

Klinični primer

Aleš Mrhar
Nataša Nagelj Kovačič

Klinična farmacija

1

Predpisana terapija

STANISLAV 65 let

- OMNIC (tamsulozin 0,4 mg/dan)
- PROSTIDE (finasterid 5 mg/dan)
- LYRICA (pregabalin 75 mg 2x/dan)
- NAKLOFEN DUO (diklofenak 75 mg 2xd)
- ULTOP (omeprazol 20 mg1xd)
- AGLURAB (metformin 2X1000 mg/d)
- AMARYL (glimepirid 3 mg/1xd)
- AMLOPIN (amlodipin 5 mg 1xd)
- TERTENSIF SR (indapamid 2.5 mg 1xd)
- CONCOR (bisoprolol 5 mg 1xd)
- PLAVIX (klopidogrel 75 mg 1xd)
- ASPIRIN (acetilsalicilna kislina 100mg1Xd)
- VASILIP (simvastatin 40 mg 1xd)
- + 2x na dan inzulini

2

Bolezensko stanje

- **benigna hiperplazija prostate**
(*tamsulozin, finasterid*)
- **nevropatska bolečina**
(*pregabalin, diklofenak*)
- **povečano izločanje želodčne kisline, ulkusi**
(*omeprazol*)
- **sladkorna bolezen**
(*metformin, glimepirid, inzulin, pregabalin*)
- **arterijska hipertenzija in/ali ishemična bolezen srca in/ali srčno popuščanje**
(*amlodipin, indapamid, bisoprolol*)
- **antikoagulacijska terapija**
(*klopidogrel, acetilsalicilna kislina*)
- **hiperlipidemija**
(*simvastatin*)

3

Indikacije

Tamsulozin

- α_1 -antagonist
- relaksacija mišic sečnega mehurja - \uparrow pretok urina
- benigna hiperplazija prostate

Finasterid

- inhibitor 5 α -reduktaze
- inhibicija pretvorbe testosterona v dehidrotosteron
- \downarrow rast prostate (5 α -reduktaze; prostata)
- benigna hiperplazija prostate

4

Pregabalin

- zdravljenje perifernih nevropatskih bolečin pri odraslih (sladkorni bolniki), epilepsije
- centralno delovanje – vezava na podenoto napetostno odvisnih Ca kanalčkov

Diklofenak

- NSAR

Omeprazol

- Inhibitor protonske črpalke

5

Metformin

- bigvanidni peroralni antidiabetik
- spodbuja porabo glukoze v perifernih tkivih, zmanjša glukoneogenezo v jetrih → ↑priliv glukoze v kri
- ni hipoglikemije

Glimepirid

- sulfonilsečnina, peroralni antidiabetik
- spodbuja izločanje inzulina iz β -celic pankreasa
- hipoglikemija

Inzulin

6

Amlodipin

- kalcijev antagonist
- hipertenzija
- kronična stabilna ali vazospazemska angina pectoris

Indapamid

- tiazidni diuretik
- hipertenzija

Bisoprolol

- selektivni β blokator
- hipertenzija
- angina pectoris
- srčno popuščanje

7

KORONARNA BOLEZEN

Zožanje koronarnih arterij označujemo s terminom

Ishemična bolezen srca

Vzroki: vnetje, spazm, embolija, prirojene nepravilnosti, ateroskleroza.

Zožanje koronarnih arterij zaradi ateroskleroze označujemo s terminom ***Koronarna bolezen***

Kaže se kot: nema ishemija, angina pectoris, srčni infarkt, nenadna smrt.

Zdravljenje oz. preprečevanje: hiperlipidemije, hipertenzije, prenehanje kajenja, uvedba diete, uvedba telesne aktivnosti

Jaro Lajovic (Urednik), Vse o srcu in žilah, Društvo za zdravje srca in ožilja Slovenije, Ljubljana, 1996

8

Klopidogrel

- zavira agregacijo trombocitov preko ADP receptorjev
- zmanjša pogostost aterosklerotičnih dogodkov (možganske ali srčne kapi)
- možganska kap, miokardni infarkt

Acetilsalicilna kislina

- zavira agregacijo trombocitov
- nestabilna angina pectoris, akutni srčni infarkt, preprečevanje ponovnega srčnega infarkta, po kirurških ali revaskularizacijskih posegih v/na arterijah, za preprečevanje ishemičnih napadov in možganskih infarktov, preprečevanje koronarne srčne bolezni, preprečevanje venske tromboze in pljučne embolije

Simvastatin

- inhibitor HMG-CoA (3-hidroksi-3-metilglutaril koencim A)
- hipolipemik

9

Interakcije

OMNIC	PROSTIDE	LYRICA	NAKLOFEN DUO	ULTOP	AGLURAB	AMARYL
tamsulozin	finasterid	pregabalin	diklofenak	omeprazol	metformin	glimepirid
X	X	X	ASA ³ indapamid ⁵	ASA ³	X	ASA ² simvastatin ⁵
etanol ²		etanol				

AMLOPIN	TERTENSIF SR	CONCOR	PLAVIX	ASPIRIN	VASILIP	
amlodipin	indapamid	bisoprolol	klopidogrel	acetilsalicilna kislina - ASA	simvastatin	inzulin
X	diklofenak ⁵	ASA ²	ASA ¹ simvastatin ⁴	diklofenak ⁵ omeprazol ³ glimepirid ²	glimepirid ⁵ klopidogrel ⁴	ASA ²
				bisoprolol ²		
				klopidogrel ¹		
				inzulin ²		
	grenivka ¹			etanol ¹	grenivka ²	etanol ¹

9 interakcij med zdravili; + 5 interakcij z etanolom in grenivko

Legenda:

- 1 – interakcija, ki ogroža življenje, ali povzroči trajne posledice; v literaturi obstaja veliko podatkov
- 2 – interakcija, ki poslabša stanje bolnika; v literaturi obstaja veliko podatkov
- 3 – interakcija obstaja, a ima majhen vpliv na stanje bolnika; v literaturi obstaja veliko podatkov
- 4 – interakcija, ki ogroža življenje, ali povzroči trajne posledice ali poslabša stanje bolnika; v literaturi obstaja malo podatkov
- 5 – interakcija obstaja, a ima majhen vpliv na stanje bolnika; v literaturi obstaja malo podatkov

10

Mehanizmi interakcij

ASA – omeprazol

- draženje želodčne sluznice, krvavitve (ulkus)
- GR tablete ASA ↓ stranske učinke v želodcu
- ↑ pH (omeprazol); GR obloga se raztopi

ASA – glimepirid, inzulin

- oba ↓ konc. glukoze v krvi preko ↑ izločanja inzulina
- močnejše hipoglikemično delovanje
- možnost hipoglikemije

11

ASA – bisoprolol

- ASA inhibira sintezo Pg
 - Pg
 - relaksacija gladkih mišic endotelija, ledvične arteriole (↑ izločanje Na in vode)
 - ↓ krvni tlak
- možnost hipotenzije

ASA – klopidogrel

- nevarne krvavitve
- oba preprečujeta agregacijo trombocitov
 - ASA preko ↓ sinteze TxA₂
 - klopidogrel preko ADP receptorjev

12

ASA – diklofenak

- diklofenak se v jetrih zelo hitro razgradi in nato izloči skozi ledvica
- ASA še pospeši razgradnjo diklofenaka → ↓ Cp
- dražita sluznico želodca

Diklofenak – indapamid

- diklofenak inhibira sintezo Pg
 - Pg
 - relaksacija gladkih mišic endotelija, ledvične arteriole (↑ izločanje Na in vode)
 - ↓ krvni tlak
- izniči se diuretični učinek indapamida

13

Simvastatin – glimepirid *(mehanizem ni znan)*

- simvastatin ojača delovanje glimepirida (↓ gl.)
- možnost hipoglikemije

Simvastatin – klopidogrel

- klopidogrel:
 - predzdravilo
 - aktiven 2-okso-klopidogrel
 - oksidacija s CYT P450 v jetrih (CYP3A4, 2B6...)
- simvastatin:
 - metabolizem s CYT P450
- ↓ pretvorba klopidogrela v aktivno obliko

14

Grenivka – amlodipin, simvastatin

- grenivka vsebuje močne inhibitorje CYP3A4
- glavna metabolna pot večine Ca antagonistov in statinov so CYP3A4
- inhibitor CYP3A4 → ↑ Cp substratov → neželeni učinki
- statini povzročajo tudi naslednje neželene učinke:
 - miopatija
 - rabdomioliza
 - odpoved ledvic

15

Etanol – tamsulozin *(mehanizem ni znan)*

- poveča se nevarnost hipotenzije

Etanol – pregabalin *(mehanizem ni znan)*

Etanol – inzulin

- ob ↓C_{glukoze} → glukoneogeneza v jetrih
- inzulin: ↓C_{glukoze}
- etanol (prazen želodec):
 - ↑ izločanje inzulina iz pankreasa
 - ↓ glukoneogenezo
- kombinacija → možnost hipoglikemije

Etanol – ASA

- dražita želodec
- povzročata krvavitve in ulkus

16

Sklepi – benigna hipertrofija prostate

kombinacija tamsulozin – finasterid

- upravičena, sinergističen učinek
 - tamsulozin - antagonist α_1 receptorjev → poveča pretok urina
 - finasterid - inhibitor 5α -reduktaze → ↓DHT upočasni rast prostate
- povečan krvni tlak
 - čas odmerjanja ! → [ortostatska hipotenzija](#)
 - tamsulozin (zjutraj)
 - antihipertenzivi (zvečer)

17

Sklepi – sladkorna bolezen

kombinacija metformin – glimepirid

- upravičeno, sinergistično

inzulin

- v kolikor gre za težko obvladljivo sladkorno bolezen tipa 2

18

Sklepi – krvni obtok

antikoagulacijska terapija

Ca antagonist

β blokator

diuretik

- antihipertenzivno
- lahko nakazujejo na prestali miokardni infarkt ali drug ishemični dogodek
- poznavanje bolnikovega stanja

19

sočasna uporaba ASA in klopidogrela

- terapija s klopidogrelom za 9% zmanjša tveganje za ponovitev miokardnega infarkta glede na terapijo z ASA
- spremljanje učinkovitosti antikoagulant je nujno potrebno (krvavitve)

20

Optimizacija terapije

1. Ukinitev terapije z ASA

- izognemo se mnogim interakcijam
- s klopidogrelom povzroča hude krvavitve v GIT in CŽS
- ↓ draženje GIT → omeprazol ni potreben?

2. Alternative predpisanemu (Aspirin 100)

- Aspirin PROTECT 100
- čas aplikacije omeprazola!
 - ↑ pH → raztopi gastrorezistentno oblogo

ASPIRIN
Acetilsalicilna
kislina - ASA
diklofenak³
omeprazol³
glimepirid²
bisoprolol²
klopidogrel¹
inzulin²

21

3. Zamenjava simvastatina

- drug inhibitor HMG-CoA
- problem: pot metabolizma (CYP3A4)
 - pravastatin
 - rosuvastatin
- se ne presnovita preko tega CYP (CYP2C9,...)

VASILIP
simvastatin
glimepirid⁵
klopidogrel⁴

4. Drugi ukrepi

- grenivka
- alkohol

etanol	grenivka
pregabalin	amlodipin
tamulofzin	simvastatin
inzulin	
ASA	

22

Interakcije

OMNIC	PROSTIDE	LYRICA	NAKLOFEN DUO	ULTOP	AGLURAB	AMARYL
tamsulozin	finasterid	pregabalin	diklofenak	omeprazol	metformin	glimpirid
X	X	X	indapamid	X	X	X
etanol ²		etanol				

AMLOPIN	TERTENSIF SR	CONCOR	PLAVIX	
amlodipin	indapamid	bisoprolol	klopidogrel	inzulin
X	diklofenak ³	X	X	X
grenivka ⁴				etanol ¹

1 interakcija med zdravili; + 3 interakcije z etanolom in grenivko

23

Zaključek

- mehanizem delovanja zdravil
- klinični učinki zdravil
- mehanizmi interakcij
- režim odmerjanja
 - cirkadiani ritem
 - odmerek
- sodelovanje zdravnik - farmacevt

24