

*Arh.farm (289 - 305) 2003*

## RACIONALNA FARMAKOTERAPIJA KARDIOVASKULARNIH BOLESTI : ZNAČAJ FARMAKOKINETIKE, INTERAKCIJA I NEŽELJENIH EFEKATA LEKOVA

MILENA POKRAJAC, BRANISLAVA MILJKOVIĆ

*Institut za farmakokinetiku, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

***Ključne reči:*** racionalna kardiovaskularna farmakoterapija,  
farmakokinetika, interakcije, neželjeni efekti

Kardiovaskularne bolesti su i dalje vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u industrijskim zemljama, a sve su značajniji faktor oboljevanja i u ostalom delu sveta. Procene do 2020. godine govore da će se ovaj trend nastaviti i u budućnosti. Otuda su razvoj novih i poboljšanje postojećih lekova primarni i prestižni ciljevi u istraživanju. Postojanje više i boljih lekova za sprečavanje i lečenje kardiovaskularnih bolesti potrebno je zato što je terapija ovih bolesti veoma skupa i za bolesnika i za društvo. Racionalnoj (efikasnoj, bezbednoj i ekonomski opravdanoj) primeni lekova u kardiovaskularnoj terapiji, uzimajući u obzir činjenicu da mnoge kardiovaskularne bolesti prate jedna drugu i da se jedna grupa lekova koristi u više indikacija, kao i da je terapija kombinovana, značajno doprinosi kako poznavanje njihove farmakokinetike, interakcija i neželjenih efekata koje ispoljavaju, tako i saradnja stručnjaka iz različitih oblasti. Zbog preglednosti, farmakokinetičke značajnosti će biti iznete po grupama lekova koji se u kardiovaskularnoj terapiji primenjuju (1 - *ACE inhibitori*, 2 - *Antiaritmijski lekovi*, 3 - *Kardiotonički glikozidi*, 4 - *Diuretici*, 5 - *Nitrati i donori NO*, zatim 6 - *Antikoagulantni lekovi* i 7 - *Hipolipemici*) (1-4, 9-11).

## 1 - INHIBITORI ANGIOTENZIN-KONVERTUJUĆEG ENZIMA (ACE inhibitori)

ACE inhibitori primarno smanjuju nivoe angiotenzina II u krvi i tako sprečavaju vazokonstrikciju. Glavne indikacije za njihovu primenu su: hipertenzija, kongestivna srčana mana i akutni infarkt miokarda (5, 12-14).

Farmakokinetika: Od velikog broja ACE inhibitora (*benazepril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, kaptopril, kvinapril, lizinopril, perindopril, ramipril, spirapril,trandolapril*), samo kaptopril ima -SH grupu, a izuzev kaptoprila i lizinoprila svi spadaju u grupu prekursora (profarmaka - *prodrugs*), što znači da se metabolizuju u jetri (delimično i u krvi) da bi delovali i eliminišu se putem bubrega (fosinopril i putem jetre).

*Interakcije:* Najvažnije interakcije sa ACE inhibitorima daju: *anestetici* (moguće ↑ hipotenzivnog efekta); *antacidi* (biološka raspoloživost može biti ↓); *diuretici* (↑ rizik od hipotenzije izazvane prvom dozom); *litijum* (↓ klirensa  $Li^+$ ); *NSAIL* (↓ antihipertenzivni efekt ACE inhibitora); *diuretici koji štede  $K^+$  ili preparati  $K^+$*  (istovremena primena može da dovede do hiperkalemije).

*Neželjeni efekti:* *Kašalj* (neproduktivan, suv kašalj); *hiperkalemija* (kod većine bolesnika ACE inhibitorom izazvano smanjenje sekrecije aldosterona dovodi do povećanja nivoa  $K^+$  u serumu); *renalna insuficijencija* (bolesnici visokog rizika reaguju hipotenzijom); *angioneurotički edem* (može biti jak, ali je redak - 0,1 - 0,2%), *kožni osip* (u 5-10% bolesnika); *promena ili gubitak ukusa* (verovatno izazvana vezivanjem  $Zn^{++}$  od strane ACE inhibitora).

## INHIBITORI AT<sub>1</sub> RECEPTORA

Dve glavne grupe receptora angiotenzina II su AT<sub>1</sub> i AT<sub>2</sub> i inhibitori angiotenzina II deluju direktno na ove receptore. Svi kardiovaskularni efekti angiotenzina II kontrolisani su od strane AT<sub>1</sub> receptora. Lekovi koji deluju na AT<sub>1</sub> receptore smanjuju krvni pritisak, reapsorpciju natrijuma i vode i poboljšavaju cerebralnu

autoregulaciju. Oni nemaju efekte na metabolizam bradikinina i otuda su selektivniji od ACE inhibitora.

*Farmakokinetika:* Neki antagonisti AT<sub>1</sub> receptora deluju kao takvi (*Valsartan*) i to kompetitivno, dok su neki prekursori (*Losartan*) i deluju nekompetitivnim mehanizmom.

*Interakcije:* Nisu registrovane značajne interakcije sa diureticima, digoksinom, varfarinom, cimetidinom i fenobarbitalom.

*Neželjeni efekti:* AT<sub>1</sub> antagonisti pružaju terapijsku alternativu bolesnicima koji ne podnose ACE inhibitore zbog kašlja, koji kod AT<sub>1</sub> antagonista nije češći nego kod placeba (4).

## 2 - ANTIARITMIJSKI LEKOVI

Ovi lekovi se koriste za prevenciju i lečenje poremećaja srčanog ritma, pri čemu je *potrebna ozbiljna procena njihove koristi i rizika primene*, jer antiaritmiци sami po sebi mogu da dovedu do pojave teških aritmija. Uobičajeno se i danas dele prema efektima na srčani akcioni potencijal, i to u grupe: IA, IB i IC, II, III i IV (6, 15).

### • GRUPA IA: Dizopiramid, Prokainamid, Hinidin

*Farmakokinetika:* *Eliminišu* se kombinovano putem jetre i bubrega. Zbog toga je potrebno  *smanjiti dozu* kod oštećenja jetre, bubrega i kod starijih bolesnika.

*Interakcije:* *Dizopiramid:* beta blokatori (negativni inotropni agensi) koji mogu dalje da ↓ funkciju miokarda; *agensi koji produžuju QT interval* (mogu da ↑ aritmogenost); *verapamil* (može da ↑ konstipaciju). *Prokainamid:* neuromuskularni blokirajući agensi (sukcinilholin) (potrebno je ↓ doze ovih agenasa jer prokainamid ↓ oslobađanje acetilholina). *Hinidin:* digoksin (↓ klirens digoksina i ↑ C u plazmi); *kumarinski antikoagulansi* (↑ efekti antikoagulanasa).

*Neželjeni efekti:* *Dizopiramid:* hipoglikemija (kod *diabetes mellitus-a*); *retencija urina* (izazvana antiholinergičkim efektom leka kod benigne hiperplazije prostate). *Prokainamid:* reakcija slična *lupus-u* (naročito u slabih-sporih acetilatora-metabolizera). *Hinidin:* trombocitopenija.

- *GRUPA IB: Lidokain, Meksiletin*

*Farmakokinetika:* *Eliminacija* je kombinovana: putem jetre, bubrega i putem žuči. Zbog toga je potrebno ↓ dozu (kao i brzinu infuzije, jer se primenjuju *iv*) kod oštećenja jetre, bubrega, kao i kod starijih bolesnika.

*Interakcije:* *Lidokain:* lekovi koji smanjuju protok krvi u jetri (*propranolol*) (↓ klirens lidokaina). *Meksiletin:* *induktori enzima* (*fenobarbital, fenitoin*) (pri istovremenoj primeni mogu da ↓ C meksiletina).

*Neželjeni efekti:* Meksiletin može da potencira tremor kod bolesnika sa Parkinsonovom bolešću.

- *GRUPA IC: Flekainid, Propafenon*

*Farmakokinetika:* Ovi lekovi se *eliminišu* putem jetre, bubrega, kao i putem žuči. Dozu je potrebno smanjiti kod oštećenja bubrega, jetre i kod starijih bolesnika.

*Interakcije:* *Flekainid:* *propranolol* (mogu se ↑ C propranolola, kao i obrnuto). *Propafenon:* *digoksin, propranolol, varfarin* (propafenon ↑ nivoe ovih lekova).

*Neželjeni efekti:* *Flekainid* može da pogorša srčanu slabost, da dovede do problema sa vidom, ili vrtoglavice. Najteži neželjeni efekt *propafenona* je pogoršanje već postojeće aritmije.

- *GRUPA II: Adrenergički beta-blokatori*

Ovi lekovi su strukturno slični kateholaminima i otuda su kompetitivni inhibitori. Identifikovane su dve podgrupe beta receptora:  $\beta_1$  i  $\beta_2$ . Mada se  $\beta_1$  receptori uglavnom nalaze u srcu, a  $\beta_2$  u glatkim bronhijalnim mišićima, u nekim organima, uključujući i srce, prisutne su obe podgrupe. Beta-blokatori imaju različite afinitete za ove dve podgrupe receptora; oni sa većim afinitetom za  $\beta_1$  receptore su *kardioselektivni*. Selektivnost je, međutim, relativna i gubi se pri većim dozama.

Neki  $\beta$ -blokatori takođe aktiviraju  $\beta$ -receptore u odsustvu kateholamina, znači imaju delimičnu *intrinsicu simpatomimetičku aktivnost (ISA)*, te su otuda parcijalni agonisti. Beta-blokatori se isto tako

razlikuju u farmakokinetičkim karakteristikama. Oni niske liposolubilnosti (atenolol, nadolol) teže se resorbuju u GIT-u, metabolizuju se u manjem stepenu, malo se vezuju za proteine plazme i imaju duže poluvreme eliminacije ( $t_{1/2}$ ) od onih veće liposolubilnosti (alprenolol, propranolol).

a) *Neselektivni beta-blokatori*

- *Nadolol, Propranolol, Sotalol, Timolol* - bez ISA
- *Karteolol, Oksprenolol, Penbutolol, Pindolol* - sa ISA

*Farmakokinetika:* Svi beta-blokatori iz ove podgrupe *eliminiraju se* kombinovano, putem jetre i bubrega.

*Interakcije:* *Stimulansi adrenoreceptora* (može se obrnuti hipotenzivni efekt); *antiaritmijske grupe I* (srčana depresija i bradikardija); *antagonisti Ca*, naročito *diltiazem* i *verapamil* (aditivno negativno inotropno i hronotropno dejstvo i hipotenzija); *dizopiramid* (aditivni efekt); *opšti anestetici* (negativan inotropni efekt); *lidokain* (mogu biti ↑ neželjeni efekti lidokaina); *inhibitori MAO* (↑ hipotenzivni efekt); *NSAIL* (može biti ↓ antihipertenzivni efekt); *hinidin* (može biti ↑ efekt beta-blokade).

*Neželjeni efekti:* Navedeni neželjeni efekti su u različitom stepenu isti za sve beta-blokatore; to su: *moguće povećanje otpora prolazu vazduha* kod opstruktivnih bolesti pluća; *povećanje krvnog pritiska* kod feohromocitoma, jer je alfa vazokonstriktorna aktivnost očuvana zbog neselektivne  $\beta$ -blokade; *znaci hipoglikemije u dijabetesu* mogu biti maskirani.

b) *Selektivni beta-blokatori*

- *Atenolol, Betaksolol, Bisoprolol, Esmolol, Metoprolol* - bez ISA
- *Acebutolol, Celiprolol* - sa ISA

*Farmakokinetika:* Eliminacija beta-blokatora ove podgrupe je u različitom stepenu putem jetre i uglavnom putem bubrega (acebutolol i celiprolol se eliminiraju i putem žuči).

*Interakcije: alkohol* (potenciran je centralni depresivni efekt); *amjodaron* (potenciran je negativan inotropni efekt); *hinidin* (mogu biti ↑ efekti beta-blokatora).

*Neželjeni efekti* su napred navedeni.

### c) Dvostruko delujući beta-blokatori

Ovi lekovi deluju kao kompetitivni antagonisti i na  $\alpha$  i na  $\beta$  adrenoreceptore; to su *Karvedilol* i *Labetalol*.

*Karvedilol* je beta blokator bez ISA i vezuje se za  $\beta_1$  i u manjem stepenu za  $\alpha_1$  receptore;  $\alpha$  blokada je izgleda primarni mehanizam odgovoran za vazodilataciju.

*Labetalol* ima odnos 3:1  $\beta$  prema  $\alpha$  antagonizmu. To je racemska smeša četiri izomera (dva su neaktivna, jedan je jak  $\alpha$  blokator i jedan je jak selektivni  $\beta_2$  agonist). Labetalol je specifično indikovano za kontrolu krvnog pritiska kod teških hipertenzija, čak i tokom trudnoće.

*Farmakokinetika: Eliminacija* ovih lekova je kako putem jetre (podležu obimnom metabolizmu i efektu prvog prolaza zbog čega im je biološka raspoloživost relativno niska, oko 25%), tako i putem bubrega (uglavnom metaboliti) i delimično putem žuči.

*Interakcije: Karvedilol:* interakcije su moguće sa *diltiazemom* i *verapamilom*, što dovodi do potencijalno aditivnog efekta na atrioventrikularno sprovođenje.

*Neželjeni efekti: Labetalol:* Najčešći neželjeni efekt je reverzibilna hepatska i holestatička žutica.

#### • GRUPA III: *Amjodaron, Ibutilid, Sotalol*

Ovi lekovi, kao i oni iz grupe IA i IC, produžuju QT interval.

*Farmakokinetika: Amjodaron* se eliminiše putem jetre i žuči, *eliminacija ibutilida* je kombinovana: putem jetre i bubrega; dok se *sotalol* ne metabolizuje i eliminiše se putem bubrega u nepromenjenom obliku. *Smanjenje doze* je potrebno kod oboljenja jetre i starijih bolesnika za amjodaron i ibutilid. Primena sotalola kod starijih bolesnika počinje se sa malim dozama.

*Interakcije: Amjodaron* ↑C u krvi sledećih lekova kada se primene zajedno: *antiaritmici grupe IA, IB i IC*, kao i *oralni antikoagulansi, hinidin i digoksin*. Na kinetiku *ibutilida ne deluju* digoksin, antagonisti Ca i β-blokatori kada se primene zajedno. *Sotalol* stupa u interakcije sa lekovima koji prazne kateholamine (gvanetidin, rezerpin).

*Neželjeni efekti:* Neželjeni efekti terapije *amjodaronom* su brojni. Javljaju se kao rani (uglavnom posle *iv* primene) i kasni događaji. *Rani neželjeni efekti* su kardiovaskularni, na CNS-u i GIT-u. *Kasni neželjeni efekti* uključuju: plućne promene, tireoidnu žlezdu, oftalmološke, kardiovaskularne, dermatološke, zatim efekte na mišiće, jetru, hematopoezu i druge. Neželjeni efekti *ibutilida* uključuju mučninu i *torsades des pointes*.

• *GRUPA IV: Blokatori kalcijumovih kanala*

Kalcijumovi antagonisti blokiraju ulazak kalcijuma u ćelije kroz spore kanale koji funkcionišu zavisno od akcionog potencijala. Ovi lekovi se jedan od drugog razlikuju po hemijskoj strukturi, selektivnosti i specifičnosti.

a) *Klasični kalcijumovi antagonisti*

- Dihidropiridini: *Nifedipin*
- Benzotiazepini: *Diltiazem*
- Fenilalkilamini: *Verapamil*

*Farmakokinetika:* Farmakokinetičke karakteristike ove podgrupe lekova su heterogene i prilično nepovoljne. Poluvreme eliminacije im je relativno kratko što zahteva čestu primenu (2-4 puta na dan), zbog čega se proizvode *u depo-oblicima*. Tako se mogu primenjivati 1 put na dan.

*Interakcije: Nifedipin: beta-blokatori* (mogu da pojačaju srčanu slabost); *hinidin* (nivoi hinidina u plazmi mogu da ↓). *Diltiazem: digoksin* (mogu da se ↑ C digoksina u plazmi); *anestetici* (mogu da indukuju hipotenziju); svi antagonisti kalcijuma reaguju sa *supstratima izoenzima 3A4* (azolni antifungici, statini, makrolidi...) . *Verapamil: litijum* (može da se poveća osetljivost na Li<sup>+</sup>).

#### b) *Noviji blokatori kalcijumovih kanala*

Noviji lekovi iz ove grupe su *svi dihidropiridini (felodipin, izradipin, nikardipin, nimodipin, nizoldipin, nitrendipin, amlodipin, lacidipin)*. U odnosu na klasične predstavnike imaju *povoljnije farmakodinamičke efekte* (vaskularnu selektivnost) *i/ili farmakokinetičke karakteristike* (duže delovanje), što im je prednost. Zbog znatno dužeg poluvremena eliminacije ( $t_{1/2}$ ), amlodipin se npr. može primeniti 1 put na dan.

### **3 - KARDIOTONIČKI GLIKOZIDI**

Ovi lekovi, koji su biljnog porekla, svojim složenim i specifičnim delovanjem pojačavaju snagu srčane kontrakcije. Najčešće korišćeni srčani glikozidi su *Digoksin i Digotoksin* (7, 8, 14).

*Farmakokinetika:* Oba glikozida imaju duga poluvremena eliminacije (digoksin do 2 dana, a digitoksin od 4-6 dana), pa im efekt traje 5-6 u prvom, odnosno 14 dana u drugom slučaju - digitoksin. Metabolizam je više izražen kod digitoksina i on podleže i hepatičkom ciklusu, dok se digoksin izlučuje putem bubrega pretežno u nepromenjenom obliku. Zbog toga je u slučaju poremećaja funkcije jetre potrebno smanjiti dozu digitoksina, dok je kod bubrežnih oboljenja usporeno izlučivanje digoksina. Smanjenje doze za oba glikozida potrebno je kod starijih bolesnika i uopšte se, uz njihov *terapijski monitoring*, doze ovih lekova titriraju. Monitoring nivoa digoksina, osim kod starijih i bolesnika u renalnoj insuficijenciji, potreban je i pri istovremenoj primeni amjodarona, hinidina i verapamila, kao i pri izostajanju efekta ili sumnji na predoziranje.

*Interakcije:* Nivoi glikozida digitalisa u plazmi su *smanjeni* pri primeni: antacida, dijetnih vlakana, hemoterapijskih agenasa, rifampicina, holestiramina, kolestipola, metoklopramida, fenobarbitala i neomicina. Njihovi nivoi u plazmi su *povećani* primenom: ACE inhibitora, antifungalnih agenasa, amjodarona, ciklosporina A, benzodiazepina, NSAIL-a, blokatora Ca-kanala, eritromicina, dizopiramida, hinidina i tetraciklina.



*Neželjeni efekti: gastrointestinalni* (anoreksija, mučnina, povraćanje); *neurološki* (apatija, poremećaji vida, psihoza); *kardiološki* (različite aritmije i poremećaji sprovodnog sistema).

*Napomena:* U slučaju ozbiljnih neželjenih efekata pri predoziranju, primena digoksin-specifičnih Fab fragment antitela je terapija izbora. Ovaj pristup je efikasan i kod digoksin i kod digitoksin intoksikacije, kao i u situacijama refraktarne hiperkaliemije. Fragmenti ovih antitela brzo (za nekoliko minuta) smanjuju odnos aktivnih, nevezanih glikozida, posle čega se ovi kompleksi izlučuju putem bubrega, urinom.

#### 4 - DIURETICI

Diuretici inhibiraju tubularnu reapsorpciju elektrolita. Diuretici *tiazidnog tipa* (*hlorotiazid, hlortalidon, ciklopentiazid, hidrohlorotiazid, indapamid, metolazon, politiazid*) inhibiraju kotransport natrijum-hlorida u distalnim tubulama bubrega. *Diuretici petlje* (*bumetanid, etakrinska kiselina, furosemid, piretanid*) inhibiraju kotransport natrijum-kalijum-hlorida u uzlaznom delu Henle-ove petlje, sa slabim efektom u proksimalnom tubulu. *Diuretici koji štede kalijum* (*amilorid, spironolakton, triamteren*) imaju efekt na natrijumove kanale u distalnom renalnom tubulu, što ima za rezultat slab natriuretički efekt i retenciju kalijuma.

Sve tri grupe diuretika povećavaju izlučivanje natrijuma. To znači da svi diuretici mogu da smanje krvni pritisak u dozama ne toliko velikim da dovedu do povećane diureze (5, 12).

*Farmakokinetika:* Tiazidni diuretici imaju nastupanje dejstva za 1-2 h, maksimalni efekt se postiže za 3-4 h, veoma različite vrednosti poluvremena eliminacije -  $t_{1/2}$  (od 5-6 h za hidrohlorotiazid do 50-55 h za hlortalidon) i trajanje dejstva obično od 6-24 h. Smatraju se *umerenim* diureticima. Za razliku od njih, *diuretici Henle-ove petlje* deluju i brže (30 min) i snažnije, ali kraće (2-6 h), pa se smatraju *jakim* diureticima. *Diuretici koji štede kalijum* deluju i sporije (1-3 dana) i slabije, pa se smatraju *slabim* diureticima.

*Interakcije:* ACE inhibitori ili anestetici (može se pogoršati hipotenzija); ACTH, kortikosteroidi, laksativi (može se pogoršati hipokaliemija); antihiperглиkemiци (može biti potrebno ↑ doze diuretika);

*digitalis* (hipokaliemija ili hipomagneziemija ↓ prag za aritmije izazvane digitalisom); *lekovi koji produžuju QT interval* (može se indukovati aritmija); *litijum* (↓ je klirens  $\text{Li}^+$ ); *mišićni relaksansi* (može biti ↑ neuromišićno dejstvo); *NSAIL* (antihipertenzivni efekt diuretika može biti ↓).

*Neželjeni efekti:* Neželjeni efekti ovih lekova uključuju *hipokaliemiju i hipomagneziemiju* (izuzev kod diuretika koji štede kalijum) i *netoleranciju glukoze*, tj. *hiperglikemiju* (obično u bolesnika sa latentnim *diabetes mellitus-om*, najverovatnije zbog inhibicije oslobađanja insulina iz pankreasa).

## 5 - NITRATI I DONORI NO

Intaktni vaskularni endotel proizvodi endogeni faktor, relaksirajući faktor endotela (*endothelium-derived relaxing factor*) -*EDRF*, koji je identifikovan kao azotni oksid (NO) ili kao odgovarajući derivat nitrozotiola, koji deluje vazodilatatorno. Egzogeni nitrati ulaze u krvne sudove, u kojima se prevode u NO. Ovaj proces je nezavisan od intaktnog endotela, što znači da egzogeni nitrati mogu da zamene deficitarni *EDRF*. Studije odnosa struktura-aktivnost ukazuju da svi preparati nitrata, koji se koriste klinički (*gliceroltrinitrat, izosorbiddinitrat, izosorbidmononitrat, pentaeritroltetranitrat*), mogu da u ciljnom tkivu, vaskularnom glatkom mišiću, oslobađaju NO. Sa druge strane, oni svi mogu da indukuju ukrštenu toleranciju kada se primenjuju kontinuirano i u velikim dozama. To znači da *farmakokinetika određuje izbor leka i način primene u upotrebi nitrata* (7, 8, 14).

*Farmakokinetika:* Svi nitrati imaju kratko vreme nastupanja dejstva, naročito primenjeni sublingvalno ili bukalno (~ 1 min) i takođe brzo dostizanje maksimalnog efekta (za 3-4 min). Poluvreme eliminacije im je takođe kratko (3-5 min), a isto tako i trajanje dejstva (oko 30 min). Zbog toga se i proizvode razni preparati koji produžuju njihovo delovanje i obezbeđuju više i postojanije nivoe u krvi (*depo-tablete, transdermalne masti, flasteri*), ali koji, paradoksalno, vremenom dovode do gubitka aktivnosti (*tolerancija*). Značajno povećanje nivoa nitrata u krvi, npr. sublingvalnim nitratom, može da obnovi akutni efekt čak i u slučajevima tolerancije na nitate. Istovremena primena sulfhidrilnih

donora (npr. N-acetilcisteina) ne može da spreči toleranciju. Tolerancija na nitrata može se efikasno izbeći samo intervalima bez nitrata ("praznim" intervalima u doziranju).

*Interakcije:* *Acetilholin* (efekti acetilholina mogu biti ↓ pri istovremenoj primeni nitrata); *alkohol* (potencira efekte vazodilatacije nitrata); *heparin* (efekti heparina mogu biti ↓); *drugi vazodilatatori* (efikasnost može biti potencirana nitrata).

*Neželjeni efekti:* Glavni akutni neželjeni efekti su uopšteno pojačani i prošireni terapijski efekti nitrata: vazodilatacija, ortostatska hipotenzija, tahikardija i glavobolja.

*MOLSIDOMIN* je prolek koji u jetri prelazi u 3-morfolinosidnonimin (SIN-1), a ovaj se spontanom otvaranjem prstena menja u SIN-1A (N-morfolino-N-N-nitrozo-aminoacetonitril), aktivni oblik leka, koji oslobađa NO.

*Farmakokinetika:* Dejstvo posle primene molsidomina nastupa za 10-15 min, a maksimum se postiže posle 60 min. Molsidomin se obimno metabolizuje i 90% metabolita se izlučuje putem bubrega. Ovde se spominje jer se smatra alternativom za intervale bez nitrata, kao terapijski most koji je izgleda potreban da bi primena nitrata bila efikasna.

*Interakcije:* *Antihipertenzivni lekovi* (β-blokatori, blokatori Ca kanala) - ako se upotrebe istovremeno mogu da ↑ hipotenzivni efekt.

*Neželjeni efekti:* I kod molsidomina neželjeni efekti uključuju glavobolju, retko crvenilo, vrtoglavicu, hipotenziju i palpitacije.

U terapiji kardiovaskularnih bolesti koriste se i *antikoagulansi* i *hipolipemici*, iako oni direktno ne spadaju u kardiovaskularne lekove.

## 6 - ANTIKOAGULANTNI LEKOVI

U ove lekove spadaju inhibitori faktora koagulacije čija sinteza zavisi od vitamina K a naročito protrombina (*derivati kumarina i indandiona*) i *heparin*. *Heparin* se primenjuje *iv* i deluje odmah, dok se kumarinski antikoagulansi (*varfarin*) primenjuju *per os* i deluju postepeno (16).

*Farmakokinetika:* Dok se *heparin* primenjuje samo *iv*, *varfarin* se primenjuje *per os* i *resorbuje* se praktično potpuno. Oba leka imaju veoma niske vrednosti volumena raspodele ( $V_d$ ), jer su u visokom

stepenu vezani za proteine plazme i ne prelaze u mleko, niti kroz placentu u značajnim količinama. *Metabolizam* im je dozno-zavisan, delimičan kod heparina i praktično potpun u jetri (CYP450 zavisin) kod varfarina. Heparin se *izlučuje* putem bubrega, a varfarin samo u obliku metabolita. *Poluvreme eliminacije* heparina je oko 1 h, a varfarina oko 36 h.

*Interakcije:* Dok *heparin* nema značajnih interakcija, veoma ih je mnogo i klinički značajnih kod *varfarina*. Mogu biti *farmakokinetičkog* (indukcija ili inhibicija metabolizma varfarina) ili *farmakodinamičkog tipa* (potenciranje ili antagonizam antikoagulantnog efekta). Interakcije se prate na način na koji se vrši i *monitoring kumarinskih antikoagulansa - preko protrombinskog vremena*. Do *povećanja antikoagulantnog efekta - produženja protrombinskog vremena, inhibicijom metabolizma varfarina, farmakokinetički*, dovode: *amjodaron, cimetidin, disulfiram, eritromicin, metronidazol, flukonazol, ketokonazol, fenilbutazon, hloramfenikol, ciprofloksacin, sulfinpirazon, sulfonamidi, trimetoprim + sulfametaksazol, ili potenciranjem efekta, farmakodinamički: salicilati, fibrati, heparin, tiroksin, cefalosporini (III generacija), tamoksifen*. Do *smanjenja antikoagulantnog efekta - skraćanja protrombinskog vremena, indukcijom metabolizma varfarina, farmakokinetički* dovode: *barbiturati, karbamazepin, primidon i rifampicin*, a *antagonizovanjem efekta, farmakodinamički: vitamin K, diuretici i oralni kontraceptivi*.

Sa varfarinom u interakcije ne stupaju: *ACE inhibitori, antagonisti Ca,  $\beta$ -blokatori i kardiotonički glikozidi*.

*Neželjeni efekti:* Krvarenje je najteži i najčešći efekt antikoagulantne terapije. Pri terapiji heparinom mogu se javiti i trombocitopenija i mnogo ređe osteoporoza i alopecija, dok je varfarin teratogen. Varfarin se može primeniti tokom laktacije, dok heparin može i u trudnoći. Potrebno je smanjenje doze kod starijih, a kod varfarina i kod oboljenja jetre.

## 7 - HIPOLIPEMICI - LEKOVI U TERAPIJI HIPERLIPOPROTEINEMIJE I ATEROSKLEROZE.

Hiperlipoproteinemija je faktor rizika u nastajanju koronarne bolesti, cerebrovaskularnih oboljenja i poremećaja krvotoka (17).

U farmakoterapiji hiperlipoproteinemije koriste se:

- a) *Nikotinska kiselina (niacin)*
- b) *Gemfibrozil i derivati fibrinske kiseline (fibrati)*
- c) *Anjonske smole za vezivanje žučnih kiselina (holestiramin i kolestipol)*
- d) *Inhibitori HMG-CoA-reduktaze (statini)*

- a) *Nikotinska kiselina;*

*Farmakokinetika:* To je hidrosolubilni vitamin koji se u organizmu pretvara u nikotinamid, koji se zatim ugrađuje u nikotinamid-dinukleotid (NAD). Delimično se metabolizuje, a delimično izlučuje u nepromenjenom obliku.

*Interakcije:* *antihipertenzivi* (aditivni hipotenzivni efekt), *heno- i urso-deoksiholna kiselina* (↓ efekt žučnih kiselina) *inhibitori HMG-CoA-reduktaze* (↑ rizik rabdomiolize).

*Neželjeni efekti:* Ograničena upotreba nikotinske kiseline u terapiji je upravo zbog njenih neželjenih efekata koji se ispoljavaju od toplote po koži do stomaćnih tegoba i mogućnosti oštećenja jetre.

- b) *Gemfibrozil i drugi fibrati (bezafibrat, ciprofibrat, fenofibrat, klofibrat).* Svi fibrati povećavaju HDL i efikasni su u smanjenju nivoa triglicerida i, u manjem stepenu, nivoa LDL.

*Farmakokinetika* fibrata je slična i jednostavna; lako se resorbuju iz GIT-a delimično metabolizuju u jetri, metaboliti podležu enterohepatičkoj cirkulaciji, a zajedno sa nepromenjenim lekom izlučuju se i urinom i to relativno brzo (relativno kratka poluvremena eliminacije -  $t_{1/2}$ ).

*Interakcije:* Fibrati reaguju sa *varfarinom* (↑ antikoagulantni efekt) *sulfonilurejama* (↑ hipolipemički odgovor), *statinima* (↑ rizik miozitisa i rabdomiolize), *heno- i ursodeoksiholna kiselina* (↓ efekt žučnih kiselina).

*Neželjeni efekti:* Upotreba *klofibrata* danas je ograničena zbog mogućih ozbiljnih neželjenih efekata, pre svega sumnje da izaziva maligne neoplazme, holecistitiju i pankreatitis. Uopšteno, neželjeni efekti fibrata su blagi i variraju između derivata u grupi; to su gastrointestinalne tegobe, bolovi u mišićima, promene na koži, povećanje vrednosti enzima jetre.

#### c) *Anjonske izmenjivačke smole*

*Holestiramin* i *kolestipol* su predstavnici ove grupe lekova, antiholesterolski agensi koji ne utiču na nivo triglicerida.

*Farmakokinetika:* Ne resorbuju se iz GIT-a posle *per os* primene, već tu vezuju žučne kiseline i daju nerastvoran kompleks koji se izlučuje fecesom.

*Interakcije:* Reaguju sa mnogim lekovima, primarno interferencijom sa njihovom resorpcijom. Tako reaguju sa *varfarinom*, *digoksinom*, *tiazidnim diureticima*, *propranololom*, *tetraciklinima*, *vankomicinom*, *vitaminima* (liposolubilnim), *sulfasalazinom* (↓ resorpcija). Zbog toga se istovremena primena lekova preporučuje 1-2 h pre ili 4-6 h posle uzimanja smole (kod kombinovane terapije nisu lekovi izbora).

*Neželjeni efekti:* Bolovi u stomaku i opstipacija su najčešći neželjeni efekti ovih lekova.

#### d) *Inhibitori HMG-CoA-reduktaze (statini)*

*Lovastatin*, *fluvastatin*, *pravastatin*, *atorvastatin* i *simvastatin* su predstavnici i strukturni analozi grupe. Oni smanjuju nivo LDL i triglicerida i slabo povećavaju nivo HDL. Primarno mesto dejstva je jetra.

*Farmakokinetika:* Različito se resorbuju iz GIT-a i podležu efektu prvog prolaza u GIT-u i jetri. Otuda se najveći deo doze eliminiše putem žuči, a samo manji deo urinom.

*Interakcije:* Simvastatin i atorvastatin reaguju sa *digoksinom* (↑ nivoa digoksina), a statini uopšteno reaguju sa *varfarinom* (↑ antikoagulantni efekt), a zatim sa *ciklosporinom* i drugim imunosupresivima, *eritromicinom*, *fibratima*, *nikotinskom kiselinom* i *azolnim antimikoticima* (↑ rizik rabdomiolize).

*Neželjeni efekti:* Statini prouzrokuju blage i prolazne neželjene efekte; povećanje transaminaza ukazuje na blago oštećenje funkcije jetre; povećanje nivoa kreatinin kinaze rezultat je miozitisa i retko rabdomiolize, ali je *zbog ove mogućnosti potrebna stroga kontrola primene ovih lekova.*

### **Zaključak**

Terapija kardiovaskularnih bolesti je veoma složen zadatak, primarno zbog činjenice da mnoge kardiovaskularne bolesti prate jedna drugu, da se jedna grupa lekova koristi u više indikacija, kao i da je terapija često kombinovana. Racionalnoj terapiji značajno doprinosi poznavanje farmakokinetike, interakcija i neželjenih efekata lekova koji se koriste, kao i saradnja zdravstvenih stručnjaka različitih profila. Pored lekova koji se koriste u terapiji (ACE inhibitori, antiaritmici, kardiotonici, diuretici i nitrati), potrebno je podjednako poznavanje i lekova koji se koriste u tretmanu faktora rizika, odnosno u prevenciji, kao što su antikoagulantni lekovi i hipolipemici. Za farmaceuta u zdravstvenom timu značajan je i terapijski monitoring, direktan kakav se vrši kod kardiotoničnih glikozida, ili alternativan kakav se sprovodi kod antikoagulantnih lekova.

# RATIONAL PHARMACOTHERAPY OF CARDIOVASCULAR DISEASES: THE IMPORTANCE OF PHARMACOKINETICS, INTERACTIONS AND SIDE EFFECTS

MILENA POKRAJAC, BRANISLAVA MILJKOVIĆ

*Department of Pharmacokinetics, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade,  
Serbia & Montenegro (Yugoslavia)*

## **Summary**

Cardiovascular diseases therapy is very complex task, primarily due to the fact that many of these diseases are simultaneous, that one class of drugs is used in several indications, and that the therapy is often of combined type. The knowledge of pharmacokinetics, interactions and side effects of the drugs used, significantly contribute to the rational pharmacotherapy, as well as the collaboration of all health care professionals. Beside the therapeutic drugs (ACE inhibitors, antiarrhythmics, cardiotonic glycosides, diuretics and nitrates), the complete knowledge on risk factors drugs, such as anticoagulants and hypolipemics, is also needed. For the pharmacist in health care team, therapeutic drug monitoring, direct such as with cardiac glycosides, or alternative with anticoagulant drugs, is also of great importance.

**Key words:** rational cardiovascular pharmacotherapy,  
pharmacokinetics, interactions, side effects



## Literatura

1. Varagić VM. Farmakologija kardiovaskularnog sistema. U: Varagić VM, Milošević MP. Farmakologija, XVII izd., Beograd,ELIT. Medica, 2002, 299-377.
2. Lacković Z. Farmakologija kardiovaskularnog sustava. U: Bulat M, Geber J, Lacković Z, ur. Medicinska farmakologija, Zagreb, Medicinska naklada 2001, 191-252.
3. Pokrajac M. Farmakokinetika. 2. izd. Beograd: Grafolik, 2002: 265-84.
4. Matos L. Drugs used in cardiovascular diseases. In: Sirtori CR, Kuhlmann J, Tillement J-P, Vrhovac B, Reidenberg MM, eds, Clinical Pharmacology, London: Mc Graw-Hill International, 2000, 223-35.
5. Hohage H, Heinz Rahn K, Sirtori CR. Hypertension. In: *Ibid*, 237-58.
6. MacFadyen RJ. The clinical use of antiarrhythmic drug therapy. In: *Ibid.*, 259-68.
7. de Lemos JA, Cannon CP. Angina and coronary heart disease. In: *Ibid.*, 269-86.
8. Remme WJ. Clinical management of heart failure. In: *Ibid.*, 287-300.
9. Harder S. New areas of drug development. In: *Ibid.*, 301-4.
10. Pokrajac M. Klinički značajne interakcije lekova u terapiji kardiovaskularnih bolesti. Arh farm 2000; 1-2: 131-9.
11. Walker R, Edwards C, eds. Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2<sup>nd</sup> ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1999, Cardiovascular disorders, 247-345.
12. Graham-Clarke EM, Hebron BS. Hypertension. In: Walker R, Edwards C, eds. Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2<sup>nd</sup> ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1999, 247-60.
13. Scott DK. Ischaemic heart disease. In: *Ibid.*, 261-75.
14. Hudson SA, Watson A. Congestive cardiac failure. In: *Ibid.*, 277-95.
15. Scott DK. Cardiac arrhythmias. In: *Ibid.*, 297-311.
16. Routledge PA. Thrombosis. In: *Ibid.*, 313-25.
17. Walker R. Hyperlipidaemia. In; *Ibid.*, 327-45.