stanje pacijenta i povećavaju mortalitet. Hiperkalcijemija jedan je od osnovnih znakova metastatske bolesti, i može joj doprinijeti. Trenutno najbolja terapijska opcija je denosumab, koji sprječava te ublažava malignu hiperkalcijemiju (64,66).

S obzirom na mehanizam potencijalnih interakcija, većina pronađenih potencijalnih interakcija stupnja C, bila je farmakodinamičkog mehanizma (53%), 30% potencijalnih interakcija je nepoznatog mehanizma, a 17 % ima jasno definiran farmakokinetički mehanizam.

*4.3.2. POTENCIJALNE INTERAKCIJE KLINIČKOG STUPNJA ZNAČAJNOSTI **D****

Tablica 7. prikazuje zabilježene potencijalne interakcije **kliničkog stupnja značajnosti D.** Pronađeno je ukupno 124 takve interakcije, od čega je 70 % potencijalnih interakcija farmakodinamskog mehanizma, 21% farmakokinetičkog mehanizma, a za 9 % potencijalnih interakcija mehanizam nije poznat.

Benzodiazepini ulaze u najviše potencijalnih interakcija i to s opioidnim analgeticima, hipnoticima, buprenorfinom, azolnim antifungicima i tietilperazinom. Farmakodinamički mehanizam imaju interakcije s opioidinim analgeticima, zolpidemom, buprenorfinom i tietilperazinom. Pojačava se depresorski učinak na središnji živčani sustav. Istovremenu primjenu lijekova potrebno je izbjegavati, a ukoliko je potrebna ograničava se doza i vrijeme uzimanja. Povećan je rizik za depresiju disanja i sedaciju. U literaturi se često spominje farmakokinetički mehanizam potencijalnih interakcija, vrlo kompleksan i različitog tijeka za svaku pojedinu kombinaciju benzodiazepina i opioidnog analgetika odnosno hipnotika, uključujući preklapanje u metabolizmu putem CYP sustava (najčešće CYP3A4), transporta putem P- glikoproteina (ABC) i utjecajem na hERG kanale (66–68). U liječenju maligne boli (bilo boli uzrokovane neoplazmom, poput metastaza ili samo popratne boli uzrokovane kirurškim i drugim modalitetima liječenja) sve više se poseže za opioidnim analgeticima, kako bi kontrola boli bila što potpunija. Bol u onkoloških pacijenata izaziva i niz psiholoških poteškoća poput anksioznosti, nesanice ili depresije. Propisivanje opioidnih analgetika samo po sebi donosi rizik nepravilnog doziranja, najčešće predoziranja. U javnom ljekarništvu vrlo često se susrećemo s uvođenjem opioidne terapije naivnim pacijentima koji su do tada bol kupirali NSAR. Kod takvih pacijenta vrlo je važno uspostavit dobru kontrolu osnovne boli dugodjelujućim opioidiom, a probijajuću bol liječiti ili NSAR ili kratkodjelujućim opioidima. Mogućnost *samodoziranja* opioida povećava mogućnost predoziranja, pogotovo kod starijih pacijenata. U gotovo 95%

pacijenata s opioidnim analgetikom u terapiji ćemo pronaći i neki od benzodiazepina Dodatno *supropisivanje* benzodiazepina, dodatno povećava nezavisni rizik predoziranja opioidinim analgeticima (58,68). Gotovo **31% svih** zabilježenih potencijalnih interakcija u ovom istraživanju odnosilo se na interakcije benzodiazepina ili opioidnih analgetika.

Zabilježen je i velik broj potencijalnih interakcija u koje ulaze **opioidni analgetici** i to s antihistaminicima, drugim opioidnim analgeticima, hipnoticima, sulpiridom i verapamilom. potencijalnih interakcija s verapamilom farmakokinetičkog je mehanizma. Verapamil kao CYP3A4 inhibitor povećava serumsku koncentraciju CYP3A4 supstrata kao što je fentanil. Povećava se rizik za nuspojave, kao što je respiratorna depresija. Pacijente je potrebno pratiti prilikom uvođenja verapamila ili fentanila, a po potrebi doze fentanila trebaju se smanjiti. Oprez je potreban kod starijih, kahektičnih i oslabljenih pacijenata, pacijenata s bradiartimijama. Ova potencijalnih interakcija važna je jer je uočeno kod pacijenta s neoplazmom dojke koji je vrlo vjerojatno liječen jednim od kardiotoksičnih antraciklinskih protokola (50,69,70). Kardiotoksičnost nakon kemoterapijskih protokola postaje kroničan problem onkoloških bolesnika i o njemu treba voditi računa prilikom odabira terapije za komorbiditete (2,71).

Farmakodinamički mehanizam potencijalnih interakcija imaju međusobne interakcije opioidnih analgetika koje su i vrlo učestale, i čine gotovo 20% interakcije kliničkog stupnja značajnosti D. Pojačava se depresorski učinak na središnji živčani sustav, povećan je rizik razvoja nuspojava i toksičnosti, kao što je letargija, somnolencija, respiratorna depresija i smrt.

Učestalo su zabilježene i međusobne interakcije NSAR, te interakcije NSAR s dabigatranom i varfarinom, pantoprazolom, furosemidom i metotreksatom. Ove interakcije su od velike važnosti zbog učestalog propisivanja NSAR za liječenje umjerene boli, pa ih i kod

onkoloških pacijenata susrećemo u propisivanju kod dijagnoza poput dorzalgija ili artopatija. Iako mehanizam interakcije furosemida i NSAR nije razjašnjen, NSAR smanjuju terapijski učinak diuretika, a diuretici pojačavaju nefrotoksični učinak nesteroidinih analgetika. Pacijente je potrebno pratiti za izostanak učinka diuretika. Preporuča se primjena NSAR poput ketoprofena ili flurbiprofena, za razliku od diklofenaka, ibuprofena, naproksena ili indometacina. Poseban oprez je potreban kod pacijenata koji u terapiji imaju i ACE inhibitor ili AT_2 blokator (72).

Interkacija metotreksata i NSAR uključuje i farmakodinamički i farmakokinetički mehanizam. Nesteroidini analgetici smanjuju renalnu ekskreciju metotreksata inhibirajući renalne transportne proteine i smanjujući renalnu perfuziju (utjecajem na prostaglandine). Određeni NSAR poput indometacina i tolmetina mogu povećati AUC metotreksata posebice kod pedijatrijskih pacijenata. NSAR imaju aditivni učinak na toksičnost metotreksata, u vidu krvnih diskrazija (neutropenija, aplastična anemija, supresija koštane srži), nefrotoksičnosti, gastrointestinalne i pulmonalne toksičnosti (72–74). Vjerojatnost za interakciju je manja što se primjenjuje manja doza metotreksata (manja od 15 mg tjedno) ili primjenom selektivnih COX-2 inhibitora. Oprez je potreban kod primjene velikih doza metotreksata namijenjenih za antineoplastično liječenje. Potrebno je pratiti status diferencirane krvne slike, jetrene i bubrežne funkcije, te primjenjivati kalcijev folinat za zaštitu od toksičnih učinaka (75).

Kao i u slučaju potencijalnih interakcija kliničkog stupnja značajnosti C, uočene su međusobne interakcije SSRI te interakcije SSRI i NSAR. Zabilježena je **potencijalnih interakcija fluoksetina i sertralina**, pri čemu sertralin pojačava utjecaj fluoksetina na produljenje QTc intervala, a rizika razvoja ozbiljnih srčanih poremećaja se povećava. Pravilno propisivanje antidepresiva smanjuje vjerojatnost za nastanak ozbiljnih potencijalnih interakcija ili

neželjenih događaja, osigurava adherenciju pacijenata jer su rezultati liječenja vidljivi, te smanjuje smrtnost. Meta analize pokazuju da male ili velike depresivne epizode povećavaju mortalitet za 39 %, a da pacijenti koji pokazuju samo neke simptome depresije imaju povećan rizik mortaliteta za 25 %. Pojavnost depresije veća je za više od tri puta u populaciji oboljelih od onkoloških bolesti nego u zdravoj populaciji (među onkološkim pacijentima depresija se javlja između 2.0% i 49,3%), češća u starijih pacijenata nego u adolescenata i s većom pojavnosti u žena nego muškaraca (39). Pravovremeno prepoznavanje anksioznih i depresivnih poremećaja smanjuje CRF i bol, a povećava adherenciju na ukupno onkološko liječenje (76).

Farmakokinetički mehanizam interakcije zabilježen je u potencijalnih interakcijama kalcijeva karbonata s bisfosfonatima, levotiroksinom i levofloksacinom. Soli kalcija smanjuju apsorpciju drugih lijekova djelujući kao antacidi i mijenjajući pH ili dovode do stvaranja netopljivih kelata koji smanjuju serumsku koncentraciju lijekova. Učestalo propisivanje kalcijeva karbonata u visokim dnevnim dozama od 1-2 g u liječenju osteopenije i osteoporoze, dodatno povećava važnost ove interakcije. Primjenu lijekova potrebno je razdvojiti barem 2 sata, odnosno 6 sati u slučaju primjene kinolonskih antibiotika (75).

*Tablica 7: Potencijalne interakcije kliničkog stupnja značajnosti **D** (59), *prema Lexi-Interact®*

interaktant 1	**interaktant 2**	**mehanizam interakcije**	**broj potencijalnih interakcija**
alopurinol	ACE inhibitori (*perindopril*)	**Nepoznat mehanizam interakcije**. ACE inhibitori mogu pojačati reakcije preosjetiljivosti ili alerigijske reakcije na alopurinol. Najveći rizik za pojavu reakcija preosjetljivosti je unutar prvih 5 tjedana od početka korištenja alopurinola.	1
benzodiazepini (*alprazolam, diazepam, oksazepam*)	opioidni analgetici (*fentanil, kodein, morfin, tapentadol, tramdol*) hipnotici (*zolpidem*) buprenorfin azolni antigungici (*flukonazol*) antiepileptici (*karbamazepin*) tietilperazin	**Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Benzodiazepni pojačavaju depresorski učinak opioida na središnji živčani sustav. Ako je istodobna primjena neizbježna, treba ju ograničiti vremenski i lječenje provoditi najnižim dozama lijekova.Povećan je rizik za depresiju disanja i sedaciju. (25) **Farmakodinamička potencijalnih interakcija.** Benzodiazepni pojačavaju depresorski učinak zolpidema na središnji živčani sustav. Primjenu lijekova ograničiti dozom i vremenom korištenja, pratiti znakove psihomotornih poteškoća i ekscesivne depresije SŽS. (8) **Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Benzodiazepni pojačavaju depresorski učinak buprenorfina na središnji živčani sustav. (1) **Farmakokinetička potencijalnih interakcija,** inhibicije CYP2C19 flukonazolom. Flukonazol povećava serumsku koncentraciju benzodiazepina (*diazepama*) smanjujući njegov metabolizam putem CYP2C19. (1) **Farmakokinetička potencijalnih interakcija**, indukcije CYP3A4 karbamazepinom. Karbamazepin smanjuje serumsku koncentrciju benzodiazepina (*diazepama*) povećavajući njegov metabolizam putem CYP3A4. (1) **Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Benzodiazepni pojačavaju depresorski učinak tietilperazina na središnji živčani sustav. (1)	37
karbamazepin	β blokator (*bisoprolol*) buprenorfin	**Farmakokinetička potencijalnih interakcija**, indukcije CYP3A4 karbamazepinom. Karbamazepin smanjuje serumsku koncentrciju β blokatora (*bisoprolola*) povećavajući njegov metabolizam putem CYP3A4. (1) **Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Benzodiazepni pojačavaju depresorski učinak buprenorfina na središnji živčani sustav. (1)	2
fluorokinoloni (*ciprofloksacin, levoflokscin*)	soli željeza (*željezo fumarat*) fluorokinoloni (*ciprofloksacin, levofloksacin*)	**Farmakokinetička potencijalnih interakcija**. Soli željeza smanjuju serumsku koncentraciju kinolona. Primjenu lijekova potrebno je razdvojiti barem 4 do 6 h. (2) **Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Primjena ciprofloksacina koji produljuje QTc interval pojačava učinak levofloksacina na produljenje QTc intervala. (1)	3
SSRI (*fluoksetin, sertralin*)	SSRI (*fluoksetin, sertralin*) NSAR (*diklofenak, ketoprofen*) metoklopramid	**Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Sertralin pojačava utjecaj fluoksetina na produljenje QTc intervala. Povećava se rizik razvoja ozbiljnih srčanih poremećaja. (1) **Farmakodinamička i farmakokinetička potencijalnih interakcija.** SSRI pojačavaju antitrombotski učinak NSAR. NSAR smanjuju terapijski učinak SSRI, smanjujući njihovu serumsku koncentraciju. Primijeniti drugi analgetik i/ ili gastroprotekciju za vrijeme korištenja NSAR. SSRI smanjuju koncentraciju serotonina u trombocitima, što dovodi do smanjenja broja trombocita i povećanog antiagregacijskog učinka. (6) Metoklopramid pojačava toksični učinak SSRI.Povećava se rizik ekstrapirmidalnih nuspojava, serotoninskog sindroma i malignog neuroleptičkog sindroma. (1)	8
mirtazapin	opioidni analgetici (*fentanil, morfin, tapentadol, tramdol*)	**Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Mirtazapin, kao depresor središnjeg živčanog sustava, pojačava depresorski učinak opioida na SŽS. Primjenu lijekova ograničiti dozom i vremenom korištenja, pratiti znakove psihomotornih poteškoća i ekscesivne depresije SŽS	4

gliklazid	vildagliptin	**Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. DPP-4 inhibitori pojačavaju hipoglikemijski učinak sulfonilurea. Potrebno je smanjiti dozu sulfonilureje i pratiti pacijente za hipoglikemiju.	1
Kalcijev karbonat	bisfosfonati (*ibandronat*) levotiroksin fluorokinoloni (*levofloksacin*) mesalamin	**Farmakokinetička potencijalnih interakcija,** formiranje netopljivog kelata. Kalcijeve soli smanjuju serumsku koncentraciju bisfofsonata. Soli kalcija ne smiju se primjenivati 1 sat od primjene ibandronata. (1) **Farmakokinetička potencijalnih interakcija**, vezanje levotiroksina na soli kalcija. Soli kalcija smanjuju terapijski učinak levotiroksina. Primjena lijekova mora se razdvojiti barem 4 sata, a pacijente pratiti za izostanak učinka levotiroksina. (2) **Farmakokinetička potencijalnih interakcija**. Soli kalcija smanjuju apsorpciju kinolona. Kinolone je potrebno primijeniti 2 sata prije ili 6 sati nakon primjene kalcija. Pratiti pacijente za izostanak učinka kinolona. (1) **Farmakoknetička potencijalnih interakcija**. Antacidi smanjuju terapijski učinak mesalamina. Povećanje pH može dovesti do preranog otpuštanja mesamalima iz oblika s prilagođenim osolobađanjem. Istovremenu primjenu je potrebno izbjegavati. (1)	5
levotiroksin	sol željeza (*željezo fumarat*)	**Farmakokinetička potencijalnih interakcija**, stvaranje kompleksa slabe topljivosti i apsorpcije. Soli željeza smanjuju serumsku koncentraciju levotiroksina. Primjenu lijekova je potrebno odovojiti barem 4 sata.	2
mesalamin	IPP (*pantoprazol*)	**Farmakokinetička potencijalnih interakcija**. Inhibitori protonske pumpe smanjuju terapijski učinak mesalamina. Povišenje pH vrijednosti uzrokuje prerano otpuštanje mesalaima iz oblika s odgođenim oslobađanjem.	1
metotreksat	sulfotmeoksazol-trimetoprim	**Nepoznat mehanizam interakcije**. Sulfonamidni antibiotici pojačavaju toksični učinak metotreksata. Ukoliko je istodobna primjena neizbježna pacijente treba pratiti za supresiju koštane srži i smanjenje folata. Toksičnost se javlja i pri niskim dozama metotreksata (manjim od 7.5 mg tjedno). Trimetoprim-sulfometoksazol povećavaju serumsku koncentraciju slobodnog metotreksata i smanjuju njegovu ekskreciju.	2
varfarin	megestrol	**Mehanizam interakcije je nepoznat**. Progestini smanjuju terapijski učinak antikoagulansa. Razmotriti omjer koristi i rizika.	2
zolpidem	buprenorfin fluorokinoloni (*ciprofloksacin)* antihistaminici (*desloratadin*) sulpirid	**Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Zolpidem može pojačati depresorski učinak buprenorfina na središnjiživčani sustav. Primjenu ogrničiti vremenski i s najnižom učinkovitom dozom. (1) **Farmakokinetička interkakcija, inhibicija CYP3A4 i CYP1A2**. Ciprofloksacin povećava serumsku koncentraciju zolpidema. Ako je istovremena primjena potrebna, pacijente pratiti za znakove toksičnosti zolpidema, somnolencija, vrtoglavica, letargija. (1) **Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Antihistaminici mogu pojačati derpresorski učinak zolpidema na središnjiživčani sustav. Primjenu ograničiti vremenski i s najnižom učinkovitom dozom. (2) **Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Sulpirid može pojačati depresorski učinak zolpidema na središnji živčani sustav. Primjenu ograničiti vremenski i s najnižom učinkovitom dozom. (1)	5
opioidni analgetici (*fentnil, kodein, tapentadol, morfin, tramadol*)	antihistaminici (*loratadin, desloratadin, cetritizin*) opioidini analgetici (*kodein, morfin, tramadol, tapentadol*) zolpidem sulpirid verapamil	**Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Antihistaminici mogu pojačati depresorski učinak opioida na središnji zivčani sustav. Primjenu je potrebno ograničiti vremenski i dozom, a pacijente pratit za pojavu sedacije i respiratorne depresije.(6) **Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Opioidini analgetici mogu pojačati depresorski učinak drugih opioidinih analgetika na središnjiživčani sustav. Primjenu ograničiti vremenski i s najnižom učinkovitom dozom. Povećan je rizik za razvoj toksičnosti, supresije disanja i smrti. (24) **Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Opioidini analgetici (kodein, tramadol) mogu pojačati depresorski učinak zolpidema na središnjiživčani sustav. Primjenu ograničiti vremenski i s najnižom učinkovitom dozom. (6) **Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Sulpirid može pojačati depresorski učinak opioidinih analgetika (tramdol) na središnji živčani sustav. Primjenu ograničiti vremenski i dozom, pacijenta pratiti za pojavu toksičnosti. (1) **Farmakokinetička potencijalnih interakcija**, inhibicija CYP3A4. Verapamil kao CYP3A4 inhibitor, povećava serumsku koncentraciju fentanila. Povećan je rizik za nuspojave i fatalnu depresiju disanja. Dozu fentanila potreno je smanjiti. (1)	38

NSAR (*diklofenak, ibuprofen, ketoprofen*)	NSAR (*diklofenak, ketoprofen*) dabigatran pantoprazol varfarin furosemid metotreksat	**Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. NSAR pojačavaju toksični učinak drugih NSAR. Povećan je rizik za gastrointestinalne nuspojave i krvarenje. (3) **Nepoznat mehanizam interakcije**. NSAR pojačavaju toksični učinak dabigatrana. Povećava ser rizik krvarenja. Za svakog pacijenta je potrebno procijeniti rizik za nastanak nuspojava prije uvođenja NSAR, po procijeni rizika primijeniti najnižu učinkovitu dozu. (1) **Mehanizam nejasan**, diuretici dio svog učinka iskazuju i povećanjem koncentracije prostaglandina, koje NSAR blokiraju. NSAR smanjuju terapijski učinak diuretika Henleove petlje. Diuretici mogu pojačati nefrotoksični učinak NSAR. (5) **Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. NSAR pojačavaju antikoagulantni učinak antagonista vitamina K. Koagulacijski parametri se mijenjaju i može se javiti krvarenje, iako se INR ne mora promijeniti. (1) **Farmakokinetička i farmakodinamička potencijalnih interakcija;** NSAR utječu na renalnu ekskreciju metotreksata inhibirajući transportne proteine. NSAR imaju aditivni učinak na toksičnost metotreksata. NSAR mogu povećati serumsku koncentraciju metotreksata. Oprez je posebno potreban kod pacijenata koji koriste veće doze metotreksata. Kod istovremene primjene pacijente je potrebno pratiti za hematološku toksičnost, nefrotoksičnost i hepatotoksičnost. Vjerojatnost za interakciju je manje kod primjene selektivnih COX-2 inhibitora. (3)	13
			124

*4.3.3.POTENCIJALNE INTERAKCIJE KLINIČKOG STUPNJA ZNAČAJNOSTI **X**** *

Zabilježeno je 11 potencijalnih interakcija kliničkog stupnja značajnosti **X**, prikazanih u **tablici 8.**

*Tablica 8: Potencijalne interakcije kliničkog stupnja značajnosti **X** (59),* prema Lexi-Interact*

interaktant 1	interaktant 2	mehanizam interakcije	broj pronađenih potencijalnih interakcija
doksazosin	tamsulozin	**Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. α1 blokator pojačava antihipertenzivni učinak drugog α1 blokatora (rizik za hipotenziju i sinkopu)	1
moklobemid	folkodin	**Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Folkodin pojačava serotonergični učinak MAO inhibitora. Povećan je rizik za razvoj serotoninskog sindroma. Folkodin se može koristiti 14 dan nakon prestanka korištenja MAO inhibitora.	1
moklobemid	trazodon	**Farmakodinamička potencijalnih interakcija**, MAOH inhibitor inhibira metabolizam serotonina kojeg stvaraju SSRI. MAO inhibitori mogu pojačati toksični učinak SSRI. Istovremena primjena je kontraindicirana, lijekove primijeniti u razmaku od 2 tjedna.	1
amiodaron	levofloksacin	**Farmakodinamička potencijalnih interakcija.** Levofloksacin pojačava učinak amiodarona na produljenje QTc intervala. Amiodaron nosi visoki rizik produljenja QTc intervala; povećava se rizik za razvoj *torsades de pointes*, ventrikularnih tahikardija i iznenadne srčane smrti.	1
ipratropij	levocetirizin	**Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Ipratropij pojačava antikolinergički učinak levocetirizina. Povećan je rizik antikolinergičkih nuspojava: urinarne retencije, tahikardije, konstipacije…	1
cefuroksim	pantoprazol	**Farmakokinetička potencijalnih interakcija.** Inhibitori protonske pumpe smanjuju apsorpciju cefuroksima.	2
cefuroksim	ranitidin	**Farmakokinetička potencijalnih interakcija**. H2 antagonisti smanjuju apsorpciju cefuroksima. Ukoliko je istovremena primjena potrebna, uzimanje lijekova potrebno je razdvojiti barem 2 sata.	1
karvedilol	salmeterol	**Farmakodinamička potencijalnih interakcija**. Karvedilol (neselektivni β blokator) umanjuje bronhodilatacijski učinak salmeterola (β2 agonist).	1
tamoksifen	paroksetin	**Farmakokinetička potencijalnih interakcija**. Paroksetin, kao snažni CYP2D6 inhibitor, smanjuje serumsku koncentraciju aktivnog metabolita tamoksifena, endoksifena. Smanjuje se učinkovitost tamoksifena	1
nitrofurantoin	norfloksacin	**Nerazjašnjen mehanizam interakcije**. Nitrofurantoin smanjuje terapijsku učinkovitost norfloksacina.	1
			11

Više od pola potencijalnih interakcija je farmakodinamičkog mehanizma (54.5%), 36,4% potencijalnih interakcija imaju jasan farmakokinetički mehanizam, dok je kod samo jedne interakcije mehanizam nejasan.

Najčešće zabilježene potencijalne interakcije stupnja značajnosti X su između cefuroksima i pantoprazola odnosno ranitidina. Obje interakcije su klinički značajne kada se lijekovi primjenjuju oralnim putem. Inhibitori protonske pumpe, odnosno H2 antagonisti smanjuju apsorpciju cefuroksima. Ranitidin se može primijeniti s razmakom od barem dva sata uz cefuroksim, dok se za pantoprazol preporuča izbjegavati istovremenu upotrebu. Prilikom izdavanja lijekova vrlo je važno prepoznati i spriječiti ovu interakciju. Antibiotska terapija cefuroksimom u prosjeku traje 5 do 10 dana. Kratkotrajno prekidanje uzimanja inhibitora protonske pumpe neće utjecati na ishod terapije, posebice kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji IPP-om, a osigurat će dostatnu antibiotsku koncentraciju i izlječenje infekcije. Kod posebno osjetljivih pacijenata, ili pacijenata kod kojih se liječenje antiulkusnim lijekovima tek započinje, odabir ranitidina i njegovo pravilno uzimanje uz cefuroksim osigurat će i antibiotsku i antiulkusnu terapiju (75).

Zabilježene su dvije potencijalne interakcije moklobemida, jedna s trazodonom i jedna s folkodinom. Folkodin pojačava serotoninergički učinak inhibitora monomin oksidaze. Povećan je rizik za nastanak serotoninskog sindroma. Primjenu lijekova potrebno je razdvojiti barem 14 dana. Uzimajući u obzir da je terapija MAO inhbitorom kronična, propisivanje folkodina je kontraindicirano, butmirat bi bio povoljniji odabir antitusika, jer ne stupa u interakciju s moklobemidom. Drug terapijska opcija bila bi primjena kodeina u najnižoj učinkovitoj dozi. Moklobemid pojačava toksični učinak SSR inhibitora odnosno antagonista. Povećan je rizik nastanka serotoninskog sindroma, hipertenzije i hipertenzivne krize te promjena u ponašanju.

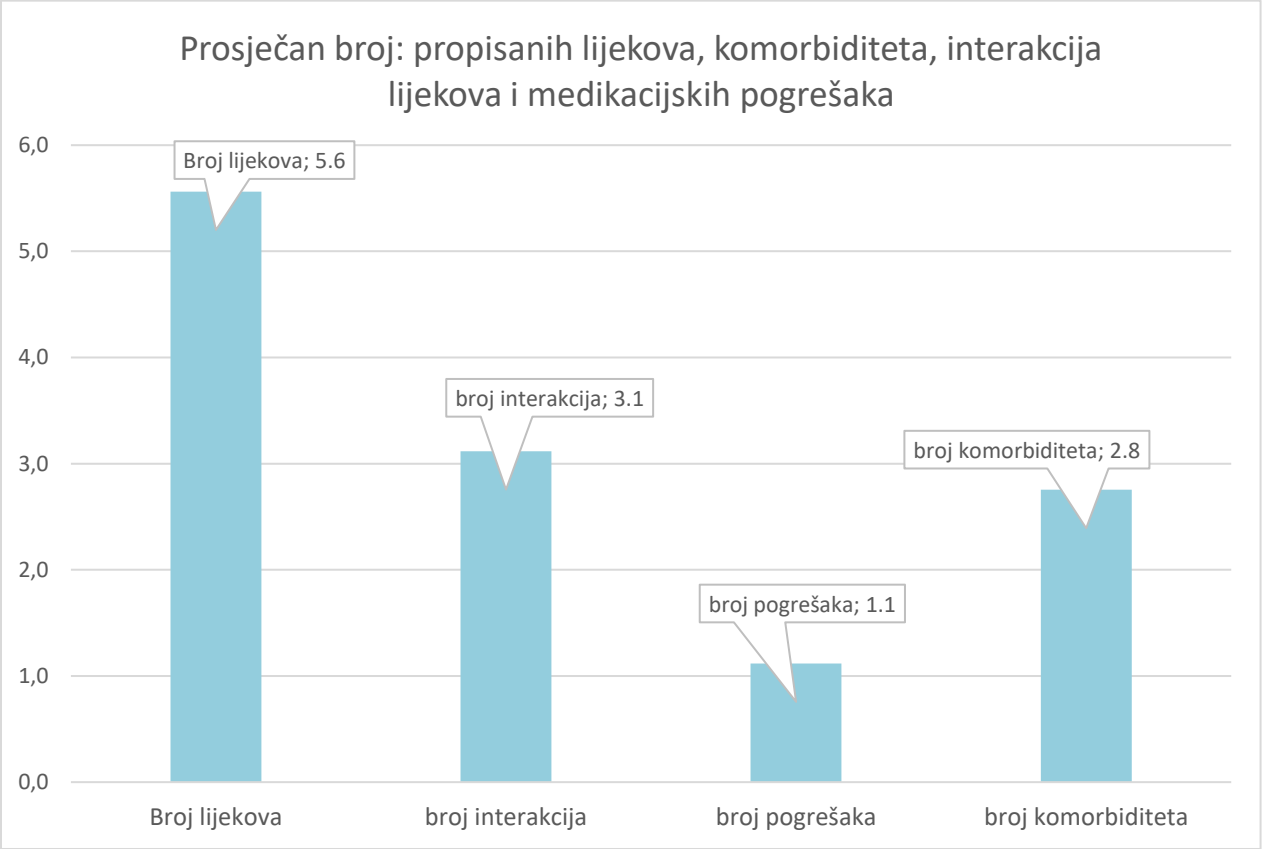
Primjenu lijekova potrebno je razdvojiti barem 14 dana. Mehanizam interakcije je inhibicija metabolizma serotonina MAO inhibitorom, što rezultira ugrožavajuće visokim koncentracijama serotonina (75). Osim što je terapijski je neopravdano istovremeno propisati i MAO inhibitor i SSR inhibitor, još veća je pogreška opetovano izdati oba lijeka pacijentu bez intervencije ljekarnika, što je bio slučaj ovog pacijenta.

Paroksetin, kao jaki CYP2D6 inhibitor smanjuje serumsku koncentraciju aktivnog metabolita tamoksifena. Dokazano je da smanjena aktivnost CYP2D6 (bez obzira radi li se o genetskim varijantama gena ili potencijalnih interakcijama lijekova) smanjuje preživljenje bez progresije bolesti, povezano je s većom incidencijom rekurentne bolesti i manje nuspojava lijeka. Razlog tome je smanjenje koncentracije antiestrogenskih metabolita 4-hidroksi-tamoksifena i endoksifena. Koncentracija endoksifena smanjuje s za 58% do 72% kod istovremene primjene tamoksifena i inhibitora CYP2D6 (76–78). Uzimajući u obzir da od dijagnoze maligne bolesti do početka liječenja oralnom adjuvantnom terapijom u prosjeku protekne šest do dvanaest mjeseci (iako se već po postavljanju dijagnoze može zaključiti potreba za hormonskom terapijom), a za dijagnozu anksioznog ili depresivnog poremećaja je potrebno svega nekoliko tjedana i u većine pacijenata javlja se nedugo nakon dijagnoze onkološke bolesti, terapijski je neopravdano pacijentu propisati paroksetin znajući da će započeti terapiju tamoksifenom. Pravilan odabir bio bi neki od drugih SSRI koji ne stupa u interakciju sa selektivnim modulatorom estrogenskih receptora, kao što je sertralin ili trazodon (50,79). Veliki je ljekarnički propust ne primijetiti ovu interakciju.

Nitrofurantoin smanjuje terapijski učinak norfloksacina. In vitro testovi pokazuju antagonizam nitrofurantoina prema kinolonskim antibioticima i smanjenje djelovanja na Gram-negativne bakterije (80,81). Dijagnoza za koju su propisani ovi antimikrobni lijekovi je

nekompliciran cistitis. Ovisno o simptomima i komorbiditetima kinolonski antibiotik može imati veću učinkovitost, ali stupa u više potencijalnih interakcija, nitrofurantoin stupa u manje potencijalnih interakcija ali profil nuspojava može biti nepovoljniji za pacijenta. Ukoliko se ne može čekati na rezultate urinokulture i liječenje se započne s jednim antibiotikom, dolaskom rezultat liječenje se ili nastavlja istim antibiotikom ili se u terapiju uvodi osjetljiviji antibiotik, a dotadašnja terapija se isključuje. Neopravdano je za nekompliciranu infekciju dati oba lijeka jer osim što se smanjuje djelotvornost povećava se i rizik za nastanak nuspojava, pogotovo pseudomembranoznog enterokolitisa uzrokovanog *C. difficile* (62).

4.4. PREGLED OSTALIH REZULTATA



Slika 6: Prosječan broj propisanih lijekova, prosječan broj komorbiditeta, prosječan broj potencijalnih interakcija lijekova i prosječan broj potencijalnih medikacijskih pogrešaka

U ukupnim podatcima o farmakoterapiji zabilježeno je 612 lijekova, 343 potencijalno klinički značajne interakcije, 123 potencijalne medikacijske pogreške i 303 komorbiditeta.

U prosjeku pacijent je imao 5.6 lijekova u terapiji; zabilježen je pacijent s ukupno 20 različitih lijekova u terapiji, što je predstavljalo i najviše lijekova u farmakoterapiji. Svega dva pacijenta imala su samo jedan lijek u farmakoterapiji.

S obzirom na broj zabilježenih komorbiditeta u prosjeku je pacijent uz dijagnozu onkološke bolesti imao i 2.8 drugih komorbiditeta. Pacijent s najviše komorbiditeta imao je 9 različitih

dijagnoza, ali je zabilježeno i 7 pacijenata samo s dijagnozom onkološke bolesti. S aspekta potencijalnih interakcija prosječno je pronađeno 3.2 interakcije po pacijentu. Brojčano je predvodio pacijent s ukupno 30 zabilježenih potencijalnih interakcija, te dva pacijent sa po 21 interakcijom. 31% pacijenta nije imalo zabilježenu niti jednu interakciju. Prosječno je zabilježena 1.1 potencijalna medikacijska pogreška po pacijentu; najveći zabilježeni broj potencijalnih medikacijskih pogrešaka po pacijentu je 4. Oko 28% pacijenta nije imalo niti jednu medikacijsku pogrešku. Kod svega 12 pacijenata nije zabilježena niti potencijalnih interakcija lijekova niti potencijalna medikacijska pogreška (slika 6).

5. RASPRAVA

Prikupljeni su farmakoterapijski podatci 109 onkoloških pacijenata. S obzirom na činjenicu da se radi o retrospektivnom istraživanju i relativno oskudnoj količini podataka s kojom se raspolagalo (uvid u MKB dijagnoze bolesti i farmakoterapiju izdanih lijekova u posljednjih 3 godine unutar jedne ljekarničke jedinice, bez podataka o realizaciji farmakoterapije u drugim ljekarničkim jedinicama, bez laboratorijskih podataka, bez podatka o obliku i trajanju aktivnog antineoplastičnog liječenja) **rezultati istraživanja potiču nas na razmišljanje** o potencijalnim interakcijama i potencijalnim medikacijskim pogreškama koje možemo primijetiti kod takvih bolesnika.

Rezultati ukazuju ne samo na potrebu za boljom edukacijom liječnika propisivača, već i na edukaciju ljekarnika o posebnostima onkoloških bolesti, potencijalnih interakcija i potencijalnih medikacijskih pogrešaka. Kada bi na razini primarne zdravstvene zaštite **postojala mogućnost prijedloga ljekarničke intervencije** u farmakoterapiju koja bi bila dostupna liječnicima na uvid, pogrešaka bi bilo značajno manje. Osim povremeno uspješnih telefonskih poziva, javni ljekarnici nemaju mogućnost izravno davati prijedloge i intervenirati u terapiju kroničnih bolesnika. Razgovor i edukacija bolesnika ne rezultira ispravljenom farmakoterapijom ili rješavanjem medikacijske pogrešne. Potrebna je aktivna uključenost javnog ljekarnika u krojenju i nadziranju kronične terapije. U posljednje vrijeme i u svijetu sve se više govori o važnosti kliničkog farmaceuta u javnom ljekarništvu u aspektu kontrole onkološke terapije, poboljšanja adherencije i ishoda liječenja, sprječavanja nuspojava i potencijalnih medikacijskih pogrešaka (82–85).

Nova studija objavljena u ožujku 2018. godine u Journal of Oncology Pharmacy Practice o pilot programu uključivanja ljekarni u *management* CINV u izvanbolničkim uvjetima pokazala

je da su ljekarnici napravili niz klinički značajnih intervencija i sudjelovali u edukaciji aktivno liječenih onkoloških bolesnika. Primarni cilj bio je odrediti broj i tip intervencija ljekarnika. Ljekarnici su telefonskim ili osobnim razgovorom davali preporuke pacijentima, te dogovarali sljedeći razgovor ili susret za procjenu stanja. Napravljeno je ukupno 188 kliničkih intervencija, 37% intervencija se odnosilo na uvođenje novog lijeka, 34% na edukaciju pacijenta, 10% na izbacivanje lijeka iz farmakoterapije, 8% na izmjene u dozi, doziranju ili vremenu trajanja terapije i 11% na druge intervencije (86).

Zanimljivo je pogledati studiju Nightingale i suradnika pod nazivom ''Implementing a pharmacist-led, individualized medication assessment and planning (iMAP) intervention to reduce medication related problems among older adults with cancer'', koja se bavila implementacijom ljekarničkih intervencija u terapiju onkoloških bolesnika starije životne dobi. Cilj studije bio je mjerenje utjecaja intervencija na broj i prevalenciju potencijalnih medikacijskih pogrešaka. Ljekarnici su proveli opsežno usklađivanje i krojenje terapije na početku studije, te nakon 30 odnosno 60 dana. Prihvaćeno je 46% ljekarničkih preporuka za intervencije, a broj potencijalnih medikacijskih pogrešaka smanjen je za 20.5%. Studijom je dokazano da ljekarnici mogu samostalno predvoditi upravljanje terapijom onkoloških bolesnika (87).

Japanska retrospektivna studija Kimure i suradnika iz 2017. o korisnosti izvanbolničkih farmaceuta u brizi i nadzoru oralne adjuvantne terapije bolesnika s karcinomom želuca, nedvojbeno je pokazala povećanje adherencije i ustrajnosti u terapiji te smanjenje nuspojava. Iako je u studiji sudjelovao maleni broj ispitanika (40 ispitanika u istraživanoj skupini i 94 ispitanika u kontrolnoj skupini) rezultati su izvrsni. Intervencije (izmjene u dozi ili vremenu doziranja, izmjene ili uvođenje suportivne terapije, antiemeza, interakcije) su u visokom

postotku prihvaćene od strane liječnika (92.5%), a ustrajnost u terapiji bila je 82.5% za razliku od kontrolne grupe gdje je bila svega 39.4%. Učeno je i statistički značajno smanjenje ozbiljnih neželjenih učinaka liječenja kao što su neutropenija, anoreksija i infekcije (88).

Sustavna recenzija radova objavljenih od 1990 do 2016 na temu utjecaja ljekarničkih intervencija na ishode liječenja odraslih onkoloških bolesnika u izvanbolničkim uvjetima autora Colombo i Aguiar pokazala je poboljšanje u adherenciji, zadovoljstvu pacijenata, kontroli mučnine i povraćanja i ukupnim ishodima liječenja i preživljenja (89).

Rezultati ovog istraživanja pokazuju koliko u RH zdravstvenom sustavu ima potrebe za ljekarničkim intervencijama i implementiranja znanja i sposobnosti kliničkog farmaceuta u izboru i praćenju terapije onkoloških bolesnika.

6. ZAKLJUČAK

Liječenje malignih bolesti kompleksno je područje koje zahtjeva uključivanje multidisciplinarnog tima, uključujući i javnog ljekarnika kao najdostupnijeg zdravstvenog djelatnika.

U pregledu podataka o farmakoterapiji 109 onkoloških bolesnika zabilježene su 343 potencijalne klinički značajne interakcije, od kojih 61% kliničkog stupnja značajnosti C, 36% D i 3% X. Zabilježene su 123 potencijalne medikacijske pogreške razvrstane u 11 kategorija. U prosijeku pacijent je imao 2.8 komorbiditeta uz dijagnozu onkološke bolesti, koristio je u prosjeku 5.6 lijekova, te je u prosijeku za svakog pacijenta zabilježeno 3.1 potencijalnih potencijalnih interakcija i 1.1 potencijalna medikacijska pogreška.

Iako javnim ljekarnicima u RH nisu dostupni vitalni podatci o aktivnoj terapiji onkoloških bolesnika, već samo maleni uvid u kroničnu terapiju na razini primarne zdravstvene zaštite, uočene su brojne potencijalne interakcije lijekova i potencijalne medikacijske pogreške. Propusti u uočavanju potencijalnih interakcija lijekova i potencijalnih medikacijskih pogrešaka, mogu pogoršati stanje pacijenta, utjecati na adherenciju, te smanjiti povjerenje pacijenta u zdravstvene djelatnike. Aktivno uključivanje javnog ljekarnika u skrb o onkološkom pacijentu dobro je prihvaćena i od strane pacijenata i od strane drugih zdravstvenih djelatnika (90–92).

Ljekarnička skrb o onkološkom pacijentu ne uključuje samo uočavanje i ispravljanje klinički značajnih potencijalnih interakcija lijekova i potencijalnih medikacijskih pogrešaka, već i prepoznavanje potrebe za suportivnom terapijom specifičnih stanja onkoloških bolesnika, kao što su kaheksija i anoreksija, umor povezan s karcinomom, stanja psihološke nemoći ili neuspješno liječena bol (93).

Rezultati ovog istraživanja upućuju na potrebu za sustavnom edukacijom ljekarnika o posebnostima onkološkog liječenja, važnosti uključivanja javnog ljekarnika u aktivnu skrb o onkološkom bolesniku te ispravljanje potencijalnih medikacijskih pogrešaka i sprječavanje nastanka potencijalnih interakcija lijekova. Neizmjerno je važno naglasiti potrebu za stvaranjem direktnih kanala komunikacije javnog ljekarnika s liječnicima svih specijalnosti uključenih u liječenje onkološkog pacijenta.

7. LITERATURA

1. WHO (World Health Organization). Cancer Primary Prevention Policies.. Dostupno na: http://www.who.int/cancer/country-profiles/hrv_en.pdf?ua=1
2. NCCN (National Comprahensive Cancer Network). Survivorship-NCCN Guidelines Version 3.2017.
3. National Comprehensive Cancer Network. Adult cancer pain. 2010.;8(9):1046–86.
4. IASP- International Association for the Study of pain. Total Cancer Pain. 2016.;
5. Passik SD, Kirsh KL, Whitcomb L, Portenoy RK, Katz NP, Kleinman L, i ostali. A new tool to assess and document pain outcomes in chronic pain patients receiving opioid therapy. Clin Ther. 2004.;26(4):552–61.
6. NCCN (National Comprahensive Cancer Network). Pain- NCCN Guidelines. 2017.;
7. Vayne-Bossert P, Haywood A, Good P, Khan S, Rickett K, Hardy JR. Corticosteroids for adult patients with advanced cancer who have nausea and vomiting (not related to chemotherapy, radiotherapy, or surgery). Cochrane Database Syst Rev. 2017.;7:CD012002.
8. Smith LA, Azariah F, Lavender VT, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2015.;(11):CD009464.
9. EMA (European Medicines Agency). Summary of product characteristics- antiemetics.. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000563/WC500024259.pdf
10. NCCN (National Comprahensive Cancer Network). Antiemesis- NCCN Clinical Practice Guidelines Version 2.2018. 2017.;
11. Chan VT, Yeo W. Antiemetic therapy options for chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients. Breast cancer (Dove Med Press. 2011.;3:151–60.
12. Jordan K, Gralla R, Jahn F, Molassiotis A. International antiemetic guidelines on chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV): Content and implementation in daily routine practice. Eur J Pharmacol. 2014.;722:197–202.
13. Li WS, van der Velden JM, Ganesh V, Vuong S, Raman S, Popovic M, i ostali. Prophylaxis of radiation-induced nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Palliat Med. 2017.;6(2):104–17.
14. Multinational Association of Supportive Care in cancer. MASCC Antiemesis Tool (MAT).
15. Vale C, Oliveira F, Assunção J, Fontes-Ribeiro C, Pereira F. Co-Administration of Ondansetron Decreases the Analgesic Efficacy of Tramadol in Humans. Pharmacology. 2011.;88(3–4):182–7.
16. De Witte JL, Schoenmaekers B, Sessler DI, Deloof T. The analgesic efficacy of tramadol is impaired by concurrent administration of ondansetron. Anesth Analg. 2001.;92(5):1319–21.
17. Chasen M, Urban L, Schnadig I, Rapoport B, Powers D, Arora S, i ostali. Rolapitant improves quality of life of patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy. Support Care Cancer. 2017.;25(1):85–92.
18. Lanzarotti C, Rossi G. Effect of netupitant, a highly selective NK_1 receptor antagonist, on the pharmacokinetics of midazolam, erythromycin, and dexamethasone. Support Care Cancer. 2013.;21(10):2783–91.
19. Navari RM, Nagy CK, Gray SE. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. Support Care Cancer. 2013.;21(6):1655–63.
20. James A, Nair MM, Abraham DS, Kovoor JS, Jose WM, Reghu R. Effect of Lorazepam in Reducing

Psychological Distress and Anticipatory Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Chemotherapy. J Pharmacol Pharmacother. 8(3):112–5.

21. Multinational Association of Supportive Care in cancer. Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV).

22. Aapro M, Gralla RJ, Herrstedt J, Molassiotis A, Roila F. Multinational Association of Supportive Care in Cancer- antiemesis.. Dostupno na: http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_v.1.2.1.pdf

23. Narodne Novine. Odluka o utvrđivanju Osnovne liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. 14/2018. 2018. Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2018_02_14_306.html

24. Konmun J, Danwilai K, Ngamphaiboon N, Sripanidkulchai B, Sookprasert A, Subongkot S. A phase II randomized double-blind placebo-controlled study of 6-gingerol as an anti-emetic in solid tumor patients receiving moderately to highly emetogenic chemotherapy. Med Oncol. 2017.;34(4):69.

25. NCCN (National Comprahensive Cancer Network). Cancer-Related Fatigue NCCN Guidelines Version 2017. 2017.;

26. Aoyagi T, Terracina KP, Raza A, Matsubara H, Takabe K. Cancer cachexia, mechanism and treatment. World J Gastrointest Oncol. 2015.;7(4):17–29.

27. Mondello P, Mian M, Aloisi C, Famà F, Mondello S, Pitini V. Cancer Cachexia Syndrome: Pathogenesis, Diagnosis, and New Therapeutic Options. Nutr Cancer. 2015.;67(1):12–26.

28. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS, Cancer Cachexia Study Group. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. Am J Clin Nutr. 2006.;83(6):1345–50.

29. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, i ostali. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. 2016.;

30. Okoshi MP, Capalbo RV, Romeiro FG, Okoshi K. Cardiac Cachexia: Perspectives for Prevention and Treatment. Arq Bras Cardiol. 2017.;108(1):74–80.

31. Azhar G, Wei JY. New Approaches to Treating Cardiac Cachexia in the Older Patient. Curr Cardiovasc Risk Rep. 2013.;7(6):480–4.

32. Gullett NP, Mazurak VC, Hebbar G, Ziegler TR. Nutritional interventions for cancer-induced cachexia. Curr Probl Cancer. 2011.;35(2):58–90.

33. Akbulut G. New perspective for nutritional support of cancer patients: Enteral/parenteral nutrition. Exp Ther Med. 2011.;2(4):675–84.

34. Nagaya N, Kojima M, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of cardiopulmonary-associated cachexia. Intern Med. 2006.;45(3):127–34.

35. Dewey A, Baughan C, Dean TP, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. Cochrane Database Syst Rev. 2007.;(1):CD004597.

36. NCCN (National Comprahensive Cancer Network). Distress Management- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2018.;

37. Partridge AH, Wang PS, Winer EP, Avorn J. Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. J Clin Oncol. 2003.;21(4):602–6.

38. Enns A, Waller A, Groff SL, Bultz BD, Fung T, Carlson LE. Risk Factors for Continuous Distress Over a 12-Month Period in Newly Diagnosed Cancer Outpatients. J Psychosoc Oncol. 2013.;31(5):489–506.

39. Smith HR. Depression in cancer patients: Pathogenesis, implications and treatment (Review). Oncol Lett. 2015.;9(4):1509–14.

40. Clevenger L, Schrepf A, Degeest K, Bender D, Goodheart M, Ahmed A, i ostali. Sleep disturbance, distress, and quality of life in ovarian cancer patients during the first year after diagnosis. Cancer. 2013.;119(17):3234–41.

41. Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S, Barbui C, Hotopf M. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018.;4:CD011006.

42. Traeger L, Greer JA, Fernandez-Robles C, Temel JS, Pirl WF. Evidence-based treatment of anxiety in patients with cancer. J Clin Oncol. 2012.;30(11):1197–205.

43. Williams S, Dale J. The effectiveness of treatment for depression/depressive symptoms in adults with cancer: a systematic review. Br J Cancer. 2006.;94(3):372–90.

44. WHO (World Health Organization). ICD-10 Version:2016.. Dostupno na: http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/C00-C97

45. HRVATSKI ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO Registar za rak Republike Hrvatske INCIDENCIJA RAKA U HRVATSKOJ.

46. Gurney J, Sarfati D, Stanley J. The impact of patient comorbidity on cancer stage at diagnosis. Br J Cancer. 13. studeni 2015.;113(9):1375–80.

47. Hong C-C, Ambrosone CB, Goodwin PJ. Comorbidities and Their Management: Potential Impact on Breast Cancer Outcomes. U: Advances in experimental medicine and biology. 2015. str. 155–75.

48. Perez EA, Weilbaecher K, Durling FC, WEILBAECHER K. Aromatase inhibitors and bone loss. Oncology (Williston Park). 2006.;20(9):1029-39; discussion 1039-40, 1042, 1048.

49. Gaillard S, Stearns V. Aromatase inhibitor-associated bone and musculoskeletal effects: new evidence defining etiology and strategies for management. Breast Cancer Res. 2011.;13(2):205.

50. Gradishar WJ, Robert CH, Anderson BO, Fred V-C, Aft R, Balassanian R, i ostali. NCCN Guidelines Version 1.2018 Breast Cancer.

51. Singh T, Kaur V, Kumar M, Kaur P, Murthy RSR, Rawal RK. The critical role of bisphosphonates to target bone cancer metastasis: an overview. J Drug Target. 2015.;23(1):1–15.

52. Holen I, Coleman RE. Bisphosphonates as treatment of bone metastases. Curr Pharm Des. 2010.;16(11):1262–71.

53. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. Lancet (London, England) 2015.;386(10001):1353–61.

54. Tuck SP, Hanusch B, Walker J, Datta HK. Prostate cancer and osteoporosis. Curr Osteoporos Rep. 2013.;11(1):11–20.

55. NCCN (National Comprahensive Cancer Network). Palliative Care- NCCN Guidelines Version 1.2018. 2018.;

56. Berger AM, Matthews EE, Kenkel AM. Management of Sleep-Wake Disturbances Comorbid With Cancer. Oncology (Williston Park). 2017.;31(8):610–7.

57. Lutgendorf SK, Lamkin DM, DeGeest K, Anderson B, Dao M, McGinn S, i ostali. Depressed and anxious mood and T-cell cytokine expressing populations in ovarian cancer patients. Brain Behav Immun. 2008.;22(6):890–900.

58. IASP- International Association for the Study of pain. Pain: Clinical Update. Pain. 2015.;23(6):1–7.

59. Wolters Kluwer. Lexi Comp- Lexi-Interact. Dostupno na: https://online.lexi.com/lco/action/home

60. Sharma N, Hansen CH, O'Connor M, Thekkumpurath P, Walker J, Kleiboer A, i ostali. Sleep problems in cancer patients: prevalence and association with distress and pain. Psychooncology. 2012.;21(9):1003–9.

61. Feng X-Q, Zhu L-L, Zhou Q. Opioid analgesics-related pharmacokinetic drug interactions: from the perspectives of evidence based on randomized controlled trials and clinical risk management. J Pain Res. 2017.;10:1225–39.

62. Rangaraj G, Granwehr BP, Jiang Y, Hachem R, Raad I. Perils of quinolone exposure in cancer patients. Cancer. 2010.;116(4):967–73.

63. Lohr Lisa. Fluoroquinolone prophylaxis in chemotherapy-induced neutropenia. HemOnc Today. 2008.

64. NCCN (National Comprahensive Cancer Network). Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections-NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2018.;

65. Bosch X. Prophylaxis hope for chemotherapy-induced neutropenia. Lancet Oncol. 2005.;6(11):831.

66. Azza Adel Hassan*1,4 JP, Ayman Allam1, Hisham Morsi3, and David Hui5. Hypercalcemia in Cancer: Association with Malignancy Type and Effect on Mortality. J Anesth Pain Med. 2016.;1(1):1–7.

67. Diel IJ, Body J-J, Stopeck AT, Vadhan-Raj S, Spencer A, Steger G, i ostali. The role of denosumab in the prevention of hypercalcaemia of malignancy in cancer patients with metastatic bone disease. Eur J Cancer. 2015.;51(11):1467–75.

68. Hwang C, Kang E, Kornegay C, Staffa J, Jones, Mcaninch, i ostali. Opioid Analgesic Safety Labeling Change notification Letter. MMWR Am J Prev Med JAMA. 2010.;63014309(57):881–5657.

69. Jann M, Kennedy WK, Lopez G. Benzodiazepines. J Pharm Pract. 2014.;27(1):5–16.

70. Van Der Meer P, Gietema JA, Suter TM, Van Veldhuisen DJ. Cardiotoxicity of breast cancer treatment: No easy solution for an important long-term problem. Eur Heart J. 2016.;37(21):1681–3.

71. Gavila J, Seguí MÁ, Calvo L, López T, Alonso JJ, Farto M, i ostali. Evaluation and management of chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer: a Delphi study. Clin Transl Oncol. 2017.;19(1):91–104.

72. Camin RMG, Cols M, Chevarria JL, Osuna RG, Carreras M, Lisbona JM, i ostali. Fracaso renal agudo secundario a combinación de inhibidores del sistema renina-angiotensina, diuréticos y AINES. “La Triple Whammy”1. Nefrología 2015.;35(2):197–206.

73. Sharp Jennifer BK. Low-dose methotrexate and NSAIDs | Learning article | Pharmaceutical Journal. The Pharmaceutical Journal,. 2010. Dostupno na: https://www.pharmaceutical-journal.com/learning/learning-article/low-dose-methotrexate-and-nsaids/11046548.article

74. Nozaki Y, Kusuhara H, Endou H, Sugiyama Y. Quantitative Evaluation of the Drug-Drug Interactions between Methotrexate and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Renal Uptake Process Based on the Contribution of Organic Anion Transporters and Reduced Folate Carrier. J Pharmacol Exp Ther. 2004.;309(1):226–34.

75. HALMED (Hvatska Agencija za Lijekove i Medicinske proizvode). Sažetak opisa svojstava lijeka - tamoksifen, metotreksat, cefutoksim, moklobemid. 2010.;

76. Weber D, O’Brien K. Cancer and Cancer-Related Fatigue and the Interrelationships With Depression, Stress, and Inflammation. J Evid Based Complementary Altern Med. 2017.;22(3):502–12.

77. Xu Y, Sun Y, Yao L, Shi L, Wu Y, Ouyang T, i ostali. Association between CYP2D6 *10 genotype and survival of breast cancer patients receiving tamoxifen treatment. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2008.;19(8):1423–9.

78. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, Rae JM, Safgren SL, Ames MM, i ostali. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. Breast Cancer Res Treat. 2007.;101(1):113–21.

79. Chan CWH, Law BMH, So WKW, Chow KM, Waye MMY. Novel Strategies on Personalized Medicine for Breast Cancer Treatment: An Update. Int J Mol Sci. 2017.;18(11).

80. Proizvode) H (Hrvatska A za L i M. Sažetak opisa svojstava lijeka nitrofurantoin.. Dostupno na: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-12-02-252.pdf

81. HALMED (Hrvatska Agencija za Lijekove i Medicinske proizvode). Sažetak opisa svojstava lijeka norflokscin. 2015. Dostupno na: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-14-02-469.pdf

82. Paolella G, Boyd A, Wirth S, Cuellar S, Venepalli N, Crawford S. Adherence to Oral Anticancer Medications: Evolving Interprofessional Roles and Pharmacist Workforce Considerations. Pharmacy. 2018.;6(1):23.

83. Yokoyama S, Yajima S, Sakai C, Yamashita S, Noguchi Y, Ino Y, i ostali. Community pharmacist–led telephone follow-up enabled close management of everolimus-induced adverse events in an outpatient with metastatic breast cancer. Can Pharm J / Rev des Pharm du Canada. 2017.;150(6):362–5.

84. Patel H, Gurumurthy P. Implementation of clinical pharmacy services in an academic oncology practice in India. J Oncol Pharm Pract. 2017.;107815521773968.

85. Conliffe B, Figg L, Moffett P, Lauterwasser L, Parsons LB. Impact of a formal pharmacist-run oral antineoplastic monitoring program: A pilot study in an adult genitourinary oncology clinic. J Oncol Pharm Pract. 2018.;107815521775388.

86. Jackson K, Letton C, Maldonado A, Bodiford A, Sion A, Hartwell R, i ostali. A pilot study to assess the pharmacy impact of implementing a chemotherapy-induced nausea or vomiting collaborative disease therapy management in the outpatient oncology clinics. J Oncol Pharm Pract. 2018.;107815521876562.

87. Nightingale G, Hajjar E, Pizzi LT, Wang M, Pigott E, Doherty S, i ostali. Implementing a pharmacist-led, individualized medication assessment and planning (iMAP) intervention to reduce medication related problems among older adults with cancer. J Geriatr Oncol. 2017.;8(4):296–302.

88. Kimura M, Go M, Iwai M, Usami E, Teramachi H, Yoshimura T. Usefulness of a pharmacist outpatient service for S-1 adjuvant chemotherapy in patients with gastric cancer. Mol Clin Oncol. 2017.;7(3):486–92.

89. Colombo LRP, Aguiar PM, Lima TM, Storpirtis S. The effects of pharmacist interventions on adult outpatients with cancer: A systematic review. J Clin Pharm Ther. 2017.;42(4):414–24.

90. Defoe KD, Jupp J, Leslie T. Integration of clinical pharmacists into an ambulatory, pediatric hematology/oncology/transplant clinic. J Oncol Pharm Pract. 2018.;107815521775253.

91. Edwards Z, Blenkinsopp A, Ziegler L, Bennett MI. How do patients with cancer pain view community pharmacy services? An interview study. Health Soc Care Community. 2018.;

92. Takano Y, Hanya M, Tatematsu M, Nakamura C, Abe K, Fujisaki K, i ostali. Qualitative Research to Investigate the Needs of Pharmacists and Drug Therapy of Cancer Patients. YAKUGAKU ZASSHI. 2015.;135(12):1387–95.

93. Tanaka K, Hori A, Tachi T, Osawa T, Nagaya K, Makino T, i ostali. Impact of pharmacist counseling on reducing instances of adverse events that can affect the quality of life of chemotherapy outpatients with breast Cancer. J Pharm Heal Care Sci. 2018.;4(1):9.