

Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 3 / 2020 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Ролята на фармацевта в оптимизирането и мониторирането на терапията на пациенти с акромегалия

Алексина Първанова, Мария Камушева, Мария Димитрова

Категора Организация и икономика на фармацевта,
Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

Резюме

Цел: Да се представи ролята на фармацевта в навременното идентифициране на актуални и потенциални лекарство-свързани проблеми (ЛСП) в хода на отпускане на лекарствата, в оптимизирането на терапията и в проследяването на състоянието на пациентите с акромегалия.

Материали и методи: Извършен е преглед на научната литература, анализирани са кратките характеристики на лекарствените продукти, прилагани при пациенти с акромегалия, и създадените насоки и ръководства за включване на фармацевта в цялостната грижа за пациента.

Резултати: Като специалист по лекарствата, фармацевтът има основна роля в навременното идентифициране на актуалните и предотвратяване на потенциалните ЛСП. Възможните ЛСП при пациенти с акромегалия са нежелани лекарствени реакции (НР), лекарствени взаимодействия, неправилно приложение, непридържане към терапията. Проблемите при инжектиране могат да се сведат до минимум чрез ефективно обучение на пациентите относно техниките и режима на инжектиране. Основните НР при соматостатиновите аналози (ССА) са стомашно-чревни разстройства, хипергликемия и диабет, повишени чернодробни ензими. Може да се наложи коригиране на дозата на бета блокери и антидиабетни лекарства, поради възможни лекарствени взаимодействия със ССА. Основните фактори за непридържане към терапията, върху които трябва да се фокусира фармацевтът, са странични ефекти, липса на симптоми, финансови проблеми, неудобства при прилагането на лекарства и липса на мотивация.

Заключение: Изборът на най-подходящата терапия за конкретния пациент, мултидисциплинарният подход, активното участие на фармацевта в идентифициране и предотвратяване на ЛСП и дългосрочното мониториране са ключови за постигане на терапевтичните цели при пациенти с акромегалия.

Ключови думи: фармацевт, лекарство-свързани проблеми, акромегалия

The potential role of the pharmacist in supporting patients with acromegaly

Alexina Parvanova, Maria Kamusheva, Maria Dimitrova

Department of Organization and Economics of Pharmacy,
Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia

Abstract

Aim: To assess the pharmacists' role in the timely identification of actual and potential drug-related problems (DRPs) in the course of drug dispense, in optimizing therapy and in monitoring the acromegaly patients' condition.

Material and methods: A review of the scientific literature has been performed. A review and analysis of the summary of product characteristics of medicinal products used in patients with acromegaly, the pharmacotherapeutic guidelines and guidelines for the inclusion of the pharmacist in the overall care for acromegaly patients were performed. The review resulting in proposing key steps and an algorithm for integration of community pharmacists into care for patients with acromegaly.

Results: The pharmacist has a crucial role in timely identification of actual and potential DRPs. Possible DRPs among acromegaly patients are adverse drug reaction (ADRs), drug-drug interactions, non-adherence to therapy, wrong application and storage of medicines. Problems related to injection application could be minimized through effective patients' education about injection technique and regimen. The main ADRs specific for somatostatin analogues (SSA) are digestive problems, hyperglycemia, diabetes, increased levels of liver enzymes. Beta-blockers and antidiabetic medications dose correction is needed due to possible interactions with SSA. The main factors for non-adherence to therapy on which the pharmacist should focus on are adverse effects, lack of symptoms, financial problems, lack of motivation, inappropriate administration and inconvenient route of administration.

Conclusions: The choice of the most appropriate therapy for every patient, the multidisciplinary approach, the active participation of the pharmacist in the identification and prevention of DRPs and long-term monitoring are the keys for achieving the therapeutic goals in acromegaly patients.

Keywords: pharmacist, drug-related problems, acromegaly

Кореспонденция:

Алексина Първанова
e-mail: aleksina.parvanova@gmail.com

Correspondence:

Alexina Parvanova
e-mail: aleksina.parvanova@gmail.com

Въведение

Според Добрата фармацевтична практика, мисията на фармацевтичната професия е да допринесе за подобряване здравето на пациента посредством предоставянето на качествени лекарствени продукти, правилното консултиране относно тяхната употреба, превенция, промоция и подобряване на здравето, оказването на фармацевтична грижа под формата на консултации, като подпомага пациентите и обществото в правилната и рационална лекарствена употреба [1].

Основна задача на фармацевта е провеждането на medication review (преглед на лекарствата, които пациентът приема), като целта е оптимизиране на лекарствената употреба и подобряване на здравните резултати [2]. По този начин могат да бъдат открити лекарство-свързаните проблеми (ЛСП), както и да се препоръча провеждането на съответните интервенции за преодоляването или предотвратяването им в бъдеще. Някои ЛСП могат да са причина за преустановяване на терапията, за влошаване на състоянието, за непостигане на поставените терапевтични цели. Следователно, навременното им идентифициране и разрешаване може да е ключът към постигане на придържане към терапията от страна на пациента. PCNE (Pharmaceutical

Care Network Europe) разработва класификация на ЛСП като ги обединява в няколко основни групи в зависимост от вида на проблемите, причините за настъпване, планираните интервенции за преодоляването им, ниво на приемане на предложението за преодоляването им, статус на ЛСП Според причините за възникването им, ЛСП биват свързани с предписването, с отпускането и с употребата на лекарствата (Таблица 1) [3].

Нуждата от индивидуализирана терапия и превенция на заболявания и усложнения, все повече налага необходимостта от активното включване на фармацевта в цялостната грижа за пациентите. За пациентите с редки болести, от значение са достъпът до качествена грижа, равнопоставеността им с другите пациенти и солидарността [4]. Това поставя въпроса за мястото на фармацевта в процеса на справяне с тези непосредствени нужди от страна на пациентите с редки болести, част от които е акромегалията.

Акромегалията е рядко ендокринологично състояние, характеризиращо се с повишена секреция на растежен хормон (РХ), резултат от доброкачествен аденом на хипофизата при повече от 95% от случаите [5]. Ранното диагностициране увеличава шансовете за лечение и намалява риска от инвалидизация [6]. Преглед високото ниво на развитие на

Таблица 1. PCNE класификация на ЛСП според причината (един проблем може да има повече от една причина) [3]

	Група лекарство-свързани проблеми	Примери
Грешки при предписването	1. Избор на лекарство	Неподходящо лекарство; лекарство, което е с противопоказания за приложение при съответния пациент; лекарство, което няма индикация за заболяването на пациента; неподходяща комбинация с други лекарства или растителни продукти; дублиране на лекарства; липса на лекарствена терапия; твърде много предписани лекарства.
	2. Лекарствена форма	Неподходяща лекарствена форма за конкретния пациент
	3. Избор на доза/дозов режим	Твърде ниска доза; твърде висока доза; грешни инструкции за времето на дозиране .
	4. Продължителност на терапията	Твърде кратко или дълго лечение
Грешки при отпускането	5. Отпускане на лекарство	Предписаното лекарство не е налично; не е предоставена необходимата информация; погрешно отпуснато ОТС лекарство (грешна доза, лекарствена форма); погрешно отпуснато лекарство по лекарско предписание.
Грешки при употребата	6. Свързани с приложение на лекарството от медицинско лице	Неподходящо време на дозиране или интервали на приложение; предозиране или приложение на по-ниска доза ; неприложение на лекарството; приложение на неправилното лекарство ; погрешно приложение; Прием на по-малко лекарства от предписаното или въобще не ги приема.
	7. Свързани с приложение на лекарството от пациента (причината за ЛСП е в пациента и неговото поведение)	Прием на повече лекарства от предписаното. Злоупотреба с лекарствени продукти Употреба на ненужен ЛП Прием на храна, която взаимодейства с ЛП Неподходящо време на прием и паузи в терапията Прием на ЛП по неправилен начин
Seamless (неясно дефинирани)	8. Свързани с преминаването на пациентите между първична, вторична и третична грижа или с трансфер в рамките на една здравна институция	Проблем с точното установяване на най-подходящите лекарства, които пациентът трябва да приема
	9. Други	Липса или неподходящ мониторинг на резултатите (включително TDM (Therapeutic Drug Monitoring/ ТЛМ (Терапевтичен лекарствен мониторинг)) Други причини

съпътстващи заболявания сред пациентите с акромегалия и свързаните с това хоспитализации и фармакологично лечение, както и предвид иновативните терапии, които навлизат през последните години в терапевтичната практика, се очертава необходимостта от преосмисляне участието на различни медицински специалисти, включително фармацевти, в цялостната грижа за тези пациенти. Наред с останалите медицински специалисти, фармацевтът има важна роля в насърчаване на пациентите с акромегалия да се придържат стриктно към предписанията и да докладват навреме ЛСП [7].

Целта на настоящия обзор е да се представи и анализира ролята на фармацевта в навременното идентифициране на актуални и потенциални ЛСП в хода на отпускане на лекарствата, в оптимизирането на терапията и в проследяването на състоянието на пациентите с акромегалия.

Материали и методи

Извършен е преглед на публикуваната научната литература, анализирани са кратките характеристики на лекарствените продукти, прилагани при пациенти с акромегалия, и създадените насоки и ръководства за включване на фармацевта в цялостната грижа за пациента. Разработен е алгоритъм за поведение на фармацевта при първоначална и последващо посещение на пациент с акромегалия в аптека, който да подпомогне практикуващите фармацевти в тяхната ежедневна работа.

Резултати и обсъждане

Проактивното управление на очакванията на пациентите и предоставянето на подходящи, навременни

указания са от решаващо значение за максимално придържане и в крайна сметка, оптимизиране на лечението. Създадена диалогова карта ръководи медицинските специалисти в хода на сложните комуникационни проблеми, свързани с пациента с акромегалия. Започвайки с диагнозата, диалоговата карта включва обсъждане на възможностите за лечение, инструкции за правилна техника на прилагане на лекарства и осигуряване на подходящи последващи грижи. На всяка стъпка са обсъдени критичните точки, свързани с клиничното състояние на пациента, техните икономически и психологически проблеми и склонността им да общуват с медицински специалисти. Проучване установява, че участието на пациенти, медицински сестри и лекари като равностойни партньори в процеса на лечение оптимизира започването, придържането и постоянството на акромегалията [8-9]. Последващи проучвания са необходими, за да се изясни и ролята на фармацевта и неговото значение като медицински специалист, експерт по лекарствата (Фигура 1).

Комуникация

Фармацевтът, като най-достъпният медицински специалист, трябва да осъществява ефективна комуникация, за да получи информация за състоянието, оплакванията и проблемите на пациента. Правилният подход на комуникация спомага за активното включване на пациента в терапевтичния процес и навременно идентифициране на непридържане към терапията [10-11].

Комуникацията е ключова, тъй като оплакванията и симптомите могат да останат несподелени, неразпознаваеми и/или объркващи за пациента, дори на по-късен етап. Фармацевтът в аптека от открит тип също може да

Обучение	Изграждане на индивидуален терапевтичен план	Проследяване
<ul style="list-style-type: none">• Относно заболяването;• Относно прилаганата терапия (начин на приложение, доза, продължителност);<ul style="list-style-type: none">• Относно необходимостта от стриктно придържане към терапията;• Относно докладване на НЛР;<ul style="list-style-type: none">• Предоставяне на информационни брошури.	<ul style="list-style-type: none">• На база на нуждите и състоянието на пациента;<ul style="list-style-type: none">• Поставяне на терапевтични цели;• Разработване на и предоставяне на писмени инструкции за начин на приложение и дозов режим.	<ul style="list-style-type: none">• Регулярна оценка на терапевтичния успех;• Идентифициране на ЛСП;• Оценка на нивото на придържане.

Фигура 1. Роля на фармацевта при оказване на грижа за пациент с акромегалия

допринесе за ранното диагностициране на акромегалията, тъй като много пациенти остават недиагностицирани и при вече изяви признаци и симптоми. Признаци като наедряване на ръцете и краката, груби черти на лицето, придружени с оплаквания като главоболие, умора, нарушение в съня трябва да сигнализират за насочване на пациента към медицински специалист-ендокринолог. В болнични условия, клиничният фармацевт също трябва да е включен в комуникацията както с пациента, така и с лекарите, с цел оптимизиране и индивидуализиране на терапията.

Необходимостта от ефективна комуникация при пациенти с акромегалия се доказва от липсата на абсолютна пропорционалност между контрола на биохимични показатели и качеството на живот на пациентите, липсата на достатъчно данни за резултатите и АСП от терапията [12].

Лекарство-свързани проблеми

Като специалист по лекарствата, фармацевтът има основна роля в навременното идентифициране на актуалните и предотвратяване на потенциалните АСП. Възможните АСП при пациент с акромегалия са нежелани събития, лекарствени взаимодействия, неправилно приложение, непродържане към терапията.

Соматостатиновите аналози (SSA) като pasireotide, octreotide, lanreotide често се използват като фармакотерапия от първа линия (Таблица 2). Тъй като SSA се прилагат чрез регулярни подкожни или интрамускулни инжекции, те могат да доведат до болка или тревожност, свързана с инжектирането, нежеланите лекарствени реакции и могат да бъдат предизвикателство да се впишат в начина на живот на пациента. В комбинация с продължителните, инвалидизиращи психологически усложнения, свързани с акромегалия, тези предизвикателства при приложението могат да повлияят отрицателно на спазването на терапията и качеството на живот. Пациентите трябва да са наясно какво да очакват по време на лечението. Ето защо е важно да се обсъдят често срещаните нежелани лекарствени реакции, свързани със SSA, включително стомашно-чревни разстройства (диария, гадене, коремна болка и повръщане), хипергликемия и диабет, повишени чернодробни ензими, холелитиаза, главоболие и недостиг на хормона на хипофизата, както и кога е възможно тези нежелани събития да настъпят. Например, при лекарствени форми с удължено освобождаване пациентите изпитват странични ефекти главно през първата седмица след всяка инжекция; за разлика от това, при подкожни инжекции два пъти дневно вероятно ще се наблюдават преходни странични ефекти всеки ден. Въпреки че често се наблюдават нежелани събития при SSA, пациентите трябва да бъдат уверени, че ако имат сериозни или непоносими нежелани реакции, може да се обмисли нов режим на лечение.

Пациентите следва да разпознават сериозните НЛР, свързани с приложението на SSA, и да бъдат посъветвани в случай на появата им, да посетят незабавно спешен кабинет или да се свържат с лекуващия лекар: поява на кръв в изпражненията, обриви или затруднения в дишането, силна жажда или много често уриниране (признаци за хипергликемия) [13-15].

Продържането към терапията се явява проблем в хода на лечението, което налага навременно оценяване на нивото на продържане и предлагане на подходи за подобряването му [16]. Продържането и постоянството могат да бъдат повлияни от неподходящ и неприемлив за пациента режим на приложение. Ако пациентът се затруднява да посети клиника за поставяне на месечната инжекция, може да е необходимо да бъде обучен да я поставя у дома или от медицински сестри. Възможно е също така да се увеличи интервалът между инжекциите (lanreotide е одобрен за приложение през по-продължителни периоди: lanreotide long acting depot/autogel – дълбока подкожна инжекция на 28 дни като може да се прилага от самия пациент или негов близък след обучение; octreotide long acting depot – мускулна инжекция на всеки 28 дни, прилага се от медицински специалист; pasireotide long-acting depot – мускулна инжекция на всеки 28 дни) [17-18]. Ако има съмнение, че техниката на самоинжектиране на пациента е неправилна (например, наличието на бучки, неравности или синини), е необходимо да се прегледа протокола за самоинжектиране и да се гарантира, че пациентът сменя регулярно местата на инжектиране. Ако пациентът изпитва парене на мястото на инжектиране с интрамускулен octreotide, трябва да се помисли за преминаване към подкожен SSA, тъй като подкожното приложение е описано като по-малко болезнено. Следващ момент след стартиране на лечението е да се проследи отговора към него, тъй като е необходимо да се титрира дозата според индивидуалната реакция и чувствителност към терапията. В случай, че завишаването на дозата на SSA не доведе до желаните резултати и нивата на ПХ останат леко повишени, се препоръчва прибавянето на Cabergoline към SSA [12]. При соматостатиновите аналози рядко се достига предозиране (широк терапевтичен интервал). Проучванията показват, че при прекомерно завишена доза могат да се появят симптоми като тахикардия, хипотония, сърдечен арест, панкреатит и други като в такива случаи предприетите мерки са симптоматични.

При пациенти, приемащи допаминови агонисти в по-големи дози, се установяват някои сърдечно-съдови усложнения. Ето защо, пациенти, които използват Cabergoline, ще се нуждаят от стриктен предварителен и последващ кардиологичен контрол, включително ехокардиография. Като цяло допаминергичните агонисти са по-слабо ефективни от SSA, но тяхно предимство е, че се приемат перорално и са по-евтини [19]. Други нежелани лекарствени реакции

Таблица 2. Фармакологично лечение за акромегалия – гоза, НЛР, лекарствени взаимодействия и специални предупреждения

INN	Доза/дозов режим	НЛР	Лекарствени взаимодействия	Специални предупреждения
Lanreotide acetate <i>30mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване за мускулно приложение</i>	1 инжекция интрамускулно на всеки 14 дни (или 1 на всеки 10 дни при незадоволителен отговор)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ болка и зачервяване на мястото на инжектиране, ✓ диария, ✓ коремни болки, ✓ смущения в регулацията на кръвните нива на глюкоза и др. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ + инсулин => риск от хипогликемия 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Стриктен контрол върху нивата на кръвната захар при пациенти с диабет; ✓ Съхранява се в хладилник; преди инжектиране разтворителят се прехвърля във флакона с праха за инжектиране и се разклаща 20-30 пъти до получаване на хомогенна млекообразна суспензия
Lanreotide acetate <i>60mg; 90mg; 120mg инжекционен разтвор; за подкожно приложение</i>	Започва се с 60-120mg на всеки 28 дни	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Гастроинтестинални смущения (диария, коремни болки, гадене); реакции на мястото на инжектиране 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ + cyclosporine p.o. => намаление на плазмената концентрация на cyclosporine ✓ + bromocriptine => бионаличността (БН) на bromocriptine ✓ Да се коригира дозата на брадикардия-индуциращи лекарства (например бета-блокери) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Стриктен контрол върху нивата на кръвната захар при пациенти с диабет; може да доведе до слабо намаление на тироидната функция; ✓ Съхранява се в хладилник; ✓ След отваряне на опаковката инжекцията трябва да се приложи незабавно.
Octreotide <i>100mcg/1ml, инжекционен/инфузионен и разтвор</i>	Начална доза: 0,05-0,1mg s.c. през 8 или 12 часа; оптимална дневна доза = 0,3mg	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Гастроинтестинални смущения, хепатобилиарни смущения, нарушения на метаболизма и храненето. ✓ Честотата на стомашно-чревни (СЧ) нежелани събития намалява с времето и може да се намали като се избягва прием на храна около времето на приложение на octreotide (т.е. да се прилага между храненията или преди лягане); ✓ Болка и или парене, изтръпване или загарване на мястото на инжектиране, който може да се намали като се остави разтворът да достигне стайна температура преди инжектиране; тромбоцитопения 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Да се коригира дозата на бета блокери, Са антагонисти, инсулин и антидиабетни лекарства; ✓ + bromocriptine => бионаличността на bromocriptine 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ При продължително лечение трябва да се следи функцията на щитовидната жлеза; чести случаи на брадикардия; риск от холелитиаза => на 6-12 месеца да се провежда ултразвуково изследване; инхибиторно действие върху глюкагона и инсулина. ✓ Съхранява се в хладилник; ампулите могат да се оставят на температура под 30 градуса за не повече от 2 седмици; да се отвори непосредствено преди инжектиране
Octreotide LAR <i>20mg; 30mg прах и разтворител за инжекционна суспензия</i>	Начална доза: 20 mg през 4-седмичен интервал за 3 месеца; може да се повиши до 30mg или 40mg на всеки 4 седмици; прилага се чрез дълбока мускулна инжекция като мястото на	<ul style="list-style-type: none"> ✓ СЧ нарушения: диария, коремна болка, гадене, флатуленция и др.; нарушен глюкозен толеранс; главоболие; холелитиаза; хипергликемия; реакции на мястото на инжектиране и др. ✓ Честотата на СЧ нежелани събития намалява с времето 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Да се коригира дозата на бета блокери, Са антагонисти, инсулин и антидиабетни лекарства; ✓ + bromocriptine => ↑БН на bromocriptine 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Да се следи функцията на черния дроб, на щитовидната жлеза; риск от брадикардия; може да се промени абсорбцията на приетите с храната мазнини; понижаване нивата на витамин В12; ✓ Да се съхранява в

	приложение трябва да се променя (редуване на лявата и дясната глутеална мускулатура); ПРЕДИ ИНЖЕКТИРАНЕ РАЗТВОРЪТ ДА Е НА СТАЙНА ТЕМПЕРАТУРА ПОНЕ 30 МИНУТИ			хладилник; в деня на инжектиране – под 25 градуса; ✓ СПЕЦИАЛНИ ИНСТРУКЦИИ ЗА ИНЖЕКТИРАНЕ!
Pasireotide <i>10mg; 20mg; 30mg; 40mg; 60mg прах и разтворител за инжекционна суспензия</i>	начална доза: 40 мг на всеки 4 седмици; максимум до 60мг на 4 седмици; прилага се чрез дълбока интрамускулна инжекция от обучен медицински специалист като мястото на приложение трябва да се променя (редуване на лявата и дясната глутеална мускулатура); ПРЕДИ ИНЖЕКТИРАНЕ РАЗТВОРЪТ ДА Е НА СТАЙНА ТЕМПЕРАТУРА ПОНЕ 30 МИНУТИ	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Овлаждането на подозирани НЛР може да наложи временно намаляване на дозата; ✓ Хипергликемия => започване на антидиабетна терапия; Трайно повишаване на АСАТ и АЛАТ => спиране на pasireotide; При доказан хипокортизолизъм да се намали дозата или да се спре лечението с pasireotide; ✓ СЧ неразположения отшумяват с времето; 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ + циклоспорин => намаляване на БН на циклоспорина; + антиаритмици от клас Ia => риск от удължаване на QT интервала; ✓ нужда от корекция на дозата на инсулина или на антидиабетните лекарства 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Промяна в нивата на кръвната захар (хипергликемия); леко преходно повишаване на аминотрансферазит е; риск от брадикардия; риск от хипокортизолизъм (слабост, умора, анорексия, гадене, хипогликемия); ✓ Да се съхранява в хладилник; ✓ След добавяне на разтворителя, флаконът се разклаща за около 30 секунди докато се образува хомогенна суспензия. ✓ СПЕЦИАЛНИ ИНСТРУКЦИИ ЗА ИНЖЕКТИРАНЕ!
Pegvisomant <i>10mg, 15mg, 20mg; 25mg; 30mg прах и разтворител за инжекционен разтвор</i>	Насищаща доза от 80мг подкожно; максимална доза – 30мг/ден	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Главоболие, диария, артралгия; реакции на мястото на инжектиране, които преминават спонтанно 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Да се намали дозата на инсулин и антидиабетни лекарства; 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Мониторинг на нивата на IGF-1; да се извърши оценка на изходните стойности на АСАТ и АЛАТ; води до риск от хипогликемия; ✓ Съхранение в хладилник; ✓ СПЕЦИАЛНИ ИНСТРУКЦИИ ЗА ИНЖЕКТИРАНЕ!
Cabergoline <i>0.5mg</i>	начална доза 0,5мг два пъти в седмицата по време на хранене перорално; максимална доза- 3 mg/ден	<ul style="list-style-type: none"> ✓ гадене, повръщане, главоболие, вертиго; астения; сърдечни проблеми, постурална хипотония 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ + макролидни антибиотици => ↑БН на Cabergoline ✓ + допаминови антагонисти => намаляване на ефекта ✓ + алкохол => сънливост 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ С повишено внимание при пациенти с тежко сърдечно-съдово заболяване, синдром на Рейно, пептична язва или гастроинтестинален о кръвене. ✓ При пациенти с чернодробна недостатъчност, трябва да се обсъждат по-ниски дози. ✓ При дългосрочно лечение да се следи за прояви на прогресираща фиброза

вследствие на използването на допаминовите агонисти са гадене и виене на свят (обикновено преходни) и

запек, макар че констипацията може да бъде облекчена чрез увеличаване на растителните влакна в диетата.

Симптомите на предозиране е най-вероятно да са свързани с хиперстимулацията на допаминовите рецептори, като например гадене, повръщане, стомашни оплаквания, постурална хипотония и други. Трябва да се приемат общи поддържащи мерки за отстраняване на неабсорбираното лекарство и, ако е необходимо, за поддържане на нормалното артериално налягане. В допълнение може да се препоръча и приложение на допаминов антагонист.

При соматостатиновите аналози възможна нежелана реакция е появата на коремни болки, които често отшумяват в рамките на седмица. Друг такъв пример за преходна нежелана реакция е при постмаркетинговата употреба на Pegvisomant, в хода на която са докладвани системни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични/анафилактоидни реакции, ларингоспазм, ангиоедем, генерализирани кожни реакции (обрив, еритема, пруритус, уртикария). При някои пациенти се е наложила хоспитализация. При възобновяване на приложението, симптомите не са се появили отново при всички пациенти. Затова е важно фармацевтът да информира пациента за преходните нежелани лекарствени реакции, които може да възникнат при първоначалното започване на терапията, за да не предизвикат страх и отказ за продължаване на терапията.

Преди започване на лечение с Pegvisomant, лекарят трябва да направи оценка на изходните нива на чернодробните функционални показатели (аспартат аминотрансферазата (АСАТ), аланинаминотрансфераза (АЛАТ), алкална фосфатаза (АЛФ), общ билирубин (ОБ)). Препоръките са те да са в нормата или ако са завишени, да са по-ниски от или равни на 3 пъти ULN (горна граница на нормата). Тогава лечението може да бъде иницирано.

Относно лекарствените взаимодействия, внимание трябва да се обърне на най-често срещаните съпътстващи заболявания, каквито са диабетът и сърдечно-съдовите усложнения. Известно е, че соматостатиновите аналози имат инхибиращ ефект върху секрецията на инсулин и глюкагон, което налага коригиране на дозата на антидиабетните лекарства или смяна на терапията (например с pegvisomant), с цел да се избегнат отклонения в глюкозната хомеостаза. Корекция на дозата на бета блокери, калциеви блокери също е необходима, тъй като в комбинация със SSA най-често водят до брадикардия [13-14, 17].

Обучение

Тъй като един от най-значителните проблеми с придържането към терапията са страничните ефекти от инжектирането, е важно да се обърне внимание на методите за справяне с болката, подуването и сърбежа на мястото на инжектиране. Обученията за прилагане на

инжекционни лекарствени продукти, където това позволява, е задължително, тъй като така проблемите при инжектиране могат да се редуцират. Например инструкциите за прием на Lanreotide acetate, които се приемат чрез дълбока подкожна инжекция, включват отстраняване предпазителя на буталото на спринцовката, отстраняване капачето на иглата, дезинфекциране мястото на инжектиране със спирт без да се натиска силно, инжектиране на лекарството перпендикулярно в горния външен квадрант на седището, без да се нагъва кожата (дълбока инжекция по цялата дължина на иглата), инжектиране на лекарството бавно, като се натиска равномерно върху буталото без да се мърда иглата. Важно е след инжекцията да не се натиска и да не се масажират кожата на мястото на инжекцията. Други препоръки за намаляване на болката по време на инжектиране са разтворът за инжектиране да достигне стайна температура след изваждане от хладилника (задължително условие), охлаждане на мястото на прилагане и/или консултиране за евентуално използване на локален анестетик [20]. Не трябва да се допуска замразяване или излагане на висока температура на ЛП. Затова е изключително важно пациентът да спазва правилата за съхранение и да е обучен как да приема назначената терапия.

От проведените проучвания се установява, че страхът от странични ефекти в най-голяма степен възпрепятства придържането към терапията [21]. Обстойната информация в писмена или устна форма биха допринесли за по-доброто разбиране и справяне с тях [22].

Изключително важно е да се обсъдят възможностите за приложение, преди да се вземе окончателно решение за лечение. SSA, които могат да се прилагат самостоятелно или се прилагат чрез програми за инжектиране с помощта на медицински сестри, може да са за предпочитане за пациенти, които живеят сами, имат натоварен начин на живот, живеят далеч от клиниката или искат да ограничат разходите си за здравеопазване. За разлика от това, месечните инжекции, прилагани от медицински специалист, могат да бъдат подходящи за по-млади пациенти, по-възрастни пациенти, които са по-малко независими, или пациенти, страдащи от фобии от инжектиращи устройства. По този начин възрастта, историята на пациента и настоящият начин на живот влияят върху избора на лечението със SSA и може да повлияе нивото на придържане към предписаната терапия. Като цяло е важно пациентът да е активен участник при избора на лечение [23].

Стимулиране на пациентите да участват в асоциации, срещи, кампании са важни за адаптирането им, както и за приобщаването им към други пациенти и засилване на ангажираността и вниманието към заболяването. Физиотерапевти биха препоръчали подходящи упражнения,

физическа активност както и насоки за справяне със сковаността и артралгията [24]. Често пациентите с акромегалия имат оплаквания като умора, проблеми с краткосрочната памет или сънна апнея и те се нуждаят от съвети относно подобряването им.

Поставяне и изясняване на терапевтични цели

Според последните фармако-терапевтични ръководства, целите от лечението на акромегалията са: овладяване на обемния процес /премахване на тумора, намаляване на обема му или спиране на нарастването му, без нарушаване на нормалната хипофизарна функция, нормализиране на биохимичните показатели, достигане на нормална продължителност на живота за съответната популация и овладяване на клиничната картина, причинена от хиперсоматотропизма и обемния процес [12, 25]. Има известни колебания в препоръките относно стойностите, които се целят при проследяването на биохимичните показатели, но като правило се приема, че растежният хормон трябва да е при измерване на случайна стойност, под 2,5 мкг/л /или под 1,0 мкг/л при измерване по WHO 98/574/. PХ, потиснат в хода на ОГТТ (Орален глюкозо-толерантен тест) да е под 1 мкг/л или под 0,4 мкг/л при измерване по WHO 98/574/. Този тест не се препоръчва на фона на фармакологично лечение със соматостатинов аналог. IGF-I също трябва да се мониторира, тъй като при пациенти с акромегалия нивата му не корелират с тези на PХ, а при лечение с Pegvisomant, IGF-1 е единствен критерий [26]. Биохимичният контрол не винаги е пропорционален на качеството на живот при пациентите, защото често уврежданията персistirат.

Пациентът трябва да бъде активно включен и запознат с поставените терапевтични цели и да осъзнае своята важна роля в тяхното реализиране.

Самоконтрол и мониториране

Поради хроничността на заболяването, опасността от рецидив на тумора и големия риск от сърдечно-съдов инцидент, за пациентите с акромегалия е нужно доживотно мониториране [26]. В болнични условия, регулярните прегледи са ключови за добрия контрол на акромегалията, тъй като там може да се проследят обстойно биохимичните показатели, размерът на тумора, наличните коморбидности и усложненията.

Относно самоконтрола, пациентът трябва да следи за резултатите от терапията: като промени в меките тъкани на ръцете и краката, които следва да намаляват размера си. Чертите на лицата им се връщат постепенно към нормалното. Оплакванията като умора, главоболие, скованост, нарушения в съня, смущения в зрението, намалено либидо, обикновено също отшумяват след успешна терапия.

Редовното следене на кръвното налягане, сърдечната честота, кръвната захар също биха се осъществили в амбулаторни условия. По този начин пациентите ще усетят реално подобрението в състоянието им в хода на лечението и ще се оптимизира стриктното им придържане към указанията и предписанията на лекаря и фармацевта.

В хода на проследяването е важно пациентът да бъде разпитван за симптомите и за евентуални НЛР или други проблеми, свързани с лечението и заболяването, както и да бъде стимулиран да води дневник, в който да описва състоянието си. По този начин той ще може да идентифицира подобрение в състоянието, а заедно с това да се повиши и нивото на придържане. Прилагането на техники за подобряване на придържането като използване на напомнящи устройства, обучение на пациента, финансови стимули и други трябва да се насърчава [27].

Навременното идентифициране на ЛСП позволява и правилното им разрешаване преди да станат непреодолими бариери в хода на фармакотерапията. Регулярни срещи между лекар, медицинската сестра, фармацевт и пациент за обсъждане на биохимичните, клиничните, практическите и емоционалните аспекти на лечението със SSA, са от голямо значение. Ако биохимичните резултати или симптоми показват липса на ефикасност и / или нежеланите събития са нетърпими, може да се наложи промяна на лечението. Тези редовни посещения гарантират, че целите на всички членове на лекуващия екип са приведени в съответствие с подобряване на терапевтичните резултати и на качеството на живот на пациента с акромегалия [7].

Фармацевтът участва активно в предоставянето на информация и стимулиране на пациента да посещава редовно ендокринолога си. Единствено проследяването му в болнични условия би позволило индивидуализиране на терапията, която да е адекватна и да носи максимална полза за пациента. Например Pegvisomant е мощен антагонист на действието на растежния хормон. Приложението на този лекарствен продукт може да предизвика състояние на дефицит на PХ, въпреки наличието на повишени серумни нива на PХ. Серумните концентрации на IGF-I трябва да бъдат мониторираны и поддържани в рамките на съобразения с възрастта нормален диапазон чрез корекция на дозата на Pegvisomant [28].

За диагностицираните с акромегалия се въвеждат различни алгоритми, които да улеснят процеса на мониториране. Такъв пример е SAGIT инструментът, чиято цел е да отчете резултатите от индивидуалната терапия като се проследят ключови характеристики: признаци и симптоми (Signs and symptoms), асоциирани коморбидности (Associated comorbidities), нива на растежен хормон (Growth hormone levels), инсулиноподобен растежен фактор I (IGF I), и профил на тумора (Tumor profile) [29].

ACRODAT (Acromegaly Disease Activity Tool) е груп такъв инструмент, който се различава от горепосочения по това, че тук се взема под внимание и качеството на живот, но не включва нивата на растежния хормон. Често проследяването на нивата на растежния хормон може да бъде подвеждащо, например при лечението с Pegvisomant. Този лекарствен продукт (ЛП) има значително структурно сходство с растежния хормон, което води до кръстосана реакция с тестовете за растежен хормон. Следователно лечението с Pegvisomant не трябва да бъде мониторирано или коригирано въз основа на резултатите за серумни концентрации на растежен хормон, получени при тези тестове.

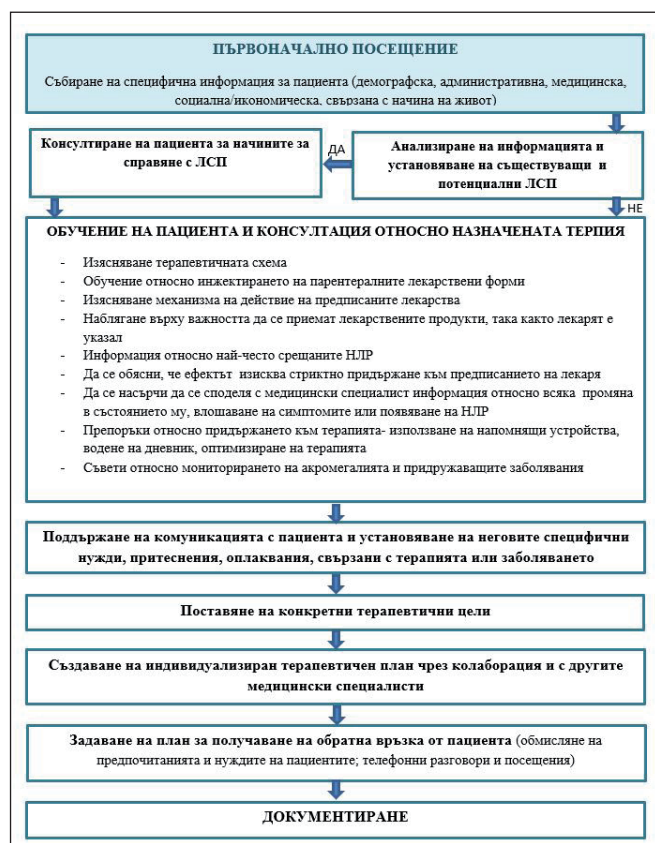
Документиране

Документирането е важен компонент, като така се осигурява качество, ефикасност и подобрена безопасност. Документират се и прилаганите интервенции от страна на фармацевта, комуникацията между него и другите медицински специалисти относно конкретния пациент – оценка на състоянието, терапевтичен план, мониторирувани параметри, оценка на резултатите от лечението, идентифицирани и разрешени ЛСП, оценка на степента на придържане към терапията и методите за подобряването на придържането (напр. обучение, преодоляване на бариери,

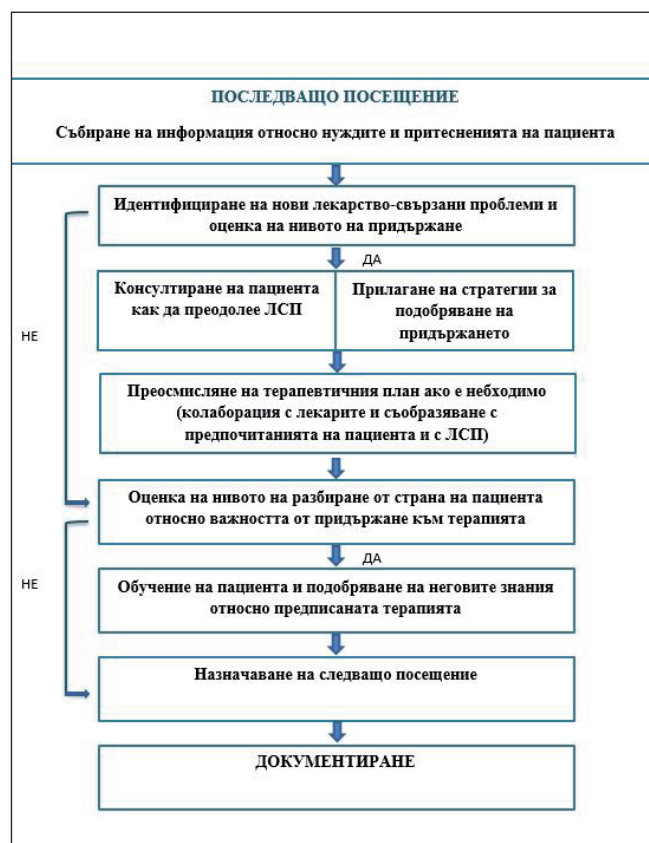
водещи до лошо придържане и др.). Фармацевтът може да съдейства на пациента във процеса на воденето на собствен дневник по-конкретно в частта с описанието на терапията и страничните ефекти от нея.

Алгоритъм за поведение

Прилагането на индивидуален подход към всеки пациент е от значение за постигане на целите, свързани с терапията и мониторинга, за оптимално придържане към терапията. При първоначално посещение на пациента в аптеката след поставена диагноза и предписано лечение, фармацевтът трябва да изгради подходяща среда за комуникация и споделяне на притесненията и опасенията, както и обсъждане на неизяснени въпроси относно заболяването и предписаните лекарствени продукти. Обучението и изясняването на същността и целта на лекарствената терапия, създаването на терапевтичен план и изясняване на терапевтичните цели, ще подпомогне пациента в цялостното разбиране на терапевтичния план и нуждата от него. При последващи посещения, пациентът с акромегалия трябва да бъде стимулиран да сподели притесненията си и да отправя въпроси към фармацевта, свързани с лекарствената терапия. Това ще осигури навременно идентифициране на ЛСП и при необходимост корекция и оптимизиране на терапевтичния план (Фигури 2 и 3).



Фигура 2. Алгоритъм за поведение на фармацевта при първа среща с пациент с акромегалия



Фигура 3. Алгоритъм за поведение на фармацевта при последваща среща с пациент с акромегалия

Заклучение

В обобщение, лекарствата, използвани за лечение на акромегалия, се понасят добре от пациентите, като основните проблеми, свързани с непридържането, са поради неудобството от инжектирането и появата на нежелани лекарствени реакции, които обикновено са преходни или които могат да се избегнат с правилен подход. Следователно, вниманието трябва да се насочи към ролята на фармацевта като експерт в лекарствознанието, който да участва активно в лекарствения мониторинг и предотвратяването и навременното идентифициране на ЛСП. Изборът на най-подходящата терапия за конкретния пациент, мултидисциплинарният подход, активното участие на фармацевта в идентифициране и предотвратяване на ЛСП и дългосрочното мониториране са ключови за постигане на терапевтичните цели при пациенти с акромегалия.

Благодарности

Настоящата разработка е подкрепена от Министерството на образованието и науката по Националната програма за научни изследвания „Млади учени и постдокторанти“.

Библиография

1. Правила за добра фармацевтична практика. Издадени от министъра на здравеопазването Обн. ДВ. бр.3 от 10 Януари 2020г.
2. Kamusheva M, Ignatova D, Golda A et al. The Potential Role of the Pharmacist in Supporting Patients with Depression - A Literature-Based Point of View. *Integr Pharm Res Pract.* 2020;9:49-63.
3. Drug-related problem classification. PCNE. May, 2020. Available from: <https://www.pcne.org/working-groups/2/drug-related-problem-classification/10>
4. Council recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases (2009/C 151/02) Official Journal of the European Union. 2009.
5. Камушева М, Въндева С, Еленкова А, и съавт. Клинични ползи и финансова тежест на pasireotide. *Ретки болести и лекарства сираци.* 2019; 10(2):10-7.
6. Въндева С. Акромегалия – създаване на клинична база данни и оценка на някои епидемиологични показатели. Докторска дисертация. МУ – София. 2015.
7. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. Chapter 5. Drug Therapy Problems. *Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management, Third Edition 3rd Edition.* McGraw-Hill Education / Medical. 2019.
8. Plunkett C, Barkan AL. The care continuum in acromegaly: how patients, nurses, and physicians can collaborate for successful treatment experiences. *Patient Prefer Adherence.* 2015; 9:1093-1099.
9. Yedinak C, Pulaski-Liebert K, Adelman D, et al. Acromegaly: current therapies benefits and burdens. *Clinical Practice.* 2018; 15(2).
10. Kamusheva M, Petkova V. Chapter 3 Communication in Pharmacy Settings. *Textbook on Pharmaceutical Care for Students in Pharmacy.* Sofia; 2018:72–119. Bulgarian.
11. Петкова В. Фармацевтични грижи – съвременен подход в оптимизиране на терапията на пациента. *Социална медицина.* 2017; 2(3):3-6.
12. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14: 552–561.
13. Крамка характеристика на Signifor. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/signifor-epar-product-information_en.pdf
14. Крамка характеристика на Sandostatin LAR. Available from: <https://www.bda.bg/images/stories/documents/bdias/2018-09-04-111941.pdf>
15. Крамка характеристика на Sandostatin. Available from: <https://www.bda.bg/images/stories/documents/bdias/2019-08-05-116005.pdf>
16. Adelman DT, Liebert KJ, Nachtigall LB. et al. Acromegaly: the disease, its impact on patients, and managing the burden of long-term treatment. *Int J Gen Med.* 2013; 6:31-38.
17. Крамка характеристика на Somatiline Autogel
18. Крамка характеристика на Somatiline PR.
19. Крамка характеристика на Dostinex. Available from: <https://www.bda.bg/images/stories/documents/bdias/2018-08-15-111604.pdf>
20. Acromunity. Managing injection side effects. Available from: <https://www.acromunity.com/living-with-acromegaly/practical-tips-tools/managing-injection-side-effects>
21. Shan-Qi L, Raamkumar A, Li J, et al. Reasons for Primary Medication Nonadherence: A Systematic Review and Metric Analysis.. Singapore : JMCP- Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy. 2018;24.
22. Schaffer SD, Yoon SJ. Evidence-based methods to enhance medication adherence. *Nurse Pract.* 2001; 26(12):44-54.
23. Dubé C. Concordance: A Partnership In Medicine Taking. *Health Expect.* 2010;13(1):108-110.
24. Guedes da Silva DP, Guimarães FS, Dias CM, et al. On the functional capacity and quality of life of patients with acromegaly: are they candidates for rehabilitation programs?. *J Phys Ther Sci.* 2013;25(11):1497-1501.
25. Фармако-терапевтично ръководство по ендокринология и болести на обмяната. Наредба № 16 от 21 ноември 2019 г. за приемане на фармако-терапевтично ръководство по ендокринология и болести на обмяната, обн. в ДВ, брой 95 от 03.12.2019 г.
26. Silverstein JM. Need for improved monitoring in patients with acromegaly. *Endocr Connect.* 2015;4(4):R59-R67.
27. Banning M. A review of interventions used to improve adherence to medication in older people. *Int J Nurs Stud.* 2009;46(11):1505-1515.
28. Крамка характеристика на Somavert. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/somavert-epar-product-information_bg.pdf
29. Giustina A, Bevan JS, Bronstein MD. et al. SAGIT®: clinician-reported outcome instrument for managing acromegaly in clinical practice--development and results from a pilot study. *Pituitary.* 2016;19(1):39-49.