

Prikaz bolesnika s nemetastatskim karcinomom prostate i rezistentnom hipertenzijom kao nuspojavom apalutamida

Dobrić, Maja

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:907065>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Maja Dobrić

**Prikaz bolesnika s nemetastatskim karcinomom
prostate i rezistentnom hipertenzijom kao
nuspojavom apalutamida**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pri Centru za primijenjenu farmaciju na kolegiju Ljekarnička skrb, pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ive Mucalo.

Hvala mentorici izv. prof. dr. sc. Ivi Mucalo na savjetima prilikom izrade ovog diplomskog rada, na strpljenju i razumijevanju.

Hvala mojoj obitelji koja je omogućili da budem ovo što sam danas.

Hvala prijateljima, uz vas je bilo lakše.

Koki i Ivani na još jednom poglavlju života koje smo prošle zajedno.

A posebno hvala Lari, Neri i Zrinki koje su razumjele i vjerovalle sve ove godine, pogotovo onda kada ja nisam!

SADRŽAJ

1. Uvod.....	1
1.1. Karcinom prostate.....	1
1.1.1. Incidencija, dijagnostika i rizične skupine.....	1
1.1.2. Terapija.....	5
1.1.3. Apalutamid.....	8
1.2. Hipertenzija.....	11
1.2.1. Terapija hipertenzije.....	13
2. Obrazloženje teme.....	18
3. Materijali i metode.....	19
3.1. Farmakoterapijsko savjetovalište.....	19
3.2. Dizajn istraživanja – prikaz slučaja (Case study)	20
3.2.1. Prikaz slučaja (Case study)	20
3.2.2. Prikupljanje podataka.....	21
3.3.3. Obrada podataka.....	21
4. Prikaz slučaja.....	22
4.1 Sažetak.....	22
4.2 Prezentacija slučaja.....	22
4.3 Intervencija i ishod.....	23
4.4 Rasprava.....	33
5. Zaključak.....	35
6. Literatura.....	37
7. Sažetak/Summary.....	40
8. Prilozi.....	41
8.1. Prilog.....	41
9. Temeljna dokumentacijska kartica/Basic documentation card	

1.UVOD

1.1 KARCINOM PROSTATE

1.1.1 INCIDENCIJA, DIJAGNOSTIKA I RIZIČNE SKUPINE

Karcinom prostate je najzastupljeniji karcinom kod muškaraca starijih od 50 godina. Čini 32% svih zloćudnih tumora te je po učestalosti drugi najčešći rak, nakon raka pluća (Mori K. i sur, 2020). Najčešće je riječ o adenokarcinomu što znači da se javlja i razvija u žljezdanom tkivu. U Republici Hrvatskoj 2015. godine zabilježeno je ukupno 2141 novooboljelih slučajeva karcinoma prostate, a incidencija raka prostate iznosila je 49,8 na 100 000 muškaraca. Udio novooboljelih muškaraca od zloćudnog tumora prostate u odnosu na ukupnu populaciju novooboljelih muškaraca od karcinoma iznosio je 18% čime je te godine rak prostate, zajedno s rakom pluća postao najčešći karcinom u muškaraca u Hrvatskoj. Iste te godine zabilježeno je, uzevši u omjer pojavnost i smrtnost svih tipova karcinoma, kako je rak prostate drugi po redu uzroka smrtnosti među svim muškarcima sa zloćudnim tumorima (Belav B., 2021).

Razlog porasta incidencije detektiranih karcinoma prostate leži u markeru prostata – specifični antigen (PSA) koji je u kliničku praksu uveden još 80-ih godina prošlog stoljeća čime omogućava otkrivanje bolesnika u najranijem stadiju bolesti s obzirom da je u toj fazi bolesti klinička slika najčešće asimptomatska. Ova vrsta karcinoma rijetko se javlja kod muškaraca mlađih od 50 godina te se zbog toga predlaže određivanje PSA kod muškaraca starijih od 50 godina i muškaraca starijih od 45 godina s pozitivnom obiteljskom anamnezom. S obzirom na porast otkrivenih slučajeva raka prostate otkako se PSA počeo kontrolirati, sve više bolesnika je izloženo raznim terapijama te se posljedično javila potreba za poboljšanjem starih opcija liječenja i razvijanjem novih oblika terapija. Također, omogućavanjem detektiranja bolesti u ranom stadiju kao i napretkom opcija liječenja karcinoma smanjena je smrtnost od ovoga oblika karcinoma.

Čimbenici rizika za nastanak karcinoma prostate osim dobi su rasa, utjecaj androgena, genetski čimbenici kao i neki čimbenici okoliša (rad u nuklearnoj i drvnoj industriji, kod vatrogasaca, izloženost kadmiju i policikličkim aromatskim ugljikovodicima) te prehrana bogata mastima, mlijekom, mesom, kalcijem a siromašna voćem, povrćem i vitaminom A.

Simptomi su rijetki i teško ih je prepoznati na početku bolesti. Zbog toga je kliničku sliku teško postaviti u početku bolesti, a ona uvelike ovisi i o stupnju proširenosti bolesti. Kod lokalizirane bolesti pojavljuju se poremećaji mokrenja (učestalo mokrenje, oslabljeni mlaz, hitnost odlaska na wc, osjećaj nepotpunog pražnjenja mjehura te nikturija). Ova vrsta karcinoma može se lokalno proširiti u područje mokraćnog mjehura, uretera te sjemenih mjehurića što se manifestira simptomima poput perinealne boli, impotencije, inkontinencije, hematospermije te boli u slabinama. Karcinom najčešće diseminira u koštano tkivo, što rezultira bolovima u kostima, prijelomima patološki izmijenjenih kostiju, hiperkalcijemijom i paraplegijom.

Kako bi se odabrala najadekvatnija terapija iznimno je važno postaviti točnu dijagnozu i odrediti stadij bolesti. U tu svrhu obavlja se početna dijagnostička obrada bolesnika koja uključuje anamnezu, određivanje lokalnog stadija na osnovi digitorektalnog pregleda, određivanje vrijednosti PSA u serumu, kompletnu krvnu sliku i biokemijsku pretragu krvi. Biopsija se provodi tek nakon što se pojave sumnjivi nalazi digitorektalnog pregleda i povišene vrijednosti PSA (normalne vrijednosti su 0 – 4 ng/mL). Stupanj diferencijacije karcinoma izražava se kao Gleasonov stupanj, najpriznatiji sustav stupnjevanja histoloških promjena žlijezda prostate koji možemo objasniti i kao mjeru agresivnosti pojedinog karcinoma prostate. Postoji 5 stupnjeva gdje 1 predstavlja dobro diferenciran adenokarcinom koji je ujedno i najmanje agresivan, dok 5 loše diferenciran odnosno najagresivniji. S obzirom da se unutar istog karcinoma mogu pronaći zone različite diferenciranosti određuju se dvije, volumenom najzastupljenije, zone te se zbrajanjem Gleasonovog stupnja svake od njih dobiva Gleasonov zbroj. On može iznositi 2-10. Također, što je zbroj veći to je rak agresivniji odnosno maligniji. Na temelju dijagnostičke obrade bolesnik se razvrstava u jednu od rizičnih skupina uporabom kliničkog T-stadija TNM – klasifikacija karcinoma (prikazano u tablici 1) Gleasonova zbroja, udjela tumorski zahvaćenih biopsijskih uzoraka i vrijednosti PSA (Solarić M. i sur, 2019).

Tablica 1. TNM klasifikacija raka prostate (Izvor: Solarić M i sur, 2019)

Primarni tumor/Primary tumor	
Klinički (T)/Clinical (T)	
Tx	– primarni se tumor ne može otkriti/ <i>Primary tumor cannot be assessed</i>
T0	– nema znakova primarnog tumora/ <i>No evidence of primary tumor</i>
T1	– klinički neprimjetan tumor bilo palpacijom ili slikovnim dijagnostičkim pretragama <i>/Clinically inapparent tumor neither palpable nor visible by imaging</i>
T1a	– slučajna nalaz tumora u 5% reseciranog tkiva ili manje/ <i>Tumor incidental histologic finding in 5% or less of tissue resected</i>
T1b	– slučajna nalaz tumora u više od 5% reseciranog tkiva/ <i>Tumor incidental histologic finding in more than 5% of tissue resected</i>
T1c	– tumor dijagnosticiran s pomoću biopsije iglom (zbog povišene vrijednosti PSA) <i>/Tumor identified by needle biopsy (e.g., because of elevated PSA)</i>
T2	– tumor je ograničen na prostatu*/ <i>Tumor confined within prostate*</i>
T2a	– tumor obuhvaća polovicu jednog režnja ili manje/ <i>Tumor involves one-half of one lobe or less</i>
T2b	– tumor obuhvaća više od polovice jednog režnja, ali ne oba režnja <i>/Tumor involves more than one-half of one lobe but not both lobes</i>
T2c	– tumor obuhvaća oba režnja/ <i>Tumor involves both lobes</i>
T3	– tumor proširen izvan kapsule prostate**/ <i>Tumor extends through the prostate capsule**</i>
T3a	– izvanprostatarna proširenost (jednostrana ili obostrana)/ <i>Extracapsular extension (unilateral or bilateral)</i>
T3b	– tumor proširen na sjemenske mjehuriće/ <i>Tumor invades the seminal vesicle(s)</i>
T4	– tumor fiksiran ili proširen na okolne strukture osim sjemenskih mjehurića: mokraćni mjehur, mišići levatore i/ili zdjelične stijenje/ <i>Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: bladder, levator muscles, and/or pelvic wall.</i>
Patološki (pT)/Pathologic (pT)***	
pT2	– tumor je ograničen na prostatu/ <i>Organ confined</i>
pT3	– izvanprostatičko širenje/ <i>Extraprostatic extension</i>
T3a	– izvanprostatičko širenje ili mikroskopska infiltracija vrata mjehura**** <i>/Extraprostatic extension or microscopic invasion of the bladder neck****</i>
T3b	– infiltracija sjemenskih mjehurića/ <i>Seminal vesicle invasion</i>
pT4	– infiltracija mjehura, rektuma/ <i>Invasion of bladder rectum</i>
Regionalni limfni čvorovi/Regional lymph nodes	
Klinički (N)/Clinical (N)	
Nx	– prisutnost rasadnica u regionalnim limfnim čvorovima ne može se utvrditi/ <i>Regional lymph nodes were not assessed</i>
N0	– nema rasadnica u regionalne limfne čvorove/ <i>No regional lymph node metastasis</i>
N1	– rasadnice u regionalne limfne čvorove/ <i>Metastases in regional lymph node(s)</i>
Patološki (pN)/Pathologic (N)	
Nx	– regionalni limfni čvorovi nisu pregledani/ <i>Regional lymph nodes not sampled</i>
N0	– nema pozitivnih regionalnih čvorova/ <i>No positive regional nodes</i>
N1	– rasadnice u regionalne limfne čvorove/ <i>Metastases in regional node(s)</i>
Udaljene rasadnice (M)*/Distant metastasis (M)*****	
M0	– nema udaljenih rasadnica/ <i>No distant metastasis</i>
M1	– prisutne su udaljene rasadnice/ <i>Distant metastasis</i>
M1a	– u neregionalne limfne čvorove/ <i>Non-regional lymph node(s)</i>
M1b	– u kost(i)/ <i>Bone(s)</i>
M1c	– u ostala sjela s koštanim rasadnicama ili bez njih/ <i>Other site(s) with or without bone disease</i>

* Tumor nađen biopsijom u jednom ili oba režnja, ali je nepalpabilan ili se ne može vizualizirati dijagnostičkim pretragama, klasificira se kao T1c.
/Tumor found in one or both lobes by needle biopsy, but not palpable or reliably visible by imaging, is classified as T1c.

** Tumor koji invadira apeks prostate ili u prostatičku kapsulu (ali ne izvan nje) klasificira se kao T2, a ne T3.
/Invasion into the prostate apex or into (but not beyond) the prostatic capsule is not classified as T3, but as T2.

*** Ne postoji patološka T1c-klasifikacija./*There is no pathologic T1 classification.*

**** Pozitivan kirurški rub treba biti obilježen oznakom R1 (ostatna mikroskopska bolest).
/Positive surgical margin should be indicated by R1 descriptor (residual microscopic disease).

***** Kad je prisutno više od jedne rasadnice, klasificiramo prema najraširenijoj.
/When more than one site of metastasis is present, the most advanced category is used.

Ovisno o kliničkom T-stadiju, Gleasonovu scoru, PSA vrijednosti i udjelu tumorski zahvaćenih uzoraka, bolesnike treba razvrstati u rizične skupine koji mogu biti a) klinički lokalizirana bolest (vrlo niski rizik, niski rizik, povoljna podskupina srednjeg rizika, nepovoljna podskupina srednjeg rizika, visoki rizik i vrlo visoki rizik), b) regionalna bolest i c) metastatska bolest (tablica 2) Nakon određivanja pripadajuće skupine bolesnik se šalje na dodatne pretrage ukoliko su iste potrebne te se na kraju donosi terapijska odluka za svakog pacijenta individualno.

Tablica 2. Rizične skupine za rak prostate (Izvor: Solarić M i sur, 2019)

Rizična skupina/Recurrence risk	
Klinički lokalizirana bolest <i>/Clinically localized</i>	
Vrlo niski rizik/ <i>Very low</i>	T1c i Gleasonov zbroj ≤ 6 (gradusna skupina 1) i PSA < 10 ng/mL i manje od 3 pozitivna cilindra i $\leq 50\%$ raka u bilo kojem cilindru i gustoća PSA $< 0,15$ ng/mL/g/ <i>T1c and Gleason score ≤ 6 (grade group 1) and PSA < 10 ng/mL and fewer than 3 prostate cores positive and $\leq 50\%$ core in any core and PSA „density“ < 0.15 ng/mL/g</i>
Niski rizik/ <i>Low</i>	T1 – T2a i Gleasonov zbroj ≤ 6 (gradusna skupina 1) i PSA < 10 ng/mL <i>/T1-T2a and Gleason score ≤ 6 (grade group 1) and PSA < 10 ng/mL</i>
Povoljna podskupina srednjeg rizika <i>/Favorable intermediate</i>	T2b – T2c ili Gleasonov zbroj 3 + 4 (gradusna skupina 2) ili PSA 10 – 20 ng/mL i udio tumorski zahvaćenih uzoraka $< 50\%$ / <i>T2b-T2c or Gleason score 3+4 (grade group 2) or PSA 10-20 ng/mL and percentage of positive biopsy cores $< 50\%$</i>
Nepovoljna podskupina srednjeg rizika <i>/Unfavorable intermediate</i>	T2b – T2c ili Gleasonov zbroj 4 + 3 (gradusna skupina 3) ili PSA 10 – 20 ng/mL <i>/T2b-T2c or Gleason score 4+3 (grade group 3) or PSA 10-20 ng/mL</i>
Visoki rizik/ <i>High</i>	T3a ili Gleasonov zbroj 8 (gradusna skupina 4) ili PSA > 20 ng/mL <i>/T3a or Gleason score 8 (grade group 4) or PSA > 20 ng/mL</i>
Vrlo visoki rizik/ <i>Very high</i>	T3b – T4 ili Gleasonov zbroj 9 – 10 (gradusna skupina 5) ili > 4 uzorka s gradusnom skupinom 4 ili 5 <i>/T3b-T4 or Gleason score 9-10 (grade group 5) or > 4 cores with grade group 4 or 5</i>
Regionalna bolest/ <i>Regional</i>	bilo koji T i N1M0/ <i>any T and N1M0</i>
Metastatska bolest/ <i>Metastatic</i>	bilo koji T ili bilo koji N i M1/ <i>any T or any M and M1</i>

Možemo reći kako je prognoza za pacijente s karcinomom prostate danas znatno povoljnija nego krajem prošlog stoljeća. Naravno, ovisi o tome koliko se karcinom rano otkrije, koliko je lokaliziran i koliko reagira na određeni tip terapije, ali uz današnje oblike liječenja ove vrste karcinoma stručnjaci vole naglasiti kako većina ljudi umire sa rakom prostate a ne od njega. (Vrdoljak E. i sur, 2013)

1.2.2. TERAPIJA NEMETASTATSKOG KARCINOMA PROSTATE

Svaka vrsta karcinoma, pa tako i karcinom prostate, može podlijegati različitim vrstama terapije ovisno o skupini u koju je bolesnik smješten na temelju dijagnostičke obrade. Može se pristupiti kemoterapijom, kirurškim zahvatima, zračenjem, endokrinom terapijom, imunoterapijom i termoterapijom, a u određenim slučajevima i aktivnim nadzorom, pažljivim čekanjem i promatranjem karcinoma. Nakon postavljanja dijagnoze i određivanja stadija bolesti odabire se najadekvatniji pristup svakom pacijentu individualno na temelju njegove kompletne kliničke slike. Ukoliko spasonosno kirurško ili radioterapijsko zračenje nije nužna opcija liječenja za određeni karcinom, uvodi se kastracijsko liječenje (androgen deprivirajuća terapija, ADT) s ciljem smanjenja količine testosterona u organizmu i posljedično smanjeno širenje karcinoma. Takva vrsta liječenja može biti kirurška (prostatektomija ili orhidektomija) ili medikamenta (agonisti ili antagonisti gonadotropin-otpuštajućeg hormona, GnRH). Uz kastracijsko liječenje uvodi se i adjuvantna terapija antiandrogenima. Postoje jasno propisane smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika s rakom prostate izdane 2019 godine od strane M. Solarića i suradnika (Hrvatska) te ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up izdane 2020 godine od strane C. Parkera i suradnika (Europa) na koje ću se u ovome radu referirati. S obzirom da pacijent čiji slučaj će ovim diplomskim radom biti prezentiran ima dijagnozu nemetastatskog karcinoma prostate koji prema TNM – klasifikaciji pripada T2cN0M0 stadiju (tumor je ograničen na prostatu i obuhvaća oba režnja) te mu Gleasonov zbroj iznosi 3+3 zbog čega pripada u rizičnu skupinu klinički lokalizirane bolesti s povoljnim srednjim rizikom, ali je ujedno i karcinom rezistentan na kastraciju, naglasak je stavljen na smjernice za liječenje takve vrste karcinoma. Karcinom rezistentan na kastraciju je svaki onaj karcinom koji potvrđen ADT ima zabilježenu progresiju bolesti i/ili porast PSA uz kastracijske vrijednosti testosterona (<1,7 nmol/L). Smjernice koje su propisane za ovu vrstu karcinoma su ADT u kombinaciji sa hormonskom terapijom (antiandrogeni) kako bi se karcinom bolje kontrolirao te s ciljem smanjenja vjerojatnosti pojave metastaza što je dokazano za novu generaciju antiandrogena (apalutamid i enzalutamid; izvor dokaza: Alkhudair NA. Apalutamide: Emerging Therapy for Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer).

KIRURŠKA KASTRACIJA

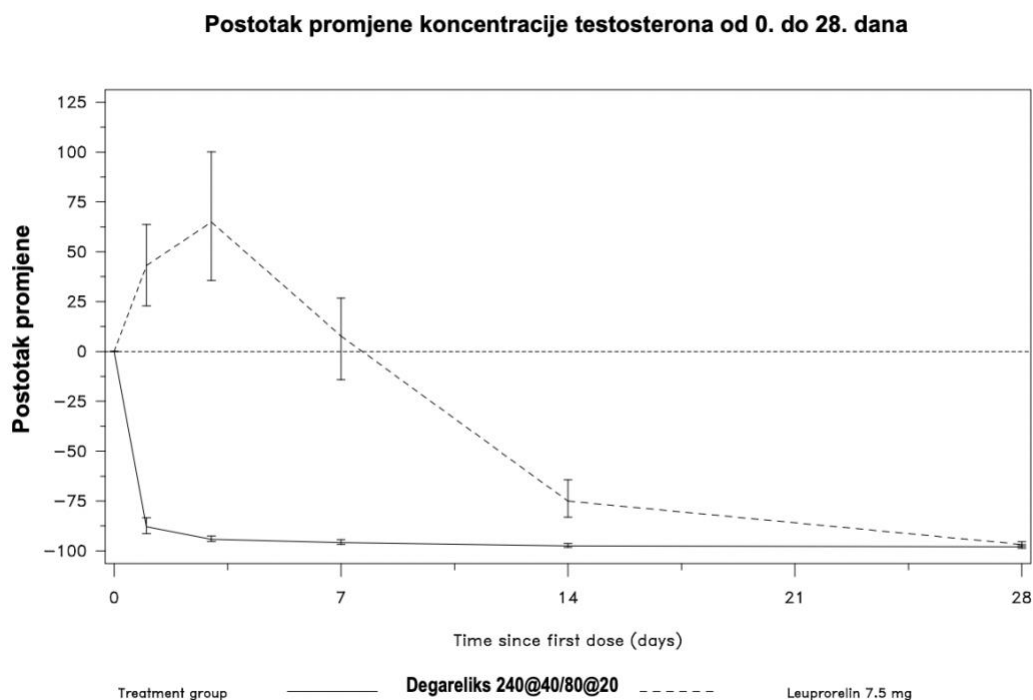
Kada je riječ o kirurškoj terapiji karcinoma prostate, u današnje vrijeme kada je životna dob ljudi znatno dulja i kada se liječenju pristupa s ciljem očuvanja kvalitete života svih pacijenata što je više moguće, prostatektomija je posljednji izbor. Veliki broj pacijenata podliježe orhidektomiji kao manje invazivnom pristupu kastracije od prostatektomije, odnosno operativnom odstranjivanju testisa i na taj način se smanjuje količina testosterona u organizmu (Vrdoljak E. i sur, 2013.).

MEDIKAMENTNA KASTRACIJA

Također, učinak smanjenja testosterona može se postići i pomoću lijekova. U tu svrhu koriste se dvije skupine lijekova.

Prva skupina su agonisti gonadotropin otpuštajućeg hormona (GnRH, od eng. Gonadotropin releasing hormone). U ovu skupinu lijekova spadaju buserelin, leuprorelin, goserelin i triptorelin. Indicirani su za liječenje hormonski ovisnog uznapredovalog karcinoma prostate i za liječenje visoko rizičnog lokaliziranog i lokalno uznapredovalog karcinoma prostate u kombinaciji s radioterapijom. Svojom građom su to peptidni agonisti prirodnog GnRH koji kod kontinuirane primjene inhibiraju izlučivanje hipofiznog gonadotropina i sumprimiraju stvaranje testosterona u muškaraca. Davanje „relina“ uzrokuje početni porast vrijednosti LH i FSH što dovodi do povećanja koncentracije gonadnih steroida, testosterona i dihidrotestosterona, ali kontinuiranim primjenom postiže se smanjenje koncentracije LH i FSH (smanjenje ispod kastracijskog praga, $\leq 50\text{ng/dL}$, postiže se nakon tri do pet tjedana). Također, pivotalnim kliničkim istraživanjem potvrđeno je da su vrijednosti testosterona kod najvećeg broja bolesnika bile ispod 20 ng/dL , te da su se koncentracije PSA tijekom 6 mjeseci smanjile za 98% (SnPC, leuprorelinacetat). Učinak je reverzibilan zbog čega je potrebna dugotrajna primjena ove skupine lijekova jer onoga trenutka kada primjena prestane prestaje i učinak lijeka. Oni su kontraindicirani kod prethodno orhidektomiranih bolesnika, a razlog tome je što ne dovode do dodatnog snižavanja koncentracije testosterona u serumu. Stoga, oni nisu bili lijek izbora za našeg pacijenta.

Druga skupina lijekova kojom se ostvaruje medikamentna kastracija su antagonisti GnRH. Ovoj skupini lijekova pripadaju cetoreliks, ganireliks, degareliks i relukoliks. Indikacije su im jednaka kao agonistima, ali se uz to mogu još koristiti i kao neo-adjuvantna terapija prije radioterapije u bolesnika s visokorizičnim lokaliziranim ili lokalno uznapredovalim karcinomom prostate. Oni djeluju kao selektivni antagonisti GnRH koji kompetitivnim i reverzibilnim vezanjem za receptore brzo smanjuju oslobađanje gonadotropina te nema početne hiperprodukcije i na taj način je smanjena vjerojatnost potencijalnog razbuktavanja simptoma nakon početka liječenja. Kod njihove primjene razine testosterona nakon tri dana padaju znatno ispod kastracijskih razina ($\leq 0,5\text{ng/mL}$). Nadalje, u trećoj fazi ispitivanja u kojoj su postojale dvije terapijske skupine („relini“ i „reliksi“) dokazano je da osim bržeg postizanja post – kastracijskih vrijednosti testosterona (prikazano na slici 1.) „reliksi“ su brži i u snižavanju vrijednosti PSA.



Slika 1. Usporedba promjene koncentracije testosterona primjenom agonista i antagonista GnRH (Izvor: SnPC Firmagon)

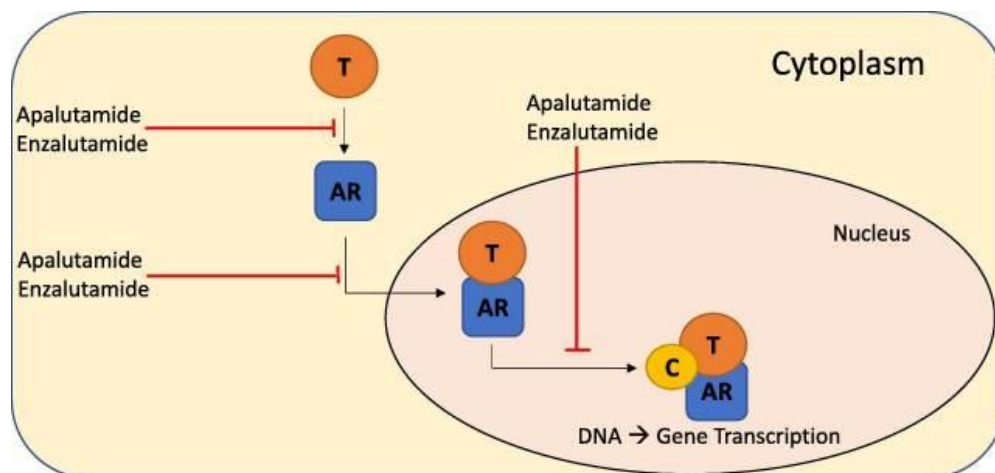
ADJUVANTNA TERAPIJA

U kombinaciji sa kastracijskom terapijom mogu se primijeniti i lijekovi sa antiandrogenim učinkom, ovaj oblik terapije naziva se hormonska terapija. U tom slučaju primjenjuju se kako bi prevenirali početno povećanje produkcije testosterona prilikom medikamentne kastracije agonistima GnRH. Također, hormonska terapija se često nastavlja i nakon kastracije kako bi se karcinom bolje kontrolirao. Lijekovi ove skupine mogu biti steroidni (ciproteron-acetat) i nesteroidni. Sterodini lijek, ciproteron-acetat, kompetitivno inhibira utjecaj androgena na ciljne organe (štiti prostatu od utjecaja androgena), a ima i centralni inhibitorni učinak te dovodi do smanjenja stvaranja testosterona u testisima i do redukcije serumske koncentracije testosterona. Indikacije za primjenu ovoga lijeka kod muškaraca su smanjenje nagona kod seksualnih devijacija i antiandrogena terapija pri neoperabilnom karcinomu prostate. Nadalje, nesteroidni antiandrogeni dijele se na dvije generacije. U prvu generaciju ovih lijekova ubrajaju se flutamid, nilutamid i bikalutamid. Učinak se postiže vezanjem za androgene receptore a da se pritom ne aktivira genska ekspresija. Na taj način inhibira se stvaranje androgena što za posljedicu ima regresiju tumora prostate. Indikacije za primjenu ovih lijekova su monoterapija ili adjuvantna terapija lokalno uznapredovalog karcinoma prostate kod kojeg postoji visoki rizik za progresiju bolesti te kod bolesnika s lokalno uznapredovanom bolesti bez metastaza za koje se procjenjuje da kirurška kastracija nije primjerena. Njihova primjena danas se sve više smanjuje zbog pojave novih antiandrogena poboljšanih svojstava. Među novom generacijom se ističu abirateron, enzalutamid, apalutamid i darolutamid. Oni također kompetitivno inhibiraju vezanje androgena, nuklearnu translokaciju androgenih receptora te transkripciju posredovanu androgenim receptorima.

1.2.3. APALUTAMID

Apalutamid je lijek koji spada u novu generaciju antiandrogena nesteroidne strukture. Ima trojni mehanizam djelovanja; selektivni inhibitorni učinak na androgene receptore (sprječava vezanje testosterona) , sprječava translokaciju androgenih receptora u jezgru te inhibira vezanje koaktivatora za kompleks receptor – ligand (testosteron) te posljedično vezanje kompleksa za DNA. Smanjena je transkripcija gena a na taj način ujedno i proliferacija tumorskih stanica te je

pojačana apoptozu čime apalutamid ostvaruje snažno protutumorsko djelovanje (Mehanizam prikazan na slici 2).



Slika 2. Mehanizam djelovanja apalutamida (Izvor: Alkhudair NA. Apalutamide: Emerging Therapy for Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer)

Indikacije za propisivanje ovog lijeka su:

- liječenje nemetastatskog raka prostate rezistentnog na kastraciju (engl. non-metastatic castration-resistant prostate cancer, nmCRPC) u odraslih muškaraca u kojih postoji visok rizik od razvoja metastatske bolesti
- liječenje odraslih muškaraca s metastatskim hormonski osjetljivim rakom prostate (engl. metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) u kombinaciji s terapijom androgenom deprivacijom (engl. androgen deprivation therapy, ADT)

Nadalje, ovaj lijek se također propisuje se kod pacijenata podvrgnutih kirurškoj kastraciji. Ukoliko je slučaj da je u bolesnika izostala kirurška kastracija, pacijent na terapiji apalutamidom treba biti na farmakološkoj kastraciji analogima GnRH.

Na hrvatskom tržištu ovaj lijek registriran je pod nazivom Erleada, nalazi se na listi posebno skupih lijekova i njegovo propisivanje odobrava Bolničko povjerenstvo za lijekove. Na naše tržište došao je 2020. godine i nosi oznaku ▼ što znači da je pod dodatnim praćenjem i da zahtjeva prijavu svake sumnje na nuspojavu. Najčešće nuspojave su umor (26%), kožni osip (26% za osip bilo kojeg stupnja i 6% za osip 3. ili 4. stupnja), hipertenzija (22%), navale vrućine (18%), artralgiya (17%), proljev (16%), pad (13%) i smanjenje tjelesne težine (13%). Druge važne nuspojave uključuju prijelome (11%) i hipotireozu (8%).

Primjenjuje se peroralno i preporučena dnevna doza je 240mg.

1.2. HIPERTENZIJA

Hipertenzija je skupina raznovrsnih poremećaja u kojima sudjeluju okolišni i nasljedni čimbenici, te koji mogu raznovrsnim patogenetskim mehanizmima uzrokovati povišenje arterijskog tlaka. Stanje hipertenzije ili visokog krvnog tlaka još nazivanom i „tihim ubojicom“ zbog svog asimptomatskog karaktera koji čini da iako ljudi ne znaju da su bolesni (zbog manjka simptoma) ili nisu dobili konkretnu dijagnozu (zbog stigmatizacije, i manjka hrabrosti za odlazak liječniku) i dalje žive u povišenom riziku nastanka komplikacija uzrokovanih visokim krvnim tlakom u arterijama. Neke od mogućih problema uzrokovanih hipertenzijom su moždani udar, aneurizma, zatajenje srca, srčani udar i oštećenje bubrega. Hipertenzija kao stanje podrazumijeva sistolički krvni tlak trajno viši od 140 mmHg i dijastolički trajno viši od 90 mmHg (ESC/ESH Guidelines, 2018). Obično se prvi znakovi pojavljuju između 30. i 50. godine život. Ukupno, 70-80% bolesnika ima hipertenziju u obiteljskoj anamnezi. Ovakav omjer upućuje na znatno sudjelovanje nasljednih čimbenika. Uz nasljedne čimbenike jako veliku ulogu igraju i okolišni čimbenici, od kojih su najznačajniji pretjeran unos soli, energijski višak hrane, nedostatna fizička aktivnost, stres i pretjerana konzumacija alkohola. Postoji i nekoliko živčanih mehanizama koji nepovoljno utječu na nastanak i održavanje hipertenzije, a to su poremećaj središnje regulacije simpatikusa, djelovanje adrenalina iz krvi i nesklad adrenergičkih α i β receptora (prevlast α receptora s vazokonstriktivnim djelovanjem nad β receptorima s vazodilatatornim učinkom uzrokuje povećanje perifernog otpora). Važno je za napomenuti kako većina bolesnika boluje od esencijalne hipertenzije, odnosno hipertenzije kojoj nije moguće otkriti uzrok dok 5% bolesnika boluje od sekundarne hipertenzije koja može biti uzrokovana bolestima bubrega, endokrinim poremećajima, ostalim bolestima kardiovaskularnog sustava (npr. ateroskleroza) ili kao nuspojava nekih lijekova (Lungomoro M, 2004). Također potrebno je spomenuti i rezistentnu hipertenziju (RH), čija prevalencija iznosi između 10% i 30%. Patofiziologija RH povezana je s povišenom razinom aldosterona stoga antagonist aldosterona imaju značajnu ulogu u terapiji. Dijagnoza RH postavlja se u bolesnika koji unatoč pridržavanju nefarmakoloških mjera te uzimaju najmanje tri antihipertenzivna lijeka u optimalnim dozama (od kojih je jedan diuretik), a ne postižu preporučene vrijednosti krvnog tlaka.

1.2.1 TERAPIJA HIPERTENZIJE

Trenutno postoje dva algoritma smjernica za liječenje hipertenzije, to su National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) smjernice iz 2022 godine koje su na snazi u SAD-u te ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension (u daljnjem tekstu samo ESC/ESH smjernice) iz 2018 godine na snazi u Europi. Oba algoritma prate preporuku o uvođenju nefarmakoloških mjera kao prve linije liječenja te zatim uvođenje farmakoloških mjera ukoliko nefarmakološke nisu postigle željeni učinak ili bolesnik ima dodatne rizične faktore za razvoj kardiovaskularnih komplikacija. Postoje i određene razlike između ovih algoritma koje ću detaljnije spomenuti niže u ovome poglavlju.

NEFARMAKOLOŠKE MJERE

Nefarmakološke mjere su prva linija liječenja kod hipertenzije prvog stupnja (vrijednosti krvnog tlaka 130-139/85- 89 mmHg, bez dodatnih rizičnih čimbenika). Važno je objasniti bolesniku koliko način života može povoljno ili nepovoljno utjecati na njihovo stanje te ga pravilno educirati o nefarmakološkim mjerama koje doprinose sniženju krvnog tlaka.

Tu pripadaju sljedeće mjere:

- Smanjen unos soli
- Smanjen unos alkohola
- Povećan unos svježeg voća i povrća
- Smanjen unos masti
- Redovita fizička aktivnost
- Održavanje idealne tjelesne težine
- Prestanak ili smanjenje pušenja

Ukoliko nefarmakološke mjere ne pomognu tada se uvode farmakološke mjere.

FARMAKOLOŠKE MJERE

Svi bolesnici s krvnim tlakom preko 140/90mmHg ukoliko nefarmakološke mjere nisu pomogle ili imaju dodatne rizične faktore za razvoj kardiovaskularnih komplikacija (≥ 3 rizičnih faktora ili dijabetes). Bez obzira na rizik svi bolesnici s tlakom $> 160/100$ mmHg stavljaju se na farmakološku terapiju. U dolje navedenoj tablici (tablica 3) prikazana je shema pristupa liječenju hipertenzije.

Rizični čimbenici za razvoj kardiovaskularnih bolesti su sljedeći:

- Visok krvni tlak
- Muški spol
- Dob (muškarci preko 55 godina, žene preko 65 godina)
- Pušenje
- Ukupni kolesterol $\geq 4,6$ mmol/L; LDL > 3 mmol/L; HDL $< 1,0$ mmol/L u muškaraca odnosno $< 1,2$ mmol/L u žena; trigliceridi $> 1,7$ mmol/L
- Glukoza u krvi natašte od 5,6 do 6,9 mmol/L
- Pretilost
- Pozitivna obiteljska anamneza
- Bubrežna bolest

Tablica 3. Liječenje arterijske hipertenzije (Izvor: NICE smjernice, 2022)

	Arterijski tlak (mmHg)				
Drugi čimbenici rizika, oštećenje organa ili bolesti	Normalan ST 120-129 ili DT 80-84	Visoko normalan ST 130-139 ili DT 85-89	1.stupanj ST 140-159 ili DT 90-99	2. stupanj ST 160-179 ili DT 100-109	3.stupanj SAT ≥ 180 ili DAT ≥ 110

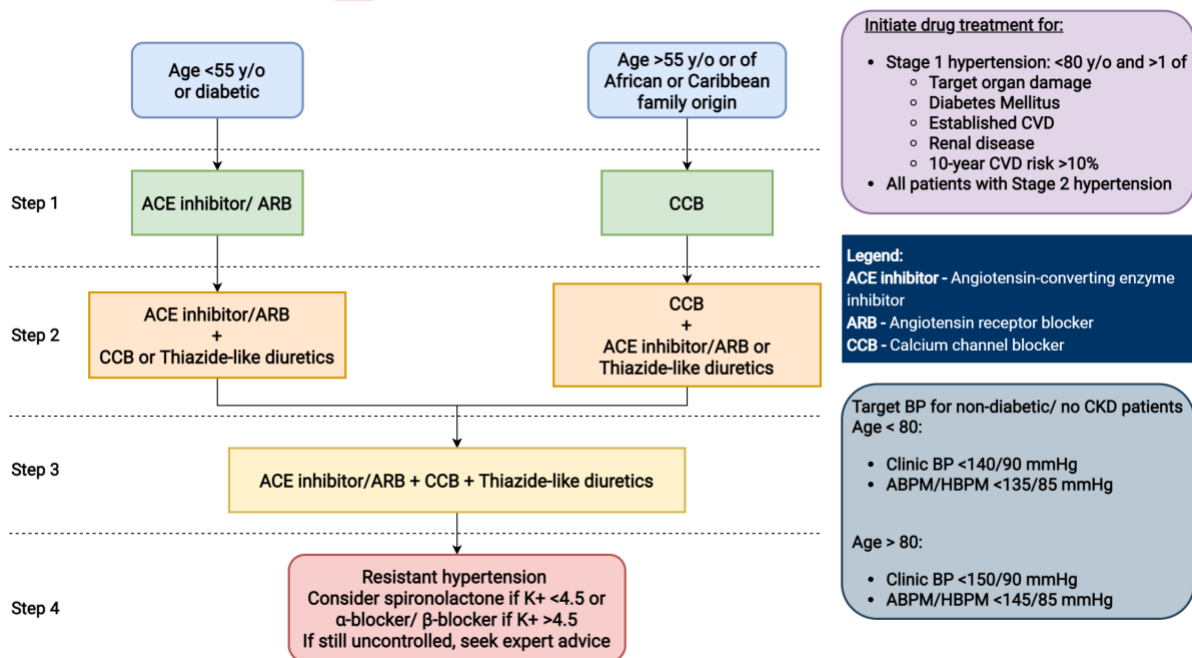
Bez drugih rizičnih čimbenika	Bez intervencije uz kontrolu KT	Bez intervencije uz kontrolu KT	Promjena životnih navika kroz par m j i nakon toga farmakološka terapija ako tlak nije adekvatno reguliran	Promjena životnih navika kroz par m j i nakon toga farmakološka terapija ako tlak nije adekvatno reguliran	Promjena navika + farmakološka terapija bez odgode
1-2 rizična čimbenika	Promjena životnih navika	Promjena životnih navika	Promjena životnih navika kroz par m j i nakon toga farmakološka terapija ako tlak nije adekvatno reguliran	Promjena životnih navika kroz par m j i nakon toga farmakološka terapija ako tlak nije adekvatno reguliran	Promjena navika + farmakološka terapija bez odgode
≥ 3 rizična čimbenika ili metabolički sindrom	Promjena životnih navika	Promjena životnih navika i razmotriti farmakološku terapiju	Promjena navika + farmakološka terapija	Promjena navika + farmakološka terapija	Promjena navika + farmakološka terapija bez odgode
Šećerna bolesta	Promjena životnih navika	Promjena navika + farmakološka terapija	Promjena navika + farmakološka terapija	Promjena navika + farmakološka terapija	Promjena navika + farmakološka terapija bez odgode

KV bolest ili bubrežna bolest	Promjena navika + farmakološka terapija bez odgode	Promjena navika + farmakološka terapija bez odgode	Promjena navika + farmakološka terapija bez odgode	Promjena navika + farmakološka terapija bez odgode	Promjena navika + farmakološka terapija bez odgode
-------------------------------------	----------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------

Opcije liječenja su sljedeće skupine lijekova: blokatori kalcijevih kanala, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), antagostiti angiotenzinskih receptora (ARB), β - blokatori, diuretici i ostali lijekovi (inhibitori renina, α - blokatori i α - agonisti). Oni se mogu primjenjivati kao monoterapija ili u kombinacijama. Nažalost, većina bolesnika u onome trenutku kada dobije dijagnozu od specijaliste već ima potrebu za kombiniranom terapijom stoga je monoterapija danas rijetkost. Jednoznačne preporuke za izbor prvog lijeka ne postoje, ali vidljive su neke kombinacije koje se češće propisuju. Izbor terapije ovisi o individualnim karakteristikama pacijenta, popratnim bolestima, mogućim nuspojavama ili interakcijama. Primarni cilj liječenja je smanjenje smrtnosti i komorbiditeta od kardiovaskularnih bolesti, stoga uz hipertenziju treba liječiti i druge čimbenike rizika. Od velike je važnosti ustrajati u promjenama životnih navika i usvajanju nefarmakoloških mjera u što većem postotku.

Što se lijekova izbora tiče, prema algoritmu antihipertenzivne terapije propisanog od strane National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE-a) (prikazano na slici 3) vidljivo je da su prva linija liječenja mlađih od 55 godina ACE inhibitori (ramipril, lizinopril, perindopril, enalapril..) a ukoliko dođe do nuspojava uzrokovanih prilima tada se uvode ARB (losartan, valsartan, telmisartan). Kod starijih od 55 godina prva linija su blokatori kalcijevih kanala (nifedipin, amlodipin, nikardipin, nimodipin, verapamil, diltiazem). Druga linija je kombinacija ACE inhibitora/ ARB i blokatora Ca kanala, a treća linija je uvođenje tiazidnih diuretika (hidroklorotiazid, indapamid, klortalidon). Kod RH uz prethodnu kombinaciju postoji još opcija uvođenja dodatnog diuretika (antagonista aldosterona), α - blokatora ili β - blokatora.

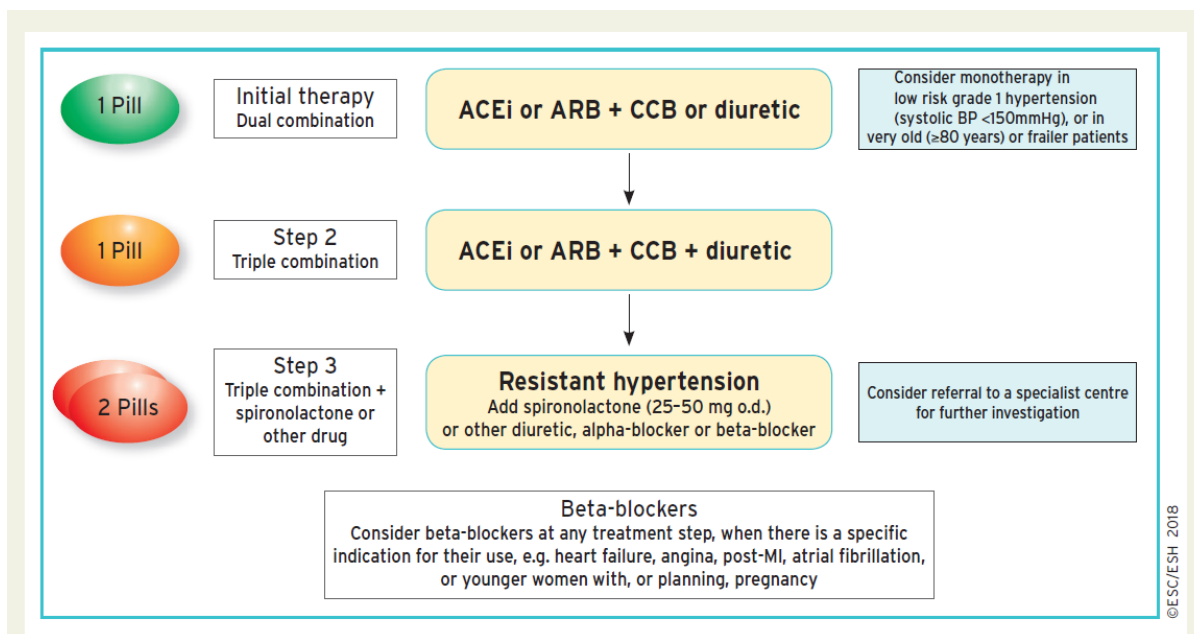
Treatment of Hypertension



GRAM PROJECT

Slika 3. Algoritam antihipertenzivne terapije (Izvor: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2022)

Prema ESC/ESH smjernicama (prikazanim na slici 4) početna terapija nešto se razlikuje od NICE smjernica kod kojih se kreće sa jednim lijekom u terapiji, u europskom algoritmu liječenja odmah se započinje sa dvojnou terapijom iz gore navedenih razloga. Dvojna terapija uključuje ACE inhibitore ili ARB u kombinaciji sa blokatorima Ca – kanala ili diureticima. Također preporuka je da dvojna terapija bude kombinirana unutar jedne tablete radi lakše primjene i bolje suradljivosti. Druga linija je trojna terapija (ACEi ili ARB + blokatori Ca – kanala + diuretici) također kombinirana unutar jedne tablete, a treća linija je prepostavka da je riječ o rezistentnoj hipertenziji i tada se u terapiju dodatno uvodi spironolakton, α - blokatora ili β - blokatora. Također, opcija uvođenja β - blokatora moguća je u svakom koraku ukoliko za to postoji specifična indikacija.



Slika 4. Algoritam liječenja nekomplikirane hipertenzije prema europskim smjernicama za liječenje arterijske hipertenzije iz 2018. (Izvor: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension)

Uz gore propisane smjernice, kod određenih stanja postoji mogućnost preferiranja određenog antihipertenziva zbog dokazano boljih/slabijih učinaka na stanje. Tako se kod angine pectoris ili preboljelog infarkta miokarda odabiru β - blokatori, a kod zatajenja srca obavezno idu diuretici. U trudnoću su lijekovi izbora metildopa, β - blokatori i blokatori Ca kanala.

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Obzirom da je karcinom prostate najzastupljeniji karcinom u muškaraca starijih od 50 godina, drugi po zastupljenosti svih karcinoma u cijeloj populaciji te drugi po redu uzroka smrtnosti među svim muškarcima sa zloćudnim tumorima jasna je potreba za konstantnim razvijanjem novih oblika liječenja ove vrste karcinoma, te posljedično dolaskom novih lijekova na tržište. Dolazak novog lijeka na tržište otvara mogućnost otkrivanja do tada za taj lijek nepoznatih nuspojava i/ili postotak zastupljenosti i ozbiljnosti pojavnosti određenih nuspojava.

S druge strane, gotovo trećina odrasle populacije ima povišeni krvni tlak te je 2020. godine hipertenzija bila glavni uzrok smrtnosti u Hrvatskoj, iznosila je čak 40% (Hzjz, 2021). Nažalost, gotovo 50% osoba s povišenim krvnim tlakom niti ne zna da boluje od hipertenzije, dok samo polovica onih koji su upoznati sa svojom bolesti poduzima nešto po pitanju vlastitog stanja, bilo da je riječ o nefarmakološkim i/ili farmakološkim mjerama. Većina bolesnika boluje od esencijalne hipertenzije, dok 5% oboljelih ima hipertenziju poznatog uzroka. Stoga je cilj ovoga rada bio prikazati pojavu rezistentne hipertenzije pojačane nuspojavom novog lijeka na tržištu za liječenje karcinoma prostate. Zanimljivost ovoga slučaja je to kako je terapija drugog najzastupljenijeg karcinoma uzrokovala nuspojavu jedan od najvećih problema današnjice i glavni uzrok smrtnosti u Hrvatskoj, hipertenziju, čime su se u jednom slučaju našle dvije vrlo kompleksne i rizične bolesti.

3. MATERIJALI I METODE

Studija je dizajnirana kao prikaz slučaja s dvogodišnjim praćenjem samo jednog pacijenta, te se provodila u Domu zdravlja Zagreb – Centar (DZZC) na razini primarne zdravstvene zaštite (Farmakoterapijsko savjetovalište) u periodu od srpnja 2020. godine do svibnja 2022. godine. Pacijent uključen u istraživanje popisao je informirani pristanak.

3.1. FARMAKOTERAPIJSKO SAVJETOVALIŠTE

Farmakoterapijsko savjetovalište je projekt koji predstavlja novi model pružanja cjelovite skrbi unutar kojeg ljekarnici u suradnji s liječnicima obiteljske medicine (LOM) pružaju uslugu upravljanja farmakoterapijom. Svrha savjetovališta je pružanje cjelovite, integrirane skrbi usmjerene na pacijenta s ciljem optimizacije terapije i postizanja boljeg zdravstvenog stanja pacijenta. Usluga upravljanja farmakoterapijom podrazumijeva konzultacije pacijenta i ljekarnika bilo uživo u ambulanti u DZZC ili iznimno od 2020. godine telefonski s obzirom na pandemiju uzrokovanu virusom COVID – 19. Tijekom konzultacija prikuplja se cjelokupna medikacijska povijest, anamneza pacijenta, laboratorijski nalazi, podatci o pacijentovom načinu života, uz to pokušava se procijeniti pacijentov stav vezan uz terapiju kako bi se mogla pretpostaviti suradljivost. Temeljem prikupljenih podataka i razloga dolaska kojeg pacijent navodi ljekarnik identificira terapijske probleme, rangira ih prema prioritetima odnosno redoslijedu rješavanja s obzirom na pacijentove želje i mogućnosti, te predlaže intervenciju koja uključuje individualizirani plan skrbi i potrebnu edukaciju o provođenju skrbi (primjerice pravilne životne navike, pravilno skladištenje i primjena određenih lijekova posebice ukoliko je riječ o inzulinu, pravilno mjerenje krvnog tlaka). Na kraju konzultacije izdaje se Farmakoterapijski pregled (prilog 1.) koji sadrži terapijske probleme i predložene intervencije te po potrebi dodatna obrazloženja za LOM ukoliko je to potrebno. Također, dogovara se okvirni termin sljedeće konzultacije na kojoj se procjenjuje ishod intervencija te uvode nove ukoliko je to potrebno.

3.2. DIZAJN ISTRAŽIVANJA – PRIKAZ SLUČAJA (CASE STUDY)

Ovaj diplomski rad dizajniran je kao prikaz slučaja s dvogodišnjim praćenjem pacijenta u periodu od srpnja 2020. godine do svibnja 2022. godine. U izradi je korištena sva dokumentacija (povijest bolesti, laboratorijske pretrage, farmakogenetičko istraživanje, nalazi od specijalista, PET-CT) prikupljena od pacijenta prilikom provedenih konzultacija. Također su korišteni znanstveni radovi objavljeni u časopisima dostupni u bazi podataka PubMed te dostupni u fizičkom obliku časopisa, knjige i sažetci opisa svojstava lijekova dostupni na stranici Mediatelly Baza Lijekova.

Razdoblje pretraživanja: ožujak 2022. – srpanj 2022.

3.2.1. PRIKAZ SLUČAJA (CASE STUDY)

Prikaz slučaja ili case study je istraživačka metoda koja se fokusira na slijed događaja, posljedice, dinamiku i kompleksnost jednog konkretnog slučaja ili malog broja slučajeva. Postoje dva pristupa metodologiji prikaza slučaja; jedna je postavljena od strane Roberta Stake-a (1995) a druga od Roberta Yin-a (2003). Oba se temelje na detaljnom, kronološkom pregledu dokumentacija i dubinskoj analizi s ciljem utvrđivanja uzročno-posljedičnog odnosa. Prikaz slučaja prema Yin-u (2003) je metoda odabira kada se: a) želi odgovoriti na pitanja „kako?“ i/ili „zašto?“; b) ne može manipulirati ponašanje sudionika istraživanja; c) želi prikazati neki slučaj ili stanje za koje se vjeruje da je značajno za izučavanje; ili d) kada nisu jasne granice između pojave i konteksta te pojave. Postoje različiti tipovi prikaza slučaja: obrazložavajući (objašnjava poveznice između kompleksnih „real -life“ intervencija koje je teško objasniti običnim člankom) , istraživački (kada se provodi intervencija koja nema poznat i jasan ishod) , opisni (za detaljan opis provedene intervencije) , prikaz više slučajeva (prikaz sličnosti i razlika između različitih slučajeva), intrinzičan (kada se želi dublje prikazati neki slučaj, poanta nije postavljanje nove teorije već samo detaljniji i dublji prikaz slučaja) , instrumentalni (prikaz slučaja je sekundarno istraživanje koje služi kao pomoć kako bi se bolje shvatio neki dio većeg, primarnog istraživanja) , kolektivni (također prikazuje više slučajeva, vrlo slična metodologija) (Baxter P. Jack S. 2008).

Prilikom pisanja prikaza slučaja potrebno je imati određenu strukturu (Budgell B. 2008):

1. Naslov (sami naslov, autor, ključne riječi)
2. Sažetak
3. Uvod
4. Presentacija slučaja
5. Intervencija i ishod
6. Rasprava i zaključak
7. Literatura

3.2.2. PRIKUPLJANJE PODATAKA

Podaci o pacijentu prikupljeni su za vrijeme konzultacija i dokumentirani su u bazi podataka Farmakoterapijskog savjetovališta. Oni uključuju sljedeće: povijest bolesti (trenutne i prethodne dijagnoze), medikacijsku povijest, sociodemografski podatci (dob, spol, stručna sprema, životne navike, LOM), antropometrijske podatci (visina, tjelesna masa, indeks tjelesne mase, pušenje, alkohol), podatke o trenutno propisanim i korištenim lijekovima (receptni, bezreceptni lijekovi te dodatci prehrani), podatci o nuspojavama lijekova te sumnjama na nuspojave lijekova (trenutno, ali i prethodno korištenih).

3.2.3. OBRADA PODATAKA

Svi prikupljeni podatci prikazani su kroz strukturu *case study-a*. U prezentaciji slučaja obrazložen je razlog dolaska pacijenta te njegova medikacijska povijest, trenutna terapija i povijest bolesti nekon čega su predstavljene intervencije i njihovi ishodi. Na svakoj konzultaciji se prikazuje trenutna terapija, razlog dolaska, terapijski problem i predložena intervencija s pripadajućim ishodom konzultacije.

4. PRIKAZ SLUČAJA

4.1 SAŽETAK

Pacijent S.R. (69 godina) dolazi u Farmakoterapijsko savjetovalište jer zamjećuje nuspojave (bolovi u zglobovima, crvenilo na koži, svrbež) od kada pije lijek Estracyt 140 mg 2 puta na dan (estramustin) za terapiju poslije kastracije nemetastatskog karcinoma prostate. Uvidom u medikacijsku povijest razvidno je da je pacijent za nemetastatski karcinom prostate od 2006. godine kada je dijagnosticiran do danas uzimao Androcur (ciproteron acetat), Kasodex (bikalutamid) i Kalufar (bikalutamid) koje nije mogao nastaviti primjenjivati; Androcur zbog kontraindikacija (komplikacije na krvnim žilama), Kasodex zbog izostanka učinka a Kalufar zbog povišenja PSA vrijednosti. Nakon njegovog dolaska i obrade kompletne pacijentove dokumentacije (medikacijska povijest, povijest bolesti, laboratorijski podaci) te konzultacija sa specijalistom onkologije, ustanovljeno je kako Estracyt nije lijek izbora u njegovom slučaju te se pacijentu prema ESMO smjernicama u terapiju uvodi Erleada (apalutamid) 60 mg, četiri tablete u isto doba dana. Apalutamid, lijek novije generacije antiandrogena, kod pacijenta uzrokuje hipertenziju za koju se nakon brojnih intervencija koje će biti niže prikazane donosi zaključak da ju je nemoguće kupirati. Stoga se u zamjenu za apalutamid uvodi darolutamid, također antiandrogen, za kojeg se očekuje da ne bi trebao imati toliko čestu nuspojavu hipertenzije.

4.2 PREZENTACIJA SLUČAJA

Pacijentu S.R. (69 godina) 2006. godine dijagnosticiran je nemetastatski adenokarcinom prostate koji je zahvatio lijevi i desni režanj. Gleasonov zbroj iznosio je 3+3, što se klasificira kao umjerena diferencijacija karcinoma. Podvrgnut je orhidektomiji 2006. godine te zatim radioterapiji 2006-2007. godine. Po završetku radioterapije (2007. g) pacijent se stavlja na hormonsku terapiju. Prvi lijek odabira bio je Androcur (ciproteron acetat). Godine 2014. pacijent doživljava infarkt miokarda i plućnu emboliju te mu se ugrađuju dva stenta, a budući da su kontraindikacije za ovaj lijek komplikacije na krvnim žilama, ciproteron acetat se izbacuje iz terapije. Potom mu je uveden

Kasodex (bikalutamid) kod kojeg je izostao učinak, a zatim Kalufar (bikalutamid) kod kojeg je došlo do povišenja vrijednosti PSA te se posljedično ukinuo. Pacijentu se zatim uvodi Estracyt (estramustin) 2 puta na dan po jedna kapsula od 140 mg, no zbog brojnih nuspojava pacijent dolazi u Savjetovalište tražeći pomoć. Žali se na bolove u zglobovima, crvenilo i mučninu te povišenje krvnog tlaka. Krvni tlak je u trenutku njegovog dolaska u Savjetovalište kretao od 130/80 mmHg do 170/95 mmHg nakon primjene Estracyta, no u nekoliko navrata je dozeao vrijednosti i do 218/117 mmHg. Prilikom prvog susreta 20.07.2020. (u daljnjem tekstu prve konzultacije) pacijentu je predloženo da za bolove koristi Zaldiar 37,5/375 mg (tramadolklorid + paracetamol) te da bolne zglobove maže polaro ice magnesium gelom te da vodni dnevnik mjerenja krvnog tlaka kroz 7 dana. Međutim već na drugoj konzultaciji, 25.07.2022., do koje je došlo zbog povišenja krvnog tlaka preko 200/100 mmHg određeno je da će se pacijentu u dogovoru s njegovim liječnikom obiteljske medicine (LOM), specijalistom onkologije te nakon provedbe dodatnih pretraga i kontrole PSA ukinuti Estracyt i uvesti novi lijek, tek doveden na hrvatsko tržište Erleada (apalutamid), kao bolja opcija za liječenje njegovog stanja. Naime, indikacija za Estracyt je uznapredovali karcinom koji ne reagira na hormonsku terapiju, što nije slučaj ovoga pacijenta čije PSA vrijednosti su pod kontrolom prilikom hormonske terapije.

4.3 INTERVENCIJE I KLINIČKI ISHOD

PRVA KONZULTACIJA – 20.07.2020.

Terapija:

Oleovit	3 kapi ujutro
Eliquis 5 mg	1(10h), 0, 1(10h)
Estracyt 140 mg	1(6), 0, 1(18)
Plendil 10 mg	1,0,0
Lekadol 500 mg	2 tablete po potrebi
Perskindol gel	ujutro

Razlog dolaska: kontrola terapije, nuspojave Estracyta (bolovi u zglobovima (prvi prioritet jer se pacijent na bol najviše žali te mu ona najviše otežava svakodnevni život), crvenilo kože, mučnina i povišen krvni tlak)

TERAPIJSKI PROBLEM	MIŠLJENJE
<p>Bolovi u zglobovima koji su se počeli javljati nakon početka terapije Estracyt-om 140mg 2x1</p> <p>Trenutna terapija: Lekadol 500 mg 2tbl po potrebi Perskindol gel ujutro</p>	<p>S obzirom na bolove u zglobovima, preporuka je uvesti tramadol/paracetamol 37,5/325 mg (maksimalna doza prema SmPC-u je 8 tableta dnevno). Uz to prema potrebi mazati bolna mjesta Polar ice magnesium gelom.</p>

Dodatno, predlaže se odrediti status vitamina D i lipidni status (ukupni kolesterol, LDL, HDL i Tg).

Ishod: Pacijentov problem boli nije riješen Zaracetom (tramadol/paracetamol), već se unutar pet dana dogodilo povišenje krvnog tlaka koje je rezultiralo ukidanjem Estracyt-a iz terapije.

TELEFONSKI RAZGOVOR - 25.07.2020.

Pacijent telefonom javlja da mu je LOM, nakon evidentiranog tlaka u vrijednosti 218/117 mmHg isključila Estracyt iz terapije te je umjesto Eliquis-a uvela Pradaxu (dabigatran) 150mg dva puta na dan. Prilikom konzultacije savjetovališta sa specijalistom onkologije zaključeno je da lijek Estracyt nije indiciran za stanje pacijenta (indikacija Estracyt-a je uznapredovali karcinom koji ne reagira na hormonalnu terapiju). Potom je, u dogovoru sa specijalistom onkologije i LOM uveden lijek Erleada (apalutamid), čija indikacija je nemetastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju.

Ishod: Iz terapije je isključen Estracyt te je umjesto njega uvedena Erleada (apalutamid).

DRUGA KONZULTACIJA – 26.11.2020.

Terapija:

Oleovit	3 kapi ujutro
Pradaxa 150 mg	1, 0, 1
Erleada 60 mg	0, 0, 4
Plendil 10 mg	1, 0, 0
Amlopin 10 mg	0, 0, 1

Razlog dolaska: pacijent se žali na povišeni krvni tlak kao nuspojavu Erleade

TERAPIJSKI PROBLEM	MIŠLJENJE				
<p>Povišeni krvni tlak (KT) koji se javlja nakon uvođenja apalutamida.</p> <p>Vrijednosti KT: 140-150/95-98 mmHg, puls 60-70 otk/min</p> <p>Trenutna terapija:</p> <table> <tr> <td>Plendil 10 mg</td> <td>1,0,0</td> </tr> <tr> <td>Amlopin 10 mg</td> <td>0, 0, 1</td> </tr> </table>	Plendil 10 mg	1,0,0	Amlopin 10 mg	0, 0, 1	<p>S obzirom na djelomičnu kontrolu krvnog tlaka po uvođenju apalutamida* (Risk Rating D: Consider therapy modification), kao i prisutnu duplikaciju terapije (primjena 2 lijeka iz iste skupine (blokatori Ca- kanala)- amlodipin i felodipin), preporuka je iz terapije isključiti felodipin te uvesti perindopril 4 mg ujutro i titrirati po potrebi. .</p>
Plendil 10 mg	1,0,0				
Amlopin 10 mg	0, 0, 1				
<p>Prevenција rekurentne tromboembolije (2014. i 2019.) uz FA i undulaciju</p>	<p>S obzirom na visoku mogućnost interakcije između dabigatrana i apalutamida* (izvor UptoDate: Risk Rating X: Avoid combination) koja može dovesti do gubitka djelotvornosti dabigatrana, preporuka je iz terapije isključiti dabigatran i uvesti varfarin 3 mg te titrirati do ciljne vrijednosti INR 2-3. Potencijal interakcije između ova dva lijeka je manji (izvor UptoDate: Risk Rating C: Monitor therapy) te isto može dovesti do smanjenja djelotvornosti lijeka, no dozu</p>				

varfarina je moguće titrirati praćenjem INR/PV i u toliko je sigurnija njegova primjena.

* Istodobna primjena lijeka Erleada s lijekovima koji se prvenstveno metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. felodipin) može smanjiti izloženost tim lijekovima. Preporučuje se zamijeniti te lijekove drugima kad je to moguće ili je potrebna procjena mogućeg gubitka djelotvornosti ako se njihova primjena nastavi.

Ishod: Iz terapije je isključen Plendil a uvedena je Perineva (perindopiril) 4mg te je pacijent upućen u pravilno praćenje KT kroz narednih 7 dana te da se javi s krvnim nalazima. Što se tiče interakcije između dabigatrana i amlodipina intervencija u niti jednom trenutku nije provedena.

Po uvođenju apalutamida pojavljuju se nekontrolirani skokovi tlaka koji se pokušavaju kupirati različitim kombinacijama antihipertenziva. U niže navedenim tablicama prokomentirat će se različite terapije za hipertenziju uvedene po konzultacijama. Ostale terapijske probleme poput interakcije Pradaxe i Erleade neću komentirati s obzirom da je Pradaxa ostala u terapiji.

TREĆA KONZULTACIJA – 06.12.2020.

Terapija:

Oleovit	3 kapi ujutro
Pradaxa 150 mg	1, 0, 1
Erleada 60 mg	0, 0, 4
Amlopin 10 mg	0, 0, 1
Perineva 4 mg	1, 0, 0

Razlog dolaska: nekontrolirana hipertenzija, pacijent se žali na jutarnje povišenje KT.

TERAPIJSKI PROBLEM	MIŠLJENJE
Povišeni KT, najviše vrijednosti pacijent zabilježava u jutarnjim satima. Vrijednosti KT: 180/105 mmHg Puls: 45 otk/min	S obzirom na porast jutarnjeg tlaka predlaže se uvođenje dodatne terapije moksonidina 0,2mg prije spavanja i povišenje jutarnje doze perindoprila na dvije tablete

Ishod: U terapiju je uveden Physiotens (moksonidin) 0,2mg prije spavanja te je jutarnja doza Perineve povećana na dvije tablete (ukupna doza 8mg). Pacijent je upućen da i dalje vodi dnevnik KT.

ČETVRTA KONZULTACIJA – 09.12.2020.

Terapija:

Oleovit	3 kapi ujutro
Pradaxa 150mg	1, 0, 1
Erleada 60mg	0, 0, 4
Amlopin 10mg	0, 0, 1
Perineva 4mg	2, 0, 0
Physiotens 0,2mg.	0, 0, 1

Razlog dolaska: nekontrolirana hipertenzija, posebice povišen KT u jutarnjim satima te pojava bradikardije.

TERAPIJSKI PROBLEM	MIŠLJENJE						
<p>Nekontrolirana hipertenzija</p> <p>9.12.2020. Kućno mjerenje krvnog tlaka jutro 8:30h 167/95 mmHg, puls ujutro 47 otk/min, jutro 10:15h (nakon perindopril 8 mg) 178-183/99-101 mmHg, puls 46-49 otk/min, podne 178/97 mmHg, 48 otk/min, večer 154/100 mmHg, puls 52 otk/min. Tlak se povisio nakon uvođenja apalutamida.</p> <p>Trenutna terapija:</p> <table> <tr> <td>Amlopin 10 mg</td> <td>0, 0, 1</td> </tr> <tr> <td>Perineva 4 mg</td> <td>2, 0, 0</td> </tr> <tr> <td>Physiotens 0,2 mg</td> <td>0, 0, 1</td> </tr> </table>	Amlopin 10 mg	0, 0, 1	Perineva 4 mg	2, 0, 0	Physiotens 0,2 mg	0, 0, 1	<p>S obzirom na nekontrolirani krvni tlak po uvođenju apalutamida (vrlo često: hipertenzija) kao i na neodgovarajuću učinkovitost amlodipina kod pacijenta (navodi da mu ne snižava tlak te da mu je i ranije bio ukinut zbog smanjene učinkovitosti), predlaže se iz terapije isključiti večernji amlodipin te uvesti lerkanidipin 10 mg. Dodatno, umjesto perindopрила 8mg uvesti perindopril/indapamid 10/2,5 mg. Razmotriti smanjenje doze moksonidina 0,4mg na 0,2mg zbog novonastale bradikardije koju je moksonidin mogao uzrokovati. Nastaviti pratiti KT te se javiti kroz 7 dana.</p>
Amlopin 10 mg	0, 0, 1						
Perineva 4 mg	2, 0, 0						
Physiotens 0,2 mg	0, 0, 1						

Ishod: Uveden je Co – Articel 10/2,5 mg (perindopril/indapamid) ujutro te Lercanil (lercanidipin) 10 mg navečer prije spavanja. Physiotens je ostavljen u terapiji. Uvođenjem kombinacije perindopрила i indapamida postignuta je stabilizacija jutarnjeg tlaka nakon terapije, ali KT ujutro i dalje ostaje iznimno visok.

PETA KONZULTACIJA – 11.12.2020.

Terapija:

Oleovit	3 kapi ujutro
Pradaxa 150 mg	1, 0, 1
Erleada 60 mg	0, 0, 4
Co–Articel 10/2,5 mg	1, 0, 0
Lercanil 10 mg	0, 0, 1
Physiotens 0,2 mg	0, 0, 1

Razlog dolaska: Uvođenjem Co-Articela postignuta je stabilizacija KT nakon primjene jutarnje terapije, ali vrijednosti KT prije uzimanja terapije su i dalje iznimno visoke.

TERAPIJSKI PROBLEM	MIŠLJENJE
<p>Visok KT prije jutarnje terapije.</p> <p>Vrijednosti KT ujutro: 178-183/99-101mmHg</p> <p>Trenutna terapija:</p> <p>Co–Articel 10/2,5 mg 1, 0, 0</p> <p>Lercanil 10 mg 0, 0, 1</p> <p>Physiotens 0,2 mg 0, 0, 1</p>	<p>S obzirom na visoke vrijednosti KT prije jutarnje terapije preporuka je povisiti večernju dozu lerkanidipina te uvesti urapidil (blokator α - adrenergičnih receptora) u večernjim satima.</p> <p>Također pacijentu je preporučeno da napravi farmakogenetsko testiranje.</p>

Ishod: večernja doza Lercanila povišena je na 20 mg, te je dodatno uveden Ebrantil 60 mg (urapidil) navečer. Rezultati farmakogenetskog testa pokazali su da je intermedijarni/spori

metabolizator za enzim CYP2D6 što znači da je spori metabolizator onih lijekova koji se metaboliziraju putem CYP2D6 (od lijekova za liječenje hipertenzije to su β - blokatori koji se iz ovog razloga neće uvoditi - pacijent je u prošlosti koristio β - blokatore koji su mu uzrokovali bradikardiju).

ŠESTA KONZULTACIJA – 21.12.2020.

Terapija:

Oleovit	3 kapi ujutro
Pradaxa 150 mg	1, 0, 1
Erleada 60 mg	0, 0, 4
Co–Articel 10/2,5 mg	1, 0, 0
Lercanil 20 mg	0, 0, 1
Physiotens 0,2 mg	0, 0, 1
Ebrantil 60 mg	0, 0, 1

Razlog dolaska: Dnevne vrijednosti tlaka su stabilizirane (110-130/82-84 mmHg.), ali jutarnje vrijednosti su i dalje visoke.

TERAPIJSKI PROBLEM	MIŠLJENJE								
<p>Jutarnji tlak je i dalje visok, vrijednosti dosežu i do 160-175/99-113 mmHg.</p> <p>Trenutna terapija:</p> <table> <tr> <td>Co–Articel 10/2,5 mg</td> <td>1, 0, 0</td> </tr> <tr> <td>Lercanil 20 mg</td> <td>0, 0, 1</td> </tr> <tr> <td>Physiotens 0,2 mg</td> <td>0, 0, 1</td> </tr> <tr> <td>Ebrantil 60 mg</td> <td>0, 0, 1</td> </tr> </table>	Co–Articel 10/2,5 mg	1, 0, 0	Lercanil 20 mg	0, 0, 1	Physiotens 0,2 mg	0, 0, 1	Ebrantil 60 mg	0, 0, 1	<p>I dalje je potrebno pokušati regulirati vrijednosti krvnog tlaka prije jutarnje terapije. Prijedlog za uvođenjem eplerenona (Prije uvođenja potrebno odrediti koncentraciju kalija u organizmu, te ukoliko je koncentracija ispod 5 mmol/L uvesti eplerenone)* i/ili izosorbid mononitrata (ISMN).</p>
Co–Articel 10/2,5 mg	1, 0, 0								
Lercanil 20 mg	0, 0, 1								
Physiotens 0,2 mg	0, 0, 1								
Ebrantil 60 mg	0, 0, 1								

*S obzirom na interakciju između apalutamida i eplerenona (D- interakcija) u kojoj se smanjuje koncentracija eplerenona, bit će najvjerojatnije potrebno podići dozu eplerenona s 25 mg na 50 mg.

Ishod: U terapiju je uvedena Apleria (eplerenon) 25 mg u večernjim satima, te je dnevna doza Ebrantila povećana, ujutro 60 mg a navečer 90 mg. Također, pacijentu je propisan i ISMN koji mu je jako dobro snizio KT ali ga nije nastavio uzimati zbog glavobolja koje mu je uzrokovao.

SEDMA KONZULTACIJA – 11.01.2021.

Terapija:

Oleovit	3 kapi ujutro
Pradaxa 150 mg	1, 0, 1
Erleada 60 mg	0, 0, 4
Co–Articel 10/2,5 mg	1, 0, 0
Lercanil 20 mg	0, 0, 1
Physiotens 0,2 mg	0, 0, 1
Ebrantil 60 mg	1, 0, 0
Ebrantil 90 mg	0, 0, 1
Apleria 25 mg	0, 0, 1

Razlog dolaska: jutarni KT je bolje reguliran nakon posljednje intervencije, maksimalne doze koje postiže su 155-160/99-103 mmHg, dok su dnevne vrijednosti KT stabilizirane (110-130/82-84 mmHg).

TERAPIJSKI PROBLEM	MIŠLJENJE
<p>Vrijednosti KT su bolje regulirane nego prije ali i dalje bi bilo poželjno sniziti ih.</p> <p>Trenutna terapija:</p> <p>Co–Articel 10/2,5 mg 1, 0, 0</p> <p>Lercanil 20 mg 0, 0, 1</p> <p>Physiotens 0,2 mg 0, 0, 1</p> <p>Ebrantil 60 mg 1, 0, 0</p> <p>Ebrantil 90 mg 0, 0, 1</p> <p>Apleria 25 mg 0, 0, 1</p>	<p>Preostale mogućnosti su podizanje terapije urapidila, eplerenona te uvođenje doksazosina.</p>

Ishod: Iz terapije je isključen Physiotens, te je uveden doksazosin 2 mg navečer. Nakon sedme konzultacije pacijent duže vremena nije dolazio na konzultacije te je dio intervencija proveden od strane LOM-a, ostalih specijalista kojima se pacijent obratio te pacijenta samoga. Pacijent je na svoju ruku izbacio lerkanidipin jer mu je stvarao fibrilacije. Također, kroz godinu dana se javio nekoliko puta kako bi tražio mišljenje o terapiji koju je dobio od različitih specijalista te su mu vrijednosti krvnog tlaka i dalje znale skakati do 160-175/99-113 mmHg.

OSMA KONZULTACIJA – 13.01.2022. (traženje mišljenja)

Terapija:

Oleovit	3 kapi ujutro
Pradaxa 150 mg	1, 0, 1
Erleada 60 mg	0, 0, 4
Co–Articel 10/2,5 mg	1, 0, 0
Ebrantil 60 mg	1, 0, 0
Ebrantil 90 mg	0, 0, 1

Razlog dolaska: pacijent traži drugo mišljenje vezano za terapiju koju mu je uveo kardiolog.

TERAPIJSKI PROBLEM	MIŠLJENJE
Kardiolog predlaže pacijentu ponovno uvođenje Physiotensa te mu uvodi Exforge 5/80 mg (amlodipin/valsartan). Pacijent je došao po mišljenje o novopropisanoj terapiji.	Terapija prokomentirana s pacijentom; pacijent tražio drugo mišljenje budući da novouvedena terapija ponovno nije odgovarala.

Ishod: Iz terapije je izbačen Co-Articel a uveden Exforge 5/80 mg. Te je ponovno uveden Physiotens 0,2 mg ujutro.

TELEFONSKI RAZGOVOR – 27.04.2022.

Terapija:

Pradaxa 150 mg	1, 0, 1
Eubeqa 300 mg	1, 0, 1 (novo)
Ebrantil 60 mg	1, 0, ½
Exforge 5/80 mg	0, 0, 1
Physiotens 0,2 mg	1, 0, 2

Pacijent telefonski javlja da mu je početkom četvrtog mjeseca 2022. godine apalutamid isključen iz terapije te je umjesto njega uveden darolutamid (Eubeqa) 300 mg 2 puta na dan. Unutar prva dva tjedna od primjene darolutamida osjećao se loše, javljale su mu se mučnine i povraćanje, te glavobolje. Vrijednosti kućnog mjerenja krvnog tlaka nisu prelazile 170/110 mmHg. Preporuka je bila mjeriti tlak 7 dana te se javiti u Farmakoterapijsko savjetovalište s vrijednostima krvnog tlaka.

DEVETA KONZULTACIJA - 10.5.2022.

Terapija:

Pradaxa 150 mg	1, 0, 1
Eubeqa 300 mg	1, 0, 1
Ebrantil 60 mg	1, 0, ½
Exforge 5/80 mg	0, 0, 1
Physiotens 0,2 mg	1, 0, 2

Razlog dolaska: dogovoreno javljanje u savjetovalište radi praćenja stanja po terapiji darolutamidom.

Mišljenje: Obzirom na povišene jutarnje vrijednosti krvnog tlaka (170/100-60 mmHg), preporuča se povećanje doze Exforga 5/80 mg na 5/160 mg ili 10/160 mg (titracija ovisno o vrijednosti krvnog tlaka), jedna tableta uvečer. Po potrebi je moguće navečer dodati Diovan (valsartan) 80 mg i/ili Aldactone (spironolakton) 25 mg (po preporuci kardiologa).

Ishod: prilikom idućeg telefonskog razgovora pacijent je rekao kako uzima Diovan 80 mg i Aldactone 25 mg po potrebi te da je Exforge povećan na 10/160 mg. Ostalu terapiju uzima kako je evidentirano na devetoj konzultaciji. Vrijednosti krvnog tlaka su se stabilizirale i ne prelaze 135/95 mmHg.

4.4 RASPRAVA

Na temelju gore prikazanih tablica vidljiv je put kojim je pacijent prošao unatrag dvije godine. Na početku njegovog dolaska u savjetovanište, bolesnik je imao neispravno propisanu terapiju za nemetastatski karcinom prostate. On je tada uzimao estramustin, lijek koji prema niti jednim smjernicama nije adekvatan za dijagnozu koju S.R. ima (Solarić M, 2019). Prvi korak savjetovaništa bilo je pronaći ispravnu terapiju za liječenje karcinoma te praćenje odgovora pacijentovog organizma na novo propisanu terapiju. U dogovoru i konzultacijama s liječnicom opće medicine i sa specijalistom onkologije te temeljem smjernica za liječenje karcinoma prostate odabire se lijek apalutamid. Ostali lijekovi iz antiandrogene skupine, poput bikalutamida, nisu opcija jer je ta vrsta terapije već isprobana kod ovoga pacijenta i PSA vrijednosti na toj terapiji nisu bile dobro regulirane dok je ciproteronacetat kontraindiciran. Nakon što je pacijent započeo svoju novo propisanu terapiju javlja se nuspojava hipertenzije. Ova nuspojava zamijećena je i navedena kao moguća nuspojava za apalutamid u čak 22% slučajeva (Erleada, SmPC). S obzirom da su PSA vrijednosti na terapiji apalutamidom dobro regulirane, odlučeno je da se terapija apalutamidom neće prekinuti već će se pokušati kontrolirati povišenje krvnog tlaka koje se javlja kod pacijenta najčešće u jutarnjim satima. Tada se započinje proces kombinacija različitih lijekova antihipertenzivnog učinka. U početku su praćene ESC/ESH smjernice za liječenje hipertenzije, uvedeni su ACE inhibitori u kombinaciji sa blokatorima Ca – kanala. Zatim se u terapiju uvode diuretici. Pacijentov odgovor na kombinacije lijekova nije u potpunosti zadovoljavajući zbog čega se pokušava s moksonidinom, urapidilom i u konačnici ISMN. U međuvremenu pacijent je odradio i farmakogenetičko istraživanje kojim je potvrđeno da je spori metabolizator lijekova koji su supstrati CYP2D6 (zbog toga u njegovu terapiju ne uvodimo beta blokatore koji se metaboliziraju preko CYP2D6, u ovom slučaju to znači da će se oni sporije metabolizirati te uzrokovati jači učinak i veće nuspojave). Nakon godine dana pokušaja korigiranja terapije, stvaranja

najadekvatnije kombinacije kojom bi se tlak regulirao i postigao optimalne vrijednosti i u jutarnjim satima pacijent počinje gubiti vjeru te odlazi kod kardiologa i nefrologa po druga mišljenja. Nažalost, zbog manjka suradljivosti tim stručnjacima nije bio dostupan uvid niti su pokušali stupiti u komunikaciju sa savjetovaništem kako bi vidjeli koje su sve terapije isprobane kod tog pacijenta. Oni ponovno uvode već neke od lijekova s kojima se u savjetovaništu pokušalo ali nisu se ostvarili zadovoljavajući rezultati, te uvode beta blokatori koji kod ovog pacijenta zbog fenotipa njegovog CYP2D6 enzima nisu preporučena terapija. S obzirom na sve isprobane kombinacije antihipertenziva, uvođenje različitih lijekova, diuretika i u konačnici nitrata koje pacijent izbjegava zato što mu uzrokuju glavobolje donosi se zaključak kako je hipertenzija koja je uzrokovana apalutamidom u ovom slučaju rezistentna te nažalost ne postoji odgovarajuća terapija kojom bi se održavale optimalne vrijednosti krvnog tlaka. 2022. godine na tržištu se pojavljuje darolutamid, antiandrogen novije generacije kojem pripada i apalutamid, ali za ovaj lijek nije navedena hipertenzija kao tako česta i zastupljena nuspojava. Čim se pojavila opcija liječenja ovog pacijenta sa lijekom iz iste skupine koji ima bolja svojstva i manju vjerojatnost pojave nuspojave hipertenzije odlučilo se pacijentu zamijeniti apalutamid sa darolutamidom. Po uvođenju darolutamida unutar prva dva tjedna pacijent nije dobro reagirao (mučnina, povraćanje, glavobolja) te su vrijednosti krvnog tlaka i dalje bile promjenjive ali nisu prelazile 170/110 mmHg. U konačnici, nakon posljednje konzultacije (deveta konzultacija – 10.05.2022.) na kojoj je povećana doza Exforge-a (amlodipin/valsartan) na 10/160 mg te je uveden Diovan 80mg (valsartan) po potrebi, i Aldactone 25 mg (spironolakton) po potrebi tlak se stabilizirao (ostali lijekovi u terapiji nastavili su se primjenjivati kako je propisano i prije devete konzultacije).

5. ZAKLJUČAK

Prikazani slučaj dobra je podloga za raspravu o važnosti upravljanja farmakoterapijom, važnosti suradnje zdravstvenih djelatnika uključenih u skrb pacijenta i ono bez čega sve navedene stavke gube na vrijednosti, a to je suradljivost pacijenta. Nakon uvođenja apalutamida za nemetastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju kod pacijenta se javlja hipertenzija kao nuspojava primjene apalutamida koja se nastojala kupirati kroz sedam konzultacija i višestrukih telefonskih konzultacija brojnim intervencijama ljekarnika u Farmakoterapijskom savjetovalištu Doma zdravlja Zagreb Centar. Nakon što je hipertenzija bila tek djelomično kupirana donosi se zaključak da je riječ o rezistentnoj hipertenziji te se pacijentu, čim je to bilo moguće (pojavom darolutamida na tržištu), ukida apalutamid i uvodi darolutamid u terapiju nakon čega se ljekarničkim intervencijama hipertenzija uspješno stavila pod kontrolu.

Na kraju prezentacije slučaja i kompletnog raspleta koji se dogodio važno je istaknuti kako je suradljivost i povjerenje između pacijenta i stručnjaka, ljekarnika koji pruža uslugu upravljanja farmakoterapijom, ključna u korekciji bilo koje farmakoterapije. Kod ovoga pacijenta proces pronalaska odgovarajuće terapije za kontrolu hipertenzije bio je iznimno dug i složen te je povjerenje odigralo bitnu ulogu. Važnost ljekarničke skrbi u kupiranju rezistentne hipertenzije ovog bolesnika dokazana je stabilizacijom krvnog tlaka individualiziranim pristupom.

6. LITERATURA

Alkhudair NA. Apalutamide: Emerging Therapy for Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Saudi Pharm J. 2019 Mar;27(3):368-372. doi: 10.1016/j.jsps.2018.12.005. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30976180; PMCID: PMC6438706.

Androcur SmPC, <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Androcur-SPC.pdf> , pristupljeno 23. 06. 2022.

Baxter P. Jack S. Qualitative Case Study Methodology: Study Design and Implementation for Novice Researchers, The Qualitative Report Volume 13 Number 4 December 2008 544-559

Belav B. suvremene opcije sustavnog liječenja metastatskog karcinoma prostate. PHERMABIZ br. 61

Bikalutamid SmPC, https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-17-02-167-168-14529.pdf , pristupljeno 23. 06. 2022.

Bowling A. Research Methods in Health Investigating. U: Case studies. England, Open University Press, 2009, str. 434 – 435

Budgell B. Guidelines to the writing of case studies. J Can Chiropr Assoc. 2008 Dec;52(4): str. 199-204. PMID: 19066690; PMCID: PMC2597880.

Eligard SmPC, https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Eligard-SPC_1.pdf , pristupljeno 23. 06. 2022.

ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339

Estracyt SmPC, <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Estracyt-140-mg-kapsule-tvrde-SPC.pdf> ,
Pristupljeno 28. 04. 2022

Farmakoterapijsko savjetovalište, <https://dzz-centar.hr/savjetovalista/farmakoterapijsko-savjetovaliste/>, pristupljeno 22. 04. 2022.

Firmagon SmPC, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/firmagon-epar-product-information_hr.pdf , pristupljeno 23. 06. 2022.

Francetić I. i suradnici Farmakoterapijski priručnik, 7. izdanje, U: Lijekovi za liječenje zloćudnih tumora i imunomodulatori, Medicinska naklada Zagreb, 2015, str. 485-536.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo; Hipertenzija , <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/hipertenzija-poviseni-krvni-tlak/>

Longomore M. Wilkinson I.B. Rajagopalan S. Oxford Handbook of Clinical Medicine. U: Hypertension, Oxford University Press, Sixth edition 2004, str. 140-143

Mori K, Mostafaei H, Pradere B, Motlagh RS, Quhal F, Laukhtina E, Schuettfort VM, Abufaraj M, Karakiewicz PI, Kimura T, Egawa S, Shariat SF. Apalutamide, enzalutamide, and darolutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2020,

Parker C. Castro E. Fizazi K. Heidenreich A. Ost P. Procopio G. Tombal B. Gillessen S, Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†, *Annals of Oncology*, Volume 31, Issue 9, 2020, Pages 1119-1134

Solarić M, Frobe A, Huić D, Zahirović D, Kaštelan Ž, Bulimbašić S i sur. Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika s rakom prostate, *Liječnički vjesnik*, 2019, 141; 313-325

Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina D. Klinička onkologija, U: Tumori muškog spolnog sustava, *Medicinska Naklada Zagreb*, 2013, str. 180-187

7. SAŽETAK/ SUMMARY

U ovome diplomskom radu prikazan je slučaj pacijenta s nemetastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju. Pacijent je pristupio Farmakoterapijskom savjetovalištu s primarnim terapijskim problemom bolova u zglobovima na koje je sumnjao da su se javili kao nuspojava estramustina, lijeka koji mu je bio propisan u terapiji karcinoma. Prilikom konzultacija provedenih u Savjetovalištu, u dogovoru s liječnikom obiteljske medicine i specijalistom onkologije, lijek je zamijenjen apalutamidom, lijek indiciran za nemetastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju. Apalutamid pripada skupini antiandrogena (hormonska terapija) te je na Hrvatsko tržište stavljen 2020. godine. Na terapiji apalutamidom vrijednosti PSA i testosterona su mu bile dobro regulirane, no javila mu se nuspojava hipertenzije refraktorna na sve terapijske kombinacije antihipertenziva. Nakon što su isprobane različite kombinacije lijekova za liječenje hipertenzije kroz devet konzultacija u periodu od dvije godine te mu krvni tlak usprkos svim kombinacijama nije bio uspješno reguliran, donosi se zaključak kako je riječ o rezistentnoj hipertenziji. Stoga, kada se na tržištu pojavio darolutamid, također lijek s antiandrogenim učinkom, pacijentu se apalutamid zamjenio s darolutamidom zbog manje vjerojatnosti razvoja hipertenzije kao nuspojave. Cilj ovog diplomskog rada bio je detaljno prikazati slučaj jednoga pacijenta s nemetastatskim karcinomom prostate kod kojeg se primjenom novog lijeka za liječenje karcinoma prostate-apalutamida razvila nuspojava rezistentne hipertenzije. S obzirom da je cilj bio detaljan prikaz provedenih konzultacija koje su dovele do regulacije krvnog tlaka istraživanje se provelo metodom prikaza slučaja (eng. *Case study*).

This thesis presents the case of a patient with castration-resistant non-metastatic prostate cancer. The patient approached the Pharmacotherapy Consultation (*Farmakoterapijsko savjetovište*) with a primary therapeutic problem of joint pain, which he suspected was a side effect of estramustine, a drug prescribed for cancer therapy. During consultations carried out in the center, in agreement with a family medicine doctor and an oncology specialist, the drug was replaced with apalutamide, a drug indicated for castration-resistant non-metastatic prostate cancer. Apalutamide belongs to the group of antiandrogens (hormonal therapy) and was put on the Croatian market in 2020. During apalutamide therapy, his PSA and testosterone values were well regulated, but he developed a side effect of hypertension refractory to all therapeutic combinations of antihypertensive drugs. After different combinations of drugs for the treatment of hypertension were tried through nine consultations over a period of two years, and his blood pressure was not successfully regulated despite all the combinations, it was concluded that it was resistant hypertension. Therefore, when darolutamide, also a drug with an antiandrogenic effect, appeared on the market, apalutamide was replaced by darolutamide in the patient due to the lower likelihood of developing hypertension as a side effect. The aim of this thesis was to present in detail the case of one patient with non-metastatic prostate cancer in whom the side effect of resistant hypertension developed after the use of a new drug for the treatment of prostate cancer - apalutamide. Given that the goal was a detailed presentation of the consultations that led to the regulation of blood pressure, the research was conducted using the case study method.

8. PRILOZI

8.1. PRILOG 1



Dom zdravlja Zagreb – Centar
Farmakoterapijsko savjetovalište
1. kat, Runjaninova ulica 4
tel.: 099 583 8382; farmasavjetovaliste@dzz-centar.hr

FARMAKOTERAPIJSKI PREGLED

Pacijent:
Datum rođenja:
Liječnik obiteljske medicine:
Datum dolaska:

Dijagnoze:

Terapija:

Iz statusa:

Laboratorijski nalazi:

Razlog dolaska:

Uvidom u terapiju i razgovorom s pacijentom/icom identificirani su sljedeći terapijski problem te je dano mišljenje/preporuka.

TERAPIJSKI PROBLEM	MIŠLJENJE	KOMENTAR
--------------------	-----------	----------

Andrea Brajković, mag. pharm.

Doc. dr. sc. Iva Mućalo mag.pharm.

NAPOMENA: Obavezno se javiti svom liječniku/liječnici obiteljske medicine s ovim Farmakoterapijskim pregledom.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Centar za primijenjenu farmaciju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Prikaz bolesnika s nemetastatskim karcinomom prostate i rezistentnom hipertenzijom kao nuspojavom apalutamida

Maja Dobrić

SAŽETAK

U ovome diplomskom radu prikazan je slučaj pacijenta s nemetastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju. Pacijent je pristupio Farmakoterapijskom savjetovalištu s primarnim terapijskim problemom bolova u zglobovima na koje je sumnjao da su se javili kao nuspojava estramustina, lijeka koji mu je bio propisan u terapiji karcinoma. Prilikom konzultacija provedenih u Savjetovalištu, u dogovoru s liječnikom obiteljske medicine i specijalistom onkologije, lijek je zamijenjen apalutamidom, lijek indiciran za nemetastatski karcinom prostate rezistentan na kastraciju. Apalutamid pripada skupini antiandrogena (hormonska terapija) te je na Hrvatsko tržište stavljen 2020. godine. Na terapiji apalutamidom vrijednosti PSA i testosterona su mu bile dobro regulirane, no javila mu se nuspojava hipertenzije refraktorna na sve terapijske kombinacije antihipertenziva. Nakon što su isprobane različite kombinacije lijekova za liječenje hipertenzije kroz devet konzultacija u periodu od dvije godine te mu krvni tlak usprkos svim kombinacijama nije bio uspješno reguliran, donosi se zaključak kako je riječ o rezistentnoj hipertenziji. Stoga, kada se na tržištu pojavio darolutamid, također lijek s antiandrogenim učinkom, pacijentu se apalutamid zamjenio s darolutamidom zbog manje vjerojatnosti razvoja hipertenzije kao nuspojave. Cilj ovog diplomskog rada bio je detaljno prikazati slučaj jednoga pacijenta s nemetastatskim karcinomom prostate kod kojeg se primjenom novog lijeka za liječenje karcinoma prostate-apalutamida razvila nuspojava rezistentne hipertenzije. S obzirom da je cilj bio detaljan prikaz provedenih konzultacija koje su dovele do regulacije krvnog tlaka istraživanje se provelo metodom prikaza slučaja (eng. *Case study*).

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 41 stranica, 4 grafička prikaza, 3 tablica i 19 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Nemetastatski karcinom prostate otporan na kastraciju, apalutamid, rezistentna hipertenzija, prikaz slučaja

Mentor: **Dr. sc. Iva Mucalo**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Iva Mucalo**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Lidija Bach Rojucky, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Jasna Jablan, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: kolovoz, 2022.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Centre for Applied Pharmacy
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Case study of a patient with non-metastatic prostate cancer and resistant hypertension as a side effect of apalutamide

Maja Dobrić

SUMMARY

This thesis presents the case of a patient with castration-resistant non-metastatic prostate cancer. The patient approached the Pharmacotherapy Consultation (*Farmakoterapijsko savjetovište*) with a primary therapeutic problem of joint pain, which he suspected was a side effect of estramustine, a drug prescribed for cancer therapy. During consultations carried out in the center, in agreement with a family medicine doctor and an oncology specialist, the drug was replaced with apalutamide, a drug indicated for castration-resistant non-metastatic prostate cancer. Apalutamide belongs to the group of antiandrogens (hormonal therapy) and was put on the Croatian market in 2020. During apalutamide therapy, his PSA and testosterone values were well regulated, but he developed a side effect of hypertension refractory to all therapeutic combinations of antihypertensive drugs. After different combinations of drugs for the treatment of hypertension were tried through nine consultations over a period of two years, and his blood pressure was not successfully regulated despite all the combinations, it was concluded that it was resistant hypertension. Therefore, when darolutamide, also a drug with an antiandrogenic effect, appeared on the market, apalutamide was replaced by darolutamide in the patient due to the lower likelihood of developing hypertension as a side effect. The aim of this thesis was to present in detail the case of one patient with non-metastatic prostate cancer in whom the side effect of resistant hypertension developed after the use of a new drug for the treatment of prostate cancer - apalutamide. Given that the goal was a detailed presentation of the consultations that led to the regulation of blood pressure, the research was conducted using the case study method.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 41 pages, 4 figures, 3 tables and 19 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Non-metastatic castration-resistant prostate cancer, apalutamide, resistant hypertension, case study

Mentor: **Iva Mucalo, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Iva Mucalo, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Lidija Bach Rojecky, Ph.D. Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Jasna Jablan Ph.D. Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: August, 2022.