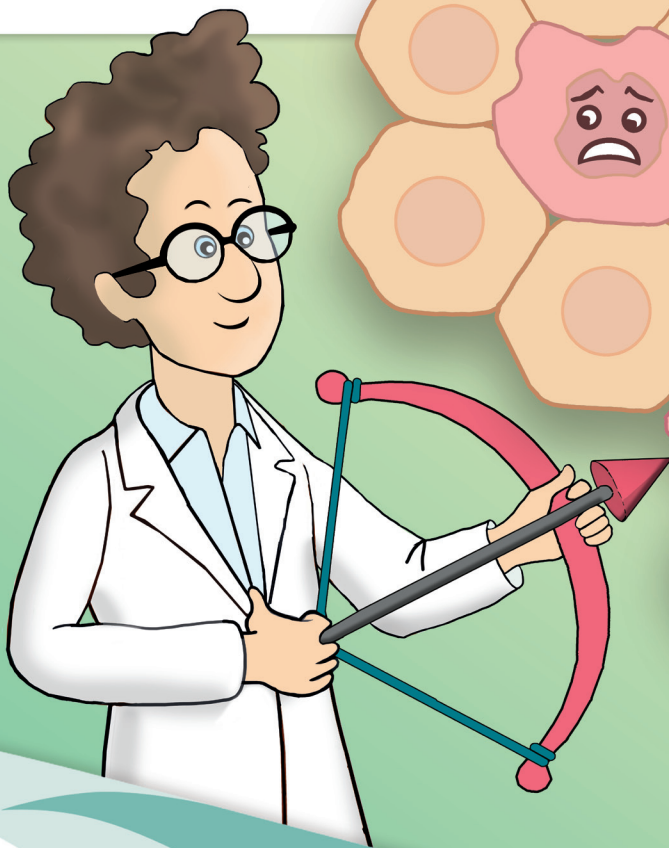


20.

dan slovenskih lekarn
26. september 2024



O PRAVILNI IN VARNI UPORABI ZDRAVIL TARČNA ZDRAVILA



SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO
SEKCIJA FARMACEVTOV JAVNIH LEKARN

Glavna urednica:

Patricija Dolinar, mag. farm.

Avtorji prispevkov:

Patricija Dolinar, mag. farm.

Andraž Počič, mag. farm.

Katarina Pusser, mag. farm.

Lea Kuzmič, mag. farm.

Recenzija:

izr. prof. dr. Tomaž Bratkovič, mag. farm.

Ana Banović Koščak, mag. farm., spec.

Izdajatelj:

Slovensko farmacevtsko društvo,
Sekcija farmacevtov javnih lekarn
Dunajska cesta 184 A,
1000 Ljubljana, Slovenija,
T: 01 569 26 03, F: 01 569 26 02,
E: info@sfd.si,
S: www.sfd.si

Lektoriranje:

Tea Kačar

Oblikovanje:

Irena Koren

Tisk:

Collegium Graphicum

Naklada:

20.000

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

615.2-021.321(082)

TARČNA zdravila : o pravilni in varni uporabi zdravil / [avtorji prispevkov Patricija Dolinar ... [et al.] ; glavna urednica Patricija Dolinar]. - Ljubljana : Slovensko farmacevtsko društvo, Sekcija farmacevtov javnih lekarn, 2024

ISBN 978-961-94230-7-3
COBISS.SI-ID 200257795

Izdajo so omogočili:



LEKARNIŠKA
ZBORNICA
SLOVENIJE



20.

dan slovenskih lekarn

26. september 2024

O PRAVILNI IN VARNI UPORABI ZDRAVIL TARČNA ZDRAVILA

Avtoriji: Patricija Dolinar, mag. farm.
Lea Kuzmič, mag. farm.
Andraž Počič, mag. farm.
Katarina Pusser, mag. farm.

Vsebina:	Kaj so tarčna zdravila in kako delujejo	6
	Vrste tarčnih zdravil	8
	Kako poteka zdravljenje s tarčnimi zdravili	11
	Bolezni, ki jih lahko zdravimo s tarčnimi zdravili	14
	Tarčna zdravila pri otrocih in mladostnikih	19
	Najpogostejši neželeni učinki tarčnih zdravil	21
	Tarčna zdravila in součinkovanje z drugimi zdravili	26
	Kaj morate vedeti, če prejemate tarčno zdravilo	30



SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO
SEKCIJA FARMACEVTOV JAVNIH LEKARN



BESEDA UREDNIČE

V sekciji farmacevtov javnih lekarn smo se odločili, da bo praznovanje letošnjega jubilejnega 20. dneva slovenskih lekarn »tarčno« usmerjeno. V pretekli polovici leta je tako za vas nastajala ta publikacija, s katero vam želimo čim bolj preprosto približati razmeroma zapleten svet sodobnih tarčnih zdravil. Mnogi jih poimenujejo kar biološka, kar pa ni pravilen izraz, saj le deloma predstavi njihov način izdelave, ne pojasni pa mehanizma delovanja. Ta temelji na odnosu med strukturo tarče (tj. tarčnega proteina), specifične molekule, ki se nanjo veže (tj. liganda), in spremembo patofiziološkega delovanja kompleksa po vezavi liganda na tarčo.

Začetki tarčnega zdravljenja sovpadajo z razvojem molekularne biologije, genskega inženirstva, biomedicinskih raziskav in načrtovanja učinkovin kot osrednje dejavnosti sodobne farmacevtske kemije. Za načrtovanje selektivnih nizkomolekularnih ali kompleksnih bioloških ligandov se uporablja vrsta zapletenih tehnologij in metod, vključno z računalniško podprtimi metodami načrtovanja, ki bistveno olajšajo in pospešijo razvoj tarčnega liganda.

Daleč največ tarčnih ligandov, katerih začetek razvoja sega v osemdeseta leta prejšnjega stoletja, so razvili za zdravljenje različnih vrst rakavih obolenj in kroničnih vnetnih bolezni. Obe skupini obolenj sta še vedno med najpogostejšimi boleznimi, za katere pospešeno razvijajo tarčne ligande z veliko selektivnostjo in specifičnostjo delovanja. V zadnjih letih pa se nabor tarčnih pristopov zdravljenja pospešeno širi še na številna druga bolezenska področja. Predvsem zdravilne učinkovine, ki jih uvrščamo med monoklonska protitelesa, lahko med drugimi uporabljamo za lajšanje simptomov pri multipli sklerozi, kot imunosupresivne učinkovine za preprečevanje zavrnitve presadkov, za zdravljenje miastenije gravis, sistemskega lupusa eritematozusa, za lajšanje astme, zdravljenje bakterijskih in virusnih okužb, spodbujanje ali zaviranje koagulacije, zmanjševanje napredovanja osteoporoze, blaženje migrenskih glavobolov in za zdravljenje številnih redkih bolezni.

Če sem vas s strokovnimi besedami v uvodniku morda prestrašila, naj vas pomirim, da smo poskušali besedišče v publikaciji kar se

da poenostaviti, bolj zapletene pojme pa smo razložili ali umestili v slovarček, ki ga najdete na naslednji strani. Za tiste, ki imate več naravoslovnega znanja in vas poenostavljanje razburja, pa bo Slovensko farmacevtsko društvo v prihodnjih mesecih izdalo obsežno strokovno delo slovenskih farmacevtskih znanstvenikov, ki s kompleksnostjo ne bo skoparilo.

Skupaj z avtorji prispevkov upamo, da bo publikacija odgovorila na vaša vprašanja o tarčnih zdravilih, in vam želimo prijetno branje.

Patricija Dolinar, mag. farm., Gorenjske lekarnе,
in

Andraž Počič, mag. farm., Koroška lekarna,
Katarina Pusser, mag. farm., Lekarna Sveti Jurij,
Lea Kuzmič, mag. farm., Lekarna Špringer



TERMINOLOŠKI SLOVAR

antigen

spojina, ki jo prepoznajo in vežejo specifični receptorji (B- ali T-celični) na limfocitih, ali protitelesa

dalton

enota za atomsko in molekulsko maso, ki meri eno dvanajstino mase ogljikovega izotopa ^{12}C

imunogen

spojina, ki samostojno izzove specifičen imunski odziv; pozor: vsak imunogen je tudi antigen, ni pa nujno vsak antigen tudi imunogen

in silico

biološki proces, reakcija ali eksperiment, ki v nasprotju s procesi *in vivo* in *in vitro* poteka z računalniškimi orodji

in vitro

biološki proces, reakcija ali eksperiment, ki ne poteka v živem organizmu, ampak v nadzorovanem eksperimentalnem okolju

in vivo

biološki proces, reakcija ali eksperiment, ki poteka v živem organizmu ali celicah, npr. živali ali rastlin

klinična raziskava

raziskava na zdravih ali bolnih ljudeh

ligand

navadno majhna, topna ali redkeje na celični površini izražena molekula, ki se specifično veže na svoj receptor in sproži določen celični odziv

monoklonsko protitelo

protitelo, ki se specifično veže z antigenom, ki je spodbudil njegov nastanek, in izvira iz enega klona plazmatk; to protitelo prepozna eno samo, točno določeno antigensko determinanto (tj. epitop) antigena

protitelo

spojina, ki se specifično veže z antigenom, ki je spodbudil njegov nastanek

rekombinanten

nanašajoč se na DNK in proteine, pridobljene z genskim inženirstvom

sistemsko delovanje

učinek zdravila, ki je posledica absorpcije učinkovine z mesta aplikacije, porazdelitve in delovanja po celotnem organizmu

učinkovina

snov, ki v že relativno majhni količini vpliva na biokemične ali biofizikalne procese v organizmu in povzroči določen farmakološki odziv

zdravilo

vsaka snov ali kombinacija snovi, navadno v ustrezni farmacevtski obliki za zdravljenje, preprečevanje ali diagnosticiranje bolezni pri ljudeh ali živalih ali za ponovno vzpostavitev, izboljšanje ali spremembe fizioloških funkcij s farmakološkim, imunološkim ali metaboličnim delovanjem

RAZLAGA KRATIC

ALK

anaplastična limfomska kinaza

BRAF

oznaka za gen, ki kodira B-Raf-kinazo

CGRP

antagonist receptorja za peptid, povezan z genom za kalcitonin

EGFR

receptor za epidermalni rastni faktor

HER2

receptor 2 za epidermalni rastni faktor

Ig

imunoglobulin

IL

interlevkin

KRAS

Kirstenov sarkom na podgani (angl. Kirsten rat sarcoma)

LDL

lipoprotein z nizko gostoto

MEK

z mitogenom aktivirana protein-kinaza-kinaza

NTRK

nevrotrofična receptorska tirozin kinaza

RANKL

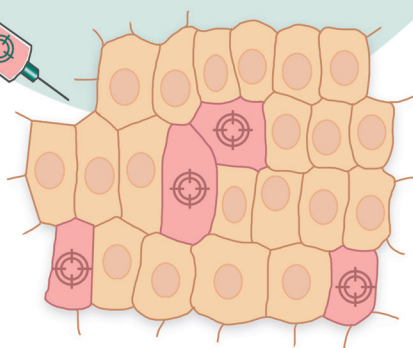
ligand receptorja za aktivator jedrnega dejavnika kapa- β

TNF-alfa

dejavnik tumorske nekroze alfa (vnetni citokin)

TARČNA ZDRAVILA

KAJ SO TARČNA ZDRAVILA IN KAKO DELUJEJO



Tarčna zdravila so nov in sodoben pristop k zdravljenju različnih bolezni. Gre za sistemsko zdravljenje, kar pomeni, da delujejo na celoten organizem. Pogosto se z njimi srečujemo pri zdravljenju raka, uporabljajo pa se tudi pri zdravljenju drugih bolezni, npr. multipli sklerozi, revmatoidnem artritisu in migrenah.

POMEMBNO JE VEDETI!

Mnogi tarčna zdravila poimenujejo z izrazom biološka zdravila, vendar ta izraz nakazuje le enega izmed njihovih načinov izdelave, medtem ko izraz tarčna pojasnjuje njihov mehanizem delovanja.

Zasnovana so tako, da ciljajo na točno določene molekularne tarče, ki so že v telesu in so pri neki bolezni bolj izražene kot pri drugih boleznih ali zdravem človeku. Tudi njihovi neželeni učinki se razlikujejo od drugih sistemskih zdravil, ki neselektivno

delujejo na vse celice v telesu (npr. kemoterapija pri raku, imunoterapija). Delimo jih v dve skupini: **majhne molekule za tarčno zdravljenje (oz. sintezne tarčne učinkovine)** in **terapevtska monoklonska protitelesa**.

Tarčna zdravila imajo svoje prednosti in slabosti. Glavni prednosti sta **natančnost** in **selektivnost**. Kljub temu pa se pri tarčni terapiji spopadajo z več izzivi. Tarčne celice lahko razvijejo **odpornost** proti ciljno usmerjenim zdravilom, pogosto z mutacijami, ki spremenijo tarčo ali aktivirajo alternativne poti za rast in preživetje. Razvoj in proizvodnja usmerjenih zdravil sta povezana z visokimi stroški, zato **tarčna zdravila niso poceni**. Zavarovalnica je zanje odredila stroge omejitve predpisovanja, ki velja le za določene, specifične skupine pacientov.

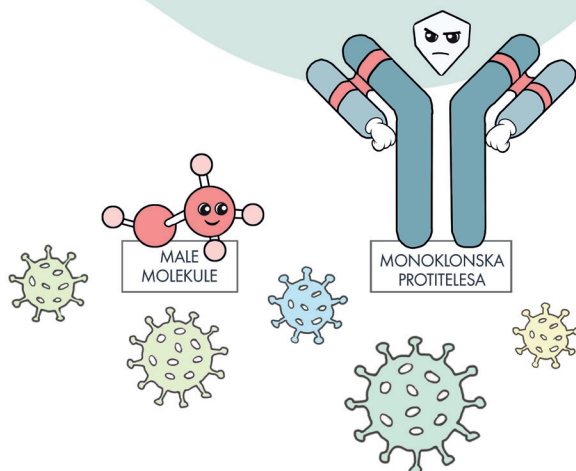
Številna tarčna zdravila so že na voljo v rutinski klinični praksi, vsako leto pa v klinično preizkušanje in prakso prihajajo nova, ki širijo možnosti za zdravljenje.

Viri:

1. Zdravljenje raka pljuč s tarčnimi zdravili. Informacije za bolnike. Dostopno na [https://www.klinika-golnik.si/storage/_sites/golnik/app/media/Onkološka dejavnost - zdravljenje z imunoterapijo/Tarcna_knjizica_za_paciente_informacije_ponatis.pdf](https://www.klinika-golnik.si/storage/_sites/golnik/app/media/Onkološka_dejavnost_-_zdravljenje_z_imunoterapijo/Tarcna_knjizica_za_paciente_informacije_ponatis.pdf) 14. 4. 2024
2. Zdravljenje raka pljuč s tarčnimi zdravili proti EGFR. Napotki bolnikom. Dostopno na [https://www.klinika-golnik.si/storage/_sites/golnik/app/media/Onkološka dejavnost - zdravljenje z imunoterapijo/EGFR_Tarcna_knjizica_za_paciente_napotki.pdf](https://www.klinika-golnik.si/storage/_sites/golnik/app/media/Onkološka_dejavnost_-_zdravljenje_z_imunoterapijo/EGFR_Tarcna_knjizica_za_paciente_napotki.pdf) 14. 4. 2024
3. Cancer Council NSW. Types of targeted therapy. Dostopno na <https://www.cancercouncil.com.au/cancer-information/cancer-treatment/targeted-therapy/types-of-targeted-therapy/> 14. 4. 2024.

TARČNA ZDRAVILA

VRSTE TARČNIH ZDRAVIL



Zdravila za tarčno zdravljenje v grobem delimo v dve skupini: terapevtska monoklonska protitelesa in majhne molekule za tarčno zdravljenje (oz. sintezne tarčne učinkovine).

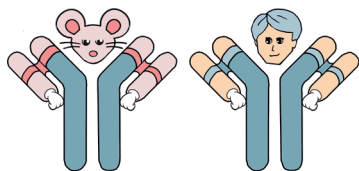
TERAPEVTSKA MONOKLONSKA PROTITELESA

V to skupino spadajo velike molekule, ki ne morejo vstopiti v celico. Njihova tarča so strukture na zunanjih delih celic. Z vezavo na tarčnih celicah sprožijo različne učinke, npr. blokado receptorjev, označevanje celice za uničenje, blokado rasti ali delitve in celično smrt.

POMEMBNO JE VEDETI!

Po strukturi so monoklonska protitelesa velike proteinske molekule, zato jih v telo vnašamo v obliki injekcij ali infuzij. Če bi jih zaužili skozi usta (npr. v obliki tablete ali kapsule), bi jih želodčna kislina ter prebavni encimi razgradili in uničili. Zaradi občutljivosti in nestabilnosti je pomembno tudi, da so shranjena v hladilniku (od 2 do 8 °C), saj lahko pri višjih temperaturah hitro razpadejo in izgubijo učinek.

Glede na izvor in sestavo se delijo v različne generacije. V prvo spadajo **mišja monoklonska protitelesa**. Ta vrsta protiteles je bila med prvimi, ki so jih razvili za uporabo v medicinske namene. Popolnoma izvirajo iz miši, zato lahko pri ljudeh povzročijo imunski odziv, kar omejuje njihovo širšo terapevtsko uporabo. Zaradi nižje cene, specifičnosti in sposobnosti vezave na točno določene antigene so široko uporabljena v raziskovalnih okoljih. Da bi zmanjšali imunogenost in izboljšali primernost za terapijo ljudi, so znanstveniki posamezne dele mišjih protiteles z uporabo tehnologije rekombinantne DNK zamenjali z ustreznimi deli človeških protiteles. Tako so pripravili nov tip protiteles, ki jih imenujemo **himerna monoklonska protitelesa**. Pri njih delež mišjega protitelesa v molekuli znaša približno trideset odstotkov. Z izboljšanjem tehnologij pa so ta delež še zmanjšali, in sicer na približno deset odstotkov. Takim monoklonskim protitelesom pravimo **humanizirana protitelesa**. Nazadnje pa so znanstveniki naredili protitelesa, ki so po sestavi popolnoma primerljiva s človeškimi in jih tudi imenujemo **človeška protitelesa**. Za zdravljenje bolezni se danes večinoma uporabljajo humanizirana in človeška protitelesa.



ALI STE VEDELI?

Terapevtska monoklonska protitelesa pridobivajo v laboratoriju v postopku priprave posebnih t. i. hibridomskih celičnih linij, ki so neomejen vir protiteles. Postopek sta prva razvila znanstvenika Georges Köhler in Cesar Milstein leta 1975.

MAJHNE MOLEKULE ZA TARČNO ZDRAVLJENJE (SINTEZNE TARČNE UČINKOVINE)

V to skupino spadajo tarčne učinkovine, ki so dovolj majhne, da lahko vstopijo v tarčne celice in se vpletejo v njihovo delovanje. Najpogosteje ciljajo v encime in signalne poti, ki vplivajo na procese celične rasti in preživetje. Prekinitev teh procesov in signalnih poti poskrbi, da na primer celica ne dobi dovolj hranilnih snovi, zaradi česar ne more več nenadzorovano rasti in se deliti ter tako ne more preživeti in propade.

Obdobje pospešenega razvoja so sintezne tarčne učinkovine doživele z napredkom v molekularni biologiji in uporabo novih računalniških tehnologij. Pridobljene so v laboratoriju s postopki kemijske sinteze, ki omogoča natančno oblikovanje in pri-

lagajanje strukture učinkovine za ciljanje v točno določene tarče v telesu. Celoten proces razvoja obsega temeljite raziskave in testiranja – računalniško modeliranje (*in silico*), raziskave v laboratorijih (*in vitro*), preizkuse na živalih (*in vivo*) in končno vrednotenje učinkov v kliničnih raziskavah. V primerjavi z monoklonskimi protitelesi imajo sintezne tarčne učinkovine kar nekaj prednosti. Za bolnika je glavna prednost

farmacevtska oblika, saj so ta zdravila na voljo v obliki kapsul ali tablet in jih v telo ni treba vbrizgati. S tem se izboljša tudi sodelovanje pri zdravljenju. Prednost je tudi nižja cena, saj je postopek izdelave v primerjavi z monoklonskimi protitelesi manj zapleten. Ta zdravila so manj občutljiva, zato jih lahko shranjujemo pri sobni temperaturi, kar olajša ravnanje z njimi.

Tabela: Primerjava terapevtskih monoklonskih protiteles in sinteznih tarčnih zdravil

	VELIKOST	MESTO DELOVANJA	NAČIN PRIDOBIVANJA	SHRANJEVANJE	FARMACEVTSKA OBLIKA
TERAPEVTSKA MONOKLONSKA PROTITELESA	velike molekule (pribl. 150 kDa)	zunaj celice	izražanje v celičnih linijah	hladilnik (2–8 °C)	injekcije, infuzije
SINTEZNA TARČNA ZDRAVILA	majhne molekule (molekulska masa nižja od 1000 Da*)	znotraj celice	kemijska sinteza	sobna temperatura	tablete, kapsule

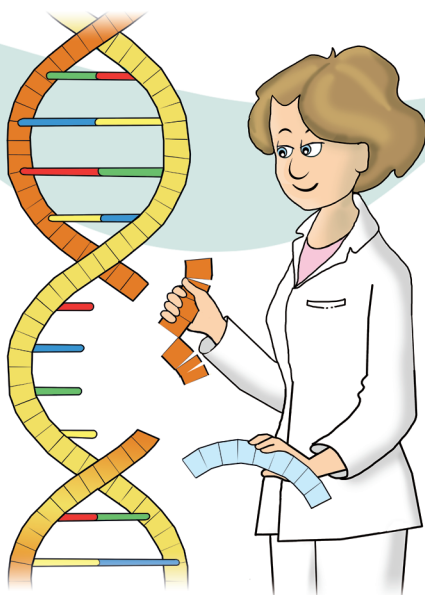
* Da – dalton

Viri:

- Kočevar Glavač N, Zvonar Pobirk A: Biološka zdravila. Spletni učbenik za študente farmacije. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo. Ljubljana, 2015.
- Bionity. Nomenclature of monoclonal antibodies. Dostopno na https://www.bionity.com/en/encyclopedia/Nomenclature_of_monoclonal_antibodies.html#_note-AMA_2007 29. 3. 2024.
- World Health Organization. New INN monoclonal antibody (mAb) nomenclature scheme. Dostopno na [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/international-nonproprietary-names-\(inn\)/new_mab_-nomenclature-_2021.pdf](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/international-nonproprietary-names-(inn)/new_mab_-nomenclature-_2021.pdf) 29. 3. 2024.
- Marc, G, Monoklonska protitelesa: kako naprej? Farm vest 2017, letnik 68, št. 4; 298–302.
- Zhong K, li Y, Xiong L et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. Signal Transduction and Targeted Therapy (2021) 6:201.
- NIH National Cancer Institute. Targeted Therapy to Treat Cancer. Dostopno na <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies> 14. 4. 2024.
- Zhong K, li Y, Xiong L et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. Supplementary. Signal Transduction and Targeted Therapy (2021). Dostopno na https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1038%2Fsa41392-021-00572-w/MediaObjects/41392_2021_572_MOESM1_ESM.docx 14. 4. 2024.

TARČNA ZDRAVILA

KAKO POTEKA ZDRAVLJENJE S TARČNIMI ZDRAVILI



Pri zdravljenju s tarčnimi zdravili govorimo o personalizirani medicini ali o izboru zdravljenja, ki je najbolj primerno za določenega posameznika. To pomeni, da poskušamo med zdravili, ki jih imamo na voljo, izbrati najbolj učinkovito, tako da določimo glavno tarčo celice. Poleg tega lahko bolnik v nekaterih primerih sam izbira med načini dajanja zdravila. Drug pomemben dejavnik pa je prilagajanje odmerkov zdravil glede na aktivnost bolezni. Tarčno zdravljenje je učinkovito le, kadar je v celici ali na njej tarča. Če te v celicah (npr. rakavih) ni, tarčna zdravila ne bodo učinkovala.

Tarčna zdravila običajno predpišejo bolnikom, ki trpijo za resnimi bolezenskimi stanji in kadar s standardnim zdravljenjem ne dosežemo zazdravitve bolezni ali izboljšanja zdravstvenega stanja.

POMEMBNO JE VEDETI!

V Sloveniji imamo natančno izdelana merila, kdaj je zdravljenje s tarčnimi zdravili primerno. Konzilij sestavlja več zdravnikov specialistov, ki obravnavajo vsako vlogo posebej, in če bolnik ustreza vsem kriterijem, tarčno zdravljenje običajno odobrijo za tri do šest mesecev. Če po tem obdobju prinese želene rezultate, ga komisija lahko podaljša.

Ker tarčna zdravila delujejo na določeno tarčo v celici in ker so v tkivu, npr. različnih rakavih celic, iste tarče, se nekatera (ista) lahko uporabljajo v zdravljenju različnih vrst raka oziroma za različna bolezenska stanja.

Zdravljenje z majhnimi molekulami (sintezni tarčni učinkovinami) poteka peroralno. Zdravila so na voljo v obliki tablet ali kapsul, ki se jemljejo vsak dan doma. Monoklonska protitelesa v obliki intravenskih infuzij ali podkožnih injekcij aplicira usposobljeno zdravstveno osebje v zdravstvenih ustanovah, v predvidenih, točno določenih časovnih intervalih. Lahko pa so tudi v posebnih farmacevtskih oblikah (npr. injekcijskih brizgah ali injekcijskih peresnikih), primernih za samoaplikacijo, pri katerih bolnik, ko ga primerno podučijo, ne potrebuje dodatne pomoči zdravstvenega osebja. Samoaplikacija zdravil v primerjavi z dajanjem v zdravstvenih ustanovah prinaša boljše prilagodljivost glede lokacije in časa, znižuje stroške pacienta in zdravstvenega sistema, prihrani čas pacienta in njegovih skrbnikov ter zmanjša obremenitev zdravstvenega osebja.

Uspešnost zdravljenja ocenjuje zdravnik pri ambulantnem pregledu na podlagi kliničnega pregleda in simptomov. Redno klinično in laboratorijsko spremljanje je ključnega pomena za oceno odziva na zdravljenje ter tudi za zgodnje odkrivanje morebitnega nesodelovanja pri zdravljenju z zdravili, odpornosti proti njemu ali odpovedi zdravljenja. V rednih intervalih se opravljajo laboratorijske

kontrole in tudi slikovne preiskave, kot so na primer rentgenogram (RTG), računalniška tomografija (CT) in magnetna resonanca (MRI). Na podlagi omenjenega, anamneze in kliničnega pregleda se zdravnik odloči, kako nadaljevati zdravljenje. Uspešnost se od posameznika do posameznika razlikuje, saj niso vsa tarčna zdravila primerna za vse – učinkovitost je odvisna od stopnje napredovanja bolezni, fiziološkega stanja bolnika in njegove genske zasnove.

ALI STE VEDELI?

Z nekaterimi metodami lahko ugotovimo, zakaj pri posameznem bolniku ni želenega učinka zdravljenja s tarčnimi zdravili, čeprav je zdravilo glede na diagnozo in tarčne celice najprimernejše. Na podlagi tega izvemo, ali moramo povečati odmerek ali pa tarčno zdravilo zamenjati za zdravilo z drugačnim mehanizmom delovanja.

Zdravljenje s tarčnimi zdravili traja tako dolgo, dokler je učinkovito, torej dokler je napredovanje bolezni pod nadzorom in brez pomembnih neželenih učinkov.

POMEMBNO JE VEDETI!

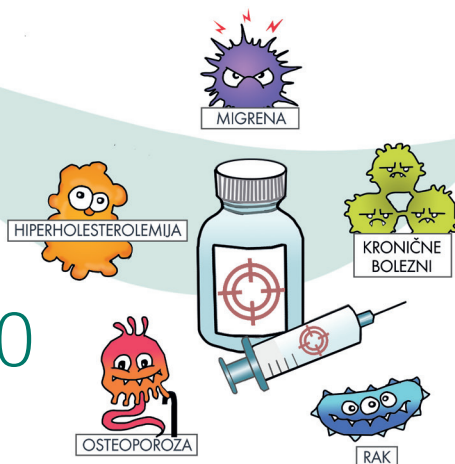
Pri tarčnem zdravljenju raka se sčasoma lahko pojavijo rakave celice, ki postanejo odporne proti tarčnemu zdravilu, kar vodi v napredovanje rakave bolezni. Ob tem se mora način zdravljenja spremeniti, in če je le mogoče, tarčno zdravilo zamenjati z drugim tarčnim zdravilom.

Viri:

1. Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije – Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije. Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v onkologiji. Tarčna zdravila – trendi in novosti. Dostopno na <https://www.zbornica-zveza.si/wp-content/uploads/2019/10/TAR%C4%8CNA-ZDRAVILA-TRENDI-IN-NOVOSTI.pdf> 20. 3. 2024.
2. Zdravljenje raka pljuč s tarčnimi zdravili. Informacije za bolnike. Dostopno na https://www.klinika-golnik.si/storage/_sites/golnik/app/media/Onkološka_dejavnost_-_zdravljenje_z_imunoterapijo/Tarcna_knjizica_za_pacienta_informacije_ponatis.pdf 20. 3. 2024.

TARČNA ZDRAVILA

BOLEZNI, KI JIH LAHKO ZDRAVIMO S TARČNIMI ZDRAVILI



Tarčna zdravila pokrivajo zelo široko področje uporabe. Največ jih uporabljamo za zdravljenje in upočasnitev napredovanja rakavih bolezni, poleg tega pa še za presnovne bolezni (npr. sladkorno bolezen), kronične avtoimunske bolezni (npr. revmatoidni artritis, kronično vnetno črevesno bolezen, psoriarzo, miastenijo gravis itd.), bolezni dihal (astma) in alergijske bolezni (atopijski dermatitis), hiperholesterolemijo, osteoporozo, očesne bolezni, nevrološke bolezni (migrena in Alzheimerjeva bolezen), okužbe in pri presaditvi organov.

RAK

Bolniki z rakom danes živijo dlje in bolj kakovostno kot nekoč. Zdravljenje vključuje več pristopov – kirurškega, obsevalnega in sistemskega. V sistemski terapiji uporabljamo štiri skupine zdravil, in sicer klasične

kemoterapevtike, hormonska zdravila, imunomodulatorje in tarčna zdravila.

V onkologiji imamo na voljo veliko tarčnih zdravil, ki so lahko majhne molekule ali monoklonska protitelesa. S tarčnim zdravljenjem zavremo celične poti, ki vodijo v čezmerno razmnoževanje celice, izmik celični smrti in zasevanje tumorja. Ker tarčna zdravila delujejo na določeno tarčo v celici in ker so v tkivu različnih rakov iste tarče, se nekatera (ista) uporabljajo v zdravljenju različnih vrst raka.

Pri nekaterih vrstah raka, pri katerih je glavna mutacija znana in je ta samo ena (npr. HER2-pozitivni rak dojke), je zdravljenje s tarčnim zdravilom zelo specifično in uspešno. Pri vrstah, pri katerih je veliko različnih mutacij in še ne poznamo glavnega kvarnega procesa, na katerega bi lahko delovali kot na tarčo, pa to zdravljenje za zdaj ni možno.

Primeri tarč pri nekaterih oblikah raka:

- Pljučnega raka delimo v dve veliki skupini, in sicer na drobnoceličnega, pri katerem tarč ne poznamo, in nedrobnoceličnega (NDRP). Pri vseh bolnikih z NDRP določamo prisotnost različnih označevalcev (npr. EGFR, ALK, ROS1, BRAF, NTRK, KRAS) na površini celic. Na podlagi določene tarče jih zdravimo z ustreznim tarčnim zdravilom.
- Rajk dojka: Pri petini bolnic z rakom dojke je izražen HER2. To je receptor za rastne dejavnike, ki je izražen na membrani raka celice. Če je bolnica HER2-pozitivna, je primerna za zdravljenje s tarčnim zdravilom, ki kot učinkovino vsebuje trastuzumab.
- Za zdravljenje metastatskega melanoma se uporabljajo tarčna zdravila, kot so zaviralci B-Raf (vemurafenib, dabrafenib, enkorafenib) in MEK (trametinib, binimetinib).
- Za zdravljenje B-celičnih limfomov uporabljamo tarčna zdravila, usmerjena proti B-celičnemu antigenu CD20 (npr. rituksimab).

KRONIČNE VNETHNE IN AVTOIMUNSKE BOLEZNI

Cilj zdravljenja pri kroničnih vnetnih in avtoimunskih boleznih sta vzpostavitev in vzdrževanje zazdravitve bolezni, tj. odprava

simptomov in vnetnih procesov. Tarčna zdravila so izjemno učinkovita, vendar jih po smernicah zdravljenja uporabljamo pri tistih bolnikih, ki se niso odzvali na standardno zdravljenje, oziroma pri tistih, pri katerih nismo dosegli zadostnega učinka pri zdravljenju ali pa imajo kakršno koli medicinsko kontraindikacijo za standardno zdravljenje.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je kronična vnetna sistemska bolezen, ki prizadene predvsem sklepe, lahko pa tudi kateri koli organski sistem. Značilen je simetrični artritis malih sklepov rok in stopal, redkeje so prizadeti tudi drugi večji sklepi. Cilj zdravljenja je zazdravitev bolezni. Kadar se s sinteznimi imunomodilirajočimi zdravili (npr. metotrekstatom, leflunomidom, sulfasalazinom) ne doseže remisija, se preide na zdravljenje s tarčnimi zdravili. Tarčna zdravila za zdravljenje revmatoidnega artritisa so npr.: zaviralci TNF-alfa, kar je oznaka za dejavnik, ki deluje proti tumor nekrotizirajočemu dejavniku alfa (npr. adalimumab, certolizumab pegol, etanercept), antagonist receptorja za IL-6 (tocilizumab), antagonist receptorja za IL-1 (anakinra), monoklonsko protitelo usmerjeno proti antigenu CD20 (rituksimab), zaviralci Janusovih kinaz (baricitinib, filgotinib, tofacitinib, upadacitinib).

Kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB)

Crohnovo bolezen (CB) skupaj z ulceroznim kolitisom (UK) uvrščamo med kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB). Glavni namen zdravljenja KVČB so prekinitve akutnega zagona bolezni in nato vzdrževanje globoke zazdravitve, preprečevanje zapletov in neželenih učinkov ter izboljšanje kakovosti življenja. V okviru standardnega zdravljenja se bolezen pogosto zdravi s 5-aminosalicilati in kortikosteroidi, če so ti neuspešni ali imajo resne neželene učinke, pa se nadaljuje z imunosupresivi. Pri bolnikih, ki se ne odzovejo na standardno zdravljenje, se preide na zdravljenje s tarčnimi zdravili. Poleg tarčnih zdravil iz razreda zaviralcev TNF-alfa se uporabljajo zdravila z zaviralci integrina $\alpha 4\beta 7$, vedolizumabom, nato še zaviralci IL-12 ali IL-23 ter zaviralci Janusovih kinaz. Izbor tarčnega zdravila deloma določa fenotip bolezni: pri perianalnih fistulah je najučinkovitejši zaviralec TNF-alfa infliksimab. Zaviralci TNF-alfa so učinkoviti tudi pri prizadetosti drugih organov v sklopu KVČB (sklepi, koža, oči). Upoštevati je treba tudi varnostni profil zdravil: zaviralci IL-23, IL-12 in vedolizumab so povezani z manjšim tveganjem za okužbe kot zaviralci TNF-alfa, zato se ta zdravila pogosteje uporabljajo pri starejših bolnikih.

Astma

Astma spada med pogoste kronične vnetne bolezni zgornjih in spodnjih dihalnih poti. Zdravljenje poteka stopenjsko glede na urejenost oziroma nadzor bolezni. Kadar gre za neobvladljivo ali hudo obliko astme, pri kateri standardno zdravljenje ne zadostuje, obstaja možnost zdravljenja s tarčnimi zdravili. Tarčno zdravilo zavira določene dele vnetne poti. Na aktivnost posameznih poti pa sklepamo iz klinične slike in nekaterih bioloških označevalcev. Tarčna zdravila so usmerjena proti imunoglobulinu E (IgE, npr. omalizumab), citokinu IL-5 (npr. mepolizumab, reslizumab) in proti receptorju za citokin IL-5 (benralizumab) ter citokinoma IL-4 in IL-13 (dupilumab). Zdravila zmanjšujejo pogostost poslabšanj astme za približno 50 odstotkov.

Luskavica

Luskavica ali psoriaza je kronična in neneleljiva vnetna bolezen, ki lahko prizadene več organskih sistemov. Gre za čezmerno razraščanje epidermalnih keratinocitov v kombinaciji z vnetjem vrhnjice in usnjice. Za zdravljenje s tarčnimi zdravili se odločimo pri bolnikih z zmerno ali hudo obliko, kadar standardna terapija ali zdravljenje s fototerapijo ni uspešna oziroma kadar so sistemska konvencionalna zdravila (metotreksat, retinoidi itd.) kontraindicirana ali pa jih bolnik ne prenaša. Tarčna zdravila, ki jih uporabljamo,

delujejo na različne tarče: zaviralci TNF-alfa (npr. infliksimab), zaviralci IL-12 in IL-23 (ustekinumab), zaviralec IL-23 (guselkumab), zaviralec IL-17 (sekukinumab) in zaviralci PDE-4 (apremilast). Učinkovitost zdravljenja ocenjujemo s kliničnim merilom PASI. To je ocena rdečine in zadebeljenosti žarišč ter luščenja na njih z upoštevanjem površine telesa, ki jo spremembe pokrivajo.

Atopijski dermatitis

Za atopijski dermatitis so značilni pordeli, suhi in luščeci se predeli kože, ki jih spremlja srbenje. Bolezen prizadene že dojenčke, otroke in se lahko nadaljuje v odrasli dobi ali pa se takrat celo začne. Zdravimo jo stopenjsko z različnimi zdravili z lokalno in sistemsko terapijo, pri čemer velja, da najprej zdravimo lokalno (s kremami, mazili itd.), dokler se bolnik na takšno zdravljenje odziva. Kadar se stanje z lokalno terapijo ne izboljša, posežemo po sistemskem zdravljenju, v zadnji stopnji pa po tarčnem. Pri tem je ustrezno zdravilo dupilumab.

HIPERHOLESTEROLEMIJA

Zniževanje ravni holesterola v krvi je pomembno, saj s tem zmanjšamo tveganje za srčno-žilna obolenja (miokardni infarkt, možganska kap). Temeljni terapevtski pristop zdravljenja so zdravila s statini (npr. atorvastatin, rosuvastatin). Novejša tarčna zdravila za zniževanje ravni lipidov v krvi so

zaviralci proproteinske konvertaze subtilizin/keksin tipa 9 (PCSK9). Tarčni zdravili, ki ju uporabljamo, sta monoklonski protitelesi alirokumab in evolokumab. Predpisujeta se bolnikom, ki bolehajo za družinsko holesterolemijo, imajo veliko tveganje za srčno-žilne zaplete in visoko raven LDL-holesterola. Večinoma gre za kombinirano zdravljenje s statini ali s statini in ezetimibom ali pa tudi kot monoterapija pri bolnikih, ki ne prenašajo statinov. Najbolj omejujoč dejavnik uporabe je visoka cena.

OSTEOPOROZA

Cilj zdravljenja osteoporoze je predvsem preprečevanje zlomov in povečanje mineralne kostne gostote. Prva skupina zdravil so bisfosfonati. Kadar pa zdravljenje z njimi ni učinkovito ali pa jih bolnik ne prenaša, lahko zdravnik predpiše monoklonsko protitelo denosumab, ki je tarčno zdravilo – tarča je ligand RANK (RANKL). Denosumab je lahko tudi prvo zdravilo izbora pri ženskah, starih 70 let ali več. Pri zdravljenju osteoporoze uporabljamo tudi teriparatid, ki je aktivni fragment endogenega humanega paratiroidnega hormona. V nasprotju z večino majhnih molekul je ta vgrajena v raztopino za injiciranje in se daje z napolnjenim injekcijskim peresnikom, ki ga hranimo v hladilniku. Predpisuje se le pacientom, ki imajo hudo obliko osteoporoze in ki so utrpeli vretenčni zlom ali več njih.

MIGRENA

Migrena je oblika hudega glavobola, ki ga pogosto spremljajo še drugi simptomi, zlasti slabost in bruhanje, zamegljen vid, bledica, občutljivost za zvok in svetlobo. Tarčna zdravila se uporabljajo kot preventiva proti migrenskim napadom, in sicer pri odraslih, ki imajo najmanj štiri migrenske dni na mesec, v primeru neučinkovitosti

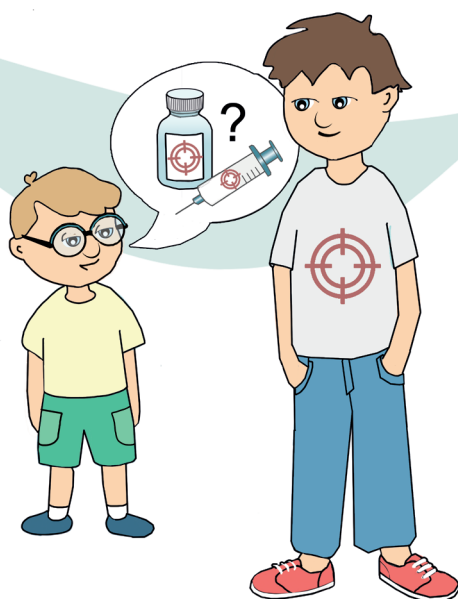
ali neprenašanja vsaj dveh standardnih profilaktičnih terapij. Tarčna zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje migrene, so selektivni antagonisti receptorja za peptid, povezan z genom za kalcitonin (CGRP), monoklonska protitelesa (npr. erenumab) in kot prvi predstavnik iz skupine gepantov zdravilo z učinkovino rimegepant.

Viri:

1. Golob N. Tarčno zdravljenje raka. Med Razgl. 2015; 54(2): 211–222.
2. Zdravljenje raka pljuca s tarčnimi zdravili. Informacije za bolnike. Dostopno na https://www.klinika-golnik.si/storage/_sites/golnik/app/media/Onkološka_dejavnost_-_zdravljenje_z_imunoterapijo/Tarčna_knjizica_za_pacienta_informacije_ponatis.pdf 28. 3. 2024.
3. Strokovno izpopolnjevanje za magistre farmacije v letu 2020. Biološka in podobna biološka zdravila. Lekarniška zbornica Slovenije. Ljubljana, 2020.
4. Strokovno izpopolnjevanje za magistre farmacije v letu 2023. Prepoznavanje in zdravljenje izbranih bolezni srca in ožilja: II. del. Lekarniška zbornica Slovenije. Ljubljana, 2023.
5. Vitek M., Zvonar Pobirk A., Gašperlin M., Gosenca Matjaž M. Izzivi in sodobni pristopi k zdravljenju atopijskega dermatitisa. Zdrav Vest 2023; 92 (1-2): 79–92.
6. Skrgat S, Košak Soklič T, Urbančič J, Zidarn B. Biološka zdravila v sodobnem zdravljenju hudih oblik astme in kroničnega rinosinuzitisa. Zdrav Vest. 2022; 91(3-4): 150–160.
7. Bratkovič T. Monoklonska protitelesa za preprečevanje migrene. SFD. Farm Vest 2022; 73: 107–114.
8. Vassilopoulos D, Aslanidis S, Boumpas D, Kitis GD, Nikas SN, Patrikos D, Sfikakis PP, Sidiropoulos P. Updated Greek Rheumatology Society Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. Mediterr J Rheumatol 2020;31(Supp 1): 163–171.
9. Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije – Zveza strokovnih društev medicinskih sester, bobic in zdravstvenih tehnikov Slovenije. Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v onkologiji. Tarčna zdravila – trendi in novosti. Dostopno na <https://www.zbornica-zveza.si/wp-content/uploads/2019/10/TAR%C4%8CNA-ZDRAVILA-TRENDI-IN-NOVOSTI.pdf> 28. 3. 2024.
10. Centralna baza zdravil. Povzetki glavnih značilnosti zdravil. Dostopno na www.cbz.si marca 2024.

TARČNA ZDRAVILA

TARČNA ZDRAVILA PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI



Številne bolezni, ki jih danes v odrasli populaciji obvladujemo s tarčno terapijo, lahko prizadenejo tudi otroke in mladostnike. Zato se področje tarčnega zdravljenja razširja tudi na pediatrično populacijo. Otroci niso pomanjšani odrasli, zato moramo pri njih upoštevati razlike v delovanju prebavnega sistema, presnavljanju zdravil in njihovem izločanju iz telesa. Zdravljenje otrok je zaradi teh razlik pogosto zahtevno, zdravniki pa vedno za vsakega posameznega bolnika pretehtajo tveganja in koristi tarčne terapije.

Kljub temu so danes za otroke in mladostnike že na voljo nekatera tarčna zdravila, z njihovo uporabo pa jim izboljšamo kakovost življenja ter poskušamo omogočiti normalno rast in razvoj.

ALI STE VEDELI?

Tarčna zdravila se pri otrocih in mladostnikih najpogosteje uporabljajo za zdravljenje kroničnih avtoimunskih bolezni (artritis, psoriaza, Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis), za obvladovanje astme, atopijskega dermatitisa in v terapiji nekaterih vrst raka.

Pri otrocih in mladostnikih se za tarčno zdravljenje uporabljajo majhne molekule in tudi monoklonska protitelesa. Določeno zdravilo je, podobno kot pri odraslih, pogosto namenjeno za terapijo več različnih bolezni, ki imajo podobne mehanizme nastanka.

Tako se na primer monoklonsko protitelo adalimumab lahko uporablja za zdravljenje juvenilnega idiopatskega artritisa, psorizae v plakih, Crohnove bolezni, ulceroznega kolitisa in uveitisa. Tarčna zdravila so tudi pri pediatrični populaciji starostno omejena, kar pomeni, da so nekatera na voljo že za malčke, spet druga pa se lahko predpišejo le mladostnikom. Odmerjanje se razlikuje med posameznimi zdravili in indikacijami, običajno pa temelji na telesni masi ali telesni površini otroka.

Slaba stran monoklonskih protiteles je njihov način aplikacije, torej injiciranje v podkožje ali dajanje z infuzijo. Otroke je večkrat strah zbadanja in bolečine, ki spremlja takšno aplikacijo. Pomembno je, da se starši ali skrbniki podučijo, kako pravilno aplicirati zdravilo ter kako ob tem zmanjšati neprijetne otrokove občutke in čustva.

POMEMBNO JE VEDETI!

Bolečino ob aplikaciji lahko zmanjšamo, če zdravilo prej ogrejemo na sobno temperaturo, redno menjujemo mesta aplikacije in za injiciranje uporabljamo tanke igle.

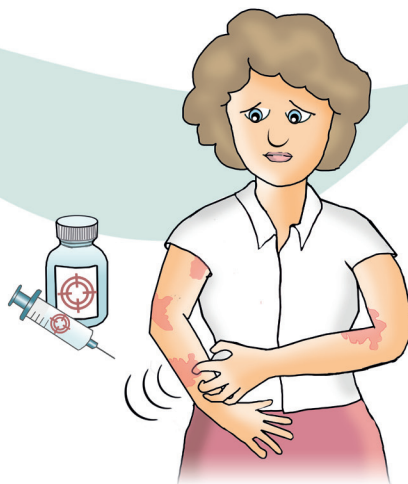
V proces razumevanja zdravljenja je smiselno vključiti tudi otroka. Pomembno je, da se z njim pogovarjamo o zdravlilih na njemu razumljiv način. V pomoč smo vam tudi zdravstveni delavci (zdravniki, farmacevti in medicinske sestre), zato se lahko ob morebitnih stiskah in vprašanjih vedno obrnete na nas.

Viri:

1. George A, Lansang RP, Lansang P, Gooderham M. A Practical Guide to Using Biologics in Pediatric Dermatology. *J Cutan Med Surg.* 2024; 28(1): 59–67.
2. Schepel IR, Banzon TM, Phipatanakul W. Future of biologics in pediatric asthma: optimizing response, early introduction and equitable access to treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2024; 132(1): 13–20.
3. Adamczewska-Wawrzynowicz K, Wiącek A, Kozłowska A, Mikosza K, Szeffler L, Dudlik W, Dey S, Varghese N, Derwich K. Modern treatment strategies in pediatric oncology and hematology. *Discov Oncol.* 2023; 14(1): 98.
4. Breda L, Del Torto M, De Sanctis S, Chiarelli F. Biologics in children's autoimmune disorders: efficacy and safety. *Eur J Pediatr.* 2011; 170(2): 157–167.
5. Ustanova za pomoč otroku z rakom. Različne vrste bolezni. Dostopno na <http://ustanova-otrok-rak.si/o-bolezni-in-zdravljenju/vrste-raka/> 16. 4. 2024.
6. O pravilni in varni uporabi zdravil: Biološka zdravila. Slovensko farmacevtsko društvo, Ljubljana 2013. Dostopno na <https://www.sfd.si/wp-content/uploads/2021/06/o-pravilni-in-varni-uporabi-zdravil-bioloska-zdravila.pdf> 16. 4. 2024.
7. O pravilni in varni uporabi zdravil: Zdravila in otroci. Slovensko farmacevtsko društvo, Ljubljana 2022. Dostopno na <https://www.sfd.si/wp-content/uploads/2022/07/dsi-knjizica-2022-www.pdf> 16. 4. 2024.
8. Centralna baza zdravil. Povzetki glavnih značilnosti zdravil. Dostopno na www.cbz.si aprila 2024.

TARČNA ZDRAVILA

NAJPOGOSTEJŠI NEŽELENI UČINKI TARČNIH ZDRAVIL



Ob razvoju tarčnih zdravil sta se zaradi specifičnega načina delovanja pojavila upanje in pričakovanje manjšega števila neželenih učinkov. Kljub drugačnemu in bolj usmerjenemu delovanju pa jih spremljajo številni neželeni učinki, ki so odvisni od načina aplikacije in tarče delovanja. Zato pred uvedbo zdravljenja vedno proučimo dejavnike tveganja, ocenimo razmerje med tveganjem in koristjo ter součinkovanje z drugimi bolnikovimi zdravili.

NEŽELENI UČINKI TERAPEVTSKIH MONOKLONSKIH PROTITELES

Človeško telo lahko posamezne elemente monoklonskih protiteles prepozna kot tuje in proti njim sproži imunski odgovor, kar povzroči različne preobčutljivostne reakcije. Tudi humana protitelesa lahko sprožijo

neželen imunski odziv. Verjetnost in pogostost neželenih učinkov pa se razlikujeta med posameznimi monoklonskimi protitelesi. Preobčutljivostne reakcije se lahko kažejo v blažji obliki kot srbeči izpuščaji na koži ali kot hujše reakcije, kot so na primer takojšnja sistemska preobčutljivostna reakcija, zmanjšanje števila različnih krvnih celic, preobčutljivostno vnetje pljuč, vnetje žil, serumska bolezen in druga ogrožajoča stanja.

Danes se večina monoklonskih protiteles aplicira v podkožje. Ob tem lahko nastane lokalna reakcija na mestu injiciranja, ki se kaže kot **draženje, lokalna bolečina, rdečina** in **oteklina**.

Pri monoklonskih protitelesih, ki se dajejo v obliki infuzij, se lahko pojavijo **infuzijske reakcije**, zato je ob tem potreben nadzor zdravstvenega osebja, aplikacije pa so omejene na zdravstvene ustanove. Infuzijske reakcije so praviloma pogostejše ob

prvi infuziji zdravila in običajno nastopijo v prvih nekaj minutah iztekanja. Večinoma so blage in se kažejo kot povišanje telesne temperature in mrzlica, redko v obliki hujše alergijske reakcije z izpuščajem, hudim padcem krvnega tlaka, težavami z dihanjem in otekanjem. S preventivnimi ukrepi lahko preprečimo ali zmanjšamo stopnjo infuzijske reakcije, za kar pogosto uporabljamo protialergijska zdravila, paracetamol in/ali kortikosteroide.

Med druge možne zaplete uvrščamo različne neželene učinke, ki so povezani z mehanizmi delovanja in se zato ne pojavljajo pri vseh monoklonskih protitelesih. To so neželeni učinki na pljuča, jetra, srce, prebavila in kožo, pojav infekcijskih bolezni (npr. reaktivacija tuberkuloze), avtoimunska bolezenska stanja (lupusu podoben sindrom, bolezni ščitnice, avtoimunsko vnetje debelega črevesja) in nekateri življenje ogrožajoči dogodki, ki pa so redki.

POMEMBNO JE VEDETI!

Pri pojavu ali sumu na neželeni učinek se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Ob pojavu nenadnih in hudih neželenih učinkov poiščite nujno medicinsko pomoč in nato, ko se stanje stabilizira, o tem obvestite svojega zdravnika.

NEŽELENI UČINKI SINTEZNIH TARČNIH UČINKOVIN

Neželeni učinki majhnih molekul se razlikujejo med različnimi tarčami delovanja teh zdravil in od vloge, ki jo ima ta tarča v telesu. Pojav in intenzivnost neželenih učinkov sta odvisna tudi od bolnikovih lastnosti, denimo v kolikšni meri se zdravilo v prebavilih absorbira ter kako se porazdeljuje in presnavlja.

Ob izbiri primernega zdravila moramo tako upoštevati značilnosti bolezni (prisotnost specifične tarče) in tudi bolnikove lastnosti (npr. starost, zmogljivost, jetrna in ledvična funkcija).

V nekaterih primerih ob pojavu neželenih učinkov tarčno zdravljenje začasno prekineмо in nato znova uvedemo v zmanjšanem odmerku. Redko pa so neželeni učinki tako resni, da ga je treba popolnoma prekiniti.

Izjemno pomembno je tudi **poročanje** o neželenih učinkih zdravil. Za zagotavljanje njihove varne uporabe imamo v Sloveniji vzpostavljen sistem **farmakovigilance**, ki ga upravlja Nacionalni center za farmakovigilanco na Javni agenciji Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke.

Najpogostejši neželeni učinki sinteznih tarčnih učinkovin

PREBAVNE TEŽAVE	<ul style="list-style-type: none"> ■ slabost, bruhanje ■ driska ali zaprtje
TEŽAVE S KOŽO, LASIŠČEM IN NOHTI	<ul style="list-style-type: none"> ■ aknam podobni izpuščaji, suha in srbeča koža, povečana občutljivost kože za sonce ■ krhki in lomljivi lasje ■ vnetje obnohtnice, spremembe na nohtih, krhki in lomljivi nohti
TEŽAVE S SLUZNICAMI	<ul style="list-style-type: none"> ■ vnetje ustne sluznice (stomatitis), afte, kandidoza ■ suhe oči, suha nosna sluznica ■ spremembe sluznice okrog zadnjične odprtine ali izvodila sečnice
ZADRŽEVANJE VODE V TELESU	<ul style="list-style-type: none"> ■ otekanje
MOTNJE V PRESNOVI MAŠČOB	<ul style="list-style-type: none"> ■ povišane vrednosti maščob v krvi
SPREMEMBE V DELOVANJU JETER	<ul style="list-style-type: none"> ■ spremembe v delovanju jeter (spremenjeni krvni testi, ki nakazujejo na okvaro jeter – npr. encima ALT in AST)
OKVARE SRCA	<ul style="list-style-type: none"> ■ spremembe v srčnem utripu ■ drugi toksični učinki za srčno mišico
TEŽAVE Z OŽILJEM	<ul style="list-style-type: none"> ■ povišan krvni tlak ■ krvavitve in motnje v strjevanju krvi
NEINFEKCIJSKO VNETJE PLJUČ (PNEVMONITIS)	<ul style="list-style-type: none"> ■ težko dihanje, kašelj
SPREMEMBE V POČUTJU	<ul style="list-style-type: none"> ■ utrujenost, spremembe razpoloženja

ALI STE VEDELI?

Farmakovigilanca pomeni spremljanje varnosti zdravil v celotnem obdobju njihove uporabe. Področje vključuje dejavnosti, ki so povezane z odkrivanjem, ocenjevanjem, razumevanjem in preprečevanjem neželenih učinkov zdravil in drugih možnih zapletov, povezanih z zdravili.

Poročanje o neželenih učinkih zdravil pomaga spremljati in ocenjevati varnost zdravila, ko je to že na trgu. S spontanimi poročili se lahko odkrijejo predhodno neprepoznani in redki neželeni učinki ter interakcije, ki jih je možno odkriti šele, ko se zdravilo že uporablja v klinični praksi.

O domnevnem neželenem učinku lahko poroča tudi bolnik sam oz. namesto njega skrbnik ali negovalec. Svetuje pa se, da se bolnik pred poročanjem najprej pogovori s svojim zdravnikom, farmacevtom ali drugim

zdravstvenim delavcem. Zdravnik bo tako lahko ocenil, ali so potrebni kakršnikoli ukrepi glede zdravljenja, in posredoval dodatne informacije za oceno vzročne povezanosti neželenega učinka z zdravilom.

POMEMBNO JE VEDETI!

Poročila o neželenih učinkih zdravil lahko pošljejo zdravstveni delavci in tudi bolniki oz. svojci. Za zdravstvene delavce je poročanje o domnevnih neželenih učinkih obvezno. Za namen poročanja je dovolj že sum, da je neželen dogodek povezan z zdravilom. O neželenem učinku ali sumu nanj lahko poročate prek spletnega obrazca, mobilne aplikacije ali tiskanega obrazca, ki ga potem pošljete na naslov Nacionalnega centra za farmakovigilanco ali njihov elektronski naslov.

Viri:

1. Baldo BA. Immune-and Non-Immune-Mediated Adverse Effects of Monoclonal Antibody Therapy: A Survey of 110 Approved Antibodies. *Antibodies (Basel)*. 2022; 11(1): 17.
2. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJ. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nature Reviews*. 2010; 9: 325–338.
3. Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije – Zveza strokovnih društev medicinskih sester, bobic in zdravstvenih tehnikov Slovenije. Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v onkologiji. Tarčna zdravila – trendi in novosti. Dostopno na <https://www.zbornica-zveza.si/wp-content/uploads/2019/10/TAR%C4%8CNA-ZDRAVILA-TRENDI-IN-NOVOSTI.pdf> 10. 4. 2024.
4. Jezeršek Novaković B, Pajk B. Sistemsko zdravljenje: neželeni učinki – neželeni učinki tarčnih zdravil. *Onkologija: učbenik za študente medicine*. April 2018. 318–324:
5. Onkološki inštitut Ljubljana. *Onkologija: učbenik za študente medicine*. Dostopno na https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Strokovna_knjiznica/ostale_publikacije/Onkologija_ucbenik_za_studente_medicine_2018.pdf 10. 4. 2024.
6. Zdravljenje raka pljuč s tarčnimi zdravili. Informacije za bolnike. Dostopno na https://www.klinika-golnik.si/storage/_sites/golnik/app/media/Onkološka_dejavnost_-_zdravljenje_z_imunoterapijo/Tarcna_knjizica_za_pacient_informacije_ponatis.pdf 14. 4. 2024.
7. Zdravljenje raka pljuč s tarčnimi zdravili proti EGFR. Napotki bolnikom. Dostopno na https://www.klinika-golnik.si/storage/_sites/golnik/app/media/Onkološka_dejavnost_-_zdravljenje_z_imunoterapijo/EGFR_Tarcna_knjizica_za_pacient_napotki.pdf 14. 4. 2024.
8. Zdravljenje raka pljuč s tarčnimi proti ALK. Napotki bolnikom. Dostopno na https://www.klinika-golnik.si/storage/_sites/golnik/app/media/Onkološka_dejavnost_-_zdravljenje_z_imunoterapijo/ALK_knjizica_za_pacient_napotki.pdf 14. 4. 2024.
9. JAZMP. Farmakovigilanca. Dostopno na <https://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/> 10. 4. 2024.

TARČNA ZDRAVILA

TARČNA ZDRAVILA IN SOUČINKOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI



Na delovanje zdravila lahko neposredno ali posredno prek spremenjenega profila plazemskih koncentracij vplivajo druga zdravila, prehranska dopolnila in hrana sama, kar opisujemo z izrazi medsebojno delovanje zdravil, součinkovanje zdravil ali, morda najpogosteje, interakcije med zdravili. Interakcije med zdravili lahko nastanejo ne glede na vrsto oziroma izvor zdravila.

POMEMBNO JE VEDETI!

V interakcije s sinteznimi tarčnimi zdravili lahko vstopajo tudi nekatere vrste hrane, prehranska dopolnila, zlasti naravnega izvora, čaji, alkohol in cigaretni dim, zato vas lahko pred uvedbo zdravila zdravnik ali farmacevt podrobno izprašata o vašem življenjskem slogu.

Po zaužitju zdravilo v telesu preide štiri različne faze: privzem iz prebavil v kri (absorpcija) – tej fazi se izognemo pri dajanju zdravila v obliki injekcij ali infuzij; prenos po telesu, presnavljanje in izločanje iz telesa. Medsebojno delovanje zdravil je mogoče v vsaki izmed naštetih faz. Tarčno zdravilo lahko vpliva na sočasno zaužito zdravilo, lahko pa tudi sočasno zaužito zdravilo vpliva na tarčno. Učinek enih ali drugih zdravil se lahko zmanjša ali poveča.

Pri sinteznih učinkovinah za tarčno zdravljenje, ki jih zaužijemo skozi usta, je tveganje za interakcije veliko. Interakcije med zdravili in monoklonskimi zdravili, ki so trenutno slabše raziskane, so manj pogoste, saj se monoklonska zdravila izognejo procesom absorpcije (damo jih v obliki injekcij ali infuzij), sprememba zdravila v telesu pa poteka z razgradnjo na osnovne gradnike – aminokisliline.

ALI STE VEDELI?

Četudi so tarčna zdravila razvita za posebej določene tarče v telesu, to ne pomeni, da ne vstopajo v interakcije z drugimi zdravili. Glavni fazi, v katerih prihaja do interakcij peroralno zaužitih zdravil z drugimi zdravili, hrano in prehranskimi dopolnili, sta privzem zdravila iz črevesja v kri (absorpcija) in proces spremembe zdravila v telesu (pedsistemiški metabolizem).

INTERAKCIJE V PROCESU PRIVZEMANJA ZDRAVIL IZ PREBAVIL V KRI (ABSORPCIJA)

Za nekatera zdravila je za absorpcijo potrebna ustrezna kislost v želodcu (pH). Kadar je absorpcija zdravila odvisna od pH in razmer v želodcu, lahko sprememba količine kisline vpliva na to, koliko zdravila bo prešlo v kri. Količina zdravila, ki se bo absorbirala, se lahko zmanjša ali poveča. V tem primeru se mora zdravilo jemati vsaj eno uro pred jedjo ali dve po njej.

Nekatera zdravila lahko vplivajo na hitrost gibanja prebavil. Gibanje lahko pospešijo ali upočasnijo. Tudi to vpliva na količino zdravila, ki se bo prenesla v krvni obtok.

V primeru pospešenega gibanja se lahko količina zmanjša, saj bo tableta prehitro zapustila mesto absorpcije. Če pa se gibanje upočasnijo, se lahko količina poveča, kar lahko privede do neželenih učinkov.

Zdravila se lahko med sabo tudi »združijo« – nastane netopna mešanica, ki ne more prehajati v krvni obtok. Posledično se učinek zdravila zmanjša oziroma ga sploh ne dosežemo.

INTERAKCIJE V PROCESU PRESNAVLJANJA ZDRAVIL

Ena izmed glavnih faz, v kateri nastanejo interakcije med zdravili, je presnavljanje, ki najpogosteje poteka v jetrih.

Presnova zdravila je proces, v katerem se to iz aktivne oblike spremeni v neaktivno, nato pa se izloči iz telesa. Poteka s pomočjo različnih encimskih sistemov, ki spremenijo molekulo zdravila.

Težava nastopi, ko se zdravilo presnavlja enako kot sočasno zaužita druga zdravila, prehranska dopolnila, alkohol ali cigaretni dim, saj se v tem primeru medsebojni reakciji ne moremo izogniti. Presnova zdravila se lahko pospeši ali upočasnijo in posledično se lahko njegova količina v krvi zmanjša ali poveča, končni rezultat pa je zmanjšan ali povečan učinek.

PRIMER:

Moški, ki je zbolel za pljučnim rakom, je bil kandidat za zdravljenje s tarčnim zdravilom erlotinib. Bil pa je dolgoletni kadilec. Ker se omenjena tarčna učinkovina in cigaretni dim presnavljata enako, je moral za doseganje zadostne koncentracije zdravila v krvi in njegovo učinkovitost najprej opustiti kajenje. To je seveda storil, zato mu je zdravnik uvedel zdravljenje z erlotinibom. Bolezen in prenehanje kajenja sta ga zelo potrla, zato se je odpravil v lekarno, da bi si za lajšanje tegob kupil zdravilo naravnega izvora, ki vsebuje šentjanževko, saj naj bi to v nasprotju z nekaterimi prehranskimi dopolnili zares imelo dokazan učinek, pritegnil pa ga je tudi »naravni izvor« zdravila. Farmacevt mu je razložil, da šentjanževka zanj ni primerna, saj bi mu podobno kot kajenje znižala raven zdravila v krvi. Predlagal mu je, naj si pomoč poišče pri zdravniku, ki mu bo za razpoložanje napisal varno, sintezno zdravilo.

Presnova monoklonskih protiteles poteka drugače kot presnova sinteznih učinkovin za tarčno zdravljenje, zato součinkovanja z drugimi zdravili, hrano ali prehranskimi dopolnili ni.

INTERAKCIJE V PROCESU PORAZDELJEVANJA IN IZLOČANJA ZDRAVIL

Dve fazi, v katerih lahko sintezne, majhne učinkovine prav tako vstopajo v interakcije, a manj pogosto, sta prenos zdravila po telesu in njegovo izločanje. Prenos zdravila po telesu poteka z vezavo na beljakovine, ki so odgovorne za transport. Če se dve zdravili po telesu prenašata na enak način, lahko eno izpodrine drugega, kar se kaže v manjšem učinku, saj zdravilo ne doseže svoje tarče.

Pri izločanju se zdravilo dokončno odstrani iz telesa. Vpliv na to fazo lahko pomeni, da se bo iz telesa izločilo počasneje ali pa hitreje kot v normalnih razmerah. Hitrejše izločanje pomeni manjši učinek zdravila, saj hitreje zapusti telo, počasnejše izločanje pa učinek podaljša.

Za ustrezno preprečevanje interakcij med zdravili in ukrepanje ob njih je treba razumeti njihove mehanizem ter oceniti njihove posledice pri posameznem bolniku. Nekatere interakcije so lahko zelo pomembne, vplivajo na proces zdravljenja in povzročijo tudi neželene učinke, druge pa so lahko minimalne in ne vplivajo na delovanje zdravil. Vsaka zaznana interakcija še ne pomeni, da mora zdravnik spremeniti zdravljenje z zdravili ali njihov odmerek.

ALI STE VEDELI?

Pred predpisom zdravila za tarčno zdravljenje specialisti klinične farmacije pregledajo sočasno predpisana zdravila in prehranska dopolnila, ki jih bolnik uživa, ter o morebitnih interakcijah med zdravili in z zdravilom poročajo zdravniku. S farmacevti, ki so specialisti klinične farmacije, se lahko o svojih zdravilih v okviru farmakoterapijskega pregleda (FTP) pogovorite tudi v ambulantah farmacevta svetovalca, ki delujejo v sklopu nekaterih zdravstvenih domov, zanje pa je potrebna napotitev osebnega zdravnika.

Viri:

1. Dingkai H et al. Small molecule drug and biotech drug interaction prediction based on multi-modal representation learning. *BMC Bioinformatics*. 2022; 23: 561.
2. Palleria C et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *J Res Med Sci*. 2013 Jul; 18(7): 601–610.
3. Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije – Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije. Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v onkologiji. Tarčna zdravila – trendi in novosti. Dostopno na <https://www.zbornica-zveza.si/wp-content/uploads/2019/10/TAR%C4%8CNA-ZDRAVILA-TRENDI-IN-NOVOSTI.pdf> 28. 3. 2024.
4. Knez L. Interakcije tarčnih zdravil z drugimi zdravili, hrano in prehranskimi dopolnili. Dostopno na <https://dirros.openscience.si/Dokument.php?id=12710&lang=slv> 29. 3. 2024.

TARČNA ZDRAVILA

KAJ MORATE VEDETI, ČE PREJEMATE TARČNO ZDRAVILO



Ob predpisu in izdaji tarčnih zdravil boste prejeli napotke o ravnanju z njimi, odmerjanju, načinu aplikacije in ukrepih ob pojavu neželenih učinkov. Nekaj ključnih napotkov je strnjenih v nadaljevanju.

TERAPEVTSKA MONOKLONSKA PROTITELESA

Zaradi nestabilnosti se monoklonska protitelesa shranjujejo v hladilniku (od 2 do 8 °C). Pomembno je, da se zdravilo ne dotika stene hladilnika in da ne zmrzuje. Zdravilo vedno shranjujte v originalni ovojini, zaščiteno pred sončno svetlobo.

Natančno preberite navodila shranjevanja, saj se lahko navodila med različnimi zdravili razlikujejo.

POMEMBNO JE VEDETI!

Zdravil, ki jih ne potrebujete več ali jim je potekel rok uporabe, ne smete zavržiti v odpadne vode ali gospodinjske odpadke. Večino lahko zavržete v zabojnike za odpadna zdravila v lekarniških enotah, vendar vanje ne spadajo zdravila z uporabljenimi iglami (npr. injekcijski peresniki). O načinu odstranjevanja se lahko dodatno posvetujete s farmacevtom.

Zdravila z monoklonskimi protitelesi, ki so v farmacevtskih oblikah za samoaplikacijo, apliciramo v podkožje. Podkožnim aplikacijam različnih zdravil je skupnih nekaj osnovnih korakov, vendar morate pred prvo aplikacijo **natančno prebrati navodila. Šele ko ste prepričani, da povsem razumete navodila za uporabo, lahko začnete aplikacijo.** Za dodatna vprašanja in pomoč se obrnite na svojega zdravnika ali farmacevta v lekarni.

POMEMBNO JE VEDETI!

Zdravila nikoli ne apliciramo v poškodovano, pordelo ali otrdelo kožo. Običajni mesti injiciranja sta trebuh (vsaj 5 cm od popka) ali zgornji del stegna. Pomembno je, da si pred aplikacijo umijete in osušite roke ter mesto injiciranja obrišete z antiseptičnim zložencem. Uporabljene igle ali brizge ne smete znova uporabiti. Zavržite jo v za to namenjene posode za odstranjevanje ostrih predmetov, ki so narejene tako, da preprečujejo vbod vas in drugih z iglo ter prenos nevarnih okužb (npr. z virusom HIV).

SINTEZNE MOLEKULE ZA TARČNO ZDRAVLJENJE

Ta zdravila so na voljo v obliki tablet ali kapsul za peroralno uporabo. Zdravnik vam bo ob predpisu razložil shemo in način jemanja. Številne možne neželene učinke lahko ob upoštevanju preventivnih ukrepov deloma preprečimo in omilimo.

POMEMBNO JE VEDETI!

Večina lekarn po Sloveniji zdravil za tarčno zdravljenje nima na zalogi v večjih količinah, zato jih morajo pogosto naročiti, kar lahko traja vsaj en dan, v času množičnega pomanjkanja zdravil pa tudi dlje. Pomembno je, da pacienti redno spremljajo zalogo zdravila ter pravočasno obiščejo zdravnika za nov predpis recepta in naročilo zdravila v lekarni.

Ukrepi ob pojavu neželenih učinkov zdravljenja s sintezniimi tarčnimi molekulami

KOŽA	<ul style="list-style-type: none">■ Umivanje z mlačno vodo, uporaba nežnih mil in vlažilnih izdelkov na bazi sečnine.■ Zaščita pred soncem (lahka dolga oblačila, pokrivalo in krema za sončenje z mehansko zaščito). V poletnih mesecih se med 10. in 16. uro izogibajte soncu.
LASJE	<ul style="list-style-type: none">■ Odsvetovano barvanje las.■ Uporaba nežnih šamponov s sečnino.
NOHTI	<ul style="list-style-type: none">■ Pravilno striženje nohtov in zaščita obnohtne kože s kremo.■ Odsvetovano nanašanje umetne mase na nohte.■ Uporaba zaščitnih rokavic pri delu z vodo, agresivnimi sredstvi in delu z zemljo.
USTA IN USTNA SLUZNICA	<ul style="list-style-type: none">■ Redno umivanje zob z mehko zobno ščetko.■ Izogibanje agresivnim zobnim kremam in raztopinam za izpiranje ust.
PREBAVA	<ul style="list-style-type: none">■ Uživanje dovolj tekočine, sadja, zelenjave in vlaknin.■ Upoštevanje napotkov glede prehrane in zadostnega vnosa tekočin ob pojavu diareje.

ALI STE VEDELI?

Podrobnejši pogovor o svojem tarčnem zdravilu in preostali terapiji lahko opravite v lekarni v okviru storitve **pregled uporabe zdravil (PUZ)**. Ta storitev vam omogoča poglobljen posvet o vaših zdravilih. Primerna je za vse paciente, ki imajo predpisanih več zdravil, zahtevnejše režime odmerjanja ali pa so ob ravnanju z njimi negotovi. Magistri farmacije vam bodo svetovali in odgovorili na vprašanja, povezana z vašimi zdravili, prehranskimi dopolnili in drugimi izdelki, ki jih uporabljate. Po končanem pogovoru boste prejeli **osebno kartico zdravil (OKZ)**, ki zajema pregled terapije in vse pomembne informacije o vaših zdravilih. Storitve opravlja večina lekarn po Sloveniji.

Viri:

1. Centralna baza zdravil. Povzetki glavnih značilnosti zdravil. Dostopno na www.cbz.si 12. 4. 2024.
2. Zdravljenje raka pljuč s tarčnimi zdravili. Informacije za bolnike. Dostopno na [https://www.klinika-golnik.si/storage/_sites/golnik/app/media/Onkološka dejavnost - zdravljenje z imunoterapijo/Tarcna_knjizica_za_pacienta_informacije_ponatis.pdf](https://www.klinika-golnik.si/storage/_sites/golnik/app/media/Onkološka_dejavnost_-_zdravljenje_z_imunoterapijo/Tarcna_knjizica_za_pacienta_informacije_ponatis.pdf) 14. 4. 2024.
3. Zdravljenje raka pljuč s tarčnimi zdravili proti EGFR. Napotki bolnikom. Dostopno na [https://www.klinika-golnik.si/storage/_sites/golnik/app/media/Onkološka dejavnost - zdravljenje z imunoterapijo/EGFR_Tarcna_knjizica_za_pacienta_napotki.pdf](https://www.klinika-golnik.si/storage/_sites/golnik/app/media/Onkološka_dejavnost_-_zdravljenje_z_imunoterapijo/EGFR_Tarcna_knjizica_za_pacienta_napotki.pdf) 14. 4. 2024.
4. Zdravljenje raka pljuč s tarčnimi proti ALK. Napotki bolnikom. Dostopno na [https://www.klinika-golnik.si/storage/_sites/golnik/app/media/Onkološka dejavnost - zdravljenje z imunoterapijo/ALK_knjizica_za_pacienta_napotki.pdf](https://www.klinika-golnik.si/storage/_sites/golnik/app/media/Onkološka_dejavnost_-_zdravljenje_z_imunoterapijo/ALK_knjizica_za_pacienta_napotki.pdf) 14. 4. 2024.
5. Lekarniška zbornica Slovenije. Lekarne za vas. Dostopno na <https://www.lzs.si/informacije/lekarne-za-vas/> 12. 4. 2024.

ZA KONEC

Draga bralka, dragi bralec, pravkar prebrana knjižica je osvetlila pogled na področje, o katerem pogosto ni povedanega dovolj. To je področje farmacije, v katero je vloženih veliko let raziskovanja in ogromno znanja, ki je prvi in najpomembnejši pogoj za izdelavo tarčnih zdravil.

S prihodom tarčnih zdravil se je rešilo marsikatero življenje, prav tako se je kakovost neštetih življenj precej izboljšala. Zaradi tarčnih zdravil so za uporabnike včasih nepredstavljive vsakdanje stvari znova postale vsakdanje. Lahkoten vdih, objem, strumen in odločen korak, dan brez glavobola. Za nekatere neopazne stvari, za druge vsakdanji boj. Vse to so bolnikom omogočila tarčna zdravila, potem ko jim je (kronična) bolezen to odvzela.

Nemalokrat pride zavedanje o tem, kako lepo je biti zdrav, prepozno – bodisi ko bolezen doleti nas bodisi koga od naših bližnjih. Takrat stopi v ospredje preživetveni nagon,

ko se oprimemo vsakega upanja. In takrat je ključnega pomena, da se obrnemo na strokovnjake za bolezni, za zdravila in zdravljenje. Ti strokovnjaki smo farmacevti in zdravniki.

Vsem koristim tarčnih zdravil navkljub je treba upoštevati tudi morebitne neželene učinke, ki se lahko pojavijo, ob čemer je najpomembnejše pravilno ukrepanje. Izredno pomembno je torej, da vsak uporabnik tarčnega zdravila natančno pozna njegovo pravilno uporabo in shranjevanje. Vse te informacije smo vam poskušali predstaviti v letošnji knjižici ob dnevu slovenskih lekarn.

Najustreznejša pot, po kateri moramo hoditi ob odsotnosti in tudi prisotnosti bolezni, pa je zdrav način življenja. Življenje je dragoceno, varujmo ga na področjih, na katerih nanj lahko vplivamo.

Maša Koritnik Zadravec, mag. farm., spec.,
predsednica Sekcije farmacevtov javnih lekarn
pri Slovenskem farmacevtskem društvu



SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO
SEKCIJA FARMACEVTOV JAVNIH LEKARN

KNJIŽICA JE BREZPLAČNA



9 789619 423073