

Interakcije zdravil: zaviralci kalcijevih kanalčkov

Drug interactions: calcium channel blockers

Mojca Kerec

POVZETEK: Zaviralci kalcijevih kanalčkov so učinkovine, ki se uporabljajo za zdravljenje bolezni srca in ožilja. Amlodipin, diltiazem, nifedipin in verapamil so najpogostejše ambulantno predpisani zaviralci kalcijevih kanalčkov v Sloveniji. V literaturi je opisanih kar nekaj interakcij teh učinkovin z drugimi učinkovinami, pri čemer so interakcije glede na mehanizem lahko farmakokinetične ali farmakodinamične. Prevladujejo farmakokinetične interakcije na osnovi metabolizma. Amlodipin, diltiazem, nifedipin in verapamil se metabolizirajo s pomočjo citokroma CYP3A4, katerega aktivnost inhibirajo ali inducirajo številne druge učinkovine. Ker je za diltiazem, nifedipin in verapamil značilen izrazit pedsistemiški metabolizem, lahko spremenjena aktivnost CYP3A4 močno spremeni plazemske koncentracije teh učinkovin in s tem tudi njihove terapevtske učinke ter pojav neželenih učinkov. Poleg tega sta verapamil in diltiazem tudi inhibitorja CYP3A4, kar vpliva na plazemske koncentracije učinkovin, ki se metabolizirajo s tem encimom. V prispevku so poleg mehanizmov in kliničnih učinkov posameznih interakcij opisane tudi možnosti za ukrepanje.

Ključne besede: zaviralci kalcijevih kanalčkov, interakcije zdravil, citokromi

ABSTRACT: Calcium channel blockers are used in the treatment of cardiovascular disorders. Amlodipine, diltiazem, nifedipine in verapamil are the most often prescribed calcium channel blockers in outpatients' settings in Slovenia. Several interactions are described in the literature between calcium channel blockers and other drugs. The mechanism of these interactions can be either pharmacokinetic or pharmacodynamic. However, pharmacokinetic interactions based on drug metabolism occur most often. Amlodipine, diltiazem, nifedipine in verapamil are all metabolized by cytochrome CYP3A4, whose activity can be inhibited or induced by several other drugs. Diltiazem, nifedipine in verapamil have marked first-pass metabolism. Therefore, altered activity of CYP3A4 can strongly influence their plasma concentrations and consequently also their therapeutic effects and occurrence of adverse effects. Moreover, verapamil in diltiazem are known inhibitors of CYP3A4, which influences the drugs metabolized by this enzyme. The mechanism and the clinical outcomes of drug interactions as well as the management possibilities are described in this article.

Key words: calcium channel blockers, drug interactions, cytochromes

1 Uvod

Pri preventivi in zdravljenju mnogih bolezni se pogosto uporablja več zdravil hkrati, ki jih bolniki velikokrat jemljejo tudi daljše časovno obdobje. Poleg teh zdravil imajo bolniki večkrat predpisana še zdravila za zdravljenje drugih bolezni, uporabljajo pa lahko tudi zdravila brez recepta. Posamezne učinkovine teh zdravil lahko vstopajo v medsebojne interakcije pa tudi v interakcije s sestavinami hrane, kar lahko privede do težav povezanih z zdravili. Številnim bolnikom predpisuje zdravila več kot en zdravnik in jih tudi dobijo v več kot eni lekarni, kar ovira nadzor nad vsemi zdravili, ki jih bolnik jemlje. Še manjši je nadzor pri zeliščnih pripravkih, kjer pogosto ni znana niti natančna sestava teh pripravkov.

Interakcije med učinkovinami definiramo kot pojav, ko se farmakološki učinek neke učinkovine spremeni zaradi predhodne ali sočasne aplikacije druge učinkovine. Klinično imajo interakcije lahko tako

negativne kot pozitivne posledice, saj se lahko izrazijo kot antagonizem ($1+1 < 2$), sinergizem ($1+1 > 2$) ali idiosinkrazija (glede na znane učinke obeh učinkovin je reakcija nepričakovana). Interakcije med učinkovinami delimo na farmakokinetične in farmakodinamične (1, 2, 3).

2 Farmakokinetične interakcije

Pri farmakokinetičnih interakcijah ena učinkovina spremeni absorpcijo, distribucijo, metabolizem ali eliminacijo druge učinkovine. Te interakcije merimo s spremembami enega ali več farmakokinetičnih parametrov (AUC , c_{max} , t_{max}) (1, 2).

2.1 Spremenjena absorpcija

Delež absorbirane učinkovine iz lumna prebavnega trakta v centralni krvni obtok je odvisen od sproščanja učinkovine iz farmacevtske

oblike, njenega prehoda skozi steno prebavnega trakta ter od predsistemskega metabolizma učinkovine, ki lahko poteka v steni in lumnu prebavnega trakta ter v jetrih (4). Poleg interakcij med učinkovinami na osnovi predsistemskega metabolizma v jetrih in steni prebavnega trakta, ki so obravnavane v poglavju 2.3, lahko nekatere učinkovine spremenijo pretok krvi ali gibljivost prebavnega trakta, vplivajo na bakterijsko floro črevesa ali na pH v lumnu prebavnega trakta, zlasti v želodcu. To lahko spremeni topnost drugih učinkovin, prisotnih v črevesu, in njihov predsistemski metabolizem v lumnu prebavnega trakta ter posledično obseg in hitrost absorpcije učinkovin. Večina klinično pomembnih interakcij na osnovi spremenjene absorpcije vključuje tvorbo netopnega kompleksa s keliranjem učinkovine ali adsorpcijo učinkovine. Pri absorpciji učinkovin imajo pomembno vlogo tudi ekskretorni prenašalci, ki se nahajajo na membranah enterocitov tankega črevesa in so namenjene ksenobiotikom in celičnim metabolitom. Med temi prenašalci ima zelo pomembno vlogo P-glikoprotein (P-GP), ki se nahaja na apikalni membrani enterocitov, kjer izloča učinkovine nazaj v lumen prebavnega trakta in s tem zmanjša njihovo biološko uporabnost. P-GP se razen v tankem črevesu nahaja še v debelem črevesu, na membranah hepatocitov (izločanje učinkovin v žolč), membranah endotelijskih celic krvno-možganske bariere (zaviranje prehoda učinkovin v CZS) ter membranah epitelijskih celic renalnih proksimalnih tubulov (izločanje učinkovin v lumen tubulov). Snovi, ki inhibirajo ali inducirajo aktivnost P-GP, lahko spremenijo plazemske koncentracije njegovih substratov (1-8).

Če pride do interakcij med učinkovinami v lumnu prebavnega trakta, lahko med učinkovinami zamaknemo čas doziranja, težko pa je določiti kakšen je optimalni zamik med njimi. Posebej problematične so učinkovine, ki zapadejo enterohepatični cirkulaciji (5).

2.2 Spremenjena distribucija

Učinkovine se v določeni meri vežejo na plazemske proteine. Aplikacija neke druge učinkovine lahko izpodrine prvotno učinkovino iz vezavnih mest na plazemskih proteinih, kar poveča plazemsko koncentracijo proste učinkovine, ki je nosilka terapevtskega učinka. Tem interakcijam so najbolj izpostavljene učinkovine, ki so vezane na plazemske proteine v zelo visokih odstotkih, imajo majhen navidezni volumen porazdelitve ter ozek terapevtski indeks. Vendar so te vrste interakcij zaradi hitre vzpostavitve novega ravnotežnega stanja med prosto in vezano učinkovino redkeje klinično pomembne (1, 2, 8).

2.3 Spremenjen metabolizem

Pri metabolizmu učinkovin sodelujejo številni encimi, zelo pomembno vlogo pa ima citokrom P450. Gre za naddružino encimov, sestavljeno iz približno 30 družin. V metabolizmu učinkovin so najpogostejše vključene družine CYP1, CYP2 in CYP3, vendar za številne učinkovine še ni znan specifičen izoencim, odgovoren za njihovo oksidacijo. CYP3A predstavlja največji delež citokroma P450, izraženega v hepatocitih ter v enterocitih tankega črevesa in ima zato pomembno vlogo pri predsistemskem in sistemskem metabolizmu velikega števila učinkovin. Interakcije na osnovi metabolizma se lahko pojavijo pri kateremkoli encimu, ki metabolizira učinkovine, a večina metabolnih interakcij je povezanih prav z družino encimov citokrom P450. Različne substance lahko reverzibilno ali ireverzibilno inhibirajo

encime. Posledično se zmanjša metabolizem učinkovin, ki se s temi encimi metabolizirajo in povečajo se plazemske koncentracije učinkovin. Pri encimski indukciji je stvar ravno obratna. Indukcija encima je v klinični praksi manj pogosta kot inhibicija. Pomeni povečano encimsko aktivnost zaradi povečane sinteze encima (1, 2, 4, 8).

Če poznamo vplive učinkovin na aktivnosti posameznih encimov, smo lahko na farmakokinetične interakcije na osnovi metabolizma bolj pozorni. Problem pa predstavlja različna afiniteta posameznih učinkovin do encimov ter variabilnost v aktivnosti metabolizma med bolniki.

2.4 Spremenjena eliminacija

Nekatere učinkovine lahko preko sprememb pH urina vplivajo na pasivno reabsorpcijo drugih učinkovin v ledvičnih tubulih. Prav tako lahko učinkovine tekmujejo za iste aktivne transportne sisteme v ledvičnih tubulih in s tem spremenijo aktivno sekrecijo učinkovin (pomembna vloga P-GP v renalnih proksimalnih tubulih). To posledično vpliva na plazemske koncentracije teh učinkovin (1, 2, 8).

3 Farmakodinamične interakcije

Pri farmakodinamičnih interakcijah ena učinkovina vpliva na klinični odziv bolnika na drugo učinkovino brez sprememb v farmakokinetiki te učinkovine. Do farmakodinamičnih interakcij lahko pride pri sočasni uporabi dveh učinkovin z enakim ali nasprotno delujočim terapevtskim učinkom, kar lahko vodi npr. v aditivno srčno depresijo, potenciranje nevro-muskularne blokade, izničenje antiholinergičnega učinka. Zelo pogosto pa je mehanizem farmakodinamičnih interakcij bolj indirektnen in je posledica spremenjenih fizioloških procesov (1, 2, 8).

4 Zaviralci kalcijevih kanalčkov

Koncentracija kalcija v celici je normalno regulirana s kalcijevimi kanalčki, kalcijevimi črpalkami ter s pomočjo intracelularnih zalog kalcija. Zaviralci kalcijevih kanalčkov sodijo med zdravila za zdravljenje bolezni srca in ožilja. Blokirajo počasne kalcijeve kanale v perifernih žilah in/ali srcu ter s tem zmanjšajo koncentracijo prostega intracelularnega kalcija v srčnih in žilnih celicah. Tako direktno zmanjšajo kontraktilnost srca (negativni inotropni učinek) ter potrebo miokarda po kisiku, ovirajo prevajanje impulzov v prevodnem sistemu srca (negativni dromotropni učinek) in zmanjšajo vaskularni tonus gladkih mišic žil, s čimer povzročijo periferno vazodilatacijo. Ločimo zaviralce kalcijevih kanalčkov, ki delujejo pretežno na žile (derivati 1,4-dihidropiridina: amlodipin, isradipin, lacidipin, lerkandipin, nifedipin, nikardipin, nimodipin in nitrendipin) ter učinkovine, ki delujejo direktno na prevodni sistem srca (verapamil in diltiazem) in imajo tudi negativni kronotropni in dromotropni učinek (zmanjšajo srčni utrip ter hitrost prevajanja srčnih impulzov). Gre torej za kemijsko in farmakološko heterogeno skupino učinkovin. Obe skupini zaviralcev kalcijevih kanalčkov se uporabljata pri zdravljenju hipertenzije in angine pectoris, verapamil in diltiazem pa se uporabljata še pri zdravljenju nekaterih motenj srčnega ritma. Večina teh učinkovin je na voljo v farmacevtskih oblikah, ki se jemljejo enkrat dnevno. Najpogostejši neželeni učinki zaviralcev kalcijevih kanalčkov so edemi, glavoboli, vrtoglavica, hipotenzija in prebavne motnje (9-16).

Zaviralci kalcijevih kanalčkov so v Sloveniji relativno pogosto predpisana zdravila. V letu 2002 so zdravniki ambulantno predpisali 289417 receptov z zaviralci kalcijevih kanalčkov, od tega 76,2 % receptov z učinkovinami, ki delujejo pretežno na žile (od tega 55,3 % amlodipin, 29,5 % nifedipin), in 23,8 % z učinkovinami z direktnim delovanjem na prevodni sistem srca (84 % verapamil) (17).

5 Interakcije zaviralcev kalcijevih kanalčkov

V preglednici 1 so podane farmakokinetične lastnosti amlodipina, nifedipina, verapamila in diltiazema. Gre za učinkovine, ki se dobro absorbirajo iz prebavnega trakta, a imajo z izjemo amlodipina izrazit pedsistemiški metabolizem, kar močno zmanjša njihovo biološko uporabnost. Metabolizem vseh teh učinkovin poteka vsaj deloma z encimom CYP3A4, hkrati pa nekatere izmed njih vplivajo na aktivnost citokroma P450 oz P-GP.

V preglednicah 2, 3 in 4 so podane interakcije amlodipina, nifedipina, verapamila in diltiazema z drugimi učinkovinami. Pri posameznih interakcijah so podane klinične posledice interakcij, njihov mehanizem ter možnosti za ukrepanje. Zaradi interakcij med učinkovinami se lahko spremenijo klinični učinki zaviralcev kalcijevih kanalčkov (preglednici 2 in 3) ali pa klinični učinki učinkovin, s katerimi zaviralci kalcijevih kanalčkov vstopajo v interakcije (preglednica 4). Večina opisanih interakcij je farmakokinetičnih in pri teh ima pomembno vlogo citokrom P450. Za amlodipin zaradi majhnega obsega pedsistemskega metabolizma skoraj ni poročil o klinično pomembnih interakcijah na osnovi metabolizma.

Zaviralci kalcijevih kanalčkov vstopajo tudi v medsebojne interakcije. Diltiazem in verapamil vstopata v farmakokinetične in farmakodinamične interakcije z derivati 1,4-dihidropiridina (amlodipin, nifedipin). Osnova farmakokinetičnih interakcij je dejstvo, da sta diltiazem in verapamil inhibitorja CYP3A4, s katerim se metabolizirata amlodipin in nifedipin. To poveča koncentracije amlodipina in nifedipina v plazmi in s tem posledično njune terapevtske učinke ter verjetnost pojava neželenih učinkov (1, 2, 5).

6 Zaključek

Zaviralci kalcijevih kanalčkov vstopajo v interakcije z mnogimi učinkovinami. To lahko spremeni njihove terapevtske učinke in verjetnost pojava neželenih učinkov oz. vpliva na delovanje učinkovin, s katerimi interagirajo. Potrebno se je zavedati, da se navedene interakcije klinično ne izrazijo pri vsakem bolniku oz. če se izrazijo, je njihova intenzivnost zelo različna. Odvisna je od samega načina zdravljenja (npr. vrste farmacevtske oblike, načina aplikacije, odmerka, režima odmerjanja, ...) ter od individualnih karakteristik bolnika: starosti (zaradi spremenjene farmakokinetike in farmakodinamike so bolj izpostavljeni otroci in starostniki), stopnje bolezni (večji problem pri akutnih boleznih in nestabilnih stanjih, pri oslabljeni jetrni ali ledvični funkciji), vplivajo pa tudi uživanje alkohola, kajenje (etanol in sestavine cigaretnega dima vplivajo na aktivnost nekaterih jetrnih encimov), prehrana in genetski polimorfizem. Pojav interakcij je bolj verjeten pri učinkovinah z ožjim terapevtskim indeksom (npr. digoksin, teofilin) (1, 2, 5).

V praksi je vedno potrebno pretehtati nevarnost interakcij glede na korist kombinacije. Včasih je smiselna uporaba alternativnega zdravila, saj znotraj določene skupine zdravil vse učinkovine ne vstopajo v interakcije v isti meri. Če se kljub vsemu odločimo za učinkovino, ki vstopa v interakcije, je potrebno spremljati odziv na terapijo (npr. merjenje nivojev glukoze, krvnega tlaka ...) ter prilagoditi odmerke učinkovin glede na odziv in ne profilaktično, saj zaradi velikih razlik med bolniki lahko dosežemo subterapevtske ali toksične koncentracije (1, 5).

Dodaten problem pri vrednotenju klinično pomembnih interakcij predstavlja tudi pomanjkanje ustreznih farmakokinetičnih in epidemioloških raziskav. Interakcije so pogosto predstavljene le v obliki poročil posameznih primerov, zaključki študij na živalih pa so včasih zelo težko prenosljivi na ljudi in še težje na posameznega bolnika.

7 Literatura

1. Tatro D.S. Drug interaction facts, 1st ed., Wolters Kluwer Health, ZDA, 2004.
2. Bachmann K.A., Lewis J.D., Fuller M.A., et al. Drug interactions handbook, 2nd ed., Lexi-Comp, Hudson, Ohio, 2004.
3. Zuccherro F.J., Hogan M.J. Priručnik Interakcije lijekova, 2nd ed., Hrvatsko farmaceutsko društvo, Zagreb, 1998.
4. Peternel L., Mrhar A., Kristl A. Metabolične pregrade pri absorpciji učinkovin iz prebavnega trakta. Farm. Vest., 2003, 54: 189-198.
5. Levy R.H., Thummel, K.E., Trager, W.F.T., et al. Metabolic drug interactions, 1st ed., Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfija, 2000.
6. Fromm M.F. Importance of P-GP at blood-tissue barriers. Trends Pharmacol. Sci., 2004, 25(8): 423-429.
7. Fromm M.F. The influence of MDR1 polymorphism on P-glycoprotein expression and function in humans, Adv. Drug Deliv. Rev., 2002, 54: 1295-1310.
8. Stockley I.H., Stockley's drug interactions, 6th ed., Pharmaceutical Press, 2002.
9. Tierney L.M., McPhee S.J., Papadakis M.A. Current medical diagnosis & treatment, 43th ed., McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2004.
10. Mutschler E., Derendorf H. Drug actions: Basic principles and therapeutic aspects, 1st ed., Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, Nemčija, 1995.
11. Register zdravil Republike Slovenije, Ministrstvo za zdravje, Ljubljana, 2003.
12. Tierney L.M., Saint S., Whooley M.A. Essentials of diagnosis & treatment, McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2004: 1-36.
13. Lajovic J. Vse o srcu in žilah. Društvo za zdravje srca in ožilja Slovenije, Ljubljana, 1996.
14. Braunwald E., Fauci A.S., Kasper D.L., et al. Cardiovascular diseases. In: Harrison's manual of medicine. 15th ed., McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2002: 543-614.
15. Walker R., Edwards C. Clinical pharmacy and therapeutics, 3rd edition, Churchill Livingstone, 2003.
16. Hardman J.G., Limbird L.E. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 10th ed., McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2001: 755-1002.
17. Ambulantno predpisovanje zdravil v letu 2002, Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Ljubljana, 2003: 35-40.
18. Anderson J.R., Nawarskas J.J. Cardiovascular drug-drug interactions, Cardiol. Clin., 2001, 19(2): 215-234.
19. Rutledge D.R., Pieper J.A., Mirvis D.M. Effects of chronic phenobarbital on verapamil disposition in humans. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1988, 246(1): 7-13. Tada Y., Tsuda Y., Otsuka T., et al. Case report: nifedipine-rifampicin interaction attenuates the effect on blood pressure in a patient with essential hypertension. Am. J. Med. Sci., 1992, 303(1): 25-27.
20. Mooy J., Böhm R., van Baak M., et al. The influence of antituberculosis drugs on the plasma level of verapamil. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1987, 32(1): 107-109.

Preglednica 1: Farmakokinetične lastnosti štirih najpogostejše predpisanih zaviralcev kalcijevih kanalčkov v Sloveniji (2, 5, 10, 38, 39, 40).

Table 1: Pharmacokinetic properties of the four most often prescribed calcium channel blockers in Slovenia (2, 5, 10, 38, 39, 40).

Učinkovina	Procent absorbiranega odmerka	Biološka uporabnost	Biološka razpolovna doba	Vezava na plazemske proteine	Vpliv na citokrom*	Vpliv na P-GP*
AMLODIPIN	> 90 %	64-90 %	31-50 h	95 %	inhibitor CYP1A2	/
NIFEDIPIN	> 80 %	45-91 %	2-5 h	> 90 %	inhibitor CYP1A2	/
VERAPAMIL	> 90 %	10-35 %	3-8 h	90 %	inhibitor CYP3A4	substrat in inhibitor
DILTIAZEM	95 %	40-50 %	3-7 h	77-93 %	inhibitor CYP3A4	substrat in inhibitor

* Navedeni so vplivi na citokrom P450 in P-GP, ki so pomembni s stališča interakcij med učinkovinami.

Preglednica 2: Interakcije zaviralcev kalcijevih kanalčkov: zmanjšani terapevtski učinki zaviralcev kalcijevih kanalčkov.

Table 2: Interactions of calcium channel blockers: decreased therapeutic effects of calcium channel blockers.

UČINKOVINA	POSLEDICE INTERAKCIJE	MEHANIZEM INTERAKCIJE	UKREPANJE
BARBITURATI (fenobarbital) ref.: 1, 3, 18, 19	fenobarbital lahko ↓ C _{plaz} ZKK ⇒ ↓ terapevtski učinki ZKK	FK: • fenobarbital inducira CYP3A4 ⇒ ↑ predsist. mtb ZKK (amlodipin vstopa v interakcije v manjši meri zaradi ↓ obsega predsist. mtb) • fenobarbital naj bi zmanjšal tudi vezavo verapamila na plazemske proteine	spremljanje odziva na terapijo z ZKK; prilagoditev njihovega odmerka po potrebi
RIFAMPICIN ref.: 1, 2, 8, 20-22	rifampicin lahko ↓ C _{plaz} ZKK ⇒ ↓ terapevtski učinki ZKK	FK: rifampicin inducira CYP3A4 ⇒ ↑ predsist. mtb ZKK v steni GIT (ni vpliva na intravensko aplicirane ZKK)	• spremljanje krvnega tlaka bolnika; po potrebi prilagoditev odmerka ZKK • uporaba etambutola, ker je glede interakcij boljša alternativa kot rifampicin
KALCIJEVE SOLI ref.: 1, 2, 3, 8	• kalcijeve soli ↓ terapevtski učinek ZKK (v praksi se uporabljajo kot antidot pri zastrupitvah z ZKK)	FD: antagonizem - ↑ koncentracija ekstracelularnega Ca nasprotuje terapevtskim učinkom ZKK	spremljanje terapevtskih učinkov ZKK; po potrebi povečanje njihovega odmerka
VITAMIN D IN ANALOGI (kalcitriol, alfacalcidol, holekalciferol) ref.: 1	• derivati vitamina D lahko ↓ terapevtski učinek ZKK (klinična uporaba pri zastrupitvah z ZKK)	FD: antagonizem – derivati vitamina D nasprotujejo učinkom ZKK	spremljanje kardiovaskularnega statusa bolnika
MELATONIN ref.: 1, 23	• melatonin lahko ↓ terapevtski učinek nifedipina • v večji meri se zjutraj lahko pojavlja zaspanost in šibkost	neznan	• omejiti vnos melatonina ob sočasnem jemanju nifedipina • če se melatoninu ne da izogniti, spremljanje odziva bolnika na nifedipin in po potrebi prilagoditev odmerka nifedipina

ZKK...zaviralci kalcijevih kanalčkov; C_{plaz} ... plazemska koncentracija; mtb ...metabolizem; predsist. mtb ... predsistemski metabolizem; GIT ...gastrointestinalni trakt

Preglednica 3: Interakcije zaviralcev kalcijevih kanalčkov: povečani terapevtski in neželeni učinki zaviralcev kalcijevih kanalčkov.

Table 3: Interactions of calcium channel blockers: increased therapeutic and adverse effects of calcium channel blockers.

UČINKOVINA	POSLEDICE INTERAKCIJE	MEHANIZEM INTERAKCIJE	UKREPANJE
AZOLNI ANTIMIKOTIKI ref.: 1, 2, 8, 18, 24, 25, 27	ob sistemski aplikaciji azolnih antimikotikov so možne $\uparrow C_{plaz}$ ZKK $\Rightarrow \uparrow$ terapevtski in neželeni učinki ZKK	FK: itrakonazol, mikonazol in ketokonazol inhibirajo mtb ZKK (CYP3A4)	• spremljanje kardiovaskularnega statusa bolnika; po potrebi prilagoditev odmerka ZKK • uporaba flukonazola, ker inhibira CYP3A4 šibkeje
ANTAGONISTI H_2 ref.: 1-3, 5, 8, 18, 22, 27-31	cimetidin lahko $\uparrow C_{plaz}$ ZKK (razen amlodipina) $\Rightarrow \uparrow$ terapevtski in neželeni učinki ZKK	FK: • cimetidin inhibira CYP3A4 $\Rightarrow \downarrow$ mtb ZKK • spremembe v želodčnem pH lahko dodatno povečajo absorpcijo ZKK	• ob začetku in koncu terapije s H_2 antagonisti spremljanje kliničnih učinkov ZKK; po potrebi prilagoditev njihovega odmerka • uporaba ranitidina in famotidina, ker vstopata v interakcije v manjši meri
ETANOL* ref.: 1, 2, 3, 8, 27	• etanol lahko $\uparrow C_{plaz}$ nifedipina in verapamila $\Rightarrow \uparrow$ njuni terapevtski in neželeni učinki • hkrati lahko nifedipin in verapamil močno $\uparrow$ in podaljšata vpliv etanola na CŽS, zlasti na motorno koordinacijo in razsodnost	FK: medsebojna inhibicija mtb	zelo omejiti pitje etanola med jemanjem verapamila ali nifedipina
FLUOKSETIN ref.: 1, 7, 24, 27	fluoksetin lahko $\uparrow C_{plaz}$ ZKK $\Rightarrow \uparrow$ terapevtski in neželeni učinki Ca antagonistov	FK: fluoksetin inhibira CYP3A4 $\Rightarrow \downarrow$ mtb ZKK	• spremljanje kliničnih učinkov ZKK ob začetku in koncu terapije s fluoksetinom; prilagoditev odmerka po potrebi • uporaba citaloprama namesto fluoksetina
PROTEAZNI INHIBITORJI (amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir) ref.: 2, 32	proteazni inhibitorji $\uparrow C_{plaz}$ ZKK $\Rightarrow \uparrow$ terapevtski in neželeni učinki teh spojin (možne hude motnje srčne prevodnosti, tudi sinusni zastoj)	FK: proteazni inhibitorji inhibirajo CYP3A4 $\Rightarrow \downarrow$ mtb ZKK	skrbno spremljanje krvnega tlaka bolnika; po potrebi prilagoditev odmerka ZKK
SOK GRENIVKE* ref.: 1, 2, 4, 18, 24-26	sok grenivke lahko $\uparrow C_{plaz}$ ZKK $\Rightarrow \uparrow$ terapevtski in neželeni učinki ZKK	FK: sok grenivke inhibira CYP3A4 $\Rightarrow \downarrow$ predsist. mtb ZKK v steni GIT (ni vpliva na intravensko aplicirane ZKK ter manjši vpliv na amlodipin)	izogibamo se sočasnemu jemanju ZKK s sokom grenivke

ZKK...zaviralci kalcijevih kanalčkov; C_{plaz} ... plazemska koncentracija; mtb ...metabolizem; predsist. mtb ... predsistemski metabolizem;

GIT ...gastrointestinalni trakt

* ni učinkovina

Preglednica 4: Interakcije zaviralcev kalcijevih kanalčkov: spremenjeni klinični učinki drugih učinkovin.

Table 4: Interactions of calcium channel blockers: altered clinical effects of other drugs

UČINKOVINA	POSLEDICE INTERAKCIJE	MEHANIZEM INTERAKCIJE	UKREPANJE
KARBAMAZEPIN ref.: 1-3, 5, 22, 31, 33	verapamil in diltiazem lahko $\uparrow C_{plaz}$ karbamazepina $\Rightarrow \uparrow$ terapevtski učinek in $\uparrow$ verjetnost nevrotoksičnosti karbamazepina	FK: verapamil in diltiazem inhibirata CYP3A4 $\Rightarrow \downarrow$ mtb karbamazepina	na začetku in koncu terapije z verapamilom oz. diltiazemom spremljanje C_{plaz} ter znakov toksičnosti karbamazepina; po potrebi prilagoditev odmerka karbamazepina
	karbamazepin lahko $\downarrow C_{plaz}$ amlodipina in nifedipina $\Rightarrow \downarrow$ terapevtski učinek amlodipina in nifedipina	FK: karbamazepin inducira CYP3A4 $\Rightarrow \uparrow$ mtb amlodipina in nifedipina	spremljanje krvnega tlaka bolnikov
CISAPRID ref.: 1, 2, 8	- diltiazem in verapamil lahko $\uparrow C_{plaz}$ cisaprida $\Rightarrow \uparrow$ terapevtski in neželeni učinki cisaprida - hkrati lahko cisaprid $\uparrow C_{plaz}$ nifedipina $\Rightarrow \uparrow$ terapevtski in neželeni učinki nifedipina	FK: - verapamil in diltiazem inhibirata CYP3A4 $\Rightarrow \downarrow$ mtb cisaprida - cisaprid $\uparrow$ gibljivost GIT $\Rightarrow \uparrow$ obseg absorpcije nifedipina	- spremljanje kliničnih učinkov cisaprida oz. nifedipina ter po potrebi prilagoditev odmerka obeh učinkovin - uporaba metoklopramida, ker v manjši meri vstopa v interakcije kot cisaprid
STATINI ref.: 1, 2, 3, 18, 22, 24, 25	verapamil in diltiazem lahko $\uparrow C_{plaz}$ nekaterih statinov (lovastatin, simvastatin, atorvastatin, cerivastatin) $\Rightarrow \uparrow$ verjetnost neželenih učinkov (rabdomioliza, miopatije)	FK: verapamil in diltiazem inhibirata CYP3A4 $\Rightarrow \downarrow$ mtb statinov	- skušamo se izogniti tej kombinaciji; če to ni mogoče, bolnika opozorimo na možnost pojava bolečine in oslabelost mišic - uporaba fluvastatina, pravastatina in rosuvastatina, saj CYP3A4 ni glavni encim pri njihovem mtb
FENITOIN ref.: 1, 2, 3, 22, 30, 33	- ZKK lahko $\uparrow C_{plaz}$ fenitoina $\Rightarrow \uparrow$ terapevtski učinki fenitoina ter $\uparrow$ verjetnost pojava toksičnosti fenitoina - hkrati lahko fenitoin $\downarrow C_{plaz}$ ZKK $\Rightarrow \downarrow$ terapevtski učinki ZKK	FK: - diltiazem in verapamil lahko inhibirata mtb fenitoina; nifedipin lahko izpodrine fenitoin iz plazemskih proteinov; poleg tega lahko ZKK povzročijo spremembe v jetrnem pretoku krvi, kar vpliva na klirens fenitoina - fenitoin inducira CYP3A4 $\Rightarrow \uparrow$ mtb ZKK	- spremljanje koncentracije fenitoina ter znakov zastrupitve s fenitoinom; po potrebi prilagoditev odmerka fenitoina - hkrati spremljanje kardiovaskularnega statusa bolnika; po potrebi povečanje odmerka ZKK
CIKLOSPORIN ref.: 1-3, 5, 22, 24, 25, 30	diltiazem in verapamil lahko $\uparrow C_{plaz}$ ciklosporina $\Rightarrow$ lahko se $\uparrow$ verjetnost nefrotoksičnosti, možen pa je tudi nefroprotektiven učinek kljub povečanim C_{plaz} ciklosporina	FK: diltiazem in verapamil inhibirata CYP3A4 $\Rightarrow \downarrow$ mtb ciklosporina, zlasti v steni GIT (praktično ni vpliva na intravensko apliciran ciklosporin)	spremljanje ledvične funkcije ter C_{plaz} ciklosporina; po potrebi prilagoditev odmerka ciklosporina
	nifedipin in amlodipin naj ne bi vplivala na C_{plaz} ciklosporina, lahko pa ciklosporin $\uparrow$ terapevtske in neželene učinke nifedipina in amlodipina	FK: ciklosporin inhibira CYP3A4 $\Rightarrow \downarrow$ mtb amlodipina in nifedipina	spremljanje krvnega tlaka bolnikov ter po potrebi prilagoditev odmerka amlodipina oz. nifedipina
DIGOKSIN ref.: 1-3, 5, 22, 24, 30, 35	- verapamil in diltiazem $\uparrow C_{plaz}$ digoksina $\Rightarrow \uparrow$ terapevtski in neželeni učinki digoksina (predvsem aritmije) - za nifedipin so rezultati nasprotujoči, amlodipin nima bistvenega vpliva	- FK: verapamil in diltiazem inhibirata P-GP v GIT, ledvicah in jetrih $\Rightarrow \uparrow$ absorpcija digoksina oz. $\downarrow$ eliminacija v žolč in urin; oba tudi inhibirata CYP3A4 $\Rightarrow \downarrow$ mtb digoksina - FD: verapamil, diltiazem in digoksin imajo aditiven učinek na atrioventrikularno prevodnost	- spremljanje C_{plaz} ter znakov toksičnosti digoksina; po potrebi zmanjšanje odmerka digoksina - digitoksin vstopa v interakcije v manjši meri kot digoksin, verapamil pa močnejše kot diltiazem
KSANTINI (teofilin, aminofilin) ref.: 1, 2, 3, 30, 31, 35	- verapamil in diltiazem lahko $\uparrow C_{plaz}$ ksantinov $\Rightarrow \uparrow$ terapevtski učinki in $\uparrow$ verjetnost neželenih učinkov - za nifedipin so podatki nasprotujoči	FK: verapamil in diltiazem inhibirata CYP3A4 $\Rightarrow \downarrow$ mtb ksantinov	- spremljanje C_{plaz} in znakov toksičnosti ksantinov; po potrebi prilagoditev njihovega odmerka - problematični so zlasti višji odmerki ksantinov

Nadaljevanje preglednice 4:

UČINKOVINA	POSLEDICE INTERAKCIJE	MEHANIZEM INTERAKCIJE	UKREPANJE
NEPOLARI-ZIRAJOČI MIŠIČNI RELAKSANTI ref.: 1, 2, 31	ZKK lahko ↑ klinične učinke mišičnih relaksantov (atrakurija, doksakurija, mivakurija ...); pojavi se lahko živčni mišična blokada in s tem podaljšana paraliza skeletnih mišic (med drugim depresija dihanja)	FD: najverjetneje posledica blokade Ca kanalov na postsinaptičnih membranah skeletnih mišic	skušamo se izogniti tej kombinaciji; če to ni mogoče, prilagoditev odmerka mišičnega relaksanta in spremljanje funkcije dihanja
BENZODIAZEPINI ref.: 1, 22, 25, 35	<i>verapamil in diltiazem</i> lahko ↑ in podaljšata klinične učinke nekaterih benzodiazepinov (predvsem midazolama in triazolama); pojavi se lahko močnejša depresija ČŽS	FK: verapamil in diltiazem inhibirata CYP3A4 ⇒ ↓ mtb nekaterih benzodiazepinov (večji vpliv na peroralne kot na intravenske oblike teh učinkovin)	• opozoriti bolnika na močnejši sedativni učinek benzodiazepinov; po potrebi zmanjšati njihov odmerek • uporaba lorazepama, temazepama ali nitrazepama, ker se ne metabolizirajo s CYP3A4
BETA BLOKATORJI ref.: 1-3, 5, 8-10, 24, 31, 36	• klinični učinki obeh skupin učinkovin so lahko potencirani ⇒ pojavi se lahko huda hipotenzija, bradikardija, zmanjšana srčna kontraktilnost • interakcije zlasti z <i>verapamilom in diltiazemom</i>, v manjši meri z <i>amlodipinom in nifedipinom</i>	• FD: obe skupini učinkovin imata neg. inotropni in kronotropni učinek ⇒ aditiven kardiodepresiven učinek (možen srčni zastoj) • FK: verapamil in diltiazem lahko inhibirata CYP2D6 ⇒ ↓ mtb nekaterih beta blokatorjev (propranolola, metoprolola in timolola)	spremljanje srčne funkcije, zlasti pri bolnikih z motnjami v funkciji levega ventrikla, motnjami miokardne prevodnosti, pri intravenski aplikaciji in višjih odmerkih učinkovin; prilagoditev odmerka po potrebi
ANTAGONISTI α_1 (prazosin, terazosin, doksazosin) ref.: 1, 2, 3, 18, 31	v kombinaciji z ZKK se potencira hipotenziven učinek ⇒ ↑ verjetnost ortostatske hipotenzije	• FD: aditiven hipotenziven učinek • FK: verapamil ↑ biološko uporabnost α_1 antagonistov	• na začetku kombinirane terapije opozoriti bolnika na možnost močnejšega hipotenzivnega učinka • uporaba tamsulozina, ker vstopa v interakcije v manjši meri (selektiven za α_{1A} receptorje)
MAGNEZIJEVE SOLI (Mg sulfat, klorid, glukonat, citrat, nitrat ...) ref.: 1, 2, 3, 8, 22, 31	v kombinaciji z ZKK se lahko pojavi nevro-muskularna blokada (sunkoviti gibi ekstremitet, težko požiranje in dihanje, nesposobnost dviga glave) ter huda hipotenzija	FD: najverjetneje posledica aditivnega učinka obeh skupin učinkovin na znižanje količine prostega kalcija v mišičnih celicah	skrbno spremljanje kliničnega odziva bolnika na kombinirano zdravljenje
AMIODARON ref.: 2, 3, 22, 30	v kombinaciji z <i>diltiazemom</i> oz. <i>verapamilom</i> lahko pride do hude bradikardije ter motenj srčnega prevajanja (sinusni zastoj)	FD: aditiven učinek (oslabitev srčne funkcije)	kombinacija se odsvetuje
MAKROLIDNI ANTIBIOTIKI ref.: 1, 2, 8, 22, 24, 29, 37	v kombinaciji ZKK z eritromicinom, klaritromicinom in telitromicinom se lahko ↑ C_{plaz} ZKK ali makrolidnih antibiotikov ⇒ ↑ terapevtski in neželeni učinki obeh skupin učinkovin	• eritromicin, klaritromicin in telitromicin inhibirajo CYP3A4 ⇒ ↓ mtb ZKK • verapamil in diltiazem inhibirata P-GP in CYP3A4 ⇒ ↑ C_{plaz} makrolidnih antibiotikov	• spremljanje kliničnega učinka ZKK, zlasti pri višjih odmerkih obeh učinkovin • uporaba azitromicina, ker v manjši meri inhibira CYP3A4
INSULIN ref.: 1, 3, 8, 30, 32	ZKK lahko ↑ potrebo po insulinu oz. ↓ hipoglikemični učinek insulina	FD: ni dobro pojasnjen - ZKK naj bi ↓ sekrecijo insulina, vplivali na prehod glukoze v celice, na mtb glukoze ter na nivoje glukoze v krvi	po potrebi ob začetku zdravljenja z ZKK prilagoditev odmerka insulina
LITIJ (Li) ref.: 1, 2, 3, 22, 30, 32, 35	• <i>verapamil in diltiazem</i> lahko ↓ C_{plaz} Li • možna nevrotoksičnost Li celo pri terapevtskih koncentracijah	verapamil in diltiazem bi lahko ↓ C_{plaz} Li zaradi ↑ izločanja Li (posledica izboljšane minutnega volumna srca) ali zaradi ↑ prehoda Li v celice (posledica podobnih elektrokemijskih lastnosti Li in Ca)	spremljanje znakov nevrotoksičnosti in maničnih simptomov (nivoji Li v plazmi niso dobra napoved za njegovo toksičnost)

ZKK ...zaviralci kalcijevih kanalčkov; C_{plaz} ... plazemska koncentracija; mtb ...metabolizem; predsist. mtb ... predsistemijski metabolizem; GIT ...gastrointestinalni trakt

22. Rosenthal T., Ezra D. Calcium antagonists. Drug interactions of clinical significance. Drug Saf., 1995, 13(3): 157-187.
23. Lusardi P., Piazza E., Fogari R. Cardiovascular effects of melatonin in hypertensive patients well controlled by nifedipine: a 24-hour study. Br. J. Clin. Pharmacol., 2000, 49(5): 423-427.
24. Klotz U. Interaction potential of lercanidipine, a new vasoselective dihydropyridine calcium antagonist. Arzneimittelforschung, 2002, 52(3): 155-161.
25. Dresser G.K., Spence J.D., Bailey D.G. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. Clin. Pharmacokinet., 2000, 38(1): 41-57.
26. Fuhr U., Müller-Peltzer H., Kern R., et al. Effects of grapefruit juice and smoking on verapamil concentrations in steady state. Eur. J. Clin. Pharmacol., 2002, 58(1):45-53.
27. Renwick A.G., Vie J.L., Challenor V.F., et al. Factors affecting the pharmacokinetics of nifedipine. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1987, 32: 351-355.
28. Schwartz J.B., Upton R.A., Lin E.T., et al. Effect of cimetidine or ranitidine administration on nifedipine pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin. Pharmacol. Ther., 1988, 43(6): 673-680.
29. Khan A., Langley S.J., Mullins F.G.P., et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine at steady state during concomitant administration of cimetidine or high dose ranitidine. Br. J. Clin. Pharmacol., 1991, 32(4): 519-522.
30. Reicher-Reiss H., Neufeld H.N. Calcium antagonists-adverse drug interactions. Cardiovasc. Drugs Ther., 1987, 1(4): 403-409.
31. Schlanitz K.D., Myre S.A., Bottorff M.B. Pharmacokinetic interactions with calcium channel antagonists (Part II). Clin. Pharmacokinet., 1991 21(6): 448-460.
32. Drug information database, Micromedex™ and Multum™, 2004 (http://www.drugs.com/drug_interactions.html)
33. Anderson G.D. A mechanistic approach to antiepileptic drug interactions. Ann. Pharmacother., 1998, 32(5): 554-563.
34. Singh V., Christiana J., Frishman W.H. How to use calcium antagonists in hypertension: Putting the JNC-VI guidelines into practice. Drugs, 1999, 58(4): 579-587.
35. Schlanitz K.D., Myre S.A., Bottorff M.B. Pharmacokinetic interactions with calcium channel antagonists (Part I). Clin. Pharmacokinet., 1991, 21(5): 344-356.
36. Brodde O.E., Kroemer H.K. Drug-drug interactions of beta-adrenoceptor blockers. Arzneimittelforschung, 2003, 53(12): 814-822.
37. Goldschmidt N., Azaz-Livshits T., Gotsman I., et al. Compound cardiac toxicity of oral erythromycin and verapamil. Ann. Pharmacother., 2001, 35(11): 1396-1399.
38. Baza podatkov o zdravilih, Agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke, 2004 ()
39. P450, UGT and P-GP Drug Interactions, Mental Health Connections, Inc. ()
40. Katoh M., Nakajima M., Yamazaki H., et al. Inhibitory potencies of 1,4-dihydropyridine calcium antagonists, Pharm. Res., 2000, 17 (10): 1189-1197.

2000 magistrov farmacije na Fakulteti za farmacijo

Mirjana Gašperlin

V sredo, 20. 4. 2005 smo bili na Fakulteti za farmacijo priče slovesnemu dogodku – 2000-i diplom na univerzitetnem študiju farmacije. Diplomsko nalogo z naslovom *Spremljanje stabilnosti askorbilpalmitata v mikroemulzijah ob dodatku oksimov in amidoksimov* je uspešno zagovarjala absolventka Darja Muc pred komisijo v sestavi: predsednik prof. dr. Slavko Pečar, član izr. prof. dr. Vojko Kmetec, mentorica izr. prof. dr.

Mirjana Gašperlin in somentor doc.dr.Aleš Obreza. S tem je zaključila svoj študij in si pridobila strokovni naziv magistra farmacije.

Ob tej priliki sta slavljenki čestitala prodekan prof. dr. Albin Kristl in najstarejši zaposleni profesor na fakulteti dr. Aleš Krbavčič.

Študijski program farmacije je bil večkrat prenovljen v skladu z zahtevami časa in novostmi v farmacevtski stroki.

V vseh že izpeljanih in načrtovanih spremembah kurikula ostaja obvezen element izdelava in zagovor diplomskega dela. Z zadovoljstvom ugotavljamo trend naraščanja števila diplomskih nalog. Od številke 10 leta 1965 do 120 v zadnjih dveh letih. Ob upoštevanju dejstva, da je vpis brucov v zadnjih letih skoraj vedno omejen na 135 (izjema leto 2002), sta mogoča dva zaključka in sicer, da se na

študij farmacije vpisujejo vedno boljši dijaki in da je število študentov, ki zaključijo študij farmacije, zelo veliko. Pri tem ni potrebno posebej poudarjati, da je tudi vsebina večine diplomskih del na zavidljivi znanstveni ali strokovni ravni.

Na vsa ta dejstva smo zaposleni na Fakulteti za farmacijo zelo ponosni in se bomo trudili tak trend ohraniti tudi v bodoče.

