

**УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП  
ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ**



**Фармакотерапевтски и  
токсиколошки аспекти на избрани  
лекови кои делуваат на  
кардиоваскуларниот систем**


Проф. д-р Даринка Ѓоргиева Ацкова

**12<sup>ТИ</sup> Симпозиум со меѓународно учество - СОВРЕМЕНИ ПРИСТАПИ ВО ТРЕТМАНОТ НА ПАЦИЕНТИ КОИ ПРИМААТ  
АНТИКОАГУЛАНТНИ, АНТИАГРЕГАНТНИ И АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ ЛЕКОВИ, Штип, 11.11.2023 г.**

# Вовед

- Врска помеѓу фармакотерапија во стоматологијата и фармакотерапијата на болести на кардиоваскуларниот систем кај пациенти
- **Возраст**
- СЗО: > 65 години (високоразвиени земји); > 60 години (земји во развој)
- Повеќето од пациентите земаат повеќе лекови за терапија на нивни различни болести
- **Интеракции со лекови**
- 90 % од повозрасните лица земаат барем еден перорален лек дневно

# Вовед

-  Потенцијалот за интеракции со лекови се зголемува со бројот на администрирани лекови.
- Процент ризик од несакани ефекти од лекови:
  - 13% при прием на 2 лека,
  - 58% за 5 лекови и
  - дури 82% за 7 или повеќе лекови.

Fulton MM, Riley Allen E. Polypharmacy in the elderly: a literature review. J Am Acad Nurse Pract. 2005; 17:123-132.

Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. BMC Med. 2015; 13: 74.

# Што се интеракции со лекови?

Лек – лек интеракции

Интеракции на лекови со храна/пијалоци

Интеракции на лекови и болести

# Лек-лек интеракции

Друг фактор (вториот лек, инхибиторен лек) влијае на фармакокинетиката или фармакодинамиката на карактеристичниот лек (првиот лек, лек супстрат) и го влошува познатиот несакан ефект на првиот лек.

Може да ја зголеми токсичноста или да го намали терапевтскиот ефект на првиот лек.

Фактори: стареење, хронични заболувања, повеќекратни коморбидитети, полифармација и воведувањето на нови лекови на пазарот.

Кортикостероиди, нестероидни антиинфламаторни лекови, кардиоваскуларни и психијатриски лекови.

Вртоглавица и когнитивни нарушувања, гастроинтестинални нарушувања како што се крварење и гастритис, синкопа, екстрапирамидални компликации и аритмија.

**Лек-лек интеракциите се класифицирани во три класи:**



**Класа I: Мајор (големи, сериозни) интеракции**



**Класа II: Умерени интеракции**



**Класа III: Минор (мали) интеракции**

# Како настануваат интеракции со лекови?

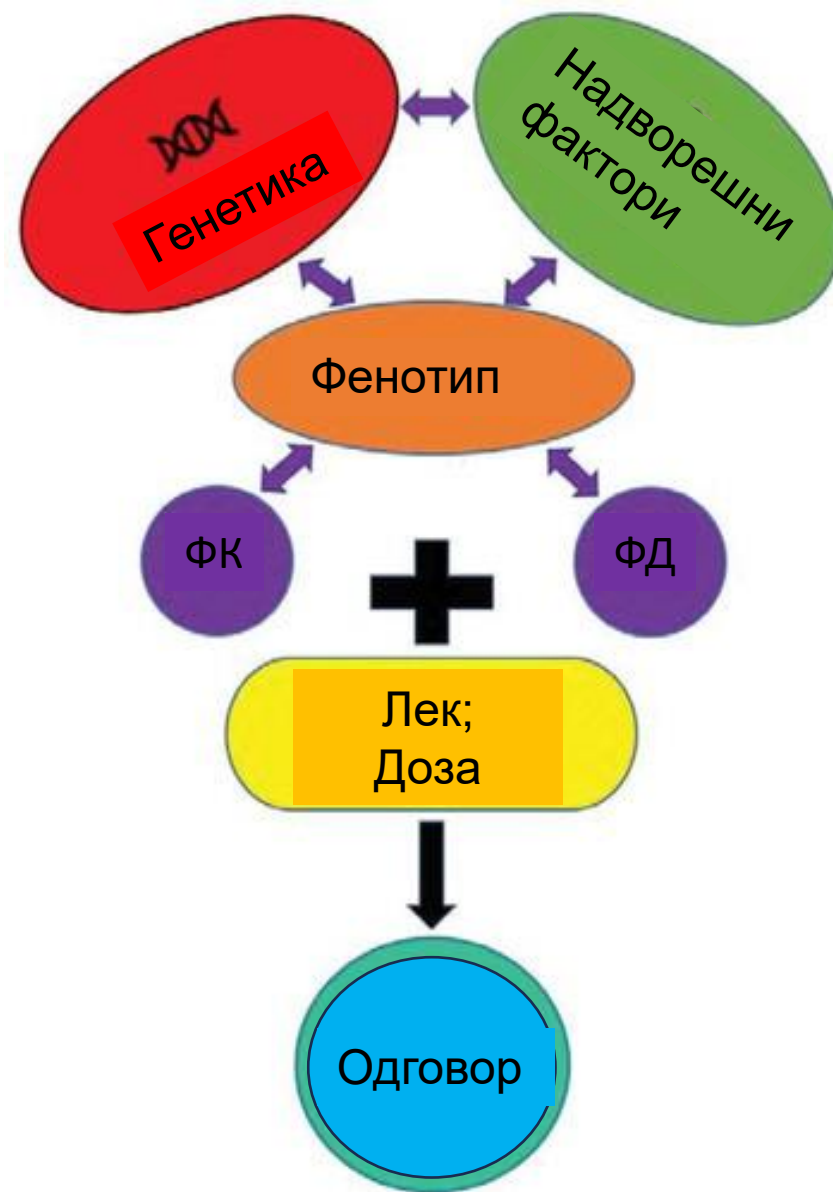
- Фармакодинамички интеракции:
- Адитивен ефект
- Синергистички ефект или
- Антагонистички ефект

- Фармакокинетички интеракции:
- **А**псорпција,
- **Д**истрибуција,
- **М**етаболизам или
- **Е**кскреција



# Дали често се случуваат интеракции со лекови?

- Вкупен број на лекови што се земаат
- Возраст, функција на бубрезите и црниот дроб
- Исхрана и можни интеракции со нутриенти од храната
- Медицински состојби
- Метаболизирачки ензими и генетски предиспозиции





# ГЕНЕТСКИ ВАРИЈАЦИИ И ЕНЗИМИ ЗА МЕТАБОЛИЗАМ НА ЛЕКОВИ

- ✓ Слаби метаболизатори (СМ),
- ✓ Просечни метаболизатори (ПМ),
- ✓ Екстензивни (брзи) метаболизатори (ЕМ)  
и
- ✓ Ултрабрзи метаболизатори (УМ)

- два нефункционални алели (-/-) за СМ
- еден нефункционален алел и еден делумно функционален алел или два делумно функционални алели (-/\* или \*/\*) за ПМ
- еден или два функционални алели (+/-, +/\* или +/+) за ЕМ и
- генска дупликација ([+/+]n) за УМ.

Фенотип	Брзина на метаболизам	Плазмено ниво на лекот	Клинички исход	Индивидуализирана терапија
СМ	/	Токсично	Несакани ефекти	Да се намали дозата за да се намали токсичноста
ПМ	Намалена	Високо	Понекогаш несакани ефекти	Нормално дозирање
ЕМ	Нормална	Нормално	Нормален одговор	Нормално дозирање
УМ	брзо	Ниско	Намалена ефикасност	Да се зголеми дозата за да зголеми ефикасноста

- Полифармацијата кај геријатриската стоматолошка популација е норма
- Комплексни процедури кои вклучуваат реставративни, пародонтални и имплантни процедури
- Администрација на локална анестезија/вазоконстриктори, аналгетици, анксиолитици и антибиотици...
- Администрацијата на одредени класи лекови, особено во рамките на класата на лекови кои делуваат на кардиоваскуларниот систем меѓу повозрасните лица, постојано е во пораст.

## Дистрибуција на системските болести кај возрастна популација

Болест	Фреквенција (%)
Хипертензија	57, 5%
Срцеви заболувања	42%
Дијабетес	41%
Хиперлипидемија	41 %
Невролошки заболувања	14,7 %
ГИТ болести	12 %
...	

## Најчесто користени лекови од различните групи кои делуваат на кардиоваскуларниот систем

Лосартан  
Метопролол  
Бисопролол  
АКЕ инхибитори




Аспирин  
Клопидогрел  
Антагонисти на вит. К  
(Аценокумарол)  
Ривароксабан



























Фуросемид  
Спиринолактон

Симвастатин  
Аторвастатин  
Росувастатин

## Лекови кои најчесто се користат во стоматолошката пракса

- **Антибиотици**  
(пеницилин, метронидазол, амоксицилин, клиндамицин, тетрациклин),
- **Локални анестетици**  
(лидокаин, епинефрин),
- **Аналгетици**  
(ибупрофен, кетопрофен, парацетамол, напроксен, комбинации од НСАИЛ со кофеин),
- **Антивирусни**  
(ацикловир),
- **Антифунгални**  
(флуконазол, нистатин)

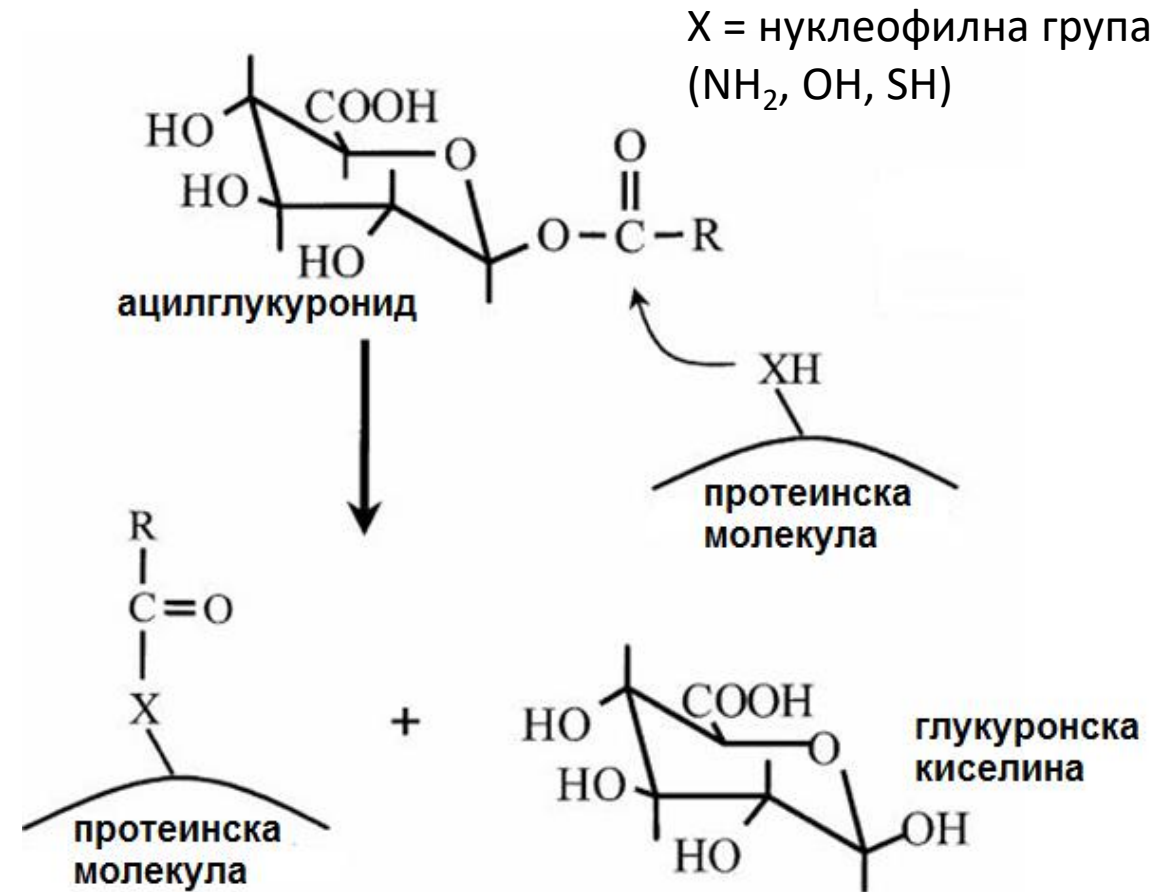
Мајор интеракции	Умерени интеракции	Минор интеракции
		

Лек (КВБ)	Пен	Мет	Амо	Лид	Епи	Ибу	Пар	Аци	Флу	Нис
Лосартан										
Метопролол										
Бисопролол										
Аспирин										
Аценокумарол										
Ривароксабан										
Фуросемид										
Спиронолактон										
Аторвастатин										
Росувастатин										
Диазепам										
Алпразолам										

- **Пен** - пеницилин, **Мет** – метронидазол, **Амо** - амоксицилин, **Лид** - лидокаин, **Епи** – епинефрин, **Ибу** – ибупрофен, **Пар** - парацетамол, **Аци** - ацикловир, **Флу** – флуконазол, **Нис** - нистатин.

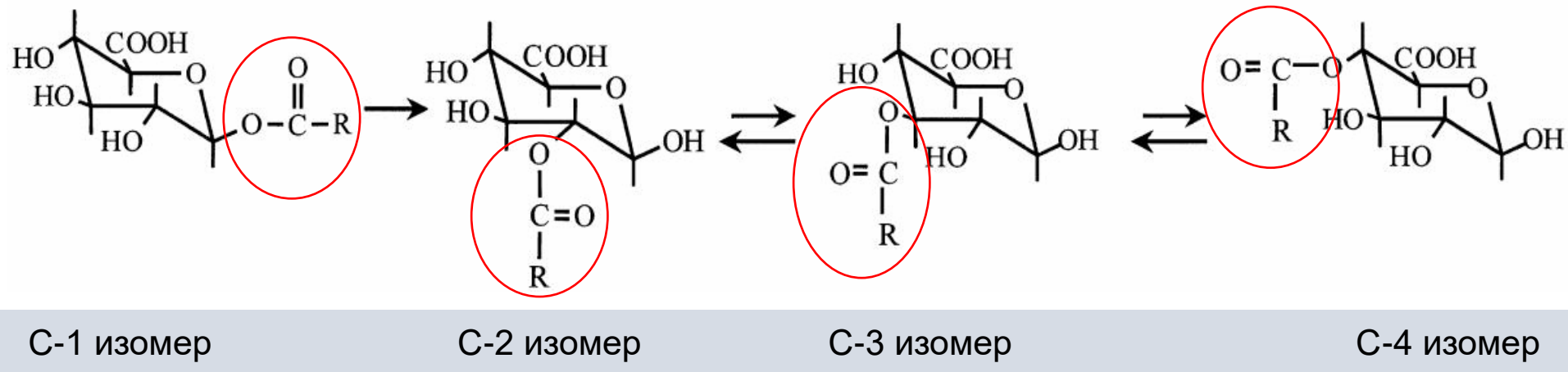
# Глукуронидација: Токсичност на конјугираните метаболити

- Конјугираните метаболити добиени во конјугациски реакции на Фаза II - не секогаш резултираат со намалување на активноста.
- Потенцијално токсични метаболити - глукуронидите и сулфо-конјугатите.
- Лекови кои содржат карбоксилни групи се подложни на конјугација катализирана од UGT – формирање на **ацилглукурониди**.
- Ацилглукурониди – реактивни интермедиери кои се врзуваат ковалентно за протеините (иреверзибилно) – се создаваат адукти → предизвикуваат токсични ефекти.



# Глукуронидација: Токсичност на конјугираните метаболити

- Ацилглукуронидите се подложни и на реакција позната како ацил-миграција

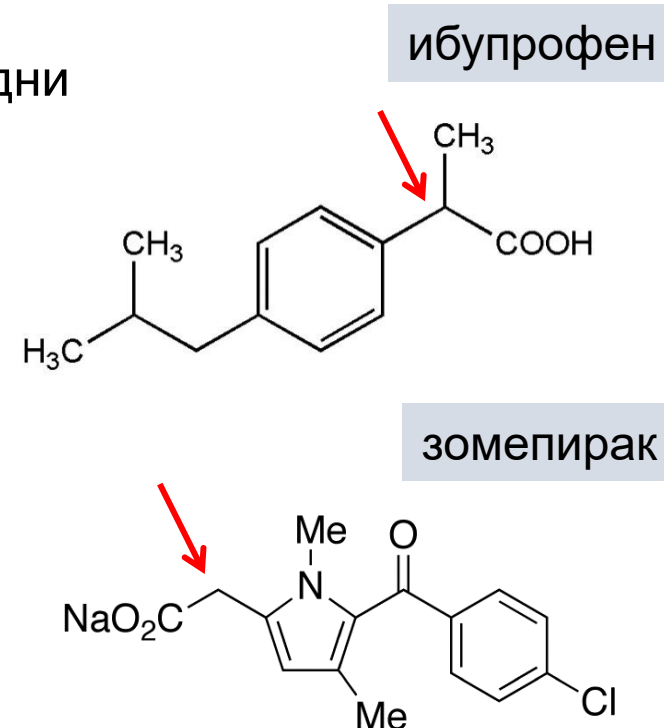


- Конјугатот е отпорен на  $\beta$ -глукуронидазата и формираните протеински врзани адукти може да предизвикаат **имунолошки проблеми** кај поединци кои имаат соодветна predispozicija за тоа.

# Глукуронидација: Токсичност на конјугираните метаболити

- Типични лекови супстрати кои се метаболизираат до ацилглукуронидни конјугати се НСАИЛ
- Забележани се ваков тип на токсични реакции кај:

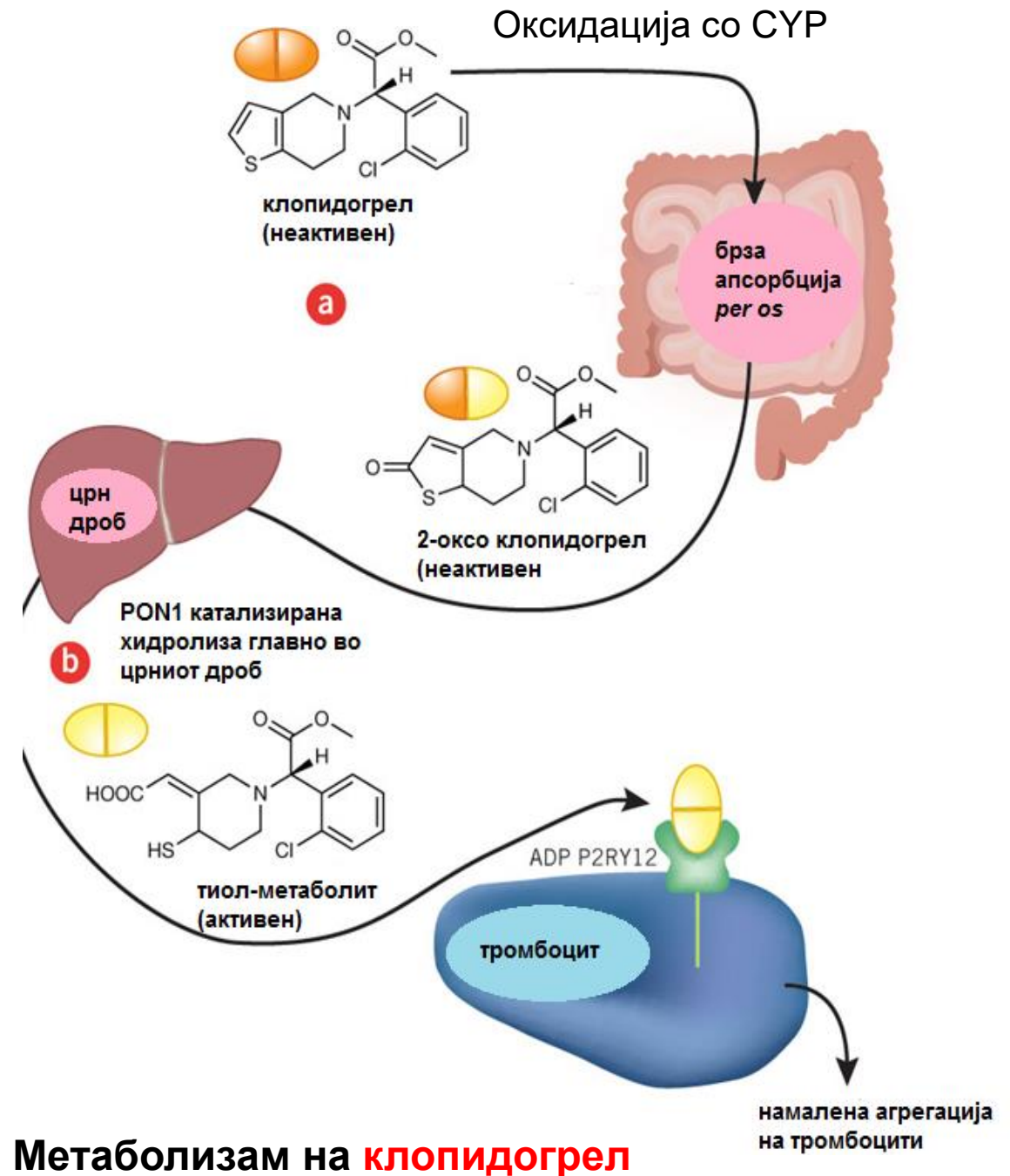
беноксапрофен	етодолак	кетопрофен
бромфенак	фенопрофен	локсопрофен
диклофенак	толметин	сулиндак
дифлунисал	ибупрофен	зомепирак



- Врска помеѓу реактивноста на ацилглукуронидите и супституцијата во близина на позицијата на карбоксилната киселина – зголемување на бројот на ковалентни адукти со протеините
- Високо реактивни ацилглукурониди: зомепирак и толметин
- Помалку реактивни ацилглукурониди: ибупрофен и деривати на салицилна киселина.

\* **Зомепирак** е повлечен од употреба

- **Клопидогрел** е супстрат на CYP450 – конверзија – неактивен пролек во неактивен метаболит.
- 85% од оксо-метаболитот се метаболизира во активен метаболит во реакција катализирана од PON1 и CE.
- Администрација на лекови кои интерферираат со CYP, CE или PON1 се очекува да го намалат одговорот кон клопидогрел:
- Инхибитори на протонска пумпа (омепразол, ланзопразол, пантопразол)
- Флуконазол
- Антикоагулантни лекови
- НСАИЛ (аспирин, ибупрофен, напроксен)
- Антидепресиви (сертралин, есциталопрам)
- Опиоидни аналгетици (морфин)
- Орални антидиабетични лекови (репаглинид)





# Зошто е важно да се знае дали има интеракции?

Важно е да се проверат интеракциите со лекови бидејќи тие можат:

- Да влијаат на тоа како функционира лекот со менување на концентрацијата на лекот во крвта
- Да бидат ризик од несакани ефекти и токсичност
- Да влошат здравствена состојба што можеби пациентот веќе ја има
- Можат да придонесат за трошоците за здравствена заштита

# Заклучок

- Соодветната проценка на фармакотерапијата кај стоматолошките пациенти секогаш треба да вклучува анализа на нивната хронична фармакотерапија.
- Кардиоваскуларните заболувања кај пациентите се најчестата група на хронични состојби со кои се среќаваат стоматолозите, а бројот на лекови кои се препишуваат за справување со овие состојби е висок.
- Со континуираното воведување на нови терапевтски класи на лекови, бројот на потенцијални несакани интеракции со лекови ќе продолжи да расте.
- Интеракциите со лекови се причина за настанување на несоодветен одговор кај пациентот што може да се избегне.
- Со цел да се спречат интеракции со лекови, најдоброто место за почеток е евалуација на моменталната медицинска историја на пациентот и хроничната фармакотерапија.

**Ви благодарам за вашето внимание!**