



Milenko Milošević
Vladislav Varagić

Farmakologija

za 2. razred medicinske škole





Milenko Milošević • Vladislav Varagić

FARMAKOLOGIJA

za II razred medicinske škole



ZAVOD ZA UDŽBENIKE
BEOGRAD

Recenzenti

prof. dr DIMITRIJE ATANACKOVIĆ, Medicinski fakultet, Rijeka
prof. dr SINIŠA BOGDANOVIĆ, Medicinski fakultet, Beograd

Urednik

MIRJANA JOVANOVIĆ

Odgovorni urednik

mr JASMINA MILANOVIĆ

Za izdavača

prof. dr RADOŠ LJUŠIĆ, direktor i glavni urednik

Prosvetni savet Republike Srbije svojim rešenjem PS broj 650-18/21-88 od 24. februara 1988. godine odobrio je ovaj udžbenik za izdavanje i upotrebu u II razredu medicinske škole.

ISBN 978-86-17-15239-8

SADRŽAJ

UVOD	5	MDMA i srodne supstancije	77
Predmet farmakologije	5	KOKAKIN	78
Spravljanje, izdavanje i čuvanje lekova	7	MODAFINIL	78
Oblici lekova (Farmaceutski preparati)	9	Fenciklidin i njegovi derivati	78
OPŠTA FARMAKOLOGIJA	13	KANABIS	79
Oralna primena	13	FARMAKOLOGIJA VEGETATIVNOG (AUTONOMNOG) NERVENOG SISTEMA ...	80
Farmakokinetika (Dinamika resorpcije, raspodele i eliminacije leka)	15	Uvod	80
Biotransformacija (metabolizam lekova)	20	Holinergički lekovi	82
Dejstvo lekova na organizam	22	Antiholinergički lekovi	87
Način doziranja lekova	25	Adrenergički lekovi	88
Neželjena dejstva lekova	29	Ostali lekovi u terapiji astme	93
Najteži neželjeni efekti (mutagenost, karcinogenost i teratogenost)	31	Adrenergički blokatori	96
FARMAKOLOGIJA CENTRALNOG NERVENOG SISTEMA	35	Ganglijski blokatori	97
Uvod	35	Histamin i antihistaminski lekovi	99
Opšti anestetici	35	Serotonin, njegovi agonisti i antagonisti	102
Relaksantni lekovi	42	FARMAKOLOGIJA KARDIOVASKULARNOG SISTEMA	103
Lokalni anestetici	44	Terapija hronične srčane insuficijencije. 103	
Antipsihotički lekovi	48	Vazodilatatori – lekovi u terapiji regionalnog krvotoka.	110
Antidepresivni lekovi	50	Antihipertenzivni lekovi	114
Antianksiozni lekovi (anksiolitici)	52	Lekovi u terapiji hiperlipidemije i arterioskleroze	118
Sedativi (anksiolitici) i hipnotici	53	FARMAKOLOGIJA UROGENITALNOG TRAKTA	120
Antiepileptički lekovi	54	Diuretici	120
Lekovi u terapiji parkinsonizma	59	Antidiuretički lekovi	123
Analgetici	62	Stimulatori kontraktilnosti uterusa .123	
Opioidi	62	Inhibitori kontraktilnosti uterusa (Tokolitici)	124
Antipiretički analgetici	66	FARMAKOLOGIJA KRVII	125
Paracetamol	68	Koagulacija krvi	125
Lekovi za terapiju gihta	69	Antikoagulantni lekovi	126
Etanol i drugi alkoholi	70	Fibrinolitici i antifibrinolitici	129
HALUCINOGENI I PSIHOTOMIMETICI	75	Lokalni hemostatici	130
LSD	75	Antianemijski lekovi	132
Salvinorini	76		
Amfetamin i njegovi derivati	77		

VODA I ELEKTROLITI	136	ANTIPARAZITNI LEKOVI	182
Zapremina vode	136	Insekticidni i pedikulocidni	
Koncentracija elektrolita u		lekovi	182
telesnim tečnostima	137	Lekovi protiv šuge	183
Farmakološka aktivnost		Fungicidni lekovi	184
rastvorenih elektrolita	138	Lekovi protiv crevnih parazita	
Sredstva za nadoknađivanje		(Antihelmintici)	184
izgubljene tečnosti ili krvi	140	FARMAKOLOGIJA KOŽE	189
FARMAKOLOGIJA RESPIRATORNOG		Uvod	189
SISTEMA	143	HEMIOTERAPIJSKA SREDSTVA	191
Kiseonik, ekspektoransi i		Uvod	191
antitusici	143	Mehanizam delovanja	
Kiseonik	143	antimikrobnih lekova	191
Mukokinetici (Ekspektoransi)	144	Antibiotici	192
Lekovi za umirenje kašlja		Lekovi u terapiji tuberkuloze	
(Antitusici)	146	(Antituberkulotici)	201
FARMAKOLOGIJA DIGESTIVNOG		Tetraciklini, hloramfenikol,	
TRAKTA	148	eritromicini i klindamicin	204
Farmakoterapija peptičkog ulkusa	148	Sulfonamidi	207
Uloga <i>Helicobacter pylori</i>	151	Opšti principi antiinfektivne	
Laksantni lekovi	154	terapije	210
Antidijarealni lekovi	156	Antigljivični lekovi	213
Antiemetici	158	Antimalarijski lekovi	214
VITAMINI	161	Amebicidni lekovi	217
Vitamin A	161	Hemioterapija lejšmanioza	218
Vitamin D	162	Antivirusni lekovi	218
Vitamin E	162	IMUNOFARMAKOLOGIJA	223
Vitamin C	163	Vakcine i serumi	223
Vitamin B ₁	163	Imunosupresivi i	
Kompleks vitamina B	163	imunostimulansi	224
HORMONI	166	Imunomodulatori	227
Uvod	166	HEMIOTERAPIJA MALIGNIH	
Tireoidni hormoni i antitireoidni		OBOLJENJA	228
lekovi	166	Citostatici	228
Insulin i oralni antidijabetici	168	ANTISEPTICI I DEZINFICIJENSI	234
Adrenokortikalni steroidi	171	Uvod	234
Estrogeni	174	TOKSIKOLOGIJA	239
Gestageni	175	Uvod	239
Androgeni	173	Opšti principi u lečenju akutnog	
Oksitocin i adiuretin	178	trovanja	240
Parathormon	179		
Bifosfonati	181		

UVOD

✓ Predmet farmakologije

Farmakologija je nauka o lekovima. Predmet njenog proučavanja obuhvata sve ono što se odnosi na lek: njegovo poreklo, fizička i hemijska svojstva, način spravljanja, delovanje, promene u organizmu i upotrebu u terapiji. U užem smislu reči, farmakologija proučava delovanje hemijskih supstancija na živi organizam. Ta grana farmakologije naziva se farmakodinamija, sa kojom je tesno povezana nauka o primeni lekova u terapiji (farmakoterapija). Proučavanje fizičkih i hemijskih sastava lekova i načina njihovog spravljanja zadatak je farmacije. Posebnu granu farmakologije čini toksikologija, koja se bavi proučavanjem štetnih dejstava hemijskih supstancija na živi organizam.

✓ Lek i otrov

Pod lekom se podrazumevaju prirodne i sintetske supstancije koje se zbog svoje delotvornosti primenjuju u lečenju bolesti.

Pojam leka je vrlo teško razgraničiti od pojma otrova, jer ista supstancija, pod različitim uslovima, može delovati i kao lek i kao otrov. To zavisi od upotrebene količine, načina unošenja i trenutnog stanja organizma.

U principu, svaka supstancija je otrovna ako se unese u toksičnoj dozi, pa je pri razmatranju lekova neophodno imati u vidu i njihova štetna dejstva, koja ponekad mogu biti teža i ozbiljnija nego tegobe na koje se bolesnik žali.

✓ Poreklo lekova

U prošlosti su kao lekovita sredstva upotrebljavane isključivo droge, tj. sirove, grubo prečišćene materije biljnog, životinjskog ili mineralnog porekla.

Droge. – Znatno broj biljnih droga ima veliki značaj ne samo u narodnoj medicini nego i u naučnoj medicini.

Kao droge najčešće se koriste delovi biljke koji sadrže najveći procent dejstvenih materija. To mogu biti koren, lišće, cvetovi ili biljni produkti (sok, smola, ulja, skrob).

Droge animalnog porekla danas se srazmerno retko koriste (riblje ulje, lanolin). Međutim, životinjski produkti predstavljaju važan polazni materijal za dobijanje nekih hormona, enzima i drugih aktivnih supstancija (insulin, i dr.).

Aktivni principi. – Iz većine lekovitih droga izdvojeni su najvažniji aktivni principi u čistom, hemijski definisanom stanju. Aktivni principi su postojaniji od droga i imaju konstantna fizička i hemijska svojstva. Oni se stoga preciznije odmeravaju, lakše oblikuju i uspešnije primenjuju u terapiji.

Primer izdvajanja aktivnog principa iz droge

Biljka:	MAK (Papaver somniferum)
Droga:	OPIJUM (osušeni mlečni sok iz nezrelih čahura)
Ekstrakt droge:	TINKTURA OD OPIJUMA (Tinctura Opii)
Aktivni princip:	MORFIN (Morphinum)

Aktivni principi predstavljaju supstancije različitog hemijskog sastava, ali se po izvesnim zajedničkim odlikama mogu svrstati u nekoliko većih grupa (alkaloidi, glikozidi, tanini, etarska ulja, saponini).

Važnu grupu aktivnih supstancija čine produkti gljivica i mikroorganizama koji žive u zemlji i vazduhu. Ove supstancije ubijaju patogene bakterije ili sprečavaju njihovo razmnožavanje, pa se s uspehom primenjuju u lečenju infektivnih oboljenja (penicilin, streptomycin i drugi antibiotski lekovi).

Sintetski lekovi. – Najveći broj savremenih lekova dobija se sintezom u hemijskim laboratorijama farmaceutske industrije.

Sintetskim putem dobijaju se mnoge prirodne supstancije, kao što su alkaloidi, vitamini, hormoni i neki antibiotici. Osim njih, poznat je i veliki broj jedinjenja koja su spravljena sintetski, uzimajući za primer prirodni molekul ili pojedine njegove delove od kojih zavisi farmakološko dejstvo leka.

Po terapijskim svojstvima sintetički lekovi često nadmašuju prirodne lekove po čijem su uzoru spravljani. Veliki broj sintetičkih lekova predstavlja potpuno nove supstancije, koje nemaju uzor u prirodi (antihistaminici, neuroleptici, opšti i lokalni anestetici, sulfonamidi i mnogi drugi lekovi).

Genetski inženjering. – Manji broj lekova se dobija genetskim inženjeringom. Suština ovog postupka je da se gen za sintezu hormona (ili neke druge biološki aktivne supstancije) presadi u neku bakterijsku ćeliju (na primer, *E. coli*) ili u ćeliju kvasca, koja zatim nastavlja da produkuje dragoceni lek.

✓ Ispitivanje novih lekova

Razvojni put novog leka od hemijske sinteze, ili od izolovanja iz prirodnih izvora, do uvođenja u terapiju veoma je složen i dugotrajan.

Ispitivanje novog leka obuhvata više faza:

- laboratorijsko ispitivanje,
- farmakodinamsko-toksikološko ispitivanje na životinjama i
- kliničko ispitivanje.

- Laboratorijskim ispitivanjem leka utvrđuju se kvantitativan i kvalitativan sastav, čistoća, stabilnost, sterilnost i druga hemijska i fizička, odnosno biološka svojstva leka, koja mogu biti od značaja za ocenu kvaliteta leka.

- Ispitivanjima na životinjama utvrđuju se stepen toksičnosti i druga farmakodinamska svojstva leka. Od ovih ispitivanja očekuje se, pored ostalog, da otkriju akutne i hronične štetne efekte leka, uključujući i štetna dejstva na razvoj ploda (teratogeni efekt), eventualna oštećenja nasledne supstancije (mutageni efekt) i pojavu malignih tumora (karcinogeni efekt). Nažalost, eksperimenti na životinjama ne mogu otkriti sva neželjena dejstva leka koja se mogu ispoljiti kod čoveka (psihičke reakcije, alergijske manifestacije).

- Kliničkim ispitivanjem leka, koje se vrši po obavljenom laboratorijskom ispitivanju, utvrđuju se delotvornost i neškodljivost leka na ljudski organizam. Cilj ovih ispitivanja je da se provere farmakološka dejstva leka na čoveku i utvrdi njegova korisnost u lečenju određenih oboljenja. Pri tom je važno da se efikasnost leka i stepen opasnosti prilikom njegove primene uporede sa drugim vrstama lečenja (lekovi priznate vrednosti, hirurške mere, dijeta, psihoterapija).

Odobrenje za stavljanje leka u promet daje državna Komisija za lekove na osnovu prikupljenih podataka o terapijskoj efikasnosti leka.

Placebo. – Jedan od faktora koji znatno otežava kliničko ispitivanje leka jeste njegov uticaj na psihi bolesnika. Odavno je poznato da i farmakološki neutralne supstancije (tzv. placebo), kao mlečni šećer ili fiziološki rastvor, imaju povoljno delovanje na simptome bolesti u izvesnog broja bolesnika. Očigledno je, stoga, da uzimanje leka, samo po sebi, ima jako sugestivno dejstvo na bolesnika (placebo efekt).

Da bi se izbegao uticaj psihičkih faktora na tok lečenja, efekti novog leka se istovremeno upoređuju sa efektima placeba. Upoređivanje se izvodi tako što ni lekar, a ne samo bolesnik, ne zna do kraja lečenja da li je u pitanju pravi lek ili placebo (dvostruko slepi test).

Ipak, prilikom ispitivanja novog leka na bolesnicima sa teškim oboljenjima (na primer, epilepsija, srčana insuficijencija i dr.) placebo se ne sme primeniti iz etičkih razloga, jer bi to značilo ostaviti bolesnika bez odgovarajuće terapije. U takvim slučajevima kontrolna grupa bolesnika dobija najbolji poznati lek, a eksperimentalna grupa dobija lek koji se ispituje. Na taj način može se utvrditi eventualno preimućstvo novog leka nad već poznatim.

Spravljanje, izdavanje i čuvanje lekova

Sanitetska ustanova u kojoj se drže na stovarištu, spravljaju i izdaju lekovi naziva se apoteka. Radom u apoteci rukovodi diplomirani farmaceut.

Vrste lekova

Prema načinu spravljanja i izdavanja lekovi mogu biti gotovi, oficinalni i magistralni.

Gotovi lekovi. – Gotovi lekovi se izrađuju u farmaceutskim fabrikama prema određenom postupku. Oni dolaze u promet u obliku gotovom za upotrebu, i to pod određenim nazivom

ili oznakom. Gotove lekove apotekar izdaje u originalnom fabričkom pakovanju, označavajući na omotu uputstvo za upotrebu leka koje je lekar napisao na receptu.

Gotovi lekovi se stavljaju u promet po odobrenju nadležnih državnih organa. Ovo odobrenje se izdaje samo ukoliko proizvođač podnese opsežnu dokumentaciju da je preparat od terapijskog interesa, da nije štetan i da su uslovi za proizvodnju i kontrolu kvaliteta preparata zadovoljavajući.

Oficinalni lekovi. – Oficinalni lekovi su svi oni koji se nalaze u spisku u farmakopeji. Istim ovim imenom se označavaju i preparati koji se izrađuju u apoteci prema propisima farmakopeje (officina – radionica apoteke).

Magistralni lekovi. – Ovi lekovi se izrađuju u apoteci na zahtev lekara, koji propisuje sastav, jačinu i oblik leka po svom nahođenju, imajući u vidu individualne potrebe svog bolesnika.

✓ Način izdavanja lekova

Lekovi blagog dejstva mogu se izdavati slobodno, u tzv. ručnoj prodaji. Lekovi jakog dejstva izdaju se samo na osnovu lekarskog recepta.

Recept. – Recept je pismeno uputstvo o spravljanju i izdavanju leka koje lekar upućuje apotekaru. Recept sme da piše samo lekar sa pravom obavljanja lekarske prakse. Po zakonu recept ima značaj javne isprave, koja se u izvesnim slučajevima može upotrebiti na sudu kao dokazni materijal bilo u korist lekara, bilo protiv njega.

Lekarski recept mora da sadrži sledeće podatke:

- naziv leka,
- farmaceutske oblike leka,
- količinu leka,
- način upotrebe leka,
- potpis lekara,
- datum izdavanja recepta,
- ime, prezime i adresu korisnika leka (a za lica mlađa od 15 godina i godine života).

Nazivi lekova. – Fabrički preparati imaju mahom trgovačke nazive, koji su najčešće zakonski zaštićeni kao isključiva svojina proizvođača.

Ponekad lek ima više zaštićenih naziva raznih proizvođača, što u praksi stvara znatne teškoće u raspoznavanju lekova (tzv. paralelni lekovi). Zbog toga je Svetska zdravstvena organizacija predložila za veći broj lekova internacionalne nezaštićene nazive (INN).

Oficinalnim nazivom se označavaju lekovi koji su navedeni u farmakopeji. To su uglavnom hemijska i opštepoznata imena ili međunarodni nezaštićeni nazivi.

✓ Čuvanje lekova

Prema propisima farmakopeje, koji su obavezni za sve zdravstvene radnike, lekovi se moraju čuvati u dobro zatvorenim posudama, i to na suvom mestu, zaštićeni od direktne

svetlosti i na temperaturi koja ne sme biti veća od 25 °C. Zapaljive supstancije (etar, alkohol) treba da budu zaštićene od plamena.

Za čuvanje lekova jakog i vrlo jakog dejstva, kao i za čuvanje opojnih lekova i radioaktivnih preparata postoje posebni propisi.

Opojne droge, označene u farmakopeji znakom za paragraf (§), čuvaju se odvojeno od drugih lekova i pod ključem. Takvi lekovi su morfin, opijum, metadon, kokain, amfetamin i dr.

Radioaktivni preparati predstavljaju opasnost za okolinu i čuvaju se prema posebnim propisima, a označeni su crvenim trokrakim znakom na žutom polju.

3

Oblici lekova (Farmaceutski preparati)

Lekoviti preparati se izrađuju od jednog ili više lekovitih sastojaka i pogodne osnovne mase, koja leku daje potrebnu težinu i oblik.

Najvažniji oblici lekova su: tablete, praškovi, kapsule, rastvori, čepići, lekovite masti i paste.

Kapsule

Veliki broj pulverizovanih lekova (naročito antibiotika) izdaje se u kapsulama, koje se spravljaju od želatina i drugih materija. One se gutaju neotvorene i sa malo tečnosti. Kapsule su otporne na dejstvo želudačnog soka i prolaze nepromenjene kroz želudac, a raspadaju se tek u tankom crevu. U kapsulama se mogu davati ne samo lekovi neprijatnog ukusa i mirisa već i lekovi koji oštećuju zube ili prouzrokuju muku i povraćanje, kao i lekovi koji su neotporni na kiselinu želudačnog soka (na primer, neki penicilini).

Kapsule su nepodesan oblik leka za malu decu i vrlo stare osobe.

Tablete

Tablete se spravljaju industrijski, komprimovanjem praškova pod velikim pritiskom u čvrste pločice različitog oblika, veličine i težine, a primenjuju se na razne načine.

Tablete (Tabulettae) predstavljaju savremeni oblik čvrstih lekova za oralnu primenu. Masi za izradu tableta obično se dodaje 10% skroba, koji u dodiru sa želudačnim i crevnim sokom bubri i pomaže da se tableta brzo raspadne. Svaka tableta sadrži jednu terapijsku dozu leka.

Dražeje su, u stvari, tablete obložene aromatičnim i obojenim materijama. Ovaj omotač maskira neprijatan ukus ili miris leka i zaštićuje aktivne supstancije koje se razlažu pod uticajem vazduha i vlage. Oblaganjem tableta plastičnim materijama, koje se u digestivnom traktu sporo rastvaraju i postepeno oslobađaju lekovitu supstanciju, dobijaju se preparati sa produženim delovanjem.

Lingvate i bukaletе čine posebnu vrstu tableta. One se ne gutaju već se stavljaju pod jezik, odnosno na sluznicu obraza, i drže u ustima dok se ne raspadnu. U ovom obliku primenjuju se lekovi koji se dobro resorbujе preko oralne sluznice i deluju na udaljene organe. Za lečenje promena koje su lokalizovane u ustima koriste se tablete za sisanje (oriblete), čije je dejstvo ograničeno na oralnu sluznicu.

Praškovi

Praškovi (Pulveres) se sastoje od jednog leka ili više lekova razdrobljenih u sitne čestice, a služe za spoljnu i unutrašnju upotrebu.

Praškovi za spoljnu upotrebu se posipaju po koži ili se primenjuju pomoću raspršivača (sprej). Ovaj poslednji način je veoma podesan za primenu kad prašak treba ravnomerno da se nanese u tankom sloju na veću površinu kože.

Praškovi za unutrašnju primenu se izdaju nepodeljeni ili podeljeni, što zavisi od vrste leka.

Rastvori

Rastvori (Solutiones medicinales) su tečni preparati koji se spravljaju rastvaranjem lekovitih supstancija u vodi, ređe u nekom drugom rastvaraču.

Rastvori za spoljnu upotrebu služe za ispiranje sluznica i rana, za spravljanje obloga, dezinfekciju ruku, ukapavanje u oko ili nos itd.

Rastvori za ukapavanje u nos (Rhinoguttae), u spoljni ušni kanal (Ottoguttae) ili u oko (Oculoguttae) izdaju se u malim bočicama (10–20 ml), zajedno sa pipetom za ukapavanje, koja je obično ugrađena u zatvarač bočice. Kapi za oči obično se podešavaju prema sastavu suza.

Rastvori za unutrašnju upotrebu izdaju se u bočicama na koje se stavlja etiketa bele boje sa napisanim sastavom leka. Potrebna doza leka se odmerava malom kašikom (oko 5 ml) ili velikom kašikom (oko 15 ml tečnosti).

Kod lekova jakog dejstva potrebna doza se odmerava kapima (Guttae). Veličina kapi zavisi od mnogih faktora i različita je za razne lekove. Prosečno se računa da 1 g vode (pri temperaturi od 15 °C) sadrži 20 kapi. Na gotovim lekovima količina aktivne supstancije u 1 ml rastvora i broj kapi koji odgovara 1 ml rastvora navedeni su na omotu pakovanja i uputstvu za upotrebu leka.

Suspenzije (Suspensiones medicinales) sadrže čvrste lekovite supstancije koje se ne rastvaraju u vodi. Prilikom stajanja nerastvorljive čestice leka se talože i stoga je potrebno da se suspenzija pre upotrebe promućka, da bi se postigla što veća homogenost preparata.

Tečnosti za ubrizgavanje

Injekcije (Injectiones) su sterilni rastvori lekovitih supstancija u destilovanoj vodi namenjeni za ubrizgavanje u tkiva i krv.

Ubrizgavanje ovih rastvora zahteva stroge mere asepse da bi se sprečila infekcija. Poželjno je, takođe, da su rastvori neutralni i izotonični, što znači da njihov pH i osmotski pritisak ne smeju pokazivati veća odstupanja od fizioloških vrednosti.

Rastvori za injekcije se izrađuju fabrički i dolaze u promet u ampulama ili bočicama.

Ampule (Ampullae) su hermetički zatvoreni sudići od neutralnog stakla, zapremine 1-2 ili više mililitara. Svaka ampula sadrži obično jednu terapijsku dozu leka. One se otvaraju posebnom testericom, koja se dobija uz ampulu.

Bočice (Lagenae) imaju srazmerno malu zapreminu (na primer, 20 ml) i zatvaraju se gumeom kapicom. Prilikom uzimanja tečnosti kapica se ne skida, već se dezinfikuje alkoholom i probuši sterilnom iglom, kroz koju se zatim tečnost uvuče u brizgalicu. Bočice obično sadrže rastvor za veći broj injekcija.

Neki lekovi su nepostojani u rastvoru i stoga se nalaze u bočicama ili ampulama u obliku sterilne suve supstancije, koja se rastvara u određenoj količini sterilne redestilovane vode neposredno pre upotrebe.

Rastvori za infuziju (Infundibilia) ubrizgavaju se polako, u većoj zapremini (250 ml i više). Oni najčešće sadrže glukozu ili fiziološki rastvor soli.

Inhalacije

Inhalacije (Inhalationes) su lekoviti preparati koji se udišu. To su najčešće isparljive tečnosti, čije se pare direktno udišu, ili aerosoli, koji se udišu pomoću inhalatora. Aerosoli se dobijaju raspršivanjem rastvora lekovitih supstancija pomoću specijalnog raspršivača (sprej). Pri tome se stvara magla (aerosol) vrlo situćasnih kapljica. U ovom obliku se najčešće primenjuju lekovi u terapiji bronhijalne astme.

Čepići

Čepići (supozitorije) se stavljaju u anus ili vaginu. Osnovna masa za spravljanje čepića je kakaovo ulje koje na običnoj temperaturi ima konzistenciju maslaca, a na temperaturi tela topi se i oslobađa aktivnu supstanciju.

Analni čepići su obično valjkastog oblika, prosečne težine od 2 g. Oni najčešće sadrže lekove koji se koriste za lokalno lečenje hemoroida i drugih oboljenja u predelu čmara.

Vaginalni čepići su loptastog ili jajastog oblika, prosečne težine od 3 do 10 g. Danas se u ginekologiji umesto čepića upotrebljavaju vaginalne tablete (vaginalete).

Lekovite masti i flasteri

Lekovite masti (Unguenta) spravlja se mešanjem lekovitih sastojaka sa podesnom masnom podlogom. Najčešće se upotrebljavaju vazelin, lanolin, neka biljna ulja i makrogoli (šintetske materije iz grupe polietilenskih glikola).

Kremovi su mekše konzistencije od masti jer sadrže znatnu količinu vode koja je emulgovana obično u makrogolnoj podlozi. Oni se lako razmazuju po koži i mogu se stavljati i na kosmate delove kože jer se lako otklanjaju mlakom vodom.

Paste se spravljaju na isti način kao i lekovite masti, ali su, zbog dodatka nekog indifereantnog praška, čvršće od masti. Prisustvo ovih praškova u pastama omogućuje upijanje sekreta i zbog toga su paste podesne za lečenje promena na koži koje vlaže.

Lekoviti flasteri. – Novinu predstavlja uvođenje flastera sa aktivnom supstancijom, koja se postepeno oslobađa, a zatim resorbuje preko kože. Ovaj flaster se zalepi na kožu, na pogodno mesto. Najpoznatiji lekovi koji se primenjuju u obliku lekovitih flastera su nitroglicerol i skopolamin.

OPŠTA FARMAKOLOGIJA

13.09.2012.

K

✓ NAČIN PRIMENE LEKOVA

Lekovi se primenjuju na različite načine. Način primene (aplikacije) zavisi od toga da li lek treba da deluje na mestu primene (lokalna primena) ili je potrebno da sa mesta aplikacije pređe u krvotok i putem krvi dospe do organa na koje deluje (sistemska primena). U poslednjem slučaju lek se primenjuje na jedan od sledećih načina:

oralno, tj. kroz usta;

parenteralno, i to:

- supkutano (pod kožu),
- intramuskularno (u mišić);
- intravenski (u venu);
- inhalacijom (udisanjem);
- rektalno, tj. na sluznicu rektuma (završnog dela debelog creva);
- sublingvalno, stavljanjem pod jezik.

Izbor i način primene zavisi od vrste i hitnosti indikacije, brzine nastupanja i trajanja dejstva leka, oblika leka i stanja bolesnika.

✓ Oralna primena - unosi se gutanjem.

Oralna primena je najprirodniji i najpodesniji način sistemske primene lekova. Najveći broj lekova unetih na ovaj način resorbuje se srazmerno brzo i u potpunosti preko sluznice tankog creva (enteralna resorpcija). Resorpcija iz želuca je vrlo ograničena, jer se lek relativno kratko zadržava u tom organu, naročito kad se unese na prazan želudac.

Prisustvo hrane u želucu usporava prelazak leka u crevo, ali, s druge strane, mešanjem sa hranom smanjuje se nadražajno dejstvo nekih lekova na sluznicu želuca. Prisustvo hlorovodonične kiseline u želucu takođe je značajno, jer u kiseloj sredini neki lekovi propadaju, gubeći svoje dejstvo (na primer, penicilin). Ovakvi lekovi se katkad unose zajedno sa alkalijama (koje neutrališu kiselost želudačnog soka), ili se daju u kapsulama ili dražejama koje su otporne prema kiselini i prolaze nepromenjene kroz želudac. Alkalna sredina u tankom crevu, kao i prisustvo enzima i bakterija nepovoljno utiču na neke lekove. Hormoni proteinskog karaktera (insulin, kortikotropin i dr.) razlažu se u crevima pod uticajem proteolitičkih enzima i stoga su potpuno neaktivni ako se unose oralno.

Parenteralna primena

U širem smislu reči, pod parenteralnom aplikacijom podrazumeva se svaki drugi način unošenja leka osim oralnog. U praksi, međutim, pod ovim izrazom podrazumeva se obično unošenje lekova pomoću injekcija.

Injekcije

Primena leka putem injekcija omogućuje tačno doziranje leka i brzo i pouzdano postizanje terapijskog efekta. Na taj način moguće je uneti i one lekove koji oštećuju digestivni trakt ili se u njemu inaktiviraju. Ubrizgavanje leka je najpouzdaniji način unošenja kad su u pitanju osobe koje ne mogu da uzmu lek oralno (bolesnici bez svesti i dr.) ili nisu voljne da ga uzmu (duševni bolesnici).

Supkutana injekcija. – Ubrizgavanje u rastresito potkožno tkivo butine najlakše je u pogledu izvođenja. Na taj način ubrizgavaju se sterilni rastvori izotonični sa krvnim serumom. Rastvori ne smeju biti suviše alkalni, ni suviše kiseli, jer u tom slučaju izazivaju oštećenje tkiva i bol na mestu aplikacije.

Intramuskularna injekcija. – U mišićnu masu (najčešće glutealnog predela i butine) ubrizgavaju se rastvori i suspenzije lekova u vodi ili ulju. Tako se mogu primeniti i lekovi koji ispoljavaju nadražajno dejstvo posle potkožne injekcije.

Lekovi koji se dobro rastvaraju u vodi i tkivnoj tečnosti daju, posle intramuskularne injekcije, brz, ali ponekad srazmerno kratkotrajan efekt. Takvi lekovi se, stoga, namerno pretvaraju u oblik teško rastvorljiv u vodi i ubrizgavaju u mišić kao suspenzije. Time se postiže dugotrajno dejstvo leka (depo-preparati).

Intravenska injekcija. – U venu se ubrizgavaju samo vodeni rastvori lekova. Preimućstvo ovog načina primene je višestruko:

- celokupna doza leka unosi se direktno u krvotok,
- dejstvo leka nastupa gotovo trenutno (hitna stanja!),
- brzo razblaženje leka krvlju omogućuje bezbedno ubrizgavanje rastvora koji draže tkivo,
- na ovaj način mogu se ubrizgati i lekovi koji se ne mogu primeniti na drugi način iz bilo kojeg razloga (razgradnja na mestu primene, nedovoljna resorpcija).

Količina tečnosti koja se ubrizgava u venu iznosi ponekad pola litra, pa i više. U takvom slučaju reč je o intravenskoj infuziji. Spora infuzija rastvora („kap po kap“) omogućuje kontinuirano održavanje aktivne koncentracije leka u organizmu u toku više časova.

Intravenska injekcija, sama po sebi, bez obzira na prirodu leka, predstavlja izvesnu opasnost za bolesnika, naročito kad se rastvor ubrizgava brzo (manje od jednog minuta) ili se prethodno ne razblaži u dovoljnoj količini fiziološkog rastvora. Greškom data intravenska injekcija uljanih rastvora može prouzrokovati masnu emboliju pluća. Neželjene posledice mogu se očekivati i prilikom intravenske injekcije suspenzije nerastvorljivih čestica, kao i rastvora koji izazivaju hemolizu eritrocita ili su toksični za miokard. Najčešće lokalne komplikacije koje nastaju posle intravenske injekcije jesu oštećenje endotela vene i stvaranje tromba.

✓ Inhalacija

Gasovite i lako isparljive supstancije i aerosoli unose se u organizam udisanjem. Resorpcija ovih supstancija obavlja se kroz tanki zid plućnih alveola.

✓ Sublingvalna primena

Neke supstancije se dobro resorbju sa oralne sluznice ako se primene u obliku lingveta. Posle resorpcije preko oralne sluznice lek brzo dospeva u srce i opšti krvotok, zaobilazeći jetru, u kojoj se mnogi lekovi razlažu. Na taj način se primenjuju lekovi od kojih se očekuje brzo dejstvo, na primer, gliceriltrinitrat u napadu angine pectoris.

✓ Rektalna primena

Postoji veliki broj lekova koji lokalno draže sluznicu želuca, pa se moraju aplikovati rektalno u obliku čepića. Kod bolesnika koji nisu u stanju da se normalno hrane sluznica rektuma se koristi za unošenje glikoze, aminokiselina, vode, elektrolita i vitamina.

✓ Lokalna primena

Lek se može aplikovati direktno na kožu ili pristupačne sluznice gde se očekuje njegovo dejstvo.

Međutim, lokalni efekt se može ispoljiti i u digestivnom traktu pri oralnom unošenju leka (na primer, laksantni efekt gorke soli). Pri inhalaciji aerosola lokalni efekt se postiže na sluznici nosa, larinksa ili bronhija. Lokalno dejstvo nastupa i posle davanja injekcije podsnih preparata, na primer, pri infiltraciji rastvora lokalnih anestetika, pri ubrizgavanju nekih preparata u zglobnu šupljinu i dr.

Preimućstvo lokalne primene leka je u tome što se na obolelom mestu postiže velika koncentracija leka. Ona je obično mnogo veća od koncentracije leka u krvi koja se postiže oralnom ili parenteralnom primenom.

Nezgodna strana lokalne primene leka je česta pojava alergijskih reakcija, naročito kad su u pitanju lekovi koji pokazuju sklonost da izazivaju takve reakcije.

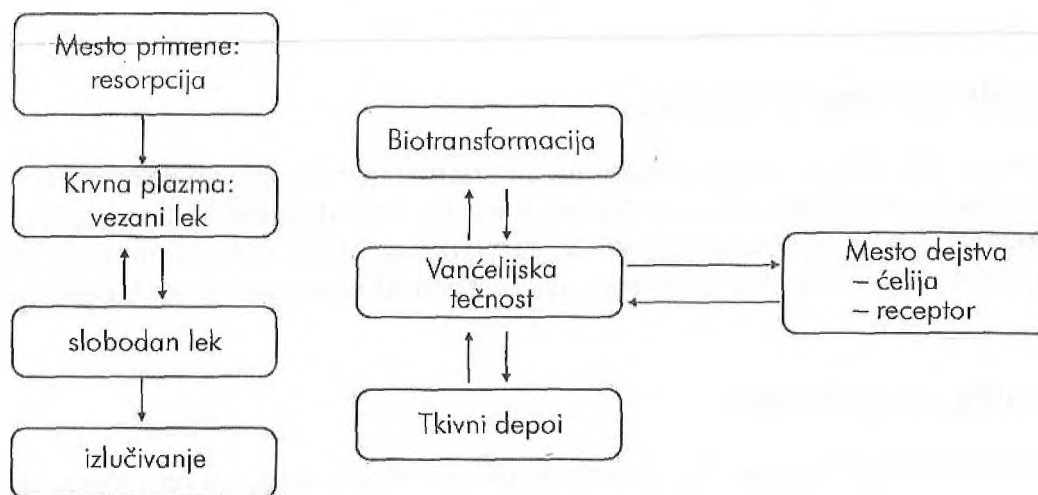
Farmakokinetika



(Dinamika resorpcije, raspodele i eliminacije leka)

Da bi ispoljio svoje dejstvo, lek mora da prodre u unutrašnjost organizma i dospe do organa, ćelija ili ćelijskih struktura na koje deluje. Kretanju leka doprinose mnogi procesi, kao što su resorpcija leka sa mesta primene, raspodela u tkivima i telesnim tečnostima,

i izlučivanje leka iz organizma. Istovremeno, lek se zadržava i u tkivima na koja ne deluje ili podleže procesu biotransformacije, tj. hemijskim promenama koje olakšavaju njegovo izlučivanje. Ovi procesi mogu se šematski prikazati na sledeći način:



Deo farmakologije koji proučava ove procese u funkciji vremena naziva se farmakokinetika.

Telesne membrane. – Farmakokinetički procesi, po pravilu, podrazumevaju prolazak leka kroz mnoge telesne membrane (epitel sluznice, endotel kapilara i dr.). Ove membrane ne propuštaju indiferentno svaku supstanciju koja dospe na njihovu površinu, već se ponašaju kao selektivne „barijere“. Prilikom prolaska kroz ove membrane lek prolazi kroz same ćelije, a ne između ćelija. Otuda je ćelijska membrana poslednja prepreka koju lek mora da savlada.

Ćelijska membrana je sastavljena od lipida i proteina. Lipidni sloj membrane isprekidan je na različitim mestima malim kanalićima (porama), ispunjenim vodom, koji membrani daju sitasta svojstva. Kroz ove kanaliće prolaze u unutrašnjost ćelije samo hidrosolubilni molekuli (rastvorljivi u vodi), čija molekulska težina nije veća od 100 (neorganski joni, urea i dr.). Izvan pora, membrana je propustljiva samo za supstancije koje se rastvaraju u lipidnim sastojcima membrane (liposolubilne supstancije).

U većini slučajeva prolazak supstancija kroz membranu je pasivan proces, koji podleže fizičko-hemijskim zakonima difuzije supstancija u rastvoru. U retkim slučajevima prolazak leka kroz ćelijsku membranu je aktivan proces, koji se odvija posredstvom specifičnih proteinskih prenosilaca u membrani i zahteva utrošak energije. Na taj način prolaze kroz membranu hidrosolubilni molekuli, koji su suviše veliki da bi mogli proći kroz pore membrane.

✓ Resorpcija lekova

Resorpcija je prelazak leka iz spoljne sredine ili lokalno ograničenog dela u unutrašnjosti tela u krvotok ili limfni sistem. Proces resorpcije se isključuje ako se lek primenjuje direktno u krvotok.

- ✓ **Resorpcija iz digestivnog trakta.** – Resorpcija lekova iz usta pomenuta je u prethodnom poglavlju (videti sublingvalna primena leka). Resorptivna funkcija sluznice želuca je ograničena. Neki lekovi se delimično resorbiraju iz želuca, ali je ta pojava neznatna u poređenju sa resorpcijom iz tankog creva.

Dobroj resorpciji lekova iz tankog creva doprinosi, pre svega, velika resorptivna površina i veoma bogata vaskularizacija crevne sluznice. Brzina resorpcije zavisi prvenstveno od intenziteta lokalnog krvotoka koji stalno odnosi resorbovane molekule i omogućuje resorpciju novih molekula leka.

Posle oralne primene koncentracija leka u krvi dostiže maksimalni nivo u toku 30–90 minuta. Prolazak leka kroz želudac je brži ako se uzme na prazan želudac, a mnogo sporiji ako se lek uzme posle jela. Topli napici poboljšavaju resorpciju.

Za resorpciju leka takođe je od značaja da li se on uzima u obliku rastvora ili nerastvoren, u obliku tableta, dražeja ili kapsula. Kada se uzima u obliku kapsule, resorpcija je sporija, jer je potrebno izvesno vreme dok se preparat raspadne i aktivna supstancija rastvori u crevnom soku.

Brzina i stepen oslobađanja i rastvaranja aktivne supstancije određuju tzv. biološku iskoristljivost leka, tj. maksimalnu količinu aktivne supstancije koja se oslobodi iz lekovitog preparata i resorbira u krv. Biološka iskoristljivost gotovih preparata je često vrlo različita, iako je procent aktivne supstancije u njima isti. Ove razlike potiču od različitog načina spravljanja preparata.

Resorptivna moć sluznice rektuma je mnogo manja od resorptivne moći sluznice tankog creva, ali to ipak ne sprečava primenu znatnog broja lekova u obliku čepića ili klizme. Posle resorpcije iz rektuma lek dospeva u sistem v. cavae, a ne u sistem v. portae i jetru, kao što je to slučaj posle resorpcije iz tankog creva.

- ✓ **Resorpcija iz tkiva.** – Posle injekcije vodenih rastvora u potkožno tkivo lek najpre difunduje kroz osnovnu međućelijsku supstanciju, a zatim kroz endotel kapilara dospeva u krvotok. Endotel kapilara predstavlja lipidnu membranu sa velikim porama, kroz koje prolaze praktično svi molekuli čija molekulaska težina nije veća od 60 000.

Resorpcija leka iz potkožnog tkiva može se ubrzati ako se rastvoru za ubrizgavanje doda neki preparat hijaluronidaze. Ovaj enzim razlaže hijaluronsku kiselinu u tkivima i olakšava difuziju ubrizganog leka.

Usporavanje resorpcije postiže se dodavanjem male količine adrenalina rastvoru za ubrizgavanje, čime se smanjuje proticanje krvi u tkivu. Isto se postiže dodavanjem supstancija koje teško difunduju (protamin, gelatina i dr.). Na taj način se produžuje efekt lekova koji imaju kratkotrajno dejstvo. Uljani rastvori takođe otežavaju resorpciju leka.

Resorpcija lekova iz mišićnog tkiva je znatno brža nego iz potkožnog tkiva, jer su mišići više prožeti krvlju. Maksimum efekta postiže se u toku 10–30 minuta, pod uslovom da se lek primeni kao vodeni rastvor.

Ponekad se lek namerno prevodi u teško rastvorljivi oblik i ubrizgava kao suspenzija. Na taj način se na mestu ubrizgavanja stvara aktivni terapijski „depo“, koji obezbeđuje postepenu resorpciju leka i njegov protrahovani efekt. Takav je slučaj, na primer, sa prokain-penicilinom, koji se u obliku mikrokristalne suspenzije ubrizgava intramuskularno kao depo-preparat.

- ✓ **Resorpcija iz pluća.** – Gasovite i lako isparljive supstancije lako prolaze kroz tanki zid plućnih alveola, čija je resorptivna površina velika (oko 70 m²). Dobroj resorpciji doprinosi i bogata vaskularizacija pluća. Zbog toga celokupna krv protekne kroz pluća u toku jednog minuta.

Ovim putem naičešće se unose anestetički gasovi i pare, čija se resorpcija može kontrolisati. Brzina resorpcije zavisi od koncentracije gasa u udahnutom vazduhu, rastvorljivosti gasa u krvi, učestalosti i dubine disanja, kao i od stanja alveola. Preko pluća u organizam dospevaju i mnoge toksične supstancije (ugljen-monoksid, benzinske pare!).

Prilikom udisanja aerosola kapljice tečnosti i čvrste čestice se zadržavaju u raznim segmentima bronhijalnog stabla, što zavisi od njihove veličine. Čestice čiji je promer manji od 1 µm dospevaju do plućnih alveola, odakle se resorbjuju brzinom koja je skoro ravna intravenskoj injekciji. Veće čestice se zadržavaju na sluznici bronhija. Rastvorljive čestice se mogu odavde resorbovati, dok se nerastvorljive čestice odstranjuju iz bronhija cilijskim pokretima trepljastog epitela.

Resorpcija kroz kožu. – Od lekova koji se aplikuju na kožu očekuje se da deluju na površini ili u gornjem sloju kože. Međutim, u izvesnim uslovima lek se može resorbovati kroz kožu i prouzrokovati sistemske efekte, koji su obično neželjeni. Perkutana resorpcija toksičnih supstancija uzrok je čestih trovanja (profesijski otrovi, kozmetička sredstva).

Resorpcija kroz kožu se odvija na dva načina: kroz epiderm i kutis direktno u krvotok, i kroz folikule dlaka i lojne žlezde. Ovim putem difunduju samo liposolubilne supstancije. Brzina i stepen difuzije srazmerni su koncentraciji aktivne supstancije i veličini površine sa kojom lek dolazi u dodir. Mehaničke mere (masaža, utrljavanje masti) pojačavaju lokalni krvotok i olakšavaju resorpciju leka. Opasnost od resorpcije je naročito velika ako se lek primeni u vidu okluzivnog zavoja, koji doprinosi vlažnosti epiderma i dugotrajnom kontaktu leka sa kožom. Povrede kože takođe olakšavaju resorpciju leka.

Druga mesta resorpcije. – Konjunktiva oka, sluznica nosa, epitel mokraćne bešike i sluznica vagine ponašaju se kao tipične lipidne membrane. Na ove sluznice se obično aplikuju lekovi koji treba da deluju na mestu primene (antiseptici, lokalni anestetici). Iako je u takvom slučaju dejstvo leka ograničeno na srazmerno maloj površini, u izvesnim uslovima lek se može resorbovati preko sluznice i prouzrokovati neželjene sistemske efekte, pa čak i toksične reakcije. To se naročito može dogoditi ako se lek primeni u većoj koncentraciji ili ako postoje oštećenja sluznice.

Raspodela lekova u organizmu

20.09.2018

Posle resorpcije ili intravenske injekcije lekovi se najpre raspodeljuju u krvi. Odatle se zatim brzo raznose po celom organizmu i dospevaju u tkiva i organe na koje deluju.

Raspodela u krvi. – Mnogi lekovi nalaze se u krvnoj plazmi, delimično u slobodnom obliku, rastvoreni u tečnosti plazme, a delom vezani za njene proteine (obično albumine). Jedino su slobodni molekuli leka u stanju da difunduju kroz zid kapilara u tkivo i predstavljaju efikasnu koncentraciju leka u krvi i tkivu.

Procent vezane frakcije leka često je vrlo znatan i za neke supstancije iznosi više od 90% ukupne količine leka u krvi. Kompleks koji grade albumini sa molekulima leka predstavljaju neku vrstu „depoa“, iz kojeg se lek postepeno oslobađa čim se u plazmi smanji koncentracija njegovih slobodnih molekula usled prelaska u tkiva ili zbog razgradnje i izlučivanja. Na taj način se održava dinamična ravnoteža između vezane i slobodne frakcije leka u krvi. Zahvaljujući tome, razgradnja i izlučivanje lekova koji se velikim delom vežu za belančevine plazme su usporeni, a njihovo dejstvo produženo.

Molekuli leka vezani za albumine plazme mogu se odatle potisnuti primenom drugog leka koji ima veći afinitet za mesta vezivanja na albuminu. Usled toga u plazmi se naglo povećava koncentracija slobodnih molekula leka, što je ponekad praćeno pojavom neželjenih ili toksičnih reakcija.

- ✓ **Raspodela u tkivima.** – Slobodni molekuli leka iz krvi difunduju kroz zid kapilara u tkivnu tečnost svih delova tela. Prolazak leka u tkivnu tečnost traje sve dok se ne uspostavi dinamična ravnoteža između koncentracije leka u plazmi i tkivnoj tečnosti.

Brzina kojom se ova ravnoteža postiže u pojedinim tkivima zavisi od bogatstva kapilarne mreže i intenziteta krvotoka u određenom tkivu. U dobro vaskularizovana tkiva (na primer, mozak) lek dospeva brže nego u slabo vaskularizovana tkiva (na primer, masno tkivo). Otuda je u ranoj fazi raspodele (neposredno posle primene leka) koncentracija leka u dobro vaskularizovanim organima vrlo velika. U kasnijoj fazi raspodele lek iz ovih organa prelazi u manje vaskularizovana tkiva, koja sporije preuzimaju lek.

U stanju ravnoteže koncentracija leka u celokupnoj tkivnoj tečnosti i plazmi dostiže isti nivo. Izuzetak su organi i tkiva koji su okruženi posebnim barijerama (mozak, oko, plod).

- ✓ **Raspodela krv-mozak.** – Da bi iz krvi dospeo do nervnih ćelija u mozgu, lek mora da prođe ne samo kroz endotel kapilara već i kroz sloj glijalnih ćelija koje svojim dugim produžecima stvaraju ovojnice oko kapilara. Ova dodatna membrana oko kapilara čini tzv. krvnomoždanu barijeru.

Kroz ovu barijeru prolaze samo liposolubilni lekovi, dok je prolazak hidrosolubilnih i jonizovanih supstancija veoma ograničen.

- ✓ **Tkivo ploda.** – Resorptivne čupice posteljice otežavaju prodiranje nekih lekova iz krvi majke u krvotok ploda. Međutim, u većini slučajeva lekovi lako prolaze kroz posteljicu. O ovoj činjenici mora se voditi računa prilikom lečenja gravidnih žena, jer mnogi lekovi nepovoljno deluju na razvoj ploda i njegove funkcije.

- ✓ **Deponovanje leka.** – Lekovi se često nakupljaju u znatnoj količini u tkivu koje nije od bitnog značaja za njegovo farmakološko dejstvo.

Mesto deponovanja zavisi od rastvorljivosti leka, a često je rezultat vezivanja leka za pojedine sastojke tkiva prema kojima lek ispoljava veći afinitet. Na primer, liposolubilni lekovi se nakupljaju u masnom tkivu.

Iz tkivnih depoa lek se sporo oslobađa i prelazi u krv, odakle se potom eliminiše. Deponovanje lekova u pojedinim tkivima stoga je od velikog značaja za trajanje dejstva mnogih lekova.

Biotransformacija (metabolizam lekova)

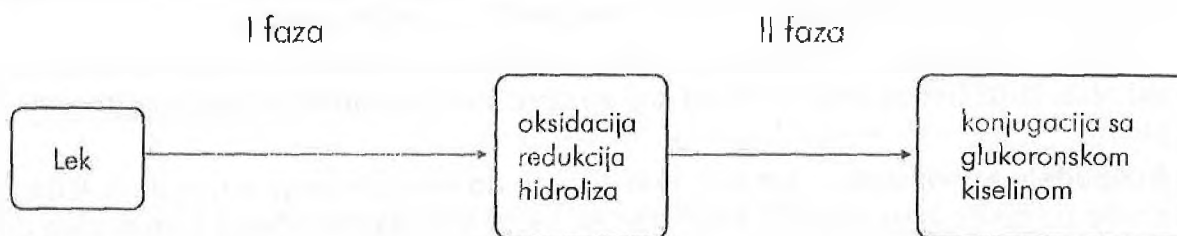
Većina lekova se u organizmu hemijski menja i izlučuje u obliku jednog ili više metaboličkih produkata. Ovaj proces se naziva biotransformacija. To je jedan od osnovnih činilaca koji utiču na jačinu i trajanje dejstva mnogih lekova.

Mesta biotransformacije. – U molekulu leka nastaju hemijske promene pod uticajem enzima i enzimskih sistema u raznim organima i tkivima.

U metaboličkoj transformaciji manjeg broja lekova, koji su strukturno slični endogenim supstratima, učestvuju enzimi normalnog intermedijarnog metabolizma (oksidaze, dehidrogenaze, esteraze i dr.).

Međutim, lekovi su većinom supstancije strane organizmu. Takve lekove metaboliše mikrozomni enzimski sistem u ćelijama jetre, koja je glavni organ za biotransformaciju lekova. Mikrozomni enzimi su lokalizovani u membranama endoplazmatskog retikuluma (mrežasta tvorevina kanalića u citoplazmi jetrinih ćelija).

Metaboličke reakcije. – Biotransformacija leka se obično odvija u dve faze. U prvoj fazi reakcije oksidacije, redukcije ili hidrolize izazivaju promenu u strukturi molekula leka, na primer, uvođenje hidroksilne (-OH) grupe. U drugoj fazi promenjeni molekul leka se veže (konjuguje) sa glukuronskom kiselinom ili sa drugim sastojcima tela (sirćetna kiselina, glicin, glutation). Reakcije imaju sledeći red:



Pored oksidativnih reakcija, koje su i najčešće, mikrozomni enzimi jetre katalizuju stvaranje glukuronida, a delimično i hidrolizu estara i amida, i redukciju nitro-grupa. Lekovi u čijoj biotransformaciji učestvuju mikrozomni enzimi po pravilu su liposolubilne supstancije, koje bubrezi nisu u stanju da izluče iz organizma. Glukuronidi su, naprotiv, rastvorljivi u vodi i lako se izlučuju u mokraći ili žuči. Prema tome, osnovna je funkcija mikrozomnog enzimskog sistema u jetri da omogući izlučivanje liposolubilnih supstancija.

Posledice biotransformacije. – U toku biotransformacije lek se obično preobraća u jedan ili više neaktivnih metabolita. Usled toga aktivna koncentracija leka u organizmu opada i njegovo dejstvo prestaje. Ovaj proces se stoga naziva inaktivacija leka. Međutim, ponekad se farmakološki neaktivne supstancije u toku biotransformacije preobraćaju u jedinjenja sa jakim, pa čak i vrlo toksičnim delovanjem. Ovaj proces se naziva bioaktivacija leka.

Faktori koji utiču na metabolizam. – Na proces biotransformacije lekova utiču mnogi faktori koji su u stanju da ga ubrzaju ili uspore.

Brzina metabolizovanja leka se znatno razlikuje kod različitih osoba. Ove individualne razlike su najčešće genskog porekla.

U prvim nedeljama života mnogi enzimski sistemi su još nedovoljno razvijeni i stoga organizam deteta nije u stanju da inaktivira neke lekove. Zbog toga se pri primeni lekova u pedijatriji zahteva velika predostrožnost.

Teška pothranjenost i nedostatak belančevina u hrani smanjuju metaboličku aktivnost jetre i stoga je dejstvo nekih lekova znatno produženo. Teža oboljenja jetre (ciroza, hepatitis) takođe usporavaju biotransformaciju nekih lekova.

Sa terapijskog gledišta značajno je da jedan lek može uticati na metabolizam drugog leka, koji je istovremeno prisutan u organizmu.

Stimulacija metabolizma. – Neki lekovi pojačavaju biosintezu mikrozomnih enzima u membranama endoplazmatiskog retikuluma. Ova pojava se naziva enzimska indukcija. Enzimski induktori ubrzavaju svoju sopstvenu oksidaciju, a takođe i oksidativno razlaganje drugih lekova, čiji metabolizam zavisi od količine ovih enzima. Takvo svojstvo ispoljava, na primer, fenobarbiton.

Posledice enzimske indukcije zavise od toga da li je lek aktivan u nepromenjenom obliku ili deluje posredstvom aktivnog metabolita. U prvom slučaju, pojačani metabolizam leka uslovljava gubitak aktivnosti. U drugom slučaju (kad je metabolit aktivan), enzimski indukcija dovodi do bržeg preobraćanja neaktivnog leka u aktivni metabolit. To se ispoljava pojačanjem aktivnosti i toksičnosti leka.

Inhibicija metabolizma. – Pojedini lekovi su u stanju da inhibišu aktivnost enzima koji učestvuju u biotransformaciji drugih lekova. To se češće zapaža kod enzima intermedijarnog metabolizma nego kod mikrozomnih enzima. Usporeno razlaganje leka usled inhibicije enzima ispoljava se pojačanim i produženim delovanjem leka.

✓ Izlučivanje lekova

Lekovi se izlučuju iz organizma fiziološkim putevima ekskrecije. Izlučivanje lekova obezbeđuju prvenstveno bubrezi, ali i drugi ekskretorni organi mogu u izvesnim okolnostima da imaju važnu ulogu u izlučivanju lekova.

Bubrezi. – U procesu izlučivanja lekova kroz bubrege učestvuju tri mehanizma: glomerularna filtracija, tubularna reapsorpcija i tubularna sekrecija.

Filtracija se odvija kroz veoma porozne zidove kapilara u glomerulima. Kroz ovu membranu prolaze svi lekovi koji nisu vezani za albumine plazme i dospevaju u bubrežne tubule. Kad je glomerularna filtracija otežana zbog oboljenja bubrega, izlučivanje leka je usporeno i postoji opasnost od kumulacije leka u organizmu.

Reapsorpcija se odvija kroz lipidnu membranu koju čini epitel bubrežnih kanalića. Kroz ovu membranu difunduju iz lumena kanalića u krv svi liposolubilni lekovi. Zbog stalne reapsorpcije izlučivanje ovih lekova u mokraći je praktično zanemarljivo. Prema tome, bubreg je u stanju da izluči samo lekove koji su rastvorljivi u vodi.

Većina lekova su slabe organske kiseline i baze i izlučuju se u mokraći samo u jonizovanom, tj. hidrosolubilnom obliku. Njihovo izlučivanje stoga zavisi od pH mokraće koji određuje stepen jonizacije molekula. Mokraća je normalno slabo kisele reakcije, što olakšava

izlučivanje baza. Alkalizovanje mokraćne ubrzava izlučivanje slabih kiselina (barbiturati, salicilati), pa se taj postupak koristi prilikom predoziranja ovih lekova.

Sekrecija je aktivan proces koji se odvija posredstvom prenosilačkog sistema i uz utrošak energije, koja potiče od metaboličkih procesa u ćeliji. Ovim mehanizmom ćelije proksimalnih tubula izlučuju organske kiseline (penicilin, acetilsalicilnu kiselinu, mokraćnu kiselinu), neke baze (tiamin, kvaternerne baze).

✓ **Jetra.** – Putem žuči mnogi lekovi i njihovi metaboliti dospevaju u tanko crevo, odakle se delimično odstranjuju stolicom, a delimično ponovo resorbuju u portalni venski krvotok i dospevaju u jetru. Ovaj proces enterohepatičkog kruženja je odgovoran za dugetrajno dejstvo nekih lekova.

✓ **Pluća.** – Pluća su glavni organ za izlučivanje anestetičkih gasova i para. Ovim putem se delimično izlučuju i druge isparljive supstancije (alkohol, organski rastvarači). Sadržaj alkohola u izdahnutom vazduhu omogućuje određivanje stepena pijanstva (na primer, prilikom saobraćajnih udesa).

✓ **Drugi putevi izlučivanja.** – Teški metali se izlučuju preko sluznice creva. Neki lekovi se izlučuju pljuvačkom i znojem, ali ovaj put izlučivanja nema većeg značaja u kvantitativnom pogledu. Od praktičnog je značaja prisustvo tragova nekih supstancija u mleku majke koja doji dete (alkohol, nikotin, tireosupresivni lekovi, antimetaboliti i dr.).

✓ **Poluvreme eliminacije lekova.** – Lekovi se eliminišu različitom brzinom. Brzina eliminacije obično se izražava vremenom koje je potrebno da se početna koncentracija leka u krvi smanji za 50%. Ovo vreme se naziva poluvreme eliminacije i označava se sa $t_{1/2}$. Poluvreme eliminacije pojedinih lekova znatno varira. Penicilin se, na primer, brzo izlučuje u mokraći i njegovo poluvreme eliminacije iznosi oko pola časa. U većini slučajeva poluvreme eliminacije leka je od 4 do 12 časova, mada za neke lekove ono iznosi i više dana.

Na osnovu ovog parametra određuje se interval unošenja pojedinačnih doza leka. Uzimanje leka u određenim vremenskim intervalima je od značaja za ravnomerno održavanje terapijske koncentracije leka u organizmu za vreme lečenja.

✓ Dejstvo lekova na organizam

I minimalne količine lekova prouzrokuju promene fizioloških funkcija i biohemijskih procesa, a ponekad i promene strukture tkiva. Zbir svih promena koje izaziva određena količina (doza) leka naziva se efekt leka.

Promene koje lek izaziva nastaju na mestu primene leka (lokalno dejstvo) ili tek posle resorpcije i raspodele leka u organizmu (sistemsko dejstvo). Terapijski efekt većine lekova rezultat je njihovog sistemskog dejstva.

Opšte karakteristike dejstva

Osnovna obeležja dejstva leka su: karakter (vrsta) dejstva, jačina dejstva i trajanje dejstva.

✓ **Karakter dejstva.** – Dejstvo izvesnog broja lekova zahvata sve ćelije u organizmu. Efekti ovih lekova rezultat su njihovih biofizičkih svojstava i ispoljavaju se svuda u organizmu.

✓ Međutim, u većini slučajeva dejstvo leka je vrlo specifično i usko je povezano sa njegovom hemijskom strukturom koja omogućuje da lek na karakterističan način reaguje sa pojedinim sastojcima ćelija. Dejstvo ovih lekova je selektivno i zahvata samo jednu vrstu ćelija ili tkiva, a ispoljava se isključivo na određenom organu ili funkcionom sistemu. Ova selektivnost dejstva je od bitnog značaja za terapijsku primenu leka.

Nažalost, samo mali broj lekova ima vrlo visok stepen selektivnog delovanja. Svaki lek, pored karakterističnog glavnog dejstva, koje je najvažnije za terapiju, ispoljava i niz drugih dejstava. Ova dejstva nazivaju se neželjena dejstva.

✓ **Jačina dejstva.** – Jačina dejstva označava kvantitativnu promenu funkcije, koju lek može da pojača ili oslabi u manjem ili većem stepenu. To prvenstveno zavisi od doze leka: sa povećanjem doze iznad određene kritične vrednosti pojačava se i dejstvo leka do određenog maksimuma. Podesnim doziranjem leka može se regulisati stepen stimulacije ili depresije određene funkcije ćelije ili organa. Na taj način postiže se normalizovanje pojedinih funkcija, čiji poremećaj karakteriše većinu oboljenja.

Međutim, svi lekovi ne prouzrokuju maksimalan efekt istog stepena i stoga se razlikuju po efikasnosti, tj. maksimalnoj jačini korisnog dejstva. Morfin je, na primer, efikasniji analgetik od kodeina jer može da ublaži i jake bolove, na koje kodein nema uticaja, čak i kad se kodein primeni u maksimalnoj dozi. Efikasnost dejstva je stoga jedno od važnih obeležja svakog leka.

✓ **Trajanje dejstva.** – Vremenski tok dejstva može se podeliti u tri faze:

- vreme do nastupanja efekta (latentni period),
- vreme maksimalnog efekta i
- trajanje efekta.

✓ Latentni period predstavlja vreme od primene leka do nastupanja efekta. Ovaj period zavisi prvenstveno od načina unošenja i brzine resorpcije i dospevanja leka do mesta dejstva. Ponekad je ovaj period produžen usled transformacije leka u aktivni oblik.

✓ Maksimalni efekt većine lekova nastaje kad koncentracija leka na mestu dejstva dostigne najviši nivo.

✓ Trajanje dejstva se proteže od vremena nastupanja efekta do njegovog prestanka. Na trajanje dejstva leka najviše utiče brzina biotransformacije leka u organizmu, kao i brzina njegove eliminacije iz organizma.

✓ **Mehanizam dejstva**

Mehanizam dejstva lekova veoma je složen. Najveći deo saznanja o mehanizmu delovanja lekova na ćelijskom nivou zasniva se na savremenom shvatanju o postojanju specifičnih ćelijskih receptora i jonskih kanala sa kojima lek reaguje.

✓ **Receptori.** – Receptori su aktivna mesta na površini ćelije (ili u samoj ćeliji) za koja se vezuju molekuli određene hemijske strukture. Nosioi receptora su najčešće aktivni proteini, naročito enzimi, ali to mogu biti i drugi makromolekuli, a ponekad i jedinjenja manje molekulske težine (lipidi, metaboliti, elektroliti i dr.).

Vezivanje leka za receptor je specifično i zasniva se na prostornoj podudarnosti strukture molekula leka i površine receptora. Drugim rečima, molekul leka i receptor odgovaraju jedan drugom kao što, slikovito, ključ odgovara bravi. Otuda čak i neznatne promene u molekulu leka ili prostornom rasporedu atoma mogu otežati vezivanje leka za receptor i dovesti do slabljenja ili potpunog gubitka dejstva.

Vezivanjem za receptor lek indukuje promene u receptornom makromolekulu. Ove promene, same po sebi ili posle niza procesa u ćeliji, prouzrokuju farmakološki efekt, koji se ispoljava promenom propustljivosti ćelijske membrane za jone (što je istovremeno praćeno promenama razdražljivosti ćelije), kontrakcijom ili relaksacijom mišića, pojačanjem ili slabljenjem sekrecije, inhibicijom enzimske aktivnosti, promenama u metabolizmu itd. Svoje-
stvo leka da aktivira receptor i izazove efekt izraz je njegove efikasnosti ili delotvornosti.

Agonisti i antagonisti. – Lekovi koji reaguju sa receptorom svrstavaju se u dve grupe: Vagoniste i antagoniste.

Agonisti se vezuju za receptor i prouzrokuju određeni efekt. Mnogi od njih vežu se za iste receptore za koje se normalno vezuju i pojedine fiziološki aktivne supstancije (adrenalin, acetilholin i dr.). Ovi lekovi stoga oponašaju dejstvo endogenih supstancija (fizioloških agonista).

Antagonisti se takođe vezuju za receptor, ali nisu u stanju da ga aktiviraju i izazovu promene u ćeliji koje su bitne za nastupanje efekta. Međutim, takvi lekovi, vezivanjem za receptor, sprečavaju pristup i vezivanje agonista za receptor, i na taj način inhibišu njegovo dejstvo.

Kompetitivna inhibicija. – Delovanje nekih antagonista zasniva se na principu kompeticije (konkurencije) sa agonistom za isti receptor. Ova vrsta antagonizma naziva se kompetitivni antagonizam. Za ovu vrstu antagonizma karakteristično je što se antagonist reverzibilno vezuje za receptor i stoga se može potisnuti ako se poveća koncentracija agonista.

Na principu kompetitivne inhibicije deluju mnogi lekovi. Neki od njih blokiraju receptore za koje se normalno vezuju fiziološki agonisti, koji su od važnosti za biohemijske i fiziološke funkcije (neurotransmiteri, hormoni i dr.). Na taj način, na primer, atropin inhibiše dejstvo acetilholina, propranolol dejstvo adrenalina, aldakton dejstvo aldosterona. Na isti način difenhidramin i srodni lekovi blokiraju histaminske receptore i sprečavaju alergijske reakcije koje su rezultat oslobađanja histamina. Terapijska primena čistog kiseonika u trovanju ugljen-monoksidom takođe se zasniva na kompetitivnom potiskivanju otrova koji se vezuje za hemoglobin.

Mnogi lekovi (i otrovi) deluju kao kompetitivni inhibitori enzima. Menjajući aktivnost enzima, lekovi utiču na sam biohemijski proces, prouzrokujući katkad dalekosežne posledice, naročito kad je u pitanju enzim koji učestvuje u vitalnim funkcijama ćelije. Umereni stepen inhibicije holinesteraze je od koristi u lečenju nekih oboljenja, dok jaka inhibicija ovog enzima prouzrokuje teško i često smrtonosno trovanje.

Na principu kompetitivne inhibicije zasniva se i dejstvo antimetabolita. Ovi lekovi potiskuju iz funkcije neophodne metabolite (na primer, nukleinske kiseline), čiji nedostatak prouzrokuje smrt ćelije. Ovi lekovi se najčešće koriste u hemioterapiji bakterijskih infekcija i malignih oboljenja.

Jonski kanali. – Mnogi lekovi modifikuju funkciju membranskih jonskih kanala i tim mehanizmom ispoljavaju svoje terapijske efekte. Najveći broj lekova menja funkciju na-

trijumskih, kalcijumskih, kalijumskih i hloridnih kanala, prouzrokujući na taj način vrlo značajne i terapijski korisne efekte.

Način doziranja lekova

- ✓ Poznavanje terapijskih doza leka i osnovnih principa doziranja od velikog je značaja u lečenju. Nepoznavanje ovih principa čini primenu leka ili neuspešnom ili vrlo opasnom.

Doze leka se izražavaju u gramima ili delovima grama.

Manji broj lekova biološkog porekla sadrži aktivne sastojke čija količina, sastav i čistoća u pojedinim primercima znatno varira. Aktivnost ovih preparata najčešće se izražava jedinicama koje odgovaraju aktivnosti međunarodnog standarda (internacionalne jedinice, skraćeno i. j.).

- ✓ **Srednja terapijska doza.** – Na osnovu kliničkog iskustva i mnogih prethodnih ispitivanja, za većinu lekova je utvrđena doza koja je optimalna za „prosečnog“ bolesnika. Ova doza naziva se srednjom terapijskom dozom leka.

Osetljivost pojedinih osoba na dejstvo leka veoma je različita. U mnogim slučajevima, naročito kad su u pitanju lekovi jakog dejstva, doza leka se mora prilagoditi individualnim potrebama bolesnika.

Za većinu bolesnika potrebna doza leka je malo manja ili malo veća od srednje terapijske doze. Međutim, u svakoj populaciji postoji mali broj osoba koje su vrlo osetljive i reaguju već na minimalnu dozu leka. Mali broj osoba, naprotiv, reaguje tek na dozu leka koja kod većine drugih osoba izaziva znake toksičnosti. U prvom slučaju govorimo o urođenoj preosetljivosti, a u drugom o urođenoj otpornosti (toleranciji) prema dejstvu leka.

Prilikom prve primene leka ne može se predvideti kako će bolesnik reagovati. Stoga se lečenje obično započinje dozom leka koja, prema iskustvu, ne prouzrokuje neželjene efekte. Potom se doza postepeno povećava, dok se ne postigne željeni efekt. Ovaj postupak se primenjuje uvek kad su u pitanju lekovi jakog dejstva, čije predoziranje prouzrokuje ozbiljne neželjene efekte.

- ✓ **Terapijska širina leka.** – Opasnost od toksičnih efekata utoliko je veća ukoliko je manji razmak između srednje terapijske i srednje toksične doze. Ovaj razmak se naziva terapijska širina leka. Mnogi korisni lekovi imaju vrlo malu terapijsku širinu, tako da već i malo prekoračenje srednje terapijske doze može dovesti do ozbiljnih komplikacija.

Maksimalna terapijska doza. – Da bi se sprečilo predoziranje, za lekove jakog dejstva u farmakopeji su navedene maksimalne doze (pojedinačne i dnevne). Ove doze ne smeju se prekoračiti.

✓ Činioci koji utiču na doziranje leka

Na doziranje leka utiče više činilaca. Neki od njih su vezani za svojstva samog leka i način njegove primene, dok su drugi biološke prirode, tj. zavise od stanja organizma. Među ovim poslednjim najvažniji su individualna osetljivost, telesna masa, uzrast, pol i opšte stanje organizma.

Individualna osetljivost. – Osetljivost organizma na lekove veoma je različita kod raznih osoba i varira u širokim granicama, kao što variraju i druge osobine organizma (telesna visina i telesna masa, arterijski pritisak, frekvencija pulsa itd.). Ove razlike su genskog porekla, a zasnivaju se na razlikama u strukturi proteina (enzima i dr.) koji učestvuju u resorpciji, raspodeli i eliminaciji leka, kao i na uzajamnoj reakciji između leka i receptora.

Telesna masa. – Koncentracija leka na mestu dejstva u organizmu zavisi od primenjene doze. Ista doza leka u osoba različite telesne mase ne daje istu aktivnu koncentraciju na mestu dejstva. Otuda se lekovi doziraju na kilogram telesne mase, kako bi se kod svih osoba postigla ista koncentracija leka. Izuzetak su, naravno, preterano mršave i preterano gojazne osobe.

U praksi se, međutim, samo lekovi vrlo jakog dejstva doziraju na kilogram telesne mase. Pri upotrebi drugih lekova svim osobama se obično daje srednja terapijska doza na koju podjednako reaguju sve odrasle osobe prosečne telesne mase (oko 70 kg).

Osim u odnosu na telesnu masu, terapijske doze mogu se proračunati i u odnosu na površinu tela. Ovo je verovatno precizniji način određivanja terapijske doze jer je površina tela direktno proporcionalna brzini metabolizma. Ovaj način se koristi prilikom primene lekova sa vrlo snažnim dejstvom, na primer, kod citostatika. Postoje šeme i grafikoni pomoću kojih se na osnovu težine i visine bolesnika izračunava telesna površina.

Dečji uzrast. – Izvesne lekove deca podnose kao i odrasli. U takvom slučaju doze za decu se izračunavaju na osnovu doze za odrasle, pri čemu se uzima u obzir telesna masa i uzrast deteta. Međutim, takvo preračunavanje doze nije uvek moguće, jer su deca na mnoge lekove znatno osetljivija od odraslih osoba.

Od posebne važnosti je određivanje doza koje su potrebne u prvim nedeljama života. U ovom periodu je ograničena enzimska inaktivacija lekova, a u znatnoj meri je smanjena i eliminatorna funkcija bubrega. Osim toga, postoji i niz drugih specifičnih činilaca koji doprinose povećanoj toksičnosti lekova u periodu rastanja i razvoja. Stoga je kliničko iskustvo najpouzdaniji oslonac za određivanje dečjih doza.

Stare osobe. – Sa starenjem nastaje niz fizioloških promena koje menjaju uslove za dejstvo lekova. Pre svega, oslabljene su funkcije jetre i bubrega, zbog čega je eliminacija lekova u starosti znatno usporena. Uobičajene terapijske doze mogu zato dovesti do kumulacije leka u organizmu i pojave neželjenih efekata. Zbog toga se starim osobama obično daju doze leka koje su za $1/3$ ili čak upola manje od doza za sredovečne osobe. Ovo je od posebne važnosti kad su u pitanju lekovi koji deluju depresivno na centralni nervni sistem, jer su na ove lekove stare osobe naročito osetljive i često ispoljavaju ne-
očekivane reakcije.

Trudnoća. – Između žena i muškaraca nema znatnijih razlika u reagovanju na lekove pod uslovom da se oni doziraju prema telesnoj masi. Problem predstavlja jedino upotreba lekova za vreme trudnoće, jer većina lekova prolazi kroz posteljicu u krvotok ploda. Čak i kad su bezopasni za majku, lekovi mogu delovati na zametak i plod i prouzrokovati anomalije u razvoju skeleta i drugih organa. Zbog toga upotrebu lekova u prva tri meseca trudnoće treba u principu izbegavati. To se, pre svega, odnosi na sve nove lekove.

Za vreme laktacije treba izbegavati lekove koji se izlučuju u mleku i mogu biti štetni za dete koje doji.

✓ **Uticaoj bolesti.** – U bolesnih osoba razlike u osetljivosti na lekove još su veće nego u zdravih osoba. Sam proces bolesti ili prateća patološka stanja (dehidracija, edemi, avitaminoze, endokrinopatije i dr.) prouzrokuju niz promena u metabolizmu i funkciji organa i time menjaju uslove za dejstvo leka. U oboljenjima jetre znatno je usporena inaktivacija lekova, a već i malo oštećenje funkcije bubrega može povećati osetljivost na lekove koji se izlučuju pretežno u mokraći. U takvim slučajevima terapijska doza leka mora se smanjiti i prilagoditi funkcionalnom stanju organizma (ako je primena leka uopšte indikovana).

✓ **Farmakološki činioi.** – Pored pomenutih bioloških činilaca koji su uzrok različite osetljivosti pojedinih osoba na lek, postoji i niz faktora vezanih za svojstva samog leka i način njegove primene (oblik, način i učestalost unošenja, prethodno ili istovremeno davanje drugog leka itd.). Ovi faktori većinom su odgovorni za razlike u dejstvu leka koje se zapažaju u iste osobe u različitom vremenu.

✓ **Ponovljeno davanje leka**

U većini oboljenja uspešno izlečenje ne može se postići jednom primenom leka, već se on mora unositi u organizam u određenim vremenskim intervalima. Pri tom se očekuje da svaka sledeća doza leka prouzrokuje isti efekat, kao i prethodna. Međutim, ponekad se dejstvo leka može promeniti u smislu pojačavanja (kumulacija) ili slabljenja dejstva (tolerancija).

Kumulacija. – Pod kumulacijom se podrazumeva postepeno povećanje koncentracije leka u organizmu prilikom ponovljenog davanja leka. Kumulacija nastaje kad se lek daje u kratkim vremenskim razmacima, tj. pre nego što se prethodna doza potpuno eliminiše.

Sklonost ka kumulaciji pokazuju obično lekovi čije je poluvreme eliminacije duže od 24 časa.

Neželjena strana kumulacije je mogućnost trovanja. Ova opasnost je naročito velika u slučaju oboljenja organa koji su važni za eliminaciju leka (jetra, bubrezi).

Ponekad je, međutim, kumulacija leka jedini način da se postigne njegov terapijski efekat. To je, na primer, slučaj u teškim hroničnim infekcijama. U takvim slučajevima lečenje se započinje „udarnom“ dozom leka da bi se što brže postigla aktivna koncentracija leka u krvi i tkivima. Ova koncentracija se potom održava davanjem malih doza, koje se ponavljaju u pravilnim vremenskim razmacima. Ove doze za održavanje odgovaraju količini leka koja se eliminiše u intervalu između davanja dve doze.

Tolerancija. – Učestalo davanje nekih lekova ima za posledicu postepeno slabljenje dejstva leka, zbog čega se moraju unositi sve veće doze leka. Ova pojava se naziva tolerancija. Ona se najčešće zapaža prilikom ponovljene primene lekova koji utiču na raspoloženje i ponašanje.

Tolerancija je jedan vid prilagodavanja organizma koji postaje neosetljiv na lek. Ona nastaje usled pojačanog enzimskog razlaganja i ubrzane eliminacije leka ili usled smanjene osetljivosti receptora. Stepent i trajanje tolerancije različiti su kod raznih lekova.

Tahifilaksija. – Tahifilaksija je akutni oblik tolerancije. Ona se zapaža već posle nekoliko doza leka ponovljenih u kratkom vremenskom periodu. Tako, na primer, vazokonstriktorno dejstvo efedrina se gubi već posle dve do tri doze ovog leka.

Rezistencija. – Rezistencija je smanjena osetljivost (odnosno povećana otpornost) patogenih mikroorganizama prema antibioticima i drugim hemioterapijskim lekovima. Treba naglasiti da ovde bakterija postaje rezistentna, a ne bolesnik!

Uzajamna dejstva lekova

Istovremena primena dva leka ili više lekova česta je pojava u savremenoj terapiji. Pri tom, lekovi ne deluju uvek nezavisno jedan od drugog, već mogu i uzajamno reagovati. Rezultat tog istovremenog uzimanja može biti pojačavanje njihovog dejstva (sinergizam) ili slabljenje dejstva (antagonizam).

Sinergizam. – Kada dva leka deluju uzajamno i korisno se dopunjuju, reč je o sinergičnom dejstvu među lekovima, a takvi lekovi se nazivaju sinergisti. Zajednički terapijski efekt sinergista obično je ravan zbiru njihovih pojedinačnih efekata (aditivni sinergizam). Zbog toga svaki sinergist može se primeniti u dozi koja je za $1/3$ ili $1/2$ manja od njegove uobičajene doze. Time se izbegavaju neželjeni efekti koji se zapažaju pri upotrebi punih doza svakog pojedinačnog leka.

U retkim slučajevima zajednički efekt sinergista je veći od zbira njihovih pojedinačnih efekata. U takvim slučajevima reč je o potenciranju dejstva (potencirajući sinergizam).

Na sinergičnom dejstvu lekova zasniva se kombinovana terapija mnogih oboljenja. U terapiji tuberkuloze, na primer, pravilo je da se istovremeno daju dva ili tri hemioterapijska leka.

Za mnoge indikacije postoje gotovi preparati koji sadrže određenu kombinaciju lekova. Primer su kombinacija sulfonamida i trimetoprima (u terapiji bakterijskih infekcija), kombinacija analgetičkih lekova, kombinacija estrogena i gestagena (oralni kontraceptivi) i mnoge druge kombinacije.

Antagonizam. – O antagonizmu se govori kad je zajednički efekt dva leka manji od zbira pojedinačnih dejstava. S obzirom na prirodu ove pojave, razlikuju se tri tipa antagonizma.

Hemijski antagonizam se zasniva na direktnom hemijskom reagovanju dva leka, pri čemu nastaje neaktivno jedinjenje. Na primer, helati vezuje jone metala, pri čemu se obrazuju kompleksna jedinjenja, koja se izlučuju u mokraći.

Fiziološki antagonizam nastaje kada dva agonista deluju na isti organ, ali na različite receptore, i ispoljavaju međusobno suprotne efekte. Na primer, adrenalin efikasno suzbija efekte histamina u anafilaktičkom šoku.

Farmakološki antagonizam nastaje kao posledica kompeticije agonista i antagonista za isti receptor. Na taj način deluju mnogi specifični antagonisti, na primer, nalokson u trovanju morfinom.

Upotreba antagonista je od značaja, pre svega, u lečenju pojedinih vrsta trovanja. Takvo lečenje se, u stvari, i sastoji u primeni specifičnih antagonista, koji se u ovom slučaju nazivaju antidoti (protivotrovi).

Neželjene interakcije. – Interakcijama među lekovima nazivaju se sve negativne posledice uzajamnog reagovanja lekova prilikom njihove terapijske primene. One se ogledaju

u nesrazmernom pojačavanju ili slabljenju očekivanog efekta ili u pojavi nepredvidljivih toksičnih reakcija.

Mehanizam interakcije. – Uzajamno dejstvo između dva leka može biti direktno i indirektno.

Direktna hemijska reakcija može nastati već u toku spravljanja leka, u toku pripreme za primenu ili u toku same primene. Ona koja nastaje u toku same primene najčešće se dešava prilikom spravljanja rastvora za intravensku primenu (mešanje dva ili više lekova u istoj brizgalici, dodavanjem leka rastvorima za infuziju i sl.). Ponekad se interakcija može utvrditi već na osnovu promene boje, stvaranja taloga ili pojave mehurića gasa. Međutim, i kad se ne ispoljava na tako primetan način, interakcija može dovesti do gubitka aktivnosti.

Pod indirektnim dejstvom leka podrazumeva se stvaranje promenjenih uslova u organizmu za dejstvo drugog leka. U većini slučajeva uzrok interakcije ovakve vrste je farmakokinetičke prirode: ometanje resorpcije, konkurentsko vezivanje za proteine plazme, stimulacija ili inhibicija enzimskog razlaganja i ubrzanje ili usporavanje izlučivanja leka. O ovim uzrocima bilo je reči u ranijim poglavljima.

Uzajamno dejstvo lekova sa drugim supstancijama. – Poznate su interakcije između lekova i alkohola, kao i nekih sastojaka hrane. Reakcija je moguća i kod mnogih supstancija iz čovekove okoline koje raznim putevima dospevaju u organizam (pesticidi i dr.). Čak i kad su prisutne u minimalnim količinama, one mogu reagovati sa lekovima i izazvati neočekivane efekte.

Neželjena dejstva lekova



Neželjenim dejstvom leka smatraju se sve štetne promene koje se javljaju u toku lečenja. S obzirom na mehanizam nastajanja, neželjeni efekti se svrstavaju na:

- neželjene efekte usled predoziranja leka (toksični efekti) i
- neželjene efekte koji su rezultat neuobičajenog reagovanja bolesnika na lek (idiosinkrazija, alergijske reakcije).

Posebnu vrstu neželjenog delovanja predstavlja zavisnost od dejstva leka.

Neželjena dejstva usled predoziranja leka

Neželjeni efekti usled predoziranja leka mogu se očekivati kod svakog bolesnika ako je primenjena doza bila dovoljno velika. S obzirom na individualnu osetljivost bolesnika prema lekovima, ovaj tip neželjenih efekata ne može se predvideti.

U većini slučajeva ovaj tip neželjenih efekata predstavlja pojačanje farmakoloških efekata do neželjenog stepena (na primer, sanjivost i pospanost posle upotrebe sedativa i hipnotika).

Deset najčešćih i deset najopasnijih neželjenih efekata. – Deset najčešćih neželjenih efekata (u opadajućem nizu) jesu:

1. nauzeja,
2. pospanost,
3. dijareja,
4. povraćanje,
5. ospe po koži,
6. srčana aritmija,
7. svrab po koži,
8. bol na mestu ubrizgavanja leka,
9. hiperkalemija i
10. medikamentna groznica.

Deset najopasnijih neželjenih efekata (u opadajućem nizu) jesu:

1. srčane aritmije,
2. oštećenja kostne srži,
3. depresija centralnog nervnog sistema,
4. edem pluća,
5. krvarenje,
6. insuficijencija bubrega,
7. hiperkalemija,
8. hipotenzija,
9. poremećaji vode i elektrolita i
10. hipokalemija (i komplikacije sa njom povezane).

Alergijske reakcije

✓ Alergijske reakcije izraz su stečene preosetljivosti organizma na lek. One su nezavisne od primenjene doze leka i nemaju ništa zajedničko sa karakterističnim farmakološkim i toksičnim dejstvima leka.

✓ **Mehanizam nastajanja.** – Alergijske reakcije se ispoljavaju kod srazmerno malog broja osoba u kojih je prethodna primena leka izazvala specifične imunološke promene u organizmu, tj. stvaranje specifičnih antitela (imunoglobulina) i senzibilisanih limfocita. Proces senzibilizacije traje obično nedelju – dve dana, ponekad i više meseci, i protiče bez ikakvih simptoma. Ispoljene alergijske reakcije nastaju tek kad senzibilisana osoba (sa visokim titrom antitela) dođe ponovo u kontakt sa lekom koji je izazvao stvaranje antitela (antigen).

Alergijske reakcije se najčešće ispoljavaju promenama na koži i sluznicama, groznicom, bolovima u zglobovima, bronhijalnom astmom ili kao serumska bolest. Mali broj lekova

prouzrokuje teški i često smrtonosni anafilaktički šok ili angioneurotički edem larinksa. Neke alergijske reakcije (trombocitopenija, agranulocitoza) češće su prilikom upotrebe lekova nego pri unošenju proteinskih antigena.

Učestalost alergijskih reakcija. – U principu, svaki lek može dovesti do senzibilizacije organizma i pojave alergijskih reakcija. Zapaženo je, međutim, da izvesni lekovi češće izazivaju takve reakcije nego drugi lekovi. Ponekad alergiju ne izaziva sam lek, već njegovi metaboliti. Tako razgradni produkti penicilina imaju jača antigena svojstva nego sam penicilin. Ponekad su za pojavu alergijskih reakcija odgovorne pomoćne farmaceutske supstance u preparatu (koje se obično ne pominju u sastavu leka).

Alergija je obično specifična prema jednom leku, ali ponekad postoji ukrštena alergija prema hemijski srodnim lekovima. Na primer, osobe koje su alergične na prirodni penicilin, alergične su i na sve ostale peniciline!

Alergija na određeni lek traje više meseci ili godina. U tom periodu minimalne količine leka (čak i one koje se primenjuju u dijagnostičke svrhe) mogu da prouzrokuju vrlo teške alergijske reakcije. Posle parenteralne primene leka one su češće i intenzivnije nego posle oralne primene. U osoba koje pate od astme, senne kijavice, dermatitisa i drugih alergijskih oboljenja alergija na lekove je češća nego u drugih osoba.

Najteži neželjeni efekti (mutagenost, karcinogenost i teratogenost)

Najteži neželjeni efekti leka su mutageno, karcinogeno i teratogeno delovanje.

- ✓ **Mutagenoza** označava sposobnost leka da prouzrokuje permanentnu promenu osnovne razvojne ćelije i da na taj način promeni naslednu konstituciju (genotip) naslednika.
- ✓ **Karcinogenoza** je sposobnost leka da prouzrokuje razvoj malignih tumora.
- ✓ **Teratogenoza** je osobina nekih lekova da prouzrokuju poremećaj razvoja organizma i izazovu nakaznost.

Medicinsko je pravilo da za vreme prva tri meseca graviditeta, osim u životnim indikacijama, treba izbegavati primenu bilo kakvih lekova.

Neželjene reakcije genskog porekla

Kod malog broja bolesnika postoje urođene enzimopatije zbog čega kod njih lekovi prouzrokuju neuobičajene i nepredvidljive reakcije, koje vrlo često imaju ozbiljne posledice. Bitan razlog za promenenu i neočekivanu reakciju prema leku je genska (nasledna) promena u strukturi ili aktivnosti pojedinih enzima koji su važni za delovanje lekova. Ovakva osoba inače izgleda potpuno zdrava, a anomalije se vide tek kad takva osoba primi lek. Primeri ovakvih reakcija su hemolitičke anemije posle uzimanja nekih lekova, izuzetno produženo delovanje suksametonijuma i promene u funkciji hemoglobina pod dejstvom nekih antimalarika i sulfonamida.

✓ Zavisnost od lekova

Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije zavisnost od lekova je posebno „duševno, a ponekad i fizičko stanje koje nastaje interakcijom između živog organizma i sredstva koje stvara zavisnost, a karakterišu ga ponašanje i drugi psihički procesi koji uvek obuhvataju prinudu za povremenim ili redovnim uzimanjem leka koji stvara zavisnost, i to u nameri da se doživi njegov efekat na psihičke procese, a ponekad da bi se izbegle nelagodnosti zbog neuzimanja tog sredstva. Tolerancija može, ali ne mora uvek biti prisutna. Osoba može biti zavisna od jednog ili više lekova koji izazivaju zavisnost...”

Treba zapaziti da se u ovoj definiciji naglašava da zavisnost postoji onda kada se stvori prinuda ili neodoljiva potreba (ili želja) da se lek ponovo uzme i ponovi neko prethodno iskustvo, ili da bi se otklonili neprijatni apstinencijalni simptomi.

Tri bitne karakteristike zavisnosti su:

- psihička zavisnost,
- fizička zavisnost i
- tolerancija.

Kod nekih tipova zavisnosti (na primer, kod opijata) postoje sve tri karakteristike. Kod nekih drugih tipova zavisnosti prisutna je samo jedna karakteristika (na primer, kod kokaina). Najviše tipova zavisnosti ima sve tri karakteristike, ali izražene u različitom stepenu (tabela I).

Tabela I. – Lekovi koji izazivaju zavisnost i tipovi zavisnosti

Tip zavisnosti	Psihička zavisnost	Fizička zavisnost	Tolerancija
1. Opijatni	+++	+++	+++
2. Alkoholno-barbituratni	+, ++ ili +++	+, ++ ili +++	+
3. Kokainski	+++	-	-
4. Amfetaminski	+, ++ ili +++	-	+++
5. Kanabis	++	- (ili +)	- (ili +)
6. Halucinogeni*	++	-	++
7. Kat	++	-	-
8. Isparljivi rastvarači*	++	-	-
9. Duvanski	++ ili +++	-	+

+++ = jako izražena, ++ = umerena, + = slabo izražena, - = ne postoji

* = Tolerancija je različito izražena kod različitih halucinogena i različitih isparljivih rastvarača.

Psihička zavisnost. – Psihička zavisnost se stvara zato što lek prouzrokuje neko prijatno (euforija) ili posebno raspoloženje. Upravo, taj „osećaj zadovoljstva... zahteva povremeno ili redovno uzimanje leka radi stvaranja prijatnog raspoloženja ili, pak, radi izbegavanja neprijatnog raspoloženja“ (SZO). Prema tome, stvara se jedno posebno stanje u kome lek

(ili droga) zadovoljava neku osnovnu potrebu ličnosti, kao da njeno optimalno duševno i telesno stanje zavisi od leka.

Nisu poznati opšti parametri za merenje stepena psihičke zavisnosti. Posle prestanka uzimanja leka (ili droge) mogu se pojaviti znaci apstinencije, koji su uvek psihičkog, a često i neodređenog karaktera.

Fizička zavisnost. – Fizičku zavisnost od leka karakteriše „prilagođeno (promenjeno) stanje organizma, koje se, posle prestanka unošenja leka koji prouzrokuje zavisnost, manifestuje fizičkim poremećajima...” (SZO). Suma tih fizičkih poremećaja naziva se **apstinencijalni sindrom**.

Priroda ovog sindroma je karakteristična za svaki pojedini lek koji prouzrokuje zavisnost. Daleko najčešće simptomi koji se javljaju u ovom sindromu upravo su suprotni efektima koje lek redovno prouzrokuje. Stepenn apstinencijalnog sindroma je različit, a ponekad čak može ugroziti i život.

Posle ponovnog uzimanja leka ceo apstinencijalni sindrom brzo prestaje. Vrlo često je strah od neprijatnih apstinencijalnih simptoma osnovna pokretačka snaga koja zavisnu osobu tera da stalno uzima lek i da ga nabavi po svaku cenu, legalnim ili ilegalnim sredstvima.

Fizička zavisnost je najjače izražena u zavisnosti od opijata.

Tolerancija. – U zavisnosti od leka vrlo često je povećana tolerancija prema njemu, tako da zavisna osoba podnosi sve veće i veće doze leka. Kad se tolerancija već razvije, zavisna osoba mora da unosi sve veće doze, jer prethodne (manje) doze nemaju više efekta ili ga imaju u nedovoljnom stepenu.

Kod nekih lekova nema razvoja tolerancije (na primer, kod kokaina). Kod drugih, međutim, tolerancija može biti vrlo izražena, tako da zavisna osoba može podneti vrlo visoke doze leka (ili droge).

Tolerancija prema jednom leku iz određene grupe istovremeno znači i postojanje tolerancije prema svim drugim članovima te grupe (na primer, opiodi). Osoba sa tolerancijom prema jednom od opioda (na primer, prema heroinu) istovremeno je tolerantna i prema drugim članovima iz ove grupe (na primer, morfinu, metadonu i dr.). Ova pojava je poznata pod imenom unakrsna zavisnost i unakrsna tolerancija.

Tipovi zavisnosti. – Poznato je devet tipova zavisnosti, i to:

- opiodni tip,
- alkoholnobarbituratni tip,
- kokainski tip,
- amfetaminski tip,
- kanabis tip,
- halucinogeni tip,
- kat tip,
- isparljivi rastvarači i
- duvanski tip.

potreba org. da uzima
kol. leku da uzima
moguće odležanje, razlika
da tipa zavisnosti
jane otuđavajući sindrom
X X X X X X X

Psihička zavisnost, fizička zavisnost i tolerancija u raznim tipovima zavisnosti predstavljani su u tabeli I.

Značaj zavisnosti. – Za nastanak zavisnosti važno je sadejstvo više faktora. U ovom sadejstvu specifične farmakološke karakteristike droge samo su jedan od mogućih faktora. Izbor droge, njena farmakološka dejstva, upotrebljene doze, način i učestalost primene u znatnoj meri utiču na brzinu nastajanja i stepen psihičke i fizičke zavisnosti. Pored dejstva droge, za nastajanje zavisnosti važna je i struktura ličnosti koja dolazi u kontakt sa drogom, individualna naklonost, kao i porodična i socijalno-kulturna sredina. Dostupnost droge je od velikog značaja (medicinsko osoblje!). Prema tome, zavisnost od droge je značajna ne samo sa farmakološkog gledišta već je to mnogo više psihijatrijski i socijalno-medicinski problem.

Odvikavanje od droge može se postići samo u zatvorenim specijalističkim ustanovama pod strogom kontrolom. Prvi i neophodni korak u terapiji zavisnosti jeste oduzimanje droge, što se može učiniti naglo ili postepeno u toku dve do tri nedelje. U ovom periodu zavisnoj osobi se daju lekovi koji omogućuju da ona prebrodi period najtežih apstinencijalnih pojava. Za potpunu medicinsku i socijalnu rehabilitaciju zavisnih osoba bitna je terapija psihičke zavisnosti. Obimna statistička istraživanja pokazala su da se, nažalost, i kod uspešno izlečenih osoba recidivi javljaju čak i u 70% slučajeva.

Zavisnost i društvo. – Organizovane društvene zajednice različito tretiraju neke lekove i droge koje stvaraju zavisnost. Ono što je u jednoj zemlji „ilegalno“, u drugoj može biti sasvim „legalno“. Primera radi, u visoko civilizovanim zemljama Evrope i Amerike alkohol i duvan su društveno prihvaćena sredstva zavisnosti. U zemljama Srednjeg istoka alkohol je zabranjen, ali kanabis nije. Neki halucinogeni se među Indijancima u Južnoj Americi koriste u religiozne svrhe. Kokain je zabranjen u svim zemljama sveta, ali ga stanovnici Anda i danas koriste za otklanjanje osećaja gladi i da povećaju fizičku izdržljivost pošto rade na velikim visinama u Andima.

Ukratko, za neke lekove (droge) postoji opšta međunarodna saglasnost da mogu pro-uzrokovati opasnu zavisnost (opioidi – naročito heroin, kanabis, halucinogeni, kokain). Za drugu grupu lekova ostavljena je mogućnost da zdravstvene vlasti u pojedinim zemljama donose odgovarajuće odluke da li će ih uključiti u grupu onih koji stvaraju zavisnost. U trećoj grupi su društveno prihvaćena sredstva, kao što su alkohol i duvan. Izvlačenje velikih poreza na promet od prodaje ovih sredstava razlog su blagonaklonosti državnih organa.

Farmakologija centralnog nervnog sistema

Uvod

Poznat je veliki broj supstancija koje deluju na centralni nervni sistem i u stanju su da promene njegove osnovne funkcije. Među tim supstancijama nalaze se korisni lekovi, kao što su: opšti anestetici, sedativi, hipnotici, antipsihotici, antiepileptici i analgetici. Međutim, postoje supstancije koje takođe deluju na centralni nervni sistem, ali se ne uzimaju iz medicinskih razloga, već iz sasvim drugih (psihosocijalnih) razloga, kao što su: kofein, alkoholi i nikotin.

Opšti anestetici

U kliničkom smislu pod opštom anestezijom podrazumeva se prolazna paraliza centralnog nervnog sistema, koja se manifestuje gubitkom svesti i isključenjem svih osećaja. Opšta anestezija (opšta neosetljivost za čulne draži svih vrsta) razlikuje se od paralize perifernih nerava, koja se naziva lokalna anestezija (videti str. 76).

Supstancije koje prouzrokuju prolaznu paralizu centralnog nervnog sistema nazivaju se opšti anestetici. Osnovni mehanizam delovanja opštih anestetika je depresija funkcije ćelija centralnog nervnog sistema.

Glavni cilj opšte anestezije je da se bolesnik pomoću lekova dovede u duboko besvesno stanje u kome postoje analgezija (odsustvo bola), arefleksija (gašenje refleksa) i atonija (olabavljenje) skeletnih mišića. Ne postoji opšti anestetik koji bi sam po sebi prouzrokovao sve ove efekte a da pri tome ne prouzrokuje neki neželjeni efekt. U savremenoj medicinskoj praksi anestezija se izvodi primenom više lekova, koristeći optimalne karakteristike svakog leka posebno. Na ovaj način postiže se tzv. balansirana anestezija u kojoj postoje optimalni uslovi za rad hirurga, a da pri tome postoje minimalne opasnosti po bolesnika.

Izvođenje opšte anestezije

Lekovi kojima se postiže opšta anestezija mogu biti gasovi ili isparljive tečnosti, a mogu biti i supstancije koje se direktno ubrizgavaju u venu.

Inhalaciona anestezija postiže se udisanjem anestetičkih gasova i para, među kojima su najvažniji: azotni oksidul, halotan, enfluran i izofluran.

Intravenska anestezija postiže se intravenskim ubrizgavanjem lekova, među kojima su najvažniji: tiopenton-natrijum, ketamin, etomidat, midazolam i propofol.

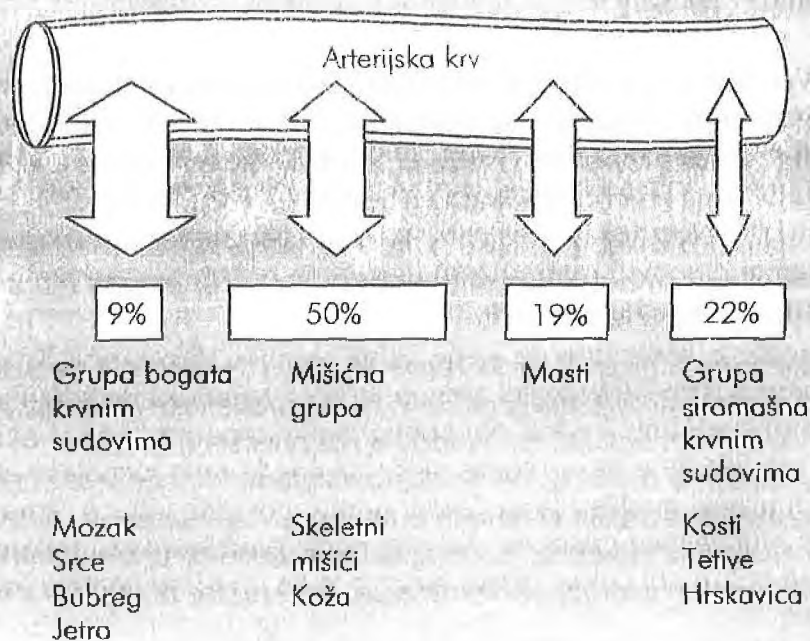
Preanestetička priprema bolesnika. – Radi bezbednijeg i lakšeg izvođenja opšte anestezije skoro redovno se primenjuju neki lekovi pre nego što se anestezija započne.

Smanjenje straha i zabrinutosti postiže se primenom nekog benzodiazepina (na primer, diazepama). Ovi lekovi se primenjuju dan pre operacije kako bi bolesnik bez straha i uzbuđenja dočekaao operaciju.

Slično umirenje može se postići i nekim snažnim opioidnim analgetikom, ali se takav lek primenjuje kratko vreme pre nego što operacija treba da započne.

Smanjenje bronhijalne sekrecije postiže se preoperativnom primenom atropina ili skopolamina. Oba leka koče bronhijalnu sekreciju sluzi i time smanjuju opasnost od postoperativne bronhopneumonije.

Pojačanje dejstva opštih anestetika postiže se preoperativnom primenom nekog od snažnih opioidnih analgetika ili nekog neuroleptičkog leka. Primera radi, primena azotnog oksidula bila bi skoro neizvodljiva bez prethodne primene nekog opioida ili neuroleptika.



Slika 1. – Značaj regionalnog krvotoka za difuziju anestetika u tkiva. Brzina difuzije je najveća u organima koji su bogati krvnim sudovima (mozak, srce, bubrezi, jetra), a znatno slabija kod organa koji su siromašni krvnim sudovima. Po prestanku udisanja anestetika difuzija se odigrava u suprotnom smeru, ali po istom pravilu, tako da se najpre oporavljaju organi sa bogatim krvotokom. U pravougaonicima su procenti navedenih grupa u odnosu na telesnu masu.

Difuzija opštih anestetika u tkiva

Posle udisanja inhalacioni opšti anestetici dospevaju u krv, a odatle difunduju u tkiva. Brzina difuzije u tkiva zavisi od regionalnog krvotoka. Difuzija će biti veća prema organima koji su bogati krvnim sudovima (mozak, srce, bubreg, jetra), a znatno slabija prema organima koji su siromašni u krvnim sudovima (sl. 1).

Tok opšte anestezije

Pojedini delovi centralnog nervnog sistema pokazuje različitu osetljivost na ove supstance. Dejstvo anestetičkih sredstava najpre zahvata koru velikog mozga, a zatim kičmenu moždinu. Funkcija produžene moždine ostaje očuvana. Međutim, ako se opšta anestezija nestručno sprovodi, tj. ako se anestetičko sredstvo unese u dozama većim od dozvoljenih, njegovo dejstvo zahvata i produženu moždinu, u kojoj se nalaze respiratorni i vazomotorni centar. Paraliza ovih centara prouzrokuje zastoj disanja i rada srca. Ovaj red je neobično važan i zbog toga što je pri izvođenju anestezije po stepenu i vrsti reakcije pojedinih regiona nervnog sistema na anestetička sredstva moguće proceniti dubinu anestezije i upravljati njenim tokom.

Stadijumi opšti anestezije



U cilju boljeg razumevanja i lakšeg izvođenja opšta anestezija je podeljena u četiri stadijuma.

1. Prvi stadijum (ili stadijum analgezije) je početni stadijum u kome već postoji otupeljenost osećaja za bol, ali još uvek postoji osećaj dodira. U ovom stadijumu opšti anestetik prvenstveno deluje na koru velikog mozga.

2. Drugi stadijum (ili stadijum razdraženja) počinje od trenutka kada bolesnik izgubi svest i traje do gašenja refleksa konjunktive. Znači prenadraženosti su: nepravilno disanje, povećani tonus skeletnih mišića, proširenje zenica, a ponekad i povraćanje. Premedikacijom se ovaj stadijum može znatno skratiti ili potpuno izbeći. U ovom stadijumu ne izvodi se hirurška intervencija.

3. Treći stadijum (hirurška anestezija) karakteriše se analgezijom, arefleksijom i refleksijom skeletnih mišića. U ovom stadijumu vrši se hirurška intervencija. Prelazak bolesnika u ovaj stadijum poznaje se po tome što:

- disanje postaje pravilno i usporeno,
- konjunktivni refleks se gasi,
- tonus skeletnih mišića se smanjuje,
- gasi se refleks gutanja i
- javljaju se kružni pokreti očnih jabučica.

Ovako postignuta anestezija može se održavati nekoliko časova.

4. Četvrti stadijum (medularna paraliza) je nepoželjan i nastaje samo ako se anestetičko sredstvo predozira. Njegove osnovne karakteristike su asfiksija i kolaps. Neophodno je što pre uspostaviti normalno disanje, rad srca i arterijsku tenziju.

Ovi stadijumi jasno su vidljivi samo u inhalacijskoj anesteziji, i to samo kod bolesnika koji nisu dobijali lekove pre anestezije. U praksi, međutim, bolesnik redovno dobija premedikaciju, pa karakteristike pojedinih stadijuma mogu biti znatno promenjene, a prvi i drugi stadijum skoro se i ne vide. Posle primene intravenskih anestetika bolesnik skoro trenutno zaspi, tako da se početni stadijumi anestezije uopšte ne vide.

Buđenje iz opšte anestezije započinje čim se prestane sa davanjem anestetikog sredstva. Bolesnik pri buđenju prolazi kroz iste stadijume anestezije, samo obrnutim redom. Buđenje iz anestezije obično je praćeno izvesnim tegobama (muka, povraćanje, glavobolja).

Karakteristike pojedinih stadijuma opšte anestezije prikazane su u tabeli II.

Tabela II. – Stadijumi opšte anestezije

Stadijum	Disanje	Zenice	Refleks i		Skeletni mišići
			konjunktivalni	kornealni	
Analgezija	normalno	normalne širine	postoji	postoji	normalni tonus
Ekscitacija	nepravilno	proširene	postoji	postoji	normalan ili povišen
Hirurška anestezija	pravilno, kao u prirodnom snu	sužene	ugašen	u početku ovog stadijuma postoji, ali se docnije gasi	smanjen tonus, olabavljenost mišića (relaksacija)
Asfiksija (nastaje samo pri predoziranju)	površno ili zasto	maksimalno proširene	ugašen	ugašen	potpuna mlitavost mišića

Isparljivi opšti anestetici

Od svih opštih anestetika najviše se koristi halotan, a u novije vreme i neki od njegovih derivata (enfluran, izofluran).

Halotan

Halotan (Fluotan*) je lako isparljiva tečnost, ali nije zapaljiva i vrlo retko prouzrokuje postoperativnu nauzeju i povraćanje. Halotan je snažan anestetik: za opštu anesteziju dovoljne su koncentracije 2–3 vol%. On ne prouzrokuje lokalni nadražajni efekt, a uvođenje u anesteziju je relativno brzo.

* Zvezdica ove vrste u celom tekstu označava zaštićeno ime leka.

Međutim, halotan ima tri krupna nedostatka:

- prouzrokuje hipotenziju,
- depresija disanja čest je pratilac njegove primene,
- vrlo često prouzrokuje srčane aritmije.

Relaksacija skeletnih mišića obično nije dovoljna bez dodatka relaksantnih sredstava.

Enfluran

Enfluran je bistra, nezapaljiva tečnost, hemijski vrlo stabilna. Uspavljivanje bolesnika postiže se za deset minuta udisanjem koncentracije od 4% u disajnoj smeši. Za održavanje postignute hirurške anestezije dovoljno je udisanje 1,5–3% enflurana. U toku anestezije disanje je obično deprimirano, pa je potrebna pomoć u plućnoj ventilaciji.

Relaksacija skeletnih mišića je bolja nego kod halotana i za abdominalnu hirurgiju obično sasvim dovoljna. Neželjeni efekti su isti kao kod halotana, ali se ređe javljaju (aritmije, postoperativno drhtanje, nauzeja, povraćanje).

Izofluran

Po hemijskim i farmakološkim karakteristikama izofluran je sličan enfluranu. Anestezija se postiže udisanjem koncentracije od 3% izoflurana u disajnoj smeši, a održavanje se postiže udisanjem 1,5–2,5%.

Najpouzdaniji znak dubine anestezije jeste progresivno sniženje arterijskog krvnog pritiska, smanjenje frekvencije i dubine disanja i povećanje frekvencije srčanog rada.

Izofluran prouzrokuje dobru relaksaciju skeletnih mišića.

Anestetički gasovi

Azotni oksidul (N_2O , „veseli gas“, „gas smejavac“) najmanje je toksičan od svih do danas poznatih opštih anestetičkih sredstava. Pod uslovom da se primeni korektno, azotni oksidul ne prouzrokuje oštećenja organa i tkiva.

Ovaj gas je slab anestetik. Čak i u najvećim dozvoljenim koncentracijama (85% N_2O + 15% O_2) azotni oksidul ne može dovesti bolesnika u treći stadijum anestezije (tabela III). Zato se azotni oksidul redovno primenjuje kao sastojak tzv. kombinovane anestezije, na primer, zajedno sa halotanom.

Udisanje nerazređenog azotnog oksidula (dovoljno je samo nekoliko respiracija) prouzrokuje analgeziju koja se ranije koristila u stomatologiji. Udisanje nerazblaženog gasa redovno prouzrokuje anoksiju i cijanozu, pa se sme primeniti samo za vrlo kratko vreme.

Tabela III. – Odnos koncentracije azotnog oksidula u udahnuutoj smeši i stepena opšte anestezije

Koncentracija u udahnuutoj smeši		Stepen opšte anestezije
azotni oksidul	kiseonik	
80	20	pomućena svest i analgezija
86	14	kompletna analgezija
89	11	laka anestezija
94	6	kompletna anestezija

Hronična toksičnost isparljivih i gasovitih opštih anestetika

Hronična toksičnost se može ispoljiti na bolesnicima prilikom ponovljenih anestezija, a još više na personalu iz operacionih sala.

Mutagenost. – Nema dokaza da isparljivi i gasoviti opšti anestetici prouzrokuju bilo kakve znake mutagenosti.

Karcinogenost. – Neke epidemiološke studije pokazuju učestaliju pojavu karcinoma kod osoba zaposlenih u operacionim salama. Kasnija ispitivanja ovo nisu potvrdila. Pa ipak, ne čekajući konačne pozitivne ili negativne rezultate, većina operacionih sala danas sadrži uređaje za odstranjivanje tragova anestetičkih para i gasova iz vazduha u sali.

Efekti na reproduktivnu sposobnost. – Ima nagoveštaja, ali ne i direktnih dokaza, da je povećan broj pobačaja kod žena zaposlenih u operacionim salama.

Nema, međutim, sumnje da je rizik od abortusa zaista veliki kod obolelih žena koje se podvrgavaju anesteziji iz razloga koji nisu povezani sa graviditetom. Ti posebni razlozi mogu biti: postojeća bolest, hirurški zahvat, sama anestezija ili kombinacija svih pomenutih faktora.

Hematotoksičnost. – Hronična izloženost dejstvu malih koncentracija azotnog oksidula može prouzrokovati megaloblastnu anemiju.

Hepatotoksičnost. – U retkim slučajevima halotan može prouzrokovati oštećene funkcije jetre.

Maligna hiperpireksija. – Ovaj sindrom se karakteriše pojačanim opštim metabolizmom i rigiditetom skeletnih mišića, uz izrazitu hiperpireksiju. Ovaj sindrom se češće javlja kod mlađih osoba.

Intravenska anestezija

Opšta anestezija se može izazvati intravenskim ubrizgavanjem izvesnih lekova, kao što su:

- tiopenton-natrijum (Nesdonal*, Tiopental*), 2–5ml 5%-nog rastvora;
- ketamin (Ralatek*), 1–2 mg/kg intravenski ili 4–10 mg/kg intramuskularno;
- propofol (Disoprivan*), 1%-ni rastvor, 2–2,5 mg/kg intravenski. Brzina ubrizgavanja je 20–40 mg na svakih deset sekundi;

- etomidat (Hypnomidate*), 0,1–0,3 mg/kg intravenski i
- midazolam (Flormidal*), 10–15 mg intramuskularno.

U preimućstva intravenske anestezije spadaju:

- laka je za izvođenje,
- manje je neprijatna za bolesnika,
- brzo nastaje,
- nema opasnosti od eksplozije,
- nema iritacije disajnih puteva,
- nema komplikacija u toku buđenja.

Glavni nedostatak ove vrste anestezije je u tome što se njome teško može upravljati. Jednom ubrizgani lek ne može se brzo eliminisati iz organizma. U toku izvođenja ove anestezije najveća opasnost bolesniku pretil od depresije disanja.

Intravenska anestezija se primenjuje:

- kao uvodna (bazalna) opšta anestezija, koja se zatim nastavlja i produbljuje halotanom i azotnim oksidulom i
- kao kratkotrajna opšta anestezija u kojoj se izvode manje hirurške intervencije i razne dijagnostičke procedure (cistoskopija, kiretaža).

Benzodiazepini. – Neki benzodiazepini se primenjuju intravenski radi izazivanja opšte anestezije. Najpoznatiji među njima su: midazolam, lorazepam i diazepam.

U poređenju sa barbituratima, benzodiazepini prouzrokuju sporije nastajanje anestezije koja nikad nije dovoljno duboka. Primenjeni intravenski, benzodiazepini produžuju postanestetički oporavak i u visokom stepenu prouzrokuju amneziju za događaje oko operacije.

Dejstvo midazolama nastaje brže nego kod drugih benzodiazepina.

Daleko najčešće benzodiazepini se koriste intravenski za premedikaciju, intraoperativnu sedaciju i kao sastavni deo tzv. balansirane anestezije.

Najneprijatniji neželjeni efekl ovih lekova je postoperativna depresija disanja. Ipak, ona se može otkloniti flumazenilom, koji je inače antagonist benzodiazepinskih receptora.

Neuroleptanalgezija i neuroleptanestezija

Kada se snažni opioidni analgetik, kao što je fentanil, primeni zajedno sa neuroleptikom, kao što je droperidol, izaziva se stanje poznato kao neuroleptanalgezija. U ovom stanju postoji izražena analgezija, ali je još uvek očuvana svest. U neuroleptanalgeziji se mogu izvesti manji hirurški zahvati i teže dijagnostičke procedure (endoskopija, radiološki pregledi), previjanje opekotina i sl.

Neuroleptanalgezija se pretvara u neuroleptanesteziju ako se, uz primenjene lekove, bolesniku doda da udiše 65%-tni azotni oksidul. U tom stanju je ugašena i svest, pa se mogu izvesti i teži hirurški zahvati.

Neuroleptanalgezija i neuroleptanestezija pouzdane su i jednostavne procedure, iako uvod u ovu anesteziju može biti suviše spor. Cirkulatorne promene kod bolesnika su mini-

malne (osim u hipovolemiji). Depresija disanja je znatna, ali se njome može upravljati. Obe tehnike su posebno korisne kod starijih i teško bolesnih osoba.

Opioidna analgetička anestezija

Za izazivanje opšte anestezije sve se više koriste velike doze opioidnih analgetika, posebno za izvođenje zamašnih operacija, kao, na primer, u kardiohirurgiji. U te svrhe primenjuje se morfin u dozi od 1 do 3 mg/kg, što je znatno više od uobičajenih terapijskih doza za suzbijanje bola. Umesto morfina, može se koristiti fentanil u dozi od 50 do 100 mg/kg, što je kod nas češće. Oba leka se moraju primenjivati intravenski. I pored ovako velikih doza, cirkulacija se znatnije ne remeti.

Najvažniji nedostatak opioidne anestezije jeste postoperativna depresija disanja. Ona se obično suzbija veštačkom ventilacijom ili primenom naloksona ili naltreksona koji su inače antagonisti opioida.

Depresija disanja može se izbeći i primenom manjih doza opioida, ali se zato moraju primeniti intravenski barbiturati ili benzodiazepini, uz eventualni dodatak azotnog oksidula kako bi se postigla balansirana anestezija.

Balansirana anestezija

Do danas nije poznat opšti anestetik koji bi sam po sebi osigurao sve optimalne karakteristike opšte anestezije. Zbog toga se daleko najčešće za izvođenje opšte anestezije primenjuje više lekova, sa ciljem da se dobije opšta anestezija uz najmanje neželjenih efekata. To se postiže izvođenjem tzv. balansirane anestezije.

Balansirana anestezija podrazumeva optimalnu preanestetičku medikaciju radi izazivanja sedacije i analgezije, primenu intravenskih i inhalacijskih anestetika u meri koliko je to neophodno, kao i intraoperativnu primenu relaksantnih lekova.

Svesna sedacija i duboka sedacija. – Svesna sedacija i duboka sedacija se sve više koriste u medicinskim zahvatima koji su neprijatni bolesniku, ali ne moraju biti praćeni bolom (kateterizacija srca, rektoskopija, repozicija zglobova).

Svesna sedacija se izvodi primenom nekog od intravenskih benzodiazepina ili opioidnih analgetika.

Duboka sedacija je stanje umanjene svesti iz koga bolesnika nije lako probuditi. Ponekad je stanje duboke sedacije teško razlikovati od opšte anestezije. Za izazivanje duboke sedacije koriste se tiopenton, ketamin, propofol i neki opioidni analgetici.

Relaksantni lekovi

Relaksantni lekovi (relaksanti) prouzrokuju olabavljenje skeletne muskulature. Olabavljenje (relaksacija) skeletnih mišića za vreme operacije postiže se produbljivanjem anestezije. Duboka anestezija, međutim, predstavlja veliku opasnost, naročito kod slabih i

iscrpljenih osoba. Ova opasnost se znatno smanjuje davanjem supstancija koje prouzrokuju prolaznu paralizu skeletnih mišića delujući na mioneuralne sponne.

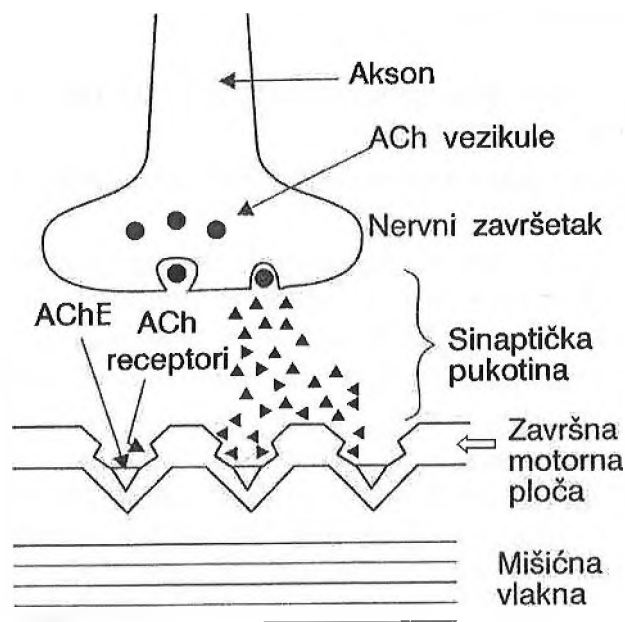
Najvažniji predstavnici ove grupe lekova su:

- pankuronijum (Pavulon*), amp. 4 mg,
- vekuronijum (Norcuron*), amp. 4 mg,
- atrakurijum (Tracrium*), amp. 25 mg,
- cis-atrakurijum (Nimbex*), 5, 10, 20, 150 mg, inj.,
- suksametonijum, sukcinilholin (Midarine*), inf. 100 mg/2ml i
- rokuronijum (Esmeron*), inj. 50 mg.

Prototip svih relaksantnih lekova koji su nabrojani je d-tubokurarin, aktivni sastojak otrova kurare koji su južnoamerički Indijanci od davnina koristili za lov divljih životinja. Ovim otrovom oni su premazivali vrhove svojih strela. Meso ulovljene divljači moglo je da se koristi za ishranu jer je kurare potpuno neaktivan posle oralnog unošenja. Međutim, parenteralno unošenje ovog otrova prouzrokuje relaksaciju svih skeletnih mišića.

Ovako deluju i svi pobrojani lekovi. Olabavljenje skeletnih mišića nastaje usled depresivnog delovanja ovih lekova na mioneuralnim sponama.

Na slici 2 prikazana je cela šema mioneuralne spojnice na kojoj se ispoljava dejstvo mio-relaksanata. Svi ovi lekovi onemogućavaju dejstvo acetilholina koji normalno sudeluje u procesu kontrakcija skeletnih mišića.



Slika 2. – Šematski prikaz neuromišićne spojnice. Acetilholin (ACh) se oslobađa iz nervnog završetka, veže se za receptore u membrani završne motorne ploče, a zatim se hidrolizuje pod dejstvom acetilholin-esteraze (AChE). Antiholinesterazni lekovi (neostigmin, na primer) antagonizuju dejstvo AChE i tako pojačavaju dejstvo ACh. Na taj način se može antagonizovati dejstvo relaksantnih sredstava koja deluju slično tubokurarinu.

U terapijskim dozama ovi lekovi ne deluju na centralni nervni sistem, ne utiču na svest i ne ublažavaju bolove. Oni se, prema tome, mogu koristiti samo kao dodaci opštim anestetičkim sredstvima da bi se postigla što bolja relaksacija skeletnih mišića.

Pankuronijum, vekuronijum, atrakurijum i dr. po dejstvu slični su tubokurarinu.

Sukcinilholin (suksametonijum) je hemijski sličan acetilholinu. Ovo jedinjenje se u krvi brzo razlaže pod uticajem jedne esteraze, te mu je dejstvo vrlo kratkotrajno. To je, međutim, pogodna osobina, jer se sukcinilholin može koristiti za kratkotrajnu relaksaciju mišića, naročito prilikom obavljanja kraćih hirurških intervencija i izvođenja elektrošoka. Dugotrajna relaksacija postiže se sporom intravenskom infuzijom rastvora ovog sredstva. Ako bi usled prekomernog doziranja nastupila paraliza dijafragme i zastoj disanja, neophodno je kratkotrajno primeniti veštačko disanje.

Kod bolesnika sa nenormalnom genetskom varijantom pseudoholinesteraze dejstvo suksametonijuma znatno je produženo i može se završiti blokadom funkcije dijafragme i smrću.

Red zahvaćenosti skeletnih mišića. – Veoma brzo posle intravenske injekcije relaksantnih lekova nastupa olabavljenje skeletnih mišića, i to sledećim redom:

- očni mišići (otuda ptoza i diplopija),
- mišići za gutanje i govor (otuda dizartrija i disfagija),
- mišići ekstremiteta,
- mišići vrata,
- mišići trupa i kičmenog stuba,
- interkostalni mišići i naposletku,
- dijafragma.

Razume se da paraliza dijafragme prouzrokuje zastoj disanja. Za to vreme disanje se mora održavati veštački.

Trajanje dejstva kod tubokurarina iznosi oko 40 minuta. Dejstvo sukcinilholina je vrlo kratko, najviše tri do pet minuta.

Posebno treba istaći da nijedan od relaksantnih lekova ne deluje na centralni nervni sistem, ne prouzrokuje poremećaj svesti, ne remeti memoriju, ne izaziva analgeziju i ne menja funkciju čula (sluh, miris, ukus). Prema tome, bitan uslov da relaksanti mogu da se primene jeste da bolesnik prethodno bude doveden u stanje opšte hirurške anestezije.

Farmakodinamski antagonisti. – Kao farmakodinamski antagonisti za veći broj relaksantnih lekova koriste se neostigmin i edrofonijum. Ovi lekovi ne antagonizuju dejstvo suksametonijuma, već ga čak i pojačavaju. Srećom, za suksametonijum najčešće antagonist nije ni potreban jer njegovo dejstvo traje vrlo kratko. Izuzetno, samo kod bolesnika sa urođenim enzimopatijama, dejstvo suksametonijuma može biti opasno produženo.

Lokalni anestetici



Lokalni anestetici su opisani na ovom mestu zbog želje da se sagleda celina anestezije i svih lekova koji je prouzrokuju. Međutim, ovi lekovi pre svega deluju lokalno, tj. na mestu aplikacije, a tek posle eventualne resorpcije deluju i na centralni nervni sistem.

Lokalni anestetici su lekovi koji prouzrokuju lokalnu neosetljivost određenog dela tela pri potpuno očuvanoj svesti. Ovi lekovi primenjuju se lokalno, u blizini nervnog korena ili stabla, a mogu se i infiltrirati u tkivo određenog anatomskog dela tela, pa čak i aplikovati na površinu sluznice.

Vrste lokalne anestezije. – Prema mestu i načinu primene lokalnog anestetičkog sredstva razlikuju se sledeće vrste lokalne anestezije:

- površinska anestezija, postiže se premazivanjem sluznica rastvorom nekog lokalnog anestetičkog sredstva;
- infiltrativna anestezija, postiže se ubrizgavanjem lokalnog anestetičkog sredstva u tkivo gde se vrši operacija. Time se postiže paraliza najsitnijih nervnih završetaka u odgovarajućem predelu;
- sprovodna (regionalna) anestezija, postiže se ubrizgavanjem lokalnog anestetičkog sredstva u neposrednu blizinu nekog velikog živčanog stabla. Time se postiže anestezija onog predela (regiona) tela koji inerviša dotični živac. Spinalna (lumbalna), paravertebralna i epiduralna anestezija posebni su vidovi sprovodne anestezije.

Lokalni anestetici su stabilizatori ćelijske membrane. Ovo dejstvo nastaje zbog vezivanja lokalnih anestetika za natrijumske kanale u ćelijskoj membrani, čime se blokira ulazak natrijuma u ćeliju. Normalno funkcionisanje natrijumskih kanala inače je neophodno za prenošenje nadražaja kroz nervna vlakna. Posebno treba istaći da se ovo delovanje lokalnih anestetika odigrava samo na mestu na kome je lek ubrizgan. Na delovima nerva iznad ili ispod mesta zahvaćenog lokalnim anestetikom sprovođenje nadražaja je normalno.

Lokalni anestetici onemogućuju prolazanje jona natrijuma i kalijuma kroz membranu nervnih ćelija. Propustljivost membrane za ove jone, inače, neophodna je za fiziološko prenošenje nadražaja kroz nerve.

Najpoznatiji lokalni anestetici su: lidokain, prokain, tetrakain, kokain i benzokain.

Lidokain

Anestezija pod dejstvom lidokaina nastupa brzo i dugo traje. Rastvori lidokaina su postojani, ne draže tkivo, a efikasni su i bez dodatka adrenalina. Primena lidokaina naročito je značajna u osoba koje su preosetljive na prokain i druge lokalne anestetike, kao i na adrenalin.

Osim za lokalnu anesteziju, lidokain se obilato koristi u suzbijanju poremećaja srčanog ritma nastalih u toku infarkta miokarda. U terapiji srčanih aritmija lidokain se primenjuje u obliku spore intravenske infuzije, i to samo onih preparata lidokaina u kojima se ne nalazi adrenalin. Zamena preparata za lokalnu anesteziju i za terapiju aritmija mogla bi imati tragične posledice.

Prokain

Prokain je vrlo dobro sredstvo za izvođenje infiltracione i sprovodne anestezije. Za površinsku anesteziju prokain je vrlo nepouzdan, jer teško prodire kroz sluznice. Za infil-

tracionu anesteziju upotrebljava se 0,5%-ni rastvor prokaina (najviše 250 ml), dok se za sprovodnu anesteziju koristi 1%-ni (najviše 100 ml) i 2%-ni rastvor istog leka (najviše 20 ml). Rastvorima prokaina mora se dodavati adrenalin. Adrenalin se dodaje zato što prouzrokuje vazokonstrikciju, čime se sprečava prelaženje ubrizganog prokaina iz tkiva u krv. Usled toga se anestetički efekt prokaina produžuje i pojačava.

Tetrakain



Tetrakain (Pantocain*) je jako lokalno anestetičko sredstvo, ali istovremeno i toksično. Ovaj lek se u koncentraciji 1–2% koristi za izazivanje površinske anestezije.

Uporedne karakteristike tri najvažnija lokalna anestetička sredstva (lidokaina, prokaina i tetrakaina) prikazane su u tabeli IV.

Tabela IV. – Uporedne karakteristike tri najvažnija lokalna anestetička sredstva: lidokaina, prokaina i tetrakaina

Karakteristika	Lidokain		Prokain	Tetrakain	
	za površinsku anesteziju	za ubrizgavanje	za ubrizgavanje	za površinsku anesteziju	za ubrizgavanje
Koncentracija rastvora u %	2–4	0,5* 1–2**	0,5* 1–2**	1–2	0,1–0,25 (izuzetno!)
Najveća dozvoljena količina u mg	200	300	500 1000***	20	
Dejstvo nastaje posle (min)	2		5–10	10	
Trajanje dejstva (min)		60–90 180–240***	40 60***	90–120 180–240***	

* za infiltracionu anesteziju

** za blok-anesteziju

*** rastvor sa dodatkom vazokonstriktora

Kokain

Kokain je alkaloid iz lišća biljke Coca koja raste u Južnoj Americi. Danas se ovaj alkaloid može koristiti isključivo za izazivanje površinske anestezije u oku, nosu i ždrelu. Ukapanjem 1–5%-nog rastvora kokaina u oko postiže se anestezija koja traje oko pola časa. Anestezija sluznice nosa i ždrela postiže se premazivanjem ili rasprskavanjem na sluznicu 10–20%-nog rastvora kokaina. Pored toga što postaje neosetljiva za bolne, termičke i taktilne draži, sluznica postaje i izrazito bleđa zbog vazokonstriktornog dejstva kokaina.

Ubrizgavanje kokaina je vrlo opasno, jer ovaj lek može prouzrokovati zastoj srca i zastoj disanja. Ovakva primena kokaina smatra se ozbiljnom profesionalnom greškom.

Trovanje kokainom. – Akutno trovanje kokainom nastaje ako se posle premazivanja sluznice znatna količina kokaina resorbuje. Tako resorbovani kokain deluje nadražajno na centralni nervni sistem i prouzrokuje uznemirenost, a ponekad i grčeve. Simptomi akutnog trovanja kokainom najpouzdanije se otklanjaju ubrizgavanjem lako rastvorljivih barbiturata u venu (na primer, tiopenton-natrijum).

Hronično trovanje kokainom (kokainizam) često je kod psihički neuravnoteženih osoba u kojih postoji zavisnost od kokaina. Ovakve osobe obično unose kokain ušmrkavanjem u nos. Nasuprot morfinistima koji obično traže samoću, kokainisti se više kreću u društvu i pokazuju, bar u početku, izvesnu živahnost ideja. Lečenje se sprovodi u duševnim bolnicama naglim oduzimanjem kokaina i psihoterapijskim merama.

Zbog svojih posebnih karakteristika zavisnost od kokaina predstavlja krupan socijalan i medicinski problem. To je razlog što se kokain praktično više ne koristi u medicinske svrhe, kao što je navedeno u prethodnom tekstu.

Benzokain

Benzokain (Anaesthesin*) je po hemijskom sastavu sličan prokainu. Ovo sredstvo je nerastvorljivo u vodi, pa se, prema tome, može upotrebiti samo u obliku praška ili masti, i to samo na ozleđenu sluznicu. Benzokain se često koristi za posipanje bolnih rana, fisura i hemoroida.

Način aplikacije



Površinska anestezija. – Za izazivanje površinske lokalne anestezije primenjuju se lokalni anestetici na površinu sluznice u ustima, ždrelu, larinksu, traheji, uretri i korneji.

U te svrhe najčešće se koriste tetrakain i proksimetakain, ređe benzokain. Moguća je i primena lidokaina, i to u obliku spreja. Zbog opasnosti od zloupotrebe kokain se više ne koristi.

Lokalni anestetici slabo prodiru kroz keratinizovani sloj intaktne kože, pa se ne primenjuju za lokalnu anesteziju kože.

Infiltrativna i blok-anestezija. – Pri ovoj anesteziji rastvor lokalnog anestetičkog sredstva ubrizgava se u tkivo koje treba anestetisati. Blok-anestezija (na primer, u stomatologiji) izvodi se ubrizgavanjem lokalnog anestetičkog sredstva u neposrednu blizinu nervnog stabla. U te svrhe najčešće se upotrebljavaju:

- lidokain i
- prokain.

Radi pojačanja i produženja dejstva rastvorima ovih anestetika dodaje se neki od vazokonstriktora.

Spinalna anestezija izvodi se intratekalnim ubrizgavanjem rastvora tetrakaina.

Epiduralna anestezija izvodi se ubrizgavanjem bupivakaina u epiduralni prostor.

Neželjeni efekti pri izvođenju lokalne anestezije su razdražljivost, tremor, nauzeja i konvulzije, što se ponekad razvija u znake depresije centralnog i kardiovaskularnog sistema. Lečenje ovih neželjenih efekata sprovodi se simptomatski.

Kontraindikacije i predostrožnosti. – Jedina kontraindikacija za primenu lokalnih anestetika jeste njihovo eventualno ubrizgavanje u inficirani predeo.

Da bi se lokalna anestezija uspešno i bez opasnosti sproveda, potrebno je pridržavati se sledećih pravila:

- primeniti najmanju efikasnu koncentraciju leka i ne preći najveću dozvoljenu zapreminu leka;
- primeniti vazokonstriktore radi produženja dejstva i smanjivanja toksičnosti anestetika;
- izvršiti premedikaciju bolesnika nekim barbituratom;
- po svaku cenu izbeći intravensko ubrizgavanje lokalnih anestetika.

Neželjeni efekti lokalnih anestetika

Lokalni anestetici mogu se resorbovati sa mesta aplikacije i pri tome prouzrokovati više neželjenih efekata na raznim organima i tkivima.

Centralni nervni sistem. – Najteži neželjeni efekti u centralnom nervnom sistemu jesu konvulzije. Najpouzdaniji način da se suzbiju ovi grčevi jeste primena diazepama intravenski (0,1–0,2 mg/kg). Sličan efekat može se postići i intravenskom injekcijom nekog od barbiturata sa kratkim dejstvom (na primer, tiopenton u dozi od 0,5 do 1 mg/kg).

Kardiovaskularni sistem. – Lokalni anestetici prouzrokuju poremećaje srčanog rada koji se manifestuju aritmijama. Značajno je da istovremeno sa ovim poremećajima nastaje i depresija kontraktilnosti miokarda, što se manifestuje hipotenzijom (izuzetak od ovoga je kokain koji prouzrokuje hipertenziju).

Krv. – Neki lokalni anestetici (na primer, prilokain) mogu prouzrokovati methemoglobinemiju. To se može korigovati vitaminom C ili metilenskim plavilom, koji su redukciona sredstva i brzo pretvaraju methemoglobin ponovo u hemoglobin.

Alergijske reakcije. – Svi lokalni anestetici koji prilikom metabolizovanja oslobađaju para-amino-benzoevu kiselinu mogu prouzrokovati alergijske reakcije, doduše u malom procentu bolesnika.

Antipsihotički lekovi

Antipsihotici su lekovi koji blokiraju dopaminske receptore u mozgu i istovremeno prouzrokuju poboljšanje u patološkim oblicima ponašanja. Ovi lekovi se prevashodno koriste u terapiji shizofrenije i drugih agitiranih psihoza.

Osnovna farmakološka karakteristika antipsihotika je da deluju kao antagonisti dopaminskih receptora u centralnom nervnom sistemu. Ipak, u ovoj grupi lekova ima i onih

koji deluju na serotonininske receptore, što sigurno doprinosi njihovoj kliničkoj efikasnosti. Veruje se da će biti pronađeni još bolji antipsihotici kada se još detaljnije upozna poremećaj neurohemijskih procesa u mozgu ovih bolesnika.

Najvažniji predstavnici ove grupe lekova su:

- fenotiazini,
- butirofenoni,
- tioksanteni.

Pored njih, postoji još jedna velika grupa lekova sa raznorodnim hemijskim sastavom, ali koji imaju zajedničku karakteristiku da deluju antipsihotički.

Fenotiazini (hlorpromazin, flufenazin, levopromazin, trifluperazin, prohlorperazin i dr.) blokiraju dopaminske receptore u mozgu i na taj način prouzrokuju umirenje, prestanak straha i strepnje, prestanak agresivnog ponašanja.

Svi fenotiazinski lekovi snažno potenciraju centralna depresivna dejstva alkohola, hipnotičkih i analgetičkih lekova i opštih anestetika.

Terapijske indikacije za fenotiazine su shizofrenija, psihotička stanja udružena sa organskim poremećajima mozga, centralna povraćanja raznog porekla (hyperemesis gravidarum, bolest zračenja i dr.) i preoperativna priprema bolesnika.

Antipsihotici, pa ni fenotiazini, **ne primenjuju** se u terapiji apstinencijalnih sindroma (na primer, opioidnog), a takođe se **ne primenjuju** u terapiji anksioznih stanja.

Neželjeni efekti fenotiazinskih lekova su ekstrapiramidni sindrom (sličan Parkinsonovoj bolesti), somnolencija, letargija, leukopenija i agranulocitoza. Najteži neželjeni efekti, tzv. tardivna diskinezija, javlja se posle dugotrajne terapije fenotiazinima i manifestuje se nenormalnim i nevoljnim pokretima jezika i mišića u predelu lica.

Butirofenoni (haloperidol, droperidol) farmakološki su slični fenotiazinskim lekovima.

Terapijske indikacije i neželjeni efekti butirofenona slični su kao i kod fenotiazinskih lekova.

Tioksanteni (klopentiksol i dr.) su po farmakološkoj aktivnosti i terapijskim indikacijama slični fenotiazinima.

Ostali antipsihotici. – Noviji antipsihotici imaju različitu hemijsku strukturu, a među njima su najpoznatiji: pimožid, molindon, loksapin, klozapin, olanzapin, risperidon i remoksiprid. Osim na dopaminske receptore, noviji antipsihotici deluju i na serotonininske receptore u mozgu (na primer, klozapin i olanzapin). Ovim lekovima se postiže antipsihotički efekti, ali se izbegava ekstrapiramidni sindrom kao neželjeni efekti.

Lekovi za stabilizaciju raspoloženja

Lekovi za stabilizaciju raspoloženja primenjuju se kod bolesnika sa manično-depresivnim (bipolarnim) psihozama. *Litijum* je prvi lek iz ove grupe, ali se u iste svrhe mogu koristiti i drugi lekovi, kao što su: *karbamazepin*, *valproinska kiselina* i *klonazepam*.

Kod bolesnika sa bipolarnim depresijama ovi lekovi sprečavaju nagle promene raspoloženja i tako prigušuju kako maničnu, tako i depresivnu fazu bolesti.

Litijum

Litijum (koristi se litijum-karbonat) ima „antimanijsko“ delovanje, ali mu se takođe pripisuje i efekt stabilizacije afekta. Njegov primarni terapijski značaj je u stabilizaciji velikih oscilacija afekta kod bolesnika sa bipolarnim afektivnim (manično-depresivnim) psihozama. Pored litijum-karbonata, u ove svrhe se mogu koristiti još i karbamazepin, valproinska kiselina i klonazepam.

Mehanizam delovanja litijuma je kompleksne prirode i obuhvata menjanje funkcije neurotransmitera, ćelijske membrane, metabolizma katjona i metabolizma vode. Verovatno je da postoje i još neki nepoznati mehanizmi. Ovo ipak ne umanjuje klinički značaj i terapijski potencijal litijuma.

Indikacije za litijum-karbonat su sledeće: manične faze bipolarne (manično-depresivne) psihoze, shizoafektivni poremećaji i alkoholizam (ukoliko se u njemu smenjuju manija i depresija; ukoliko to nije slučaj, litijum nema nikakvog dejstva).

Neželjeni efekti litijuma su tremor, ataksija, dizartrija, polidipsija i poliurija. U toku terapije litijumom može se razviti nefrogeni dijabetes insipidus. Litijum lako dospeva u mleko, pa se ne preporučuje majkama u toku perioda dojenja.

Karbamazepin. – Karbamazepin je poznati antiepileptik, ali i sasvim racionalna alternativa litijuma za terapiju maničnih stanja kada se primenom litijuma ne postižu očekivani rezultati. U posebno teškim slučajevima karbamazepin se može kombinovati sa litijumom. Mehanizam delovanja karbamazepina u maničnim stanjima još uvek nije poznat.

Valproinska kiselina i klonazepam takođe se mogu koristiti u terapiji i profilaksi manija, i to uglavnom kod bolesnika koji nisu povoljno reagovali na prethodnu primenu litijuma.

Antidepresivni lekovi

Antidepresivni lekovi obuhvataju hemijski raznorodnu grupu jedinjenja kojima je zajedničko to što su efikasni u terapiji depresivnih psihoza. Taj efekt se sastoji u poboljšanju raspoloženja depresivnog bolesnika, otklanjanju straha i smanjenju ili gašenju depresivnih misaonih sadržaja.

Najvažniji predstavnici ove grupe lekova su:

- triciklični antidepresivi: (imipramin, amitriptilin);
- heterociklični, druga i treća generacija antidepresiva: (amoksapin, maprotilin, trazodon, bupropion);
- selektivni inhibitori preuzimanja serotonina: (fluoksetin, fluvoksamin);
- inhibitori mono-amino-oksidge: (moklobemid).

Triciklični antidepresivi. – Svi lekovi iz ove hemijske grupe pojačavaju dejstvo kateholamina u centralnom nervnom sistemu. Paralelno sa ovim nastaje popravljjanje raspoloženja kod bolesnika sa depresijom. Ovaj efekat ne nastupa kod normalne zdrave osobe.

Najvažnija indikacija za ove lekove je endogena depresija.

Druga i treća generacija antidepresiva. – Po hemijskom sastavu i po mehanizmu delovanja ovo je raznorodna grupa lekova. Ipak, svima je zajedničko da popravljaju simptome depresije.

Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina. – Najpoznatiji lekovi u ovoj grupi su *fluoksetin* i *fluvoksamin*. Oni selektivno sprečavaju preuzimanje serotonina u nervne završetke i time pojačavaju dejstva slobodnog serotonina u centralnom nervnom sistemu.

Glavna indikacija za *fluoksetin* su epizode tzv. *velike depresije*, i to za ambulantno lečenje. Lečenje treba da traje 5–6 nedelja. Neželjeni efekti ovog leka su muka, povraćanje, glavobolja, nervoza, anksioznost i tremor. Dnevna terapijska doza iznosi 20 mg.

Fluvoksamin je po aktivnosti vrlo sličan fluoksetinu. Njegovi terapijski efekti mogu se zapaziti tek posle dve do tri nedelje lečenja. Najčešći neželjeni efekti su povraćanje, i to naročito u početku lečenja. Terapijske doze iznose 60 do 100 mg dnevno.

U mnogim zemljama sveta ovi lekovi postali su lekovi prvog reda za terapiju teške depresije kod potencijalno suicidalnih bolesnika.

Inhibitori mono-amino-oksidade (MAO). – MAO je enzim koji razgrađuje kateholamine. Inhibitori ovog enzima povećavaju količinu kateholamina u mozgu i popravljaju stanje bolesnika sa depresijom.

Inhibitori MAO ne smeju se kombinovati sa tricikličnim antidepresivima jer bi to moglo prouzrokovati konvulzije, hiperpireksiju i komu.

Predoziranje i akutno trovanje

Simptomi predoziranja nastaju kada lekar ili sam bolesnik povećavaju dnevne doze antidepresiva do stepena kada se javljaju teški neželjeni efekti. Osim toga, kod depresivnih bolesnika veoma često izražene su tendencije ka samoubistvu. Dešava se da bolesnici za samoubistvo koriste upravo one tablete kojima se i leče, tj. antidepresivne lekove.

Trovanje tricikličnim antidepresivima. – Predoziranje i trovanje tricikličnim antidepresivima ozbiljan je i hitan medicinski problem. Najvažniji simptomi trovanja jesu: koma, depresija disanja, agitiranost ili delirijum, grčevi, hiperpireksija, paraliza creva i mokraćne bešike, poremećaji srčanog rada, posebno aritmije.

Posebno težak problem su srčane aritmije. Za njihovo zaustavljanje koriste se lidokain, propranolol i fenitoin, dok su hinidin i prokain-amid kontraindikovani. U izuzetno teškim slučajevima mora se ugraditi pejsmejker.

Antidepresivi druge generacije obično ne prouzrokuju teže simptome prilikom predoziranja.

Inhibitori MAO. – Trovanje inhibitorima MAO manifestuje se agitiranošću, delirijumom, grčevima, šokom i hipertermijom. Svi ovi simptomi otklanjaju se simptomatskom terapijom.

Elektrokonvulzivna terapija

Elektrokonvulzivna terapija depresije izvodi se uz pomoć posebnog aparata, čije elektrode mogu biti postavljene na bilo koju stranu glave bolesnika. Poželjno je da bolesnik bude izložen

blagoj opštoj anesteziji, kao i da prethodno bude tretiran nekim od relaksantnih lekova. Sve ovo se čini u cilju izbegavanja mogućih fizičkih povreda za vreme električkog udara.

Elektrokonvulzivna terapija je efikasna skoro u istim procentima kao i farmakoterapija antidepresivnim lekovima, tj. procenti poboljšanja kreću se od 60 do 80.

Elektrokonvulzivna terapija je posebno efikasna skoro u depresijama sa izrazito suicidalnim tendencijama.

Tačan mehanizam delovanja elektrokonvulzija nije poznat.

Antianksiozni lekovi (anksiolitici)

Antianksiozni lekovi (anksiolitici) prouzrokuju smanjenje psihičke prenapregnutosti i umirenje, uz istovremeno otklanjanje straha. Anksioznost je, pomalo uprošćeno rečeno, stanje psihičke prenapregnutosti.

Najvažniji predstavnici ove grupe lekova su:

- derivati benzodiazepina:

- diazepam (Bensedin*),

- lorazepam (Loram*),

- alprazolam (Ksalol*),

- bromazepam (Lexilium*);

- buspiron,

- zolpidem.

Pored anksiolitičkog delovanja, ovi lekovi prouzrokuju i relaksaciju skeletne muskulature.

Prema dužini trajanja dejstva benzodiazepini se dele u tri grupe: kratkog dejstva (oko 6–12 sati) – lorazepam, alprazolam; srednje dugog dejstva (oko 20–40 sati) – diazepam; dugog dejstva (oko 40 sati) – hlorazepam i prazepam.

Indikacije za benzodiazepine su: anksiozna stanja, panično-fobični sindrom, nesanica, apstinencijalni sindrom koji se javlja u toku lečenja zavisnosti od etanola i lekova.

Diazepam se primenjuje parenteralno za zaustavljanje konvulzija (status epileptikus, tetanus i dr.).

Neželjeni efekti benzodiazepina su retki, jer je toksičnost ovih lekova mala. Zbog snažnog međusobnog potenciranja za vreme terapije benzodiazepinima ne smeju se upotrebljavati alkohol, barbiturati, fenotiazini, triciklični antidepresivi i inhibitori MAO. Uznemirena osoba pod dejstvom alkohola ne sme se smirivati benzodiazepinima. I obrnuto, osoba koja se leči benzodiazepinima, ne sme uzimati alkoholna pića.

U toku duže upotrebe benzodiazepina može se razviti zavisnost, slična onoj koja se razvija posle duže upotrebe alkohola ili barbiturata.

Apsolutna kontraindikacija za primenu benzodiazepina je miastenija gravis.

Buspiron nije benzodiazepin. Za ovaj lek se tvrdi da je anksioselektivna supstanca, tj. da otklanja anksioznost, ali bez propratne sedacije. Mehanizam delovanja je drukčiji nego kod benzodiazepina. Indikacije su anksiozna stanja.

Flumazenil

Flumazenil je supstancija koja kompetitivnim mehanizmom blokira dejstvo benzodiazepina. On na taj način specifično blokira centralne efekte benzodiazepina, a da pri tome ne utiče na delovanje ostalih sedativa, hipnotika, alkohola i opštih anestetika. Ovaj lek se primenjuje kada treba ubrzati oporavak bolesnika posle primene benzodiazepina u anestetičke i dijagnostičke svrhe. Njegovo dejstvo brzo nastaje, ali kratko traje, pa je ponekad neophodno da se terapijske doze flumazenila ponavljaju.

Sedativi (anksiolitici) i hipnotici

Lek sa sedativnim (anksiolitičkim) dejstvom smanjuje anksioznost i prouzrokuje umirenje, a da pri tome ne menja mentalne i motorne funkcije centralnog nervnog sistema. Nasuprot tome, lek sa hipnotičkim dejstvom prouzrokuje pospanost, a zatim san i održavanje stanja sna. Ovo spavanje treba što je moguće više da liči na prirodni san.

Sedativi (anksiolitici) prouzrokuju manji stepen depresije centralnog nervnog sistema, dok je kod hipnotika ta depresija jača.

U grupu anksiolitika (sedativa) i hipnotika spadaju benzodiazepini i barbiturati.

Derivati benzodiazepina. – U ovu grupu lekova spadaju:

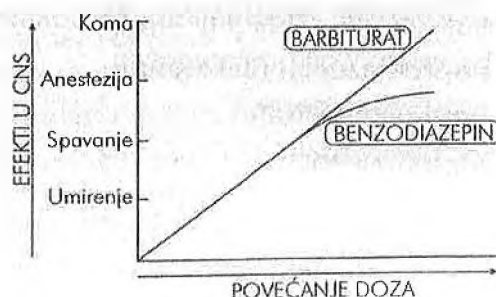
diazepam (Bensedin*),
lorazepam (Loram*),
alprazolam (Ksalol*),
bromazepam (Lexilium*);
klorazepat (Tranex*);
prazepam (Demetrin*).

Derivati barbiturata. – Najvažniji predstavnici barbiturata su:

fenobarbiton i
ciklobarbiton.

Odnos između doze i efekta kod benzodiazepina i barbiturata. – Male doze barbiturata prouzrokuju samo umirenje, nešto veće doze prouzrokuju san, još veće doze opštu anesteziju, a najveće komu i smrt. Ovde je odnos doze i efekta pravolinijski (slika 3). Nasuprot barbituratima, velike doze benzodiazepina ne prouzrokuju komu i opštu anesteziju, a to znači da se odnos doze i efekta kod benzodiazepina ne odigrava pravolinijski, što je njihovo veliko preimućstvo nad barbituratima.

Slika 3. – Razlika u odnosu doza i efekata između barbiturata i benzodiazepina. Kod barbiturata je ovaj odnos pravolinijski, dok se kod benzodiazepina čak i velikim dozama ne postižu opšta anestezija i komu.



Ovi podaci ukazuju na daleko veću opasnost po bolesnika kod akutnog trovanja barbituratima, nego kod akutnog trovanja benzodiazepinima.

Dejstva. – Sedativi (anksiolitici) i hipnotici svojim dejstvom na centralni nervni sistem prouzrokuju: anksiolizu, sedaciju, san, opštu anesteziju (posebno barbiturati); blagu relaksaciju skeletnih mišića (posebno benzodiazepini), a u dovoljno velikim dozama deluju antikonvulzivno.

Indikacije. – Najvažnije indikacije za ovu grupu lekova su: anksiozna stanja i status epileptikus. Anksioznost može postojati a da za to ne postoje određeni razlozi. Mogu se manifestovati kao panični poremećaji, ili kao fobije, ali jasno definisane (strah od letenja, gomile ljudi, zmija itd.).

Za zaustavljanje statusa epileptikusa najčešće se primenjuje diazepam, i to parenteralno).

Interakcije sa drugim lekovima. – Najopasnija je interakcija benzodiazepina sa alkoholom, jer se može završiti dubokom depresijom centralnog nervnog sistema i smrću. Uznemirena osoba pod dejstvom alkohola ne sme se smirivati benzodiazepinima, i obrnuto, osoba koja se leči benzodiazepinima ne sme uzimati alkoholna pića.

Antiepileptički lekovi



Epilepsija je oboljenje velikog mozga koje se manifestuje povremenim gubitkom svesti i napadima grčeva skeletnih mišića (paroksizmalna cerebralna disritmija).

Prema međunarodnoj klasifikaciji epileptički napadi se mogu podeliti u parcijalne i generalizovane (tabela V).

U lečenju epilepsije upotrebljavaju se mnogi lekovi, ali nijedan od njih ne deluje na sam uzrok bolesti, koji još uvek nije dovoljno razjašnjen, već samo na pojedine simptome bolesti. Najaktivniji među antiepileptičkim lekovima deprimiraju motorne zone kore velikog mozga i na taj način sprečavaju nastupanje grčeva skeletnih mišića, koji inače nastaju usled prenadraženosti ovih delova kore velikog mozga.

U terapiji epilepsije koriste se sledeći lekovi:

- barbiturati (fenobarbiton),
- hidantoini (fenitoin),
- oksazolidini (trimetadion),
- sukcinimidi (etosuksimid, fensuksimid),
- benzodiazepini (diazepam),
- natrijum-valproat i
- karbamazepin.

Tabela V. – Međunarodna klasifikacija epileptičnih napada, njihova učestalost i kliničke manifestacije

Tip napada	Učestalost (u %)	Kliničke manifestacije
Parcijalni (fokalni) napadi	55	Sa poremećajem svesti ili bez poremećaja svesti, poremećaj govora, motorni i senzorni poremećaji, pospanost. U 10% nastaje sekundarna generalizacija.
Generalizovani napadi (toničko-klonički napadi ili grand mal)	30	Gubitak svesti, padanje, rigidna ekstenzija trupa i udova (tonična faza). Ritmičke kontrakcije ruku i nogu (klonična faza).
Absence napadi (petit mal)	10	Poremećaj svesti sa ukočenim pogledom i sa treptanjem ili bez treptaja očiju.
Tonički i mioklonički napadi	4	Trzaji mišića, gubitak mišićnog tonusa, padanje.

Lekovi u terapiji parcijalnih i generalizovanih toničko-kloničkih napada epilepsije (grand mal)

Najvažniji lekovi u terapiji parcijalnih i generalizovanih toničko-kloničkih epileptičkih napada jesu fenitoin, karbamazepin i fenobarbiton.

Fenitoin. – Fenitoin je jedan od najefikasnijih lekova u terapiji parcijalnih i generalizovanih toničko-kloničkih epileptičkih napada. Kompleksnim mehanizmom delovanja fenitoin smanjuje razdražljivost neurona u velikom mozgu. Fenitoin se resorbuje iz digestivnog trakta, a posle toga se u visokom procentu vezuje za proteine plazme. Mnogi lekovi (sulfonamidi, acetilsalicilna kiselina, oralni antidiabetici) istiskuju fenitoin iz spoja sa proteinima, povećavaju njegovu slobodnu frakciju u plazmi, pa i njegovu toksičnost. Poluvreme eliminacije fenitoina iznosi oko 24 sata.

Fenitoin indukuje aktivnost mikrozomnih enzima jetre.

Neželjeni efekti fenitoina jesu nistagmus, diplopija i ataksija. Mogući su periferna neuropatija i poremećaj metabolizma vitamina D. Posebno treba istaći da fenitoin ne prouzrokuje sedaciju, što je korisno.

Karbamazepin. – Karbamazepin je po hemijskom sastavu sličan tricikličnim antidepresivnim lekovima. Ovaj lek verovatno deluje istim mehanizmom, kao i fenitoin. Resorpcija leka iz digestivnog trakta je dobra. Karbamazepin je induktor mikrozomnih enzima jetre, pa poluvreme eliminacije u početku davanja iznosi oko 36 sati, da bi se posle produžene terapije svelo na svega 20 časova.

Karbamazepin je lek izbora u terapiji parcijalnih epileptičkih napada. Osim u terapiji epilepsije, karbamazepin se primenjuje u lečenju trigeminusnih i glosofaringealnih neuralgija. Mehanizam delovanja u ovim indikacijama je nepoznat.

Najčešći neželjeni efekti jesu diplopija i ataksija. Veće doze mogu prouzrokovati gastrointestinalne tegobe, pospanost i krvne diskrazije, uključujući aplastičnu anemiju i agranulocitozu.

Fenobarbiton. – Ako se izuzmu bromidi, fenobarbiton je najstariji od svih poznatih anti-epileptičkih lekova. Neprijatna sedacija, koja je redovni pratilac njegove primene, razlog je zbog čega se ovaj lek manje koristi nego ranije.

Najvažnija indikacija za fenobarbiton jesu parcijalni i generalizovani toničko-klonički epileptički napadi. Drugi tipovi epilepsije mogu se čak i pogoršati posle davanja fenobarbitona.

Fenobarbiton je induktor mikrozomnih enzima jetre, pa time ubrzava ne samo svoj metabolizam već i metabolizam drugih lekova koji se razgrađuju pod dejstvom mikrozomnih enzima jetre. Zbog ove indukcije ubrzan je i metabolizam kalciferola, pa se u toku terapije fenobarbitonom može razviti rahitis (kod dece) ili osteomalacija (kod odraslih).

Primidon se u organizmu pretvara u fenobarbiton, pa su mu dejstva, terapijske indikacije i neželjeni efekti isti kao kod fenobarbitona.

Ostali lekovi u terapiji parcijalnih napada. – Noviji lekovi koji se koriste u terapiji parcijalnih napada su: vigabatrin, felbamat, gabapentin, lamotrigin i zonisamid. Svi ovi lekovi pojačavaju inhibitorne funkcije u centralnom nervnom sistemu i zaustavljaju parcijalne napade epilepsije. Najčešći neželjeni efekti su pospanost, ataksija i vrtoglavica.

Lekovi u terapiji generalizovanih absence napada epilepsije (petit mal)

U terapiji generalizovanih absence napada epilepsije koriste se etosuksimid (i njemu sličan fensuksimid), natrijum-valproat i trimetadion.

Etosuksimid. – Na osnovu eksperimentalnih podataka etosuksimid je uveden u terapiju kao „čisti antipetit mal lek“ ili „antiabsence lek“. Nije još pouzdano utvrđeno kojim mehanizmom etosuksimid suzbija napade male epilepsije. Etosuksimid se dobro resorbuje iz digestivnog trakta, a njegovo poluvreme eliminacije iznosi oko četrdeset časova.

Jedina indikacija za etosuksimid jesu absence napadi epilepsije (petit mal). Najvažniji neželjeni efekti jesu gastrointestinalne tegobe (bolovi u želucu, nauzeja, povraćanje).

Metosuksimid i fensuksimid farmakološki su slični etosuksimidu, ali se od njega razlikuju po tome što je prvi više toksičan, a drugi manje efikasan.

Valproinska kiselina. – Valproinska kiselina i neki njeni derivati povećavaju koncentraciju gama-amino-buterne kiseline (GABA) u centralnom nervnom sistemu, koja je inače inhibitorni transmitter u mozgu. Na taj način se pojačavaju inhibitorni mehanizmi u velikom mozgu.

Valproinska kiselina se dobro resorbuje u digestivnom traktu. Poluvreme eliminacije ovog leka iznosi oko petnaest sati.

Indikacija za valproinsku kiselinu jesu absence napadi epilepsije (petit mal). Po terapijskoj efikasnosti valproinska kiselina mogla bi da bude lek izbora u ovoj indikaciji, ali ona

to nije zbog svoje hepatotoksičnosti. Druga indikacija jesu mioklonički napadi epilepsije, gde terapijski efekt može da bude odličan.

Najčešći neželjeni efekti valproinske kiseline jesu gastrointestinalne tegobe (nauzeja, povraćanje, gorušica). Mogući su takođe sedacija, tremor, opadanje kose. Najteži neželjeni efekti jesu oštećenje jetre i trombocitopenija. Valproinska kiselina može prouzrokovati kongenitalne malformacije, pa se ne sme primenjivati za vreme graviditeta.

Trimetadion. – Do uvođenja etosuksimida u terapiju absence napada trimetadion je bio lek izbora za terapiju ove vrste epileptičkih napada. Danas se zbog toksičnosti ovaj lek retko koristi. Najčešći neželjeni efekt je fotofobija.

Lekovi u terapiji statusa epileptikusa

Status epileptikus je „pojava tri ili više epileptičkih napada u toku 30 minuta, bez uspostavljanja svesnog stanja između napada“. Lečenje statusa treba započeti što pre, jer ako traje duže od jednog sata status redovno prouzrokuje teška ireverzibilna oštećenja moždanog tkiva.

U terapiji statusa epileptikusa najčešće se koriste diazepam, fenitoin i lorazepam, kao i fenobarbiton-natrijum.

Diazepam. – Kod najvećeg broja bolesnika diazepam brzo i efikasno zaustavlja napad statusa, ali samo ako se primeni intravenski! Kod odraslih osoba potrebne su doze od 20 do 30 mg, koje ponekad prouzrokuju i depresiju disanja kao neželjeni efekt.

Fenitoin i lorazepam. – Kombinacija ova dva leka je za mnoge terapija izbora za status epileptikus. Fenitoin se primenjuje u dozi od 15 mg/kg u obliku spore intravenske infuzije. Lorazepam se primenjuje u dozi od 0,1 mg/kg. Dejstvo lorazepama nastaje već posle nekoliko sekundi, a fenitoin ima produženi efekt. Fenitoin se može infundovati sa sonim rastvorom, ali ne i sa rastvorom glukoze, jer ga ova brzo precipitira (interakcija!).

Fenobarbiton-natrijum. – Ako izostane povoljan efekt fenitoina, pristupa se infuziji i fenobarbiton-natrijuma. Doze iznose 100–200–400, pa čak i do 800 mg! Ove doze po pravilu kod bolesnika izazivaju barbiturnu komu u kojoj postoji izrazita depresija disanja.

Ako se desi da sve ovo ne pomogne, bolesnik se dovodi u stanje opšte anestezije da bi se izbegla mogućnost teškog oštećenja mozga za vreme epileptičkog statusa.

Lekovi u terapiji spazama kod dece

Dečji spazmi su potpuno poseban tip epileptičkih napada koji se obično javljaju kod mentalno zaostale dece. Terapijom se mogu popraviti spazmi, ali, nažalost, ne i mentalna zaostalost.

U terapiji dečjih spazama se koriste kortikotropin i prednizon, a ređe klonazepam i nitrazepam. Mehanizam delovanja kortikotropina i prednizona u ovom poremećaju nije poznat, ali je pouzdano dokazano da oba leka smanjuju konvulzivnu aktivnost kod dečjih spazama. Lečenje treba da traje bar dvanaest nedelja. Doze kortikotropina iznose oko 25 jedinica dnevno, a doze prednizona su 2mg/kg dnevno. Poboljšanje se dobija u oko 60% lečene bolesne dece.

Najčešći neželjeni efekti kortikotropina i prednizona jesu hipertenzija, kušingoidna gojaznost, osteoporoza i gastrointestinalni poremećaji. Ovako teški neželjeni efekti mogu biti dovoljan razlog za prekidanje terapije.

Usporedna efikasnost raznih antiepileptičkih sredstava u lečenju pojedinih oblika epilepsije prikazana je u tabeli VI.

Tabela VI. – Prikaz optimalnog izbora lekova u terapiji raznih tipova epilepsije

Tip epilepsije	Konvencionalni antiepileptički lekovi	Antiepileptički lekovi novijeg datuma
Parcijalni napadi	karbamazepin fenitoin valproat	gabapentin lamotrigin tiagabin
Generalizovani napadi		
Generalizovani toničko-klonički napadi	karbamazepin fenobarbiton fenitoin primidon valproat	lamotrigin
Generalizovani absence napadi	etosuksimid valproat	lamotrigin
Mioklonički napadi	valproat	lamotrigin topiramat
Status epileptikus	diazepam(i.v.) klonazepam fenitoin (spora i.v. infuzija) lorazepam	

Opšti principi terapije epilepsije

- 1) Odabrati lek koji će najbolje delovati protiv dijagnostikovanog tipa epilepsije (tabela VI).
- 2) Doziranje leka podesiti tako da se dobije maksimum poboljšanja, uz tolerantni stepen neželjenih efekata. Ponekad se moraju koristiti maksimalne doze koje bolesnik podnosi. Doze se moraju smanjiti ako se pojave teži neželjeni efekti.
- 3) Lečenje se ne sme naglo prekinuti, jer u tom slučaju može nastupiti status epileptikus. Ako se zbog neželjenih efekata mora prekinuti davanje jednog leka, onda se odmah mora početi sa primenom drugog leka za koji se zna da deluje u dijagnostikovanom obliku epilepsije.

4) Lečenje se mora nastaviti dovoljno dugo, do prestanka napada. Obično je potrebno tromesečno lečenje da bi se mogao proceniti terapijski uspeh.

5) Ako se napadi javljaju u određeno doba dana, onda primenu leka treba podesiti da se baš u to vreme dobiju maksimalne koncentracije leka u krvi.

Sasvim ukratko, kada se ovi principi koriste u praksi, onda je za početak terapije bitno poznavanje tri leka: karbamazepina, valproata i lamotrigina.

Karbamazepin je lek izbora protiv parcijalnih i generalizovanih tonično-kloničkih napada. Deca i mlađe osobe ga dobro podnose, stariji teže.

Valproat je lek izbora protiv generalizovanih napada (tonično-kloničkih i absence), ali i protiv parcijalnih napada. Svi bolesnici u toku lečenja dobijaju u telesnoj masi.

Lamotrigin je antiepileptik širokog spektra dejstva. Često prouzrokuje alergijske reakcije.

Razume se da stanje vitalnih organa bolesnika, kao i posebne karakteristike bolesti mogu zahtevati princip individualnog pristupa svakom pojedinom bolesniku, što može zahtevati primenu drugih, umesto ovih, lekova.

Lekovi koji se ne smeju uzimati za vreme antiepileptičke terapije

Etil-alkohol je apsolutno kontraindikovano kod bolesnika sa epilepsijom, i to bez obzira na to da li se bolesnik aktivno leči ili ne. Alkohol koči inhibitorne funkcije kore velikog mozga i pojačava stanje prenadraženosti.

Aminofenazon i njegovi derivati imaju svojstva konvulzivnih otrova, pa ih treba izbegavati kod epileptičara. Isoniazid, lek protiv tuberkuloze, takođe povećava nadražljivost velikog mozga. Petidin i reserpin favorizuju nastajanje konvulzija.

Lekovi u terapiji parkinsonizma

Parkinsonizam je bolest koja nastaje usled smanjenja dopamina u supkortikalnim ganglijama. Posledica toga jesu prevaga holinergičkih uticaja u centralnom nervnom sistemu, čime se tumači pojava karakterističnog ekstrapiramidnog sindroma kod parkinsonizma (akinezija, rigor, tremor).

Smanjenje dopaminergičkih uticaja nastaje usled oštećenja nervnih ćelija koje sadrže dopamin (arterioskleroza, trovanje ugljen-monoksidom), usled praznjenja depoa dopamina u tim ćelijama (reserpin), kao i usled blokade dopaminskih receptora (fenotiazini, haloperidol).

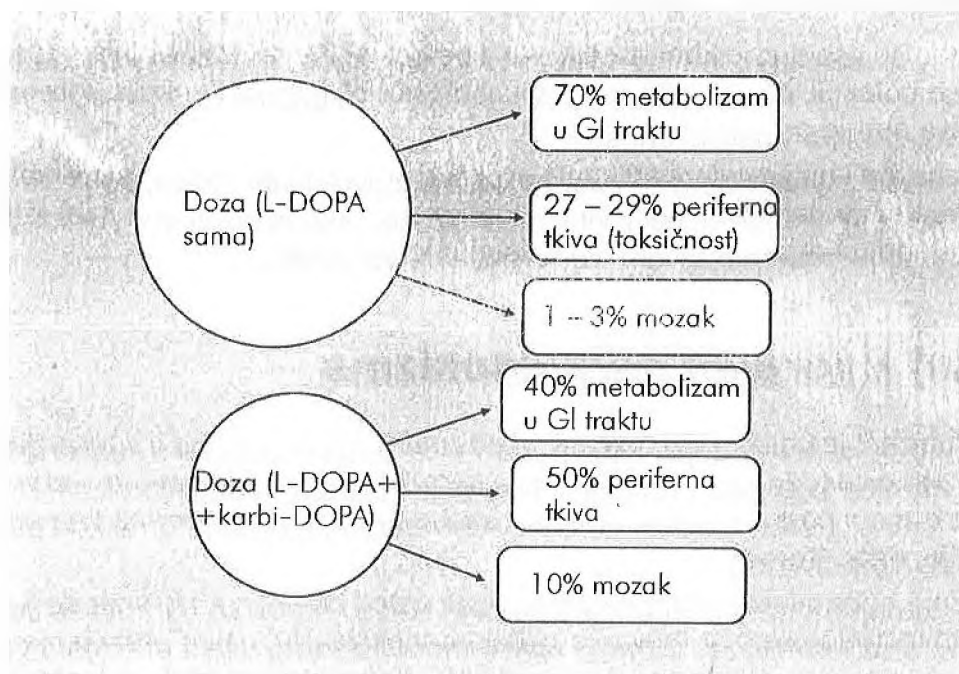
Na osnovu ovih biohemijskih promena proizlazi da se parkinsonizam može lečiti na dva načina:

- lekovima koji ponovo uspostavljaju funkciju dopamina u centralnom nervnom sistemu i
- lekovima koji koče pojačanu aktivnost centralnih holinergičkih neurona.

Najvažniji lekovi za terapiju parkinsonizma su:

- levo-DOPA (l-dihidroksi-fenilalanin),
 - levo-DOPA + benzerazid (inhibitor dekarboksilaze), Madopar*, kaps., tabl.,
 - levo-DOPA + karbidopa (inhibitor dekarboksilaze), Sinemet*, tabl.,
- antiholinergički lekovi (triheksifenidil, Artan*, tabl.; prociklidin, Procipar*, tabl.),
- amantadin,
- bromokriptin (Bromergon*, tabl.),
- pergolid (Celance*, tabl.) i
- selegilin (Juprenil*, tabl.).

Levo-DOPA je aminokiselina koja je prekursor za biosintezu dopamina. Svrha davanja ove kiseline jeste da se ponovo uspostave depoi dopamina u centralnom nervnom sistemu. U terapijske svrhe ova kiselina se daje oralno. Međutim, dobrim delom ona se razgrađuje još u krvotoku, tako da vrlo mala količina prelazi u mozak gde bi trebalo da ispolji svoju funkciju. Zbog toga se pripremaju preparati u kojima je l-DOPA kombinovana sa supstancijama koje sprečavaju njenu razgradnju u krvotoku. Takvi preparati su, na primer, Madopar* i Sinemet*. Ovom kombinacijom se sa manjim dozama postižu bolji terapijski rezultati, jer se njima omogućuje da veća količina leka pređe u mozak (sl. 4).



Slika 4. – Uticaj same levo-DOPE i kombinacije levo-DOPA + karbi-DOPA na sadržaj dopamina u mozgu. Najveći deo terapijske doze levo-DOPE, ako se primeni sama, razgradi se u gastrointestinalnom traktu (GI) i perifernim tkivima, dok samo mali deo primenjene doze (1–3%) dospeva u mozak (gornji deo slike). Karbi-DOPA inhibiše razgradnju levo-DOPE na periferiji i omogućuje da veći procenat (oko 10%) primenjene doze dospe u mozak (donji deo slike). U kombinaciji se levo-DOPA primenjuje u manjoj dozi nego kada se primenjuje sama (uporediti veličinu krugova).

Neželjeni efekti. – U toku terapijske primene L-DOPA ponekad prouzrokuje neželjene efekte, kao što su nauzeja, povraćanje, aritmije, pojava ulkusa i psihički poremećaji (razdražljivost, euforija, strah, nesanica).

Antiholinergički lekovi. – Atropin i skopolamin su najstarija sredstva za otklanjanje pojačane sekrecije pljuvačke, tremora i drugih poremećaja kod Parkinsonove bolesti. Međutim, za suzbijanje ovih simptoma potrebne su velike doze ovih lekova koje često prouzrokuju sušenje usta, poremećaj vida i povećanje intraokularnog pritiska sa simptomima glaukoma.

U novije vreme za lečenje Parkinsonovog sindroma upotrebljava se i veći broj sintetskih lekova koji deluju slično atropinu i skopolaminu, ali sa manje neželjenih efekata. Među ovim lekovima najpouzdaniji su triheksifenidil, etibenzatropin i biperiden.

Svi ovi lekovi koče centralne holinergetičke mehanizme i na taj način otklanjaju simptome parkinsonizma.

Antiholinergički lekovi se mogu kombinovati sa levo-dopom.

Neželjeni efekti. – Posle većih doza ovih lekova neželjeni efekti su isti kao i posle uzimanja atropina, ali su ipak slabije izraženi (sušenje usta, poremećaj vida, vrtoglavica; otežano mokrenje).

Amantadin je antivirusni agens za koji je sasvim slučajno otkriveno da može suzbiti simptome parkinsonizma. Neželjeni efekti su obično blagi (gastrointestinalne smetnje, glavobolja). Kod osoba sa psihotičkom anamnezom amantadin može prouzrokovati teške psihičke poremećaje. Amantadin se ne sme kombinovati sa antiholinergicima, jer tada prouzrokuje pojavu halucinacija.

Bromokriptin je jedan od polusintetskih derivata alkaloida iz ražne glavnice. Ovaj lek deluje vrlo slično dopaminu. On stimuliše dopaminske receptore i time popravljajući simptome parkinsonizma. Sa istim ovim efektom bromokriptin zaustavlja sekreciju prolaktina iz prednjeg režnja hipofize.

Osim u terapiji parkinsonizma, bromokriptin se koristi za zaustavljanje patološke galaktoreje i za prekidanje postpartalne laktacije (kad za to postoje opravdani medicinski razlozi).

Neželjeni efekti bromokriptina u terapiji parkinsonizma jesu slušne i vidne halucinacije, kao i hipotenzija.

Kabergolin i premipeksol su po mehanizmu delovanja i kliničkoj efikasnosti vrlo slični bromokriptinu.

Selegilin je visoko selektivni inhibitor enzima mono-amino-oksidade tipa B (MAO_B). Ovakvim delovanjem selegilin inhibiše razgradnju dopamina u mozgu i pojačava njegovo centralno dejstvo. Za razliku od drugih inhibitora koji deluju i na izoenzim MAO_A, pa time prouzrokuju teške i po život opasne hipertenzivne krize, selegilin ne prouzrokuje ovu vrstu neželjenih efekata. U toku terapije inhibitorima MAO_A vrlo je opasno, i strogo zabranjeno, uzimanje nekih namirnica, kao što su sir, banane, pivo i pivarski kvasac. Sve te namirnice se bez opasnosti mogu uzimati u toku terapije selegilinom, koji je selektivni inhibitor MAO_B.

Analgetici

Analgetici su lekovi koji posle terapijskih doza otklanjaju bol i pri potpuno očuvanoj svesti bolesnika. I mnogi drugi centralni depresori otupljuju osećaj bola, ali pri tome prouzrokuju izrazitu opštu depresiju centralnog nervnog sistema sa gubitkom svesti.

Pri uzimanju nekih lekova iz ove grupe postoji velika opasnost od razvijanja psihičke i fizičke zavisnosti od leka. Pravilna primena ovih lekova je povezana sa profesionalnom odgovornošću medicinskog osoblja, ali je ona takođe regulisana i posebnim zakonom. Analgetici se dele u dve velike grupe.

Opioidi („narkotički“ analgetici):

- alkaloidi opijuma i njihovi polusintetski derivati:
 - morfin,
 - kodein,
 - diacetilmorfin (Heroin*) i dr.;
- sintetski analgetici – zamene za prirodne alkaloidne iz opijuma:
 - petidin i
 - metadon.

Antipiretički analgetici („nenarkotički“ analgetici):

- acetilsalicilna kiselina,
- paracetamol,
- aminofenazon i dr.

Svi opioidi, u većoj ili manjoj meri, prouzrokuju stvaranje zavisnosti, dok antipiretički analgetici nemaju to svojstvo.

Opioidi su snažniji analgetici i mogu suzbiti čak i najjače bolove (opekotine, frakture, maligni procesi). Antipiretički analgetici suzbijaju bolove u mišićima i zglobovima, glavobolju i zubobolju.

Opioidi

Prirodni alkaloidi iz opijuma

Opijum je osušeni sok dobijen zasecanjem nezrelih čahura maka (*Papaver somniferum*). Najvažniji sastojak opijuma je alkaloid morfin. Od ostalih dvadesetak alkaloida opijuma u medicini se koriste jedino kodein, papaverin i noskapin.

Morfin

Morfin će ovde biti opisan kao tipični predstavnik cele grupe opioida. Najvećim delom ova dejstva važe i za ostale opioide.

Najvažnije efekte morfin ispoljava u centralnom nervnom sistemu i digestivnom traktu.

Dejstvo na centralni nervni sistem. – Najupadljiviji efekt terapijskih doza morfina je analgezija, koja nastaje pri potpuno očuvanoj svesti. Prestanak bola je praćen karakterističnim prijatnim raspoloženjem. Ovo naročito osećanje (euforija) navodi bolesnika da često ponovo uzima (ili od lekara zatraži) morfin i kad nema bolova.

Osim bola, morfin ublažuje i druge neprijatne osećaje, kao što su glad, strah, umor i dr. U mnogih osoba morfin prouzrokuje umirenje, sanjivost i san koji je sličan prirodnom snu.

Morfin prouzrokuje depresiju respiratornog centra usled čega disanje postaje usporeno i površno. Posle toksičnih doza disanje postaje periodično i, na kraju, sasvim prestaje. Na depresivno dejstvo morfina naročito su osetljiva odojčad do trećeg meseca života, jer je njihov respiratorni centar nedovoljno razvijen. Pored respiratornog, morfin deprimira i centar za kašalj u produženoj moždini.

Svi ovi efekti morfina odvijaju se preko tzv. opioidnog receptora, koji se nalazi u nervnim ćelijama mozga. Sva ova dejstva morfina mogu se antagonizovati opioidnim antagonista, kao što su nalokson i naltrekson.

U centralnom nervnom sistemu otkriveni su biološki aktivni polipeptidi koji ispoljavaju slično delovanje kao i morfin, pa su zbog toga nazvani endorfini (endogeni morfin = endorfin) i enkefalini. Raspodela endorfina i enkefalina u mozgu slična je raspodeli opioidnih receptora, tj. ograničena je na strukture koje su značajne za emocionalno doživljavanje bola.

Dejstvo na digestivni trakt. – Dejstvo morfina na digestivni trakt manifestuje se opstipacijom, koja nastaje i posle parenteralnog unošenja morfina. Opstipacija je posledica:

- snažnog grča pilorusa usled čega se usporava pražnjenje želuca i
- pojačanog tonusa glatkih mišića creva što onemogućuje peristaltičke pokrete creva.

Male doze morfina pojačavaju, takođe, tonus glatkih mišića žučnih puteva i, u manjem stepenu, uretera.

Indikacije. – Morfin je jedan od najjačih analgetičkih lekova. Međutim, njegovu upotrebu treba izbegavati kad god je bol moguće ublažiti drugim lekovima. U hroničnim oboljelima morfin je indikovano samo ako je bolest sigurno neizlečiva (maligni tumori). Za ublažavanje slabijih bolova dovoljne su male doze morfina oralno, dok je za ublažavanje jačih bolova potrebna potkožna injekcija 10 – 15 mg morfin-hidrohlorida.

Suzbijanje bolova zahteva od medicinskog radnika visok nivo profesionalnosti i znanja. U svakom pojedinačnom slučaju potrebno je razmotriti sledeća pitanja:

- da li je opioid uopšte potreban (ili neophodan),
- ako je zaista potreban, da li će zamračiti sliku bolesti ili promeniti njene simptome u toj meri da će dijagnoza biti otežana,
- da li opioidi mogu otežati već postojeću bolest (na primer, depresijom disanja ili povišavanjem intrakranijalnog pritiska),
- da li neželjeni efekti opioida predstavljaju poseban rizik za bolesnika,
- da li postoji mogućnost interakcije opioida sa lekovima koje bolesnik već prima,

- da li postoji opasnost od razvoja tolerancije i zavisnosti? Ako postoje indicije da se tako nešto može dogoditi, onda primenu opioida treba napustiti i poslužiti se drugim analgeticima. Pa ipak, neki bolovi se moraju otkloniti čak i po cenu nastajanja tolerancije, a eventualno i zavisnosti (na primer, teški bolovi kod malignih oboljenja).

Osim za ublažavanje bolova, morfin se koristi i za psihičko umirenje bolesnika pre operacije, za umirenje neizdržljivog kašlja (kod bolesnika sa rakom pluća), kao i za zaustavljanje crevnih pokreta (na primer, u slučaju krvarenja u crevima).

Neželjeni efekti u toku terapije morfinom i drugim opioidima jesu depresija disanja, ponekad nauzeja i povraćanje, uporna opstipacija, retencija mokraće i svrab po koži. Ovaj poslednji efekt posledica je oslobađanja histamina pod dejstvom morfina.

Kontraindikacije za terapijsku primenu morfina su: povišen intrakranijalni pritisak, bronhijalna astma, akutno trovanje alkoholom i drugim depresorima centralnog nervnog sistema, emfizem pluća, hipotireoidizam i adisonizam, kao i sva konvulzivna stanja.

Akutno trovanje. – Akutno trovanje morfinom je najčešće samoubilačko. Kliničkom slikom trovanja dominira duboka koma sa izrazitom depresijom disanja. Za trovanje morfinom karakteristično je da istovremeno sa cijanozom postoji i upadljivo suženje zenica. Širenje zenica viđa se tek neposredno pred smrt.

Lečenje trovanja sastoji se u ispiranju želuca suspenzijom medicinskog uglja i rastvorom kalijum-permanganata (1:1000), koji oksidiše morfin u manje toksične produkte. Od presudnog je značaja održavanje funkcije disanja. To se postiže primenom opioidnih antagonista, kao što su nalokson i naltrekson. Osim toga, primenjuju se i druge terapijske mere radi održavanja homeostaze organizma (kiseonik, infuzija tečnosti i dr.).

Zavisnost. – Posle dužeg uzimanja prema morfinu se stvara zavisnost. Karakteristike ove zavisnosti su:

- tolerancija, tj. smanjena osetljivost organizma prema morfinu. Pri redovnoj upotrebi morfina ova pojava nastaje posle 7–14 dana;
- fizička zavisnost od morfina koji postaje neophodan sastojak metabolizma nervnih ćelija. Organizam reaguje nizom apstinencijalnih simptoma na nagli prestanak unošenja morfina;
- psihička zavisnost, ili glad za morfinom, koja nastaje u izvesnih osoba usled potrebe da se obnavlja morfinska euforija.

Lečenje zavisnosti od morfina je teško i sprovodi se u specijalizovanim psihijatrijskim ustanovama.

Kodein

Kodein (metil-morfin) je takođe sastojak opijuma. Njegovo dejstvo je u suštini istovetno, kao i dejstvo morfina, ali je daleko slabije. Kodein se upotrebljava za umirenje suvog, neproduktivnog kašlja. Osim toga, on je čest sastojak analgetičkih praškova. Terapijska doza kodeina je 30 mg. Slično kodeinu deluje i dionin (etil-morfin).

Sintetske zamene za morfin

Metadon je sintetska supstancija koja je po svojim osobinama izvanredno slična morfinu. Velika prednost metadona je što se može primenjivati oralno. Tolerancija i fizička zavisnost razvijaju se i prema metadonu, ali nešto sporije nego kod morfina. Apstinencijski simptom je izražen, ali u nešto blažem obliku nego kod morfina. Zbog ovakvih farmakoloških karakteristika metadon se koristi za detoksifikaciju osoba zavisnih od heroina. „Metadonski program“ odvikavanja sprovodi se u posebnim specijalizovanim psihijatrijskim ustanovama.

Petidin (meperidin, Petantin*, Dolantin*) prouzrokuje analgeziju koja je vrlo slična morfinskoj, ali je slabija po intenzitetu. Ovo jedinjenje je hemijski slično atropinu i ima sposobnost da olabavljuje glatke mišiće. Zbog toga je petidin naročito podesan kao analgetičko sredstvo protiv bolova izazvanih spazmom glatkih mišića.

Njegovo važno svojstvo jeste da ne deprimira disanje i da ne prouzrokuje opstipaciju kao morfin. Opasnost od zavisnosti, međutim, gotovo je ista kao i kod morfina. Terapijska doza petidina iznosi 50–100 mg i daje se oralno ili parenteralno.

Podela opioda prema jačini dejstva

Iz praktičnih razloga opiodi se po jačini dejstva dele u dve grupe: na opioide sa snažnim dejstvom i na opioide sa blagim do umerenim dejstvom.

Opiodi sa snažnim dejstvom snažni su agonisti opiodnih receptora. To su: morfin, metadon, meperidin, fentanil, alfentanil, sufentanil i levorfanol.

Svi ovi lekovi se koriste za otklanjanje jakih i najjačih bolova. Osim toga, metadon se koristi za metadonski program detoksifikacije osoba zavisnih od heroina. U terapiji opiodnih recidivista namerno se stvara tolerancija na 50–100 mg metadona dnevno (oralno). Racionalna pretpostavka ovakvog programa jeste da se izgubi motiv za ilegalne i kriminalne postupke oko dobavljanja heroina. Osim toga, bolesnik postaje podložniji psihijatrijskoj rehabilitacijskoj terapiji. Metadonski program ima svoje pristalice i protivnike, jer se znatan broj lečenih osoba ipak na kraju vraća „svom“ narkotiku.

Posebna podgrupa među ovim lekovima jesu: butorfanol (Moradol*), pentazocin (Fortral*) i još neki, koji su istovremeno i agonisti i antagonisti za opiodne receptore, pa se time smanjuje opasnost od nastajanja zavisnosti. Butorfanol (za sada) nije uključen u listu lekova koji prouzrokuju zavisnost.

U opioide sa blagim do umerenim dejstvom spadaju: kodein, oksikodon, dihidrokodein, propoksifen i tramadol. Svi ovi lekovi deluju analgetički, ali slabije od morfina i njemu sličnih lekova. Daleko najčešće se koriste kao sastojci tzv. kombinovanih analgetičkih praškova.

Antagonisti opioda

Najvažniji antagonisti opioda su:

- nalokson i
- naltrekson.

Oba ova leka kompetitivnim mehanizmom antagonizuju delovanje opioida na opioidnim receptorima. Ovim mehanizmom nalokson i naltrekson skoro trenutno prekidaju sve depresivne efekte opioida.

Dejstva. – Kod normalne osobe, koja nije izložena delovanju nekog opioida, nalokson i naltrekson u terapijskim dozama skoro su inertne supstance i ne prouzrokuju bilo kakve farmakološke efekte.

Međutim, ako se primene kod osoba koje su pod dejstvom morfina ili nekog drugog opioida, nalokson i naltrekson sasvim i skoro dramatično otklanjaju sve efekte opioida u toku 1–2 minuta. Ovo praktički znači normalizovanje disanja, dolazak k svesti, normalizovanje širine zenice i normalizovanje crevne peristaltike.

Kod osoba koje su zavisne od opioida (na primer, heroína), nalokson i naltrekson skoro trenutno prouzrokuju kompletan apstinencijski sindrom.

Indikacije. – Glavne indikacije za primenu opioidnih antagonista su: akutno trovanje opioidima, otkrivanje osoba koje su zavisne od opioida, šok (hemoragični, endotoksični) i za tzv. terapiju održavanja kod osoba zavisnih od heroína.

Interakcije opioida sa drugim lekovima

Bolesnici kod kojih postoji indikacija za primenu opioida obično su teški bolesnici, u kojih se već primenjuje više lekova. Sa nekima od njih postoji mogućnost neželjene interakcije. Tako, na primer, primena morfina i njemu sličnih lekova zajedno sa nekim od lekova iz grupe sedativa i hipnotika prouzrokuje pojačanu depresiju centralnog nervnog sistema, koja se, pre svega, manifestuje depresijom disanja.

Slično potenciranje se dobija ako se opiodi primene zajedno sa antipsihoticima. I ovde je moguća depresija disanja, ali i poremećaji srčanog ritma.

Inhibitori MAO su kontraindikovani za vreme primene opioida, jer kao rezultat interakcije nastaje hiperpireksija sa komom, a moguća je i hipertenzivna reakcija.

Antipiretički analgetici



Nasuprot opioidima, antipiretički analgetici samo nepotpuno ublažavaju jake bolove, ali dobro deluju protiv glavobolje, zubobolje, artralgijske i mialgijske. Oni istovremeno snižavaju povišenu telesnu temperaturu, a većina deluje i antiinflamatorno. Zbog toga se u mnogim zemljama ova grupa lekova naziva *antiinflamatorni analgetici*.

Antipiretički analgetici se dele u četiri grupe, a to su:

- salicilati,
- pirazoloni,
- paracetamol i
- ostali analgetički i antiinflamatorni lekovi.

Salicilati

Ovim nazivom obuhvaćeni su derivati salicilne kiseline. Sama salicilna kiselina se ne upotrebljava kao antipiretičko i analgetičko sredstvo, jer prouzrokuje vrlo jako nadražajno dejstvo na sluznicu želuca.

Acetilsalicilna kiselina (Aspirin*, Acisal*) ublažuje bolove slabijeg stepena (glavobolja, mialgije, artralgijske, zubobolja itd.). Ovaj lek snižava povišenu telesnu temperaturu u groznici, dok na normalnu temperaturu ne utiče. Antipiretički efekt nastaje usled pojačanog odavanja toplote znojenjem, a rezultat je dejstva ovog leka na centre u mozgu koji regulišu proizvodnju i odavanje toplote. Acetilsalicilna kiselina ispoljava i antiinflamatorno delovanje.

Acetilsalicilna kiselina uglavnom se dobro podnosi. Za ublažavanje bolova daje se u dozi 0,5–1 g dnevno, dok se u lečenju akutne reumatske groznice primenjuju veće doze. Acetilsalicilna kiselina se nalazi u velikom broju analgetičkih i antipiretičkih kombinovanih praškova.

Osim opisanih efekata, acetilsalicilna kiselina inhibiše agregaciju trombocita, pa se može koristiti u profilaksi tromboembolijskih komplikacija.

Značajnu ulogu u antiinflamatornom i antiagregacijskom efektu acetilsalicilne kiseline ima njena sposobnost da inhibiše biosintezu prostaglandina, za koje se zna da sudeluju u procesima zapaljenja i agregacije trombocita.

Terapijske indikacije. – Bolovi, hiperpireksija, akutna reumatska groznica i reumatoidni artritis najvažnije su indikacije za acetilsalicilnu kiselinu.

Neželjeni efekti acetilsalicilne kiseline jesu nadražaj sluznice želuca, krvarenje iz gastrointestinalnog trakta i napad bronhijalne astme (retko).

Kao posebno opasan neželjeni efekt može se javiti Rejov sindrom, i to posle primene acetilsalicilne kiseline kod dece koja boluju ili su pre toga bolovala od neke virusne infekcije (varicela, influenza). Ovaj sindrom se manifestuje progresivnom letargijom (čak do stupora i kome), tahipnojom, znacima povišenog intrakranijalnog pritiska i konvulzijama. Uz sve to, postoje i znaci oštećenja funkcije jetre. Zbog toga je u nekim zemljama donesena odluka da se ograniči primena acetilsalicilne kiseline kod dece do 14 godina starosti.

Salicilizam. – Salicilizam je trovanje salicilatima i manifestuje se glavoboljom, zujanjem u ušima, gađenjem i povraćanjem, sitnim krvarenjima u koži (usled smanjenja protrombina u krvi) i dispnojom. Svi ovi efekti delimično se mogu suzbiti davanjem natrijum-hidrogenkarbonata i vitamina K.

Pirazoloni

Najvažniji derivati pirazolona su:

- aminofenazon i
- metamizol.

Svi derivati pirazolona deluju analgetički, antipiretički i antiinflamatorno. Sva ova dejstva su jače izražena nego kod salicilata.

Indikacije. – Indikacije za ove lekove su akutna reumatska groznica, reumatoidni artritis, spondilitis i osteoartritis.

Neželjeni efekti. – Pirazoloni spadaju u vrlo toksične lekove jer mogu prouzrokovati agranulocitozu. S obzirom na ovako težak neželjeni efekt, nema opravdanih razloga za primenu tako opasnih lekova.

Paracetamol



Paracetamol ima analgetičko i antipiretičko delovanje, kao i acetilsalicilna kiselina. Međutim, ovaj lek nema antiinflamatorno dejstvo.

Indikacije. – Slabiji bolovi i hipertermija jedine su opravdane indikacije za paracetamol.

Neželjeni efekti. – Iako ređe, nađeno je da i paracetamol može prouzrokovati oštećenje funkcije bubrega i jetre. U otklanjanju tegoba usled toksičnih dejstava paracetamola na jetri primenjuje se acetilcistein.

Ostali analgetički i antiinflamatorni lekovi

(nesteroidni antireumatici)

U terapiji reumatskih bolesti koriste se dve velike grupe lekova:

- steroidni hormoni (glikokortikoidi) i
- nesteroidni antiinflamatorni lekovi.

Glikokortikoidni hormoni opisani su na drugom mestu, a ovde će biti opisana samo grupa nesteroidnih antiinflamatornih lekova.

Nesteroidni antireumatici obuhvataju sledeće lekove:

- salicilate (videti ranije),
- pirazolone (videti ranije),
- ibuprofen i njegove derivate (flurbiprofen, ketoprofen i dr.),
- indometacin i njegove derivate,
- mefenaminsku kiselinu,
- diklofenak i
- piroksikam.

Svi nesteroidni antireumatici inhibišu biosintezu prostaglandina i na taj način suzbijaju ili koče procese zapaljenja. Terapijske indikacije za sve ove lekove jesu reumatoidni artritis, osteoartroze i druga reumatska oboljenja.

Ibuprofen i njegovi derivati odlikuju se povoljnim efektima i malom toksičnošću, pa se izvanredno mnogo koriste u terapiji reumatoidnog artritisa i drugih reumatskih oboljenja.

Indometacin ima snažno analgetičko, antipiretičko i antiinflamatorno delovanje, ali je istovremeno vrlo toksična supstancija. Njegova primena se može smatrati opravdanom samo u najtežim koštano-zglobnim oboljenjima, kao što su ankilozirajući spondilitis i osteoartritis zgloba kuka.

Neželjeni efekti indometacina su gastrointestinalne tegobe, krvarenja u želucu i crevima, leukopenija i agranulocitoza, zatim poremećaji vida i alergijske reakcije.

Mefenaminska kiselina i diklofenak imaju slične karakteristike i indikacije, kao i ostali lekovi u ovoj grupi.

Piroksikam deluje antiinflamatorno, antireumatički, analgetički i antipiretički. Njegovo glavno preimućstvo nad drugim lekovima iz ove grupe jeste u tome što mu dejstvo dugo traje, pa se može primenjivati samo jedanput dnevno. Indikacije su reumatoidni artritis, osteoartroza i ankilozirajući spondilitis. Najvažniji neželjeni efekti su gastrointestinalne tegobe.

Antireumatici sa sporim delovanjem

Pored pobrojanih lekova, u terapiji reumatoidnog artritisa koriste se još i hlorokin, preparati zlata i penicilamin. Poboljšanja koja ovi lekovi prouzrokuju nastaju tek posle četiri nedelje do jedne godine lečenja.

Hlorokin je antimalarik, ali ispoljava povoljnu aktivnost i u terapiji reumatoidnog artritisa, i to najverovatnije suzbijanjem procesa zapaljenja. Dugotrajna primena ovog leka može prouzrokovati retinopatiju, pa je neophodno povremeno kontrolisati vid i očno dno.

Preparati zlata (aurotioglukoza, aurotiomalat, auranofin) prouzrokuju postepeno smanjivanje znakova i simptoma zapaljenjskog procesa udruženog sa reumatoidnim artritismom, ali ne deluju na druge oblike zapaljenja. Tačan mehanizam delovanja zlata još uvek nije dovoljno poznat.

Najčešći neželjeni efekti zlata nastaju na koži i sluznicama, a manifestuju se kao eritem, dermatitis, faringitis, traheitis i gastritis. Koža često dobije sivoplavkastu boju (chrysiasis). Moguća su takođe oštećenja bubrega, krvne diskrazije i oštećenja jetre.

Penicilamin je po svojim osnovnim karakteristikama helat, tj. ima svojstvo da vezuje za sebe izvesne metale. Međutim, još je nedovoljno proučen mehanizam kojim penicilamin popravlja stanje bolesnika sa reumatoidnim artritismom. Povoljan efekt se karakteriše usporavanjem napredovanja koštanih i zglobnih razaranja koja su inače karakteristična za reumatoidni artritis. Ovo poboljšanje je vidljivo tek posle tri do četiri meseca lečenja.

Najvažniji neželjeni efekti penicilamina jesu proteinurija, trombocitopenija, leukopenija i aplastična anemija.

Lekovi za terapiju gihta

Giht je porodično metaboličko oboljenje koje se karakteriše napadima akutnog artritisa. Akutni artritis nastaje usled deponovanja mono-natrijum-urata u zglobovima i hrskavicama. Ovo stanje može biti udruženo sa stvaranjem uratnih kalkulusa u bubrezima i sa povišenjem koncentracije mokraćne kiseline u krvi.

U terapiji gihta koriste se sledeći lekovi:

- kolhicin,
- urikozurici (probenecid i sulfinpirazon),
- alopurinol i
- nesteroidni antireumatici.

Kolhicin je alkaloid izolovan iz biljke *Colchicum autumnale* (jesenji šafran). Ovaj lek dramatično otklanja bol i zapaljenje kod gihtičnog artritisa, ali ne deluje kod drugih oblika artritisa. Umesto kolhicina može se primeniti indometacin. Moguća je i kombinovana primena ova dva leka.

Neželjeni efekti kolhicina jesu nauzeja, povraćanje, bol u trbuhu, dijareja, opadanje kose, depresija kostne srži i periferni neuritis.

Urikozurici su lekovi koji pojačavaju izlučivanje mokraćne kiseline i time smanjuju depoe urata kod bolesnika sa uričnim tofima. Najpoznatiji lekovi sa urikozuričnim dejstvom su probenecid i sulfinpirazon. Direktna posledica takvog dejstva jeste smanjenje tofa (nastaga mokraćne kiseline) i smanjenje koncentracije mokraćne kiseline u krvi.

Neželjeni efekt oba leka jeste nadražaj gastrointestinalnog trakta.

Alopurinol inhibiše jedan enzim od koga zavisi produkcija mokraćne kiseline u organizmu. Time se postiže smanjenje koncentracije mokraćne kiseline u krvi i smanjenje ukupnog depoa urata u organizmu bolesnika. Indikacija za alopurinol je hronični giht sa izraženim tofima. Neželjeni efekti alopurinola su nauzeja, povraćanje, dijareja, periferni neuritis, depresija kostne srži i aplastična anemija. Zbog vezivanja za očno sočivo alopurinol može prouzrokovati pojavu katarakte.

Na samom početku lečenja alopurinolom moguća je pojava akutnog napada gihta. To je razlog da se terapija alopurinolom često započinje kombinovanom primenom kolhicina i alopurinola, a posle nekoliko dana nastavlja se samo sa primenom alopurinola.

Nesteroidni antireumatici, a posebno indometacin i ibuprofen, koriste se u terapiji gihta.

Etanol i drugi alkoholi

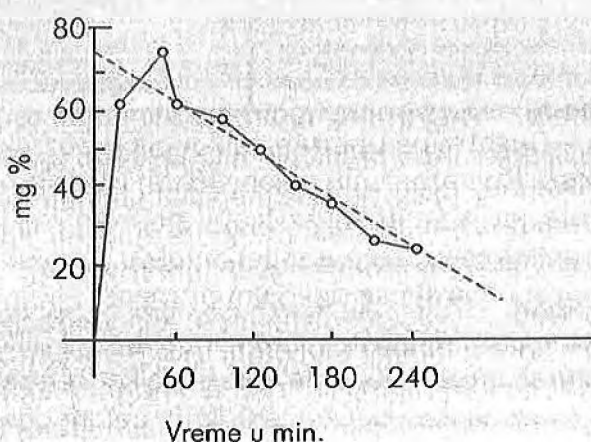


Etilni alkohol (etanol, radi lakšeg razumevanja nadalje će najčešće biti korišćen izraz alkohol) mnogo je više poznat kao sastojak alkoholnih pića nego kao lek. Njegov sociološki značaj mnogo je veći nego njegova terapijska vrednost. Zato će u sledećem izlaganju biti pomenuti i izvesni efekti alkohola koji nemaju terapijskog značaja, ali su značajni toksikološki.

Farmakodinamska dejstva

Farmakokinetika. – Alkohol je mali molekul koji se vrlo brzo i kompletno resorbuje iz digestivnog trakta, i to utoliko brže ukoliko je unesen na prazan želudac. Najviša koncentracija u krvi dostiže se oko 40 minuta posle unošenja. Raspodela alkohola je vrlo brza, tako da se veoma brzo dostižu visoke koncentracije u mozgu.

Najvećim delom (oko 90–98%) alkohol se razgrađuje u jetri, a samo malim delom (2–4%) izlučuje u nepromenjenom obliku preko pluća i bubrega. Na osnovu količine alkohola u izdahnutom vazduhu može se lako odrediti koncentracija alkohola u krvi (alko-test). Prosečna brzina metabolizovanja alkohola u jetri iznosi 100 mg/kg/h. Osoba prosečne telesne mase (70 kg) može metabolizovati 7 g alkohola na sat. Ovo pokazuje da se, čak i posle unošenja relativno malih količina alkoholnih pića, u krvi dugo vremena održava visoka koncentracija (sl. 5).



Slika 5. – Koncentracije etanola u krvi posle uzimanja jedne čašice vinjaka (100 ml), u kome je koncentracija etanola bila 40%. Iako je uzeta ovako mala količina alkoholnog pića, u krvi se nalaze znatne koncentracije etanola, čak i do 240 minuta posle uzimanja.

Centralni nervni sistem. – Najvažniji efekti alkohola ispoljavaju se u centralnom nervnom sistemu. Pažljiva analiza pokazuje da su ovi efekti alkohola depresivne prirode i da su posledica delovanja na najviše centre u kori velikog mozga. Ovi centri normalno inhibišu funkcije nižih moždanih centara, čija se aktivnost ispoljava nemotivisanim delanjem. Otuda pod dejstvom alkohola ponašanje osobe postaje detinjasto, manje kritično i instinkti dolaze do punog izraza. Neobuzdan govor i smeh, hvalisanje, razmetanje sopstvenom snagom i intelektualnim sposobnostima često ovladaju ljudima koji su inače poznati po skromnosti i obzirima prema okolini.

Već i male doze alkohola otežavaju izvođenje složenih radnji koje zahtevaju preciznu koordinaciju mišića (upravljanje motornim vozilima, pisanje mašinom, sviranje).

Veće doze alkohola parališu celokupan nervni sistem i prouzrokuju duboku nesvest sa gubitkom refleksa, olabavljenjem mišića i usporenim disanjem (koma). Odnos između koncentracija alkohola u krvi i efekata koje ove koncentracije prouzrokuju prikazan je u tabeli VII.

Tabela VII. – Odnos između koncentracija alkohola u krvi i efekata koje izazivaju

Koncentracija alkohola u krvi	Psihički poremećaji	Mišićni poremećaji
25–100 mg%	raspoloženje (euforija)	nesigurnost u izvođenju mišićnih pokreta koji zahtevaju preciznost
100–200 mg%	odsustvo samokritičnosti, afektivna labilnost	izraženi poremećaji u govoru i pokretima
200–400 mg%	potpuno alkoholno pijanstvo	velika nesigurnost u govoru i pokretima; nemogućnost vršenja mišićnih pokreta koji zahtevaju veliku tačnost
500 mg% i više	koma, oštećenje krvotoka i disanja; opasnost od smrti	paraliza svih skeletnih mišića, uključujući i mišiće za disanje

Zavisnost od alkohola. – Dugotrajna upotreba alkohola prouzrokuje pojavu tolerancije, fizičke i psihičke zavisnosti. Kod hroničnih alkoholičara, primoranih da naglo prekinu ili smanje unošenje alkohola, javlja se apstinencijski sindrom koji je siguran dokaz fizičke zavisnosti. Ovaj sindrom se manifestuje prenapraženošću, konvulzijama i toksičnom psihozom. U najtežim slučajevima javlja se delirijum tremens.

Kardiovaskularni sistem. – Čak i relativno niske koncentracije alkohola u krvi (100 mg%) značajno deprimiraju kontraktilnost miokarda. Ove male koncentracije su takođe dovoljne da prouzrokuju perifernu vazodilataciju. Ona je dobrim delom posledica depresije vazomotornog centra, a samo malim delom nastaje usled direktnog vazodilatatornog efekta na krvne sudove. Ova vazodilatacija je razlog osećaja toplote po celom telu, uz objektivni gubitak toplote (lakše smrzavanje pijanih osoba).

Kod osoba sa kardiomiopatijom i insuficijencijom srca dovoljne su i male količine alkohola pa da se postojeće stanje pogorša. Takvim bolesnicima treba potpuno zabraniti uzimanje alkoholnih pića.

Endokrini efekti etanola. – Etanol prouzrokuje mnogobrojne endokrine efekte.

1. Etanol inhibiše sekreciju antidiuretičkog hormona i time pojačava diurezu.
2. Etanol inhibiše sekreciju oksitocina, a time usporava i slabi kontrakcije uterusu.
3. Etanol pojačava sekreciju adrenalina, noradrenalina i adrenalnih kortikosteroida. Ovaj efekat je udružen sa respiratornom i cirkulatornom depresijom. Međutim, male doze etanola smanjuju stresne reakcije organizma na razne tipove stresora.
4. Etanol smanjuje sekreciju luteinizirajućeg hormona, a paralelno sa tim smanjuje se nivo testosterona u serumu.

Lokalno dejstvo. – Alkohol deluje na kožu nadražajno i poboljšava lokalnu cirkulaciju. Zbog toga se alkohol upotrebljava za trljanje kože da bi se sprečilo nastajanje dekubitusa.

Ubrizgan u neposrednu blizinu nerva, alkohol prouzrokuje potpun prekid sprovođenja impulsa, pa se koristi za otklanjanje trigeminusnih i drugih neuralgija.

Alkohol ubija bakterije oduzimajući im vodu. Najsigurnije baktericidno delovanje dobija se upotrebom 70%-nog rastvora alkohola. Ovaj rastvor se upotrebljava za dezinfekciju ruku i instrumenata.

Lečenje trovanja alkoholom 19

Akutno trovanje. – Radi otklanjanja još neresorbovanih količina alkohola treba pomoću sonde isprati želudac. Od izvesne koristi je ubrizgavanje kofeina, koji je poznat kao antagonist alkoholu. Ako je bolesnik u komi, preporučuje se spora intravenska infuzija rastvora glikoze sa dodatkom insulina. Pored toga, otrovanog treba utopiti i, ako je potrebno, primeniti veštačko disanje.

Hronično trovanje (alkoholizam). – Za pravilno lečenje alkoholizma (zavisnosti) najveći značaj imaju psihoterapijske mere koje omogućuju prilagođavanje bolesnika sredini u kojoj živi. U terapiji hroničnog trovanja alkoholom koriste se naltrekson i disulfiram.

Naltrekson. – Naltrekson je jedan od opioidnih antagonista koji se danas više i češće koristi u terapiji alkoholizma nego disulfiram. On smanjuje žudnju za ponovnim uzimanjem alkohola, najverovatnije otklanjanjem euforigenog delovanja alkohola.

Naltrekson se primenjuje svakodnevno sve vreme dok traje psihosocijalna terapija. Mogući neželjeni efekti su nauzeja, vrtoglavica i glavobolja.

Disulfiram služi kao korisna dopuna psihoterapiji. Pod dejstvom ovog leka alkohol ne sagoreva u ugljen-dioksid i vodu kao što je normalno, već se sagorevanje zaustavlja na stupnju acetaldehida. Nagomilavanje acetaldehida u krvi prouzrokuje osećanje nelagodnosti i straha, što utiče da bolesnik izbegava ponovno uzimanje alkoholnih pića. Lečenje disulfiramom obavezno se sprovodi u bolnici ili stacionaru pod kontrolom lekara.

Disulfiram se ne sme primenjivati kod alkoholičara sa oštećenjima srca, jetre i bubrega, jer je po njih veoma toksičan.

Lečenje delirijum-tremensa

Delirijum-tremens je apstinencijalni sindrom u osoba koje su postale zavisne od etanola. Kliničkom slikom ovog sindroma dominiraju prenadraženošć centralnog nervnog sistema sa poremećajima percepcije i halucinacijama (zvučnim, vidnim i taktilnim). Težina sindroma je srazmerna stepenu zavisnosti od alkohola.

Terapija delirijuma tremensa sprovodi se primenom klometiazola, diazepama i haloperidola.

Klometiazol je po hemijskom sastavu skoro istovetan sa polovinom molekula vitamina B₁ (otuda zaštićeno ime: Heminevrin*). Međutim, klometiazol nema vitaminsko delovanje, već deluje sedativno, hipnotički i antikonvulzivno.

Osim u terapiji delirijuma tremensa, klometiazol se koristi i u terapiji drugih delirantnih stanja i apstinencijalnih sindroma.

Neželjeni efekti klometiazola jesu hipotenzija, tahikardija i depresija disanja.

Svi pobrajani lekovi (klometiazol, diazepam, haloperidol) prigušuju simptome delirijuma tremensa i, uz odgovarajuću psihoterapiju, pomažu u odvikavanju od alkohola.

Posebno treba naglasiti da se sa primenom diazepama sme započeti tek posle potpunog metabolizovanja alkohola u krvi. Primena diazepama kod osobe koja još ima prisutne količine alkohola u krvi može prouzrokovati trenutnu smrt. Da li još ima alkohola u krvi (i koliko), može se približno odrediti ako se zna količina konzumiranog alkohola i ako se zna da se alkohol metaboliše brzinom od oko 10 ml (7 g) za jedan sat.

Interakcija alkohola sa drugim lekovima

Poremećaj rasuđivanja i poremećaj koordinacije skeletnih mišića, koji nastaju i posle unošenja relativno malih količina alkohola, mogu se znatno pojačati ukoliko je osoba uzela neki od lekova iz sledećih grupa: sedativi, hipnotici, antidepresivi, antikonvulzivi, anksiolitici i analgetici (opioidi i propoksifen). Dužnost medicinskog radnika jeste da bolesniku koji uzima bilo koji od pobrajanih lekova skrene pažnju na mogućnost interakcije sa alkoholom (jer, primera radi, može postati potpuno nesposoban za upravljanje motornim vozilom).

Istovremeno uzimanje alkohola i oralnih hipoglikemijskih lekova prouzrokuje simptome slične onima koji se javljaju posle interakcije disulfirama i alkohola. Slično se dešava pri istovremenom unošenju metronidazola i alkohola, ili cefalosporina i alkohola.

Alkohol može značajno promeniti terapijske efekte velikog broja lekova tako što menja njihov metabolizam.

Posebno treba naglasiti da se uznemirena osoba pod dejstvom alkohola ne sme smirivati diazepamom (ili nekim drugim benzodiazepinom), jer to može prouzrokovati trenutnu smrt. I obrnuto, osoba koja se leči benzodiazepinima ne sme uzimati alkoholna pića.

Ostali alkoholi

Osim etanola, još neki alkoholi imaju toksikološki značaj kao što su metanol, izopropil-alkohol i etilen-glikol.

Metanol (metilni alkohol) je veoma otrovna supstancija (nalazi se u falsifikovanim alkoholnim pićima). Velika toksičnost metanola potiče otuda što se u organizmu iz njega stvara mravlja kiselina, koja se vrlo dugo zadržava u organizmu i prouzrokuje acidozu i slepilo. Ovako teški simptomi, pa čak i smrt, nastaju i posle unošenja svega 30 ml metanola. Trovanje metanolom se leči primenom natrijum-hidrogenkarbonata (za suzbijanje acidoze) i etanola za koji je nađeno da usporava transformaciju metanola.

Izopropil-alkohol se u organizmu čoveka pretvara u aceton, koji prouzrokuje teška oštećenja bubrega. Letalna doza iznosi između 100 i 200 ml.

Etilen-glikol je polihidroksi-alkohol koji se koristi kao sredstvo za sprečavanje zamrzavanja automobilskih hladnjaka (antifriz), a zatim kao industrijski rastvarač. Etilen-glikol se metabolizuje u aldehide, kiseline i oksalat. Najvažniji simptomi ovog trovanja jesu acidoza i renalna insuficijencija. Lečenje se sprovodi primenom etanola i hemodijalize da bi se odstranio etilen-glikol iz organizma.

20 Halucinogeni i psihotomimetici

Halucinogeni su supstancije i neki lekovi koji mogu prouzrokovati pojavu halucinacija. Pod ovim nazivom se podrazumeva da bolesnik doživljava osećaj postojanja u spoljnom svetu nečega što u stvari ne postoji. Nasuprot ovome, iluzija je pogrešna interpretacija nečega što stvarno postoji.

I neki već opisani lekovi mogu prouzrokovati halucinacije. Ovde će biti reči o supstancijama, pa i nekim lekovima koji se zloupotrebljavaju u cilju namernog izazivanja halucinacija.

Najpoznatije supstancije i lekovi iz ove grupe su:

1. LSD (dietilamid lizerginske kiseline),
2. salvinorini,
3. amfetamin i njegovi derivati,
4. kokain,
5. modafinil,
6. fenciklidin i njegovi derivati i
7. kanabis.

LSD

LSD je po svom poreklu sintetska supstancija, ali je po hemijskom sastavu srodna alkaloidima iz ražne glavnice. LSD prouzrokuje tzv. LSD sindrom, koji se sastoji iz tri faze: somatskih simptoma, poremećaja percepcije i psihičkih simptoma.

Somatski simptomi. – Već nekoliko minuta posle uzimanja efektivne doze LSD-a javljaju se vrtoglavica, tremor, osećaj slabosti, nauzeja, nemir i parestezije. Posebno dominiraju centralni simpatikomimetski efekti, kao što su: dilatacija pupila, zamagljen vid, hipotermija, tahikardija, hipoglikemija i piloerekcija. Istovremeno postoji i stimulacija uterusa koja je vrlo slična kao posle uzimanja alkaloida iz ražne glavnice (*Secale cornutum*).

Poremećaji percepcije. – Ovi simptomi se manifestuju poremećajem vida i nastaju oko jedan sat posle uzimanja LSD-a. Osoba doživljava halucinacije u svetlim bojama koje variraju u tonu i intenzitetu. Svi predmeti se vide kao da su obavijeni krugom u kome se

nalaze sve dugine boje. Telo čoveka postaje izopačeno, sa ogromnim rukama i nogama, ali malim telom. Osećaji su pomešani: osećaj toka vode je pretvoren u optičku iluziju, dok boje dobijaju specifične mirise. U ovoj fazi se javljaju brze promene raspoloženja: sreća, tuga, razdražljivost i meditacija. Anksioznost je za sve vreme prisutna.

Psihički simptomi. – Dva sata posle uzimanja LSD-a nastupaju znatne teškoće u izražavanju misli, stanje koje je slično sanjanju, sa teškim povratkom na voljnu misao.

Vizuelne iluzije se definitivno pretvaraju u halucinacije, a sa tim se istovremeno manifestuje osećaj depersonalizacije. Osoba se oseća kao da je oslobođena svoga tela, ali da je istovremeno ujedinjena sa celim univerzumom.

Mehanizam delovanja. – LSD primarno deluje na 5-HT receptore, ali u izvesnoj meri i na dopaminske receptore. U najvećem broju struktura u kojima se nalaze ovi receptori LSD deluje stimulantno, ali na nekim drugim strukturama sa ovim receptorima LSD deluje kao antagonist serotonina i dopamina. Očigledno je da tačan mehanizam delovanja LSD-a na centralni nervni sistem još nije poznat.

Doza LSD-a koja prouzrokuje sve opisane efekte iznosi svega 2 mikrograma/kg telesne mase.

Tolerancija. – Ako se LSD primenjuje u kratkim vremenskim intervalima, prema njemu se brzo stvara tolerancija. Zanimljivo je da se pri tome ne pojavljuju nikakvi apstinencijalni simptomi.

Toksičnost LSD-a je relativno mala. Nisu opisani fatalni ishodi posle primene LSD-a. Međutim, moguće su i vrlo teške ozlede za vreme manifestacija halucinacija. Lek izbora za terapiju svih neprijatnosti posle uzimanja LSD-a je diazepam.

Salvinorini

Salvinorini su porodica bliskih supstancija koje se dobijaju iz lišća meksikanske vrste biljke *Salvia*. Halucinogeno delovanje salvinorina je vrlo slično halucinogenom delovanju LSD-a.

Salvinorini se unose žvakanjem svežeg lišća iz pomenute biljke ili pak pušenjem osušenog lišća. Posle žvakanja aktivne supstancije iz lišća se resorbuju preko sluznice usta. Ono što se proguta, biva brzo razoreno u gastrointestinalnom traktu. Doza koja prouzrokuje halucinogene efekte kod čoveka iznosi 200 µg.

Mehanizam delovanja. – Salvinorin A se selektivno vezuje za opioidne kapa-receptore koje snažno stimuliše. Razumljivo je da usled toga deluje analgetički.

Dejstvo. – Korisnik salvinorina manifestuje tip psihoaktivnosti u kome se on pretvara u objekat, vraća se u prošlost, i to u više mesta istovremeno. Posle primene većih doza osoba gubi identitet i doživljava potpunu depersonalizaciju. Mehanizam kako se to odigrava nije još uvek poznat.

Amfetamin i njegovi derivati

Osnovne karakteristike amfetamina opisane su među simpatikomimeticima. Na ovom mestu biće opisana njegova halucinogena dejstva.

Amfetamin i metamfetamin snažni su stimulatori centralnog nervnog sistema. Oni to čine oslobađanjem kateholamina iz centralnih nervnih završetaka. Pojačana noradrenergička aktivnost u centralnom nervnom sistemu razlog je za povećanu budnost, veću brzinu reagovanja, hiperrefleksiju i povećanu voljnu aktivnost. Kod inače zdravih osoba sve ovo prouzrokuje povećanje budnosti i aktivnosti, brže reagovanje, hiperrefleksiju i povećanje količine voljne aktivnosti. U psihički zdrave osobe sve to je praćeno euforijom i povećanjem volje za rad. Veće doze prouzrokuju čitavu poplavu raznih misli, sa brzim skakanjem sa predmeta na predmet, što je inače karakteristično za aktivne psihoze. Na kraju, osoba doživljava paranoične ideje sa halucinacijama.

Indikacije. – U raznim vojskama sveta amfetamin se primenjuje za povećanje fizičke i psihičke izdržljivosti pri posebnim naporima. Ove promene rezultat su povećanja izdržljivosti, ali i smanjenja osećaja umora.

U medicini se amfetamin koristi u terapiji narkolepsije i hiperkinezije, a ređe za povećanje raspoloženja kod deprimiranih i letargičnih bolesnika.

Primena za smanjenje apetita opisana je na drugom mestu.

Neželjeni efekti i toksičnost. – Najčešći neželjeni efekti amfetamina su tahikardija, hipertenzija, hiperrefleksija, delirijum i kolaps.

Pri ponovljenoj primeni amfetamina mogu se javiti psihotičke epizode koje su inače vrlo slične paranoičnoj šizofreniji.

Po prestanku uzimanja amfetamina psihotička slika prestaje. Ipak, mogući su smrtni ishodi, bilo zbog samoubistva, bilo zbog prekomerne agresivnosti.

MDMA i srodne supstancije

MDMA (metilen-dioksi-metamfetamin, Ecstasy) i MDEA (metilen-dioksi-etamfetamin, Eve) supstancije su koje – baš kao i LSD i amfetamin – oslobađaju dopamin i noradrenalin iz nervnih završetaka u mozgu, a istovremeno produžuju aktivnost serotonina.

Obe supstancije (MDMA i MDEA) pomažu da se izdrže posebni napori (na primer, celonoćna igranka) Doza MDMA iznosi 100 mg.

Neželjeni efekti. – MDMA povećava i mentalnu i fizičku tenziju, izazivajući bolove u mišićima, stiskanje vilica, škrgutanje zubima. Paralelno sa ovim promenama javljaju se tahikardija, hipertermija, cerebralni edem i napadi konvulzija. Paralelno sa ovim pojavama javljaju se mikroembolije u velikom broju krvnih sudova.

MDMA je neurotoksična supstanca jer prouzrokuje depresiju, deficit memorije i poremećaj mentalnih funkcija.

Kokain

Kokain je aktivni princip iz lišća biljke koka. On se vrlo lako i brzo resorbuje preko sluznice nosa, zatim dospeva u centralni nervni sistem gde prouzrokuje intenzivnu stimulaciju. Efekti koje prouzrokuje kokain u centralnom nervnom sistemu skoro su identične efektima koje prouzrokuje amfetamin.

Neke razlike ipak postoje, kao na primer:

- dejstvo kokaina kraće traje nego što je slučaj kod amfetamina,
- korisnici kokaina imaju manje komplikacije od uzimanja leka jer se kokain uzima ušmrkavanjem, dok se amfetamin često primenjuje i intravenski.

U nekim krajevima sveta kokain se vrlo brzo priprema iz sirovog lišća biljke („crack“). U ovom obliku kokain se može uzimati zajedno sa pušenjem duvana (osoba puši mešavinu duvana i usitnjenog lišća koke). Pri zagrevanju kokain lako isparava, brzo se resorbuje i prouzrokuje centralne efekte.

Modafinil

Modafinil je zamena za amfetamin. Povećava brzinu ideacije, uz istovremeno povećanje budnosti i lokomotornosti. Ovi efekti ponekad su praćeni euforijom.

Tačan mehanizam delovanja ove supstancije još nije poznat.

Neželjeni efekti. – Najčešće neprijatnosti koje oseća osoba koja uzima modafinil jesu glavobolja, nervoza, anksioznost, bolovi u stomaku i dijareja. Iako retko, ipak su registrovane i psihotičke reakcije.

Fenciklidin i njegovi derivati

Po hemijskom sastavu i farmakološkim karakteristikama fenciklidin je vrlo sličan disocijativnom anestetiku ketaminu (videti među anestetikima).

Dejstvo. – Dejstvo ovih supstancija donekle je slično dejstvu atropina, ali ipak postoje izvesne razlike. Primera radi, fenciklidin prouzrokuje hipersalivaciju, dok atropin prouzrokuje sušenje usta. Veće doze fenciklidina prouzrokuju hiperrefleksiju i konvulzije.

Bihevioralni efekti fenciklidina manifestuju se kao nemir, stereotipni pokreti, analgezija i anestezija, zbog čega su inače uvedeni u medicinu. Ataksija i dizartrija sasvim su uobičajene. U toku dejstva supstancije veoma brzo se smenjuju razdraženje, agitiranost, depresija, euforija i distrofija. Fenciklidin ponekad prouzrokuje simptome depersonalizacije kao kod shizofrenije. Već postojeću shizofreniju fenciklidin obavezno pogoršava.

Mehanizam delovanja. – Fenciklidin i njegovi derivati remete funkciju većeg broja neurotransmitera u centralnom nervnom sistemu.

Kanabis

Jedna vrsta konoplje (*Canabis sativa*) proizvodi seriju sličnih jedinjenja poznatih pod imenom kanabinoidi. Glavna aktivna supstancija među kanabinoidima je tetrahidrokannabinol (THC). Osušeno lišće ove biljke poznato je u raznim delovima sveta pod različitim imenima: marihuana, bhang, ganja, maconha. Smolasti materijal dobijen iz biljke poznat je pod nazivom hašiš, kif, kharas. U pogledu sadržaja aktivne supstance THC, hašiš je oko deset puta jači.

Dejstvo. – U dozama koje ljudi koriste kanabis prouzrokuje veliki broj efekata. Među nika su najčešći: povećanje srčane frekvencije, kongestija krvnih sudova konjunktiva, ortostatska hipotenzija, relaksacija bronhijalnih i gastrointestinalnih mišića.

Na CNS kanabis deluje sedativno i antikonvulzivno, antinauzeozno i antiemetički. Međutim, mišljenje je usporeno i manje tačno. Emocionalne reakcije su labilne i u nima prednjači euforija, govornost, smeh i subjektivni osećaj relaksacije. Svi ovi efekti su slični kao kod osobe posle blage intoksikacije alkoholom.

Upravljanje motornim vozilom je otežano.

Posle većih doza TCH-a (400 µg/kg i više) javljaju se efekti koji su slični onima posle primene LSD-a: povraćaj u percepciju vremena i prostora, promena telesnog izgleda čoveka, slušne i vidne halucinacije, depersonalizacija, panične reakcije, pa čak i akutne psihotičke epizode. Moguće su vizuelne halucinacije sa ataksijom.

Mehanizam dejstva. – THC se vezuje za poseban tip receptora u centralnom nervnom sistemu. Ista supstancija se na periferiji vezuje za jedan drugi podtip ovog receptora.

Hronična toksičnost. – Kod svih osoba koje za duže vreme inhaliraju kanabis najčešće se javlja bronhopulmonalna iritacija. Prisustvo katrana u dimu razlog je za češću pojavu karcinoma bronhija. Česta patološka slika kod teških pušača kanabisa je hronički bronhitis. Karcinom bronhija je češći kod osoba koje udišu kanabis nego kod osoba koje to ne čine.

Kod hroničnih pušača kanabisa postoji mentalno usporenje, gubitak memorije, otežano apstraktno mišljenje i emocionalna ravnina. Vrlo je često da sve te promene zaostaju i po prestanku pušenja.

Psihotičke epizode su moguće i karakterišu se anksioznošću i panikom, uz skoro redovan poremećaj percepcije. Najefikasniji lekovi protiv ovih poremećaja jesu benzodiazepini.

Terapijska primena kanabinoida. – Čisti kanabinoidi ponekad se koriste i kao lekovi. Tako, na primer, oni mogu zaustaviti nauzeju i povraćanje, anoreksiju, bol, glaukom i migrenu. Od svega toga danas se samo čisti sintetski THC, poznat pod imenom dronabinol, koristi za zaustavljanje nauzeje i povraćanja kod bolesnika sa AIDS-om posle primene citostatika.

Nabilon je keto-derivat THC-a i po dejstvu je deset puta jači od njega.

2A

Farmakologija vegetativnog (autonomnog) nervnog sistema

Uvod

Nervi, ganglije i nervni pleksusi autonomnog nervnog sistema inervišu srce, krvne sudove, žlezde i glatke mišiće unutrašnjih organa. Sa anatomskog gledišta autonomni nervni sistem se deli na simpatikus (torakolumbalni deo) i parasimpatikus (kranijalni i sakralni deo).

Nadražaj vegetativnih živaca prouzrokuje oslobađanje izvesnih hemijskih supstancija na njihovim završecima, koje zatim direktno deluju na različite organe. Na završecima simpatičkih živaca oslobađa se noradrenalin (sl. 6 B). Na završecima parasimpatičkih živaca oslobađa se acetilholin (sl. 6 A). Prema tome, efekti draženja simpatičkih živaca mogu se podražavati ubrizgavanjem noradrenalina i njemu sličnih sintetskih amina, a efekti draženja parasimpatikusa ubrizgavanjem acetilholina i srodnih sintetskih jedinjenja.

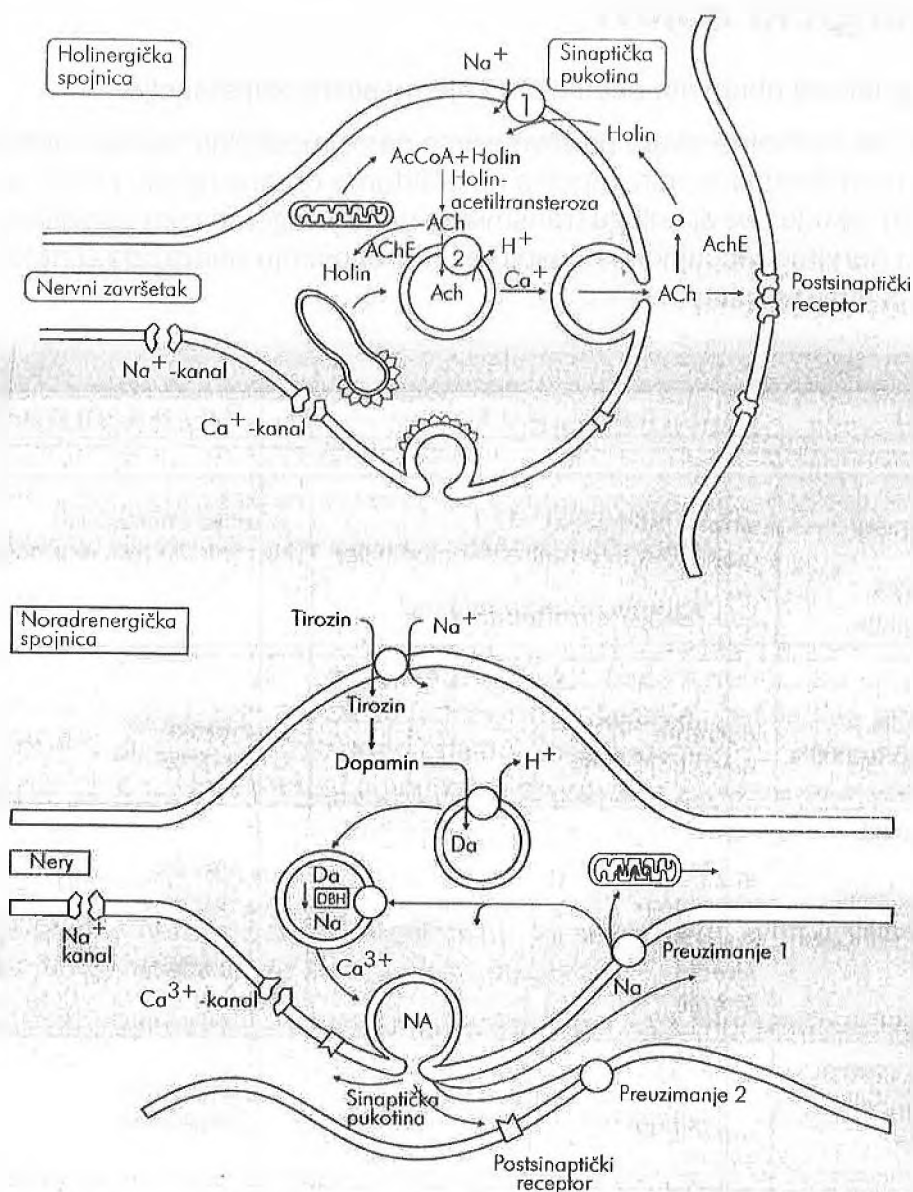
Efekti koji nastaju u raznim organima posle draženja vegetativnih živaca simpatikusa ili parasimpatikusa prikazani su u tabeli VIII.

Klasifikacija lekova

5

Zavisno od mesta i mehanizma delovanja lekovi koji deluju na organe inervisane autonomnim nervnim sistemom mogu se klasifikovati na sledeći način:

- **holinergički lekovi** (acetilholin i drugi estri holina, antiholinesterazne supstancije i pilokarpin);
- **antiholinergički lekovi** (atropin i skopolamin, kao i njihove sintetske zamene);
- **adrenergički lekovi** (kateholamini – dopamin, noradrenalin, adrenalin; efedrin i dr.);
- **adrenergički blokatori** (alkaloidi razne glavnice – ergotamin, ergotoksin; propranolol i dr.);
- **ganglijski stimulansi i ganglijski blokatori** (nikotin, mekamilamin i dr.).



Slika 6. – Šematski prikaz holinergičke i adrenergičke spojnice (sinapse). Holinergička spojnica: holin se transportuje u unutrašnjosti ćelije pomoću posebnog prenosioča koji istovremeno prenosi i Na^+ (1). U unutrašnjosti ćelije holin se vezuje sa acetyl-koenzimom A, pa se uz pomoć holin-acetil-transferaze stvara acetilholin (ACh), a ovaj se zatim posebnim mehanizmom transportuje u vezikulu (2) u kojoj se deponuje. Iz vezikule se ACh oslobađa pod dejstvom akcionog potencijala. Pod dejstvom Ca^{2+} vrši se spajanje vezikule sa membranom, a iz nje se zatim oslobađa ACh u sinaptičku pukotinu. Oslobođeni ACh deluje na postsinaptičke receptore, ali se brzo razgrađuje pod dejstvom acetilholinesteraze (AChE), a oslobođeni holin se ponovo preuzima u nervni završetak.

Noradrenergička spojnica: tirozin kao prekursor se transportuje u ćeliju (1) u kojoj se pretvara u dopamin, a ovaj se zatim transportuje u vezikulu (2). U vezikuli se dopamin pod dejstvom dopamin-beta-hidroksilaze (DBH) pretvara u noradrenalin (NA). Njegovo oslobađanje iz vezikule vrši se pod dejstvom akcionog potencijala i Ca^{2+} . Oslobođeni NA deluje na postsinaptički receptor, a jednim delom biva ponovo preuzet u nervni završetak (3).

Holinergički lekovi

Ova grupa lekova obuhvata acetilholin i njemu slične supstancije.

Acetilholin se normalno stvara na završecima parasimpatičkih nerava i učestvuje, kao medijator, u prenošenju nervnih impulsa na efektorne organe (glatki mišići, srce, egzokrine žlezde). On takođe obavlja ulogu transmitera u svim vegetativnim ganglijama i somatskim motornim nervima. Acetilholin učestvuje i u prenošenju nadražaja u nekim sinapsama centralnog nervnog sistema.

Tabela VIII. – Reakcija raznih organa na draženje vegetativnih živaca

Organ	Simpatikus	Parasimpatikus
Oko Zenica Cilijarni mišić Glatki mišić očne šupljine	širenje (midrijaza) olabavljenje (paraliza akomodacije) kontrakcija (egzoftalmus)	suženje (mioza) kontrakcija (grč akomodacije) –
Srce Frekvencija Jačina kontrakcije	ubrzanje povećanje	usporenje smanjenje
Krvni sudovi Pluća Kože i sluznice Abdominalnih organa Koronarni Mišića	sužavanje sužavanje sužavanje širenje širenje	širenje širenje – sužavanje –
Želudac i creva Tonus i motilitet Sekrecija	smanjenje –	povećanje povećanje
Pluća Bronhijalni mišići Bronhijalne žlezde	olabavljenje (širenje bronhija) –	kontrakcija (sužavanje bronhija) sekrecija
Jetra	glikogenoliza	–
Mokraćna bešika	otežavanje mokrenja	olakšavanje mokrenja
Pljuvačne žlezde	sekrecija guste, lepljive pljuvačke	obilna sekrecija retke, vodenaste pljuvačke

Aktivnost holinergičkih nerava može se oponašati davanjem acetilholina, kao i davanjem lekova koji sprečavaju razgrađivanje endogenog acetilholina (antiholinesterazni lekovi), prema mehanizmu delovanja holinergički lekovi se dele na dve grupe.

Holinergički lekovi sa direktnim delovanjem na muskarinske ili nikotinske holinergičke receptore. – Ovde spadaju estri holina (acetilholin, metaholin, karbahol) i pilokarpin. Muskarin takođe spada u ovu grupu, ali ima isključivo toksikološki i eksperimentalni značaj.

Antiholinesterazne supstancije inhibišu enzim holinesterazu i prouzrokuju nagomilavanje acetilholina u organizmu. Prema tome, ove supstancije deluju indirektno, preko nagomilanog acetilholina. Ovde spadaju antiholinesterazni lekovi (fizostigmin, neostigmin, piridostigmin), antiholinesterazni insekticidi i antiholinesterazni bojni otrovi.

Estri holina

Acetilholin je supstanca koja se u organizmu razgrađuje na holin i sirćetnu kiselinu pod dejstvom fermenta holinesteraze. Ovaj proces razgrađivanja acetilholina je vrlo brz i zbog toga je njegovo dejstvo u organizmu kratkotrajno. Zbog kratkotrajnosti delovanja acetilholin nema značaja za terapiju. Efekti acetilholina u organizmu istovetni su inače sa efektima koje prouzrokuje draženje parasimpatikusa (tabela IX).

Metaholin je hemijski i farmakološki sličan acetilholinu.

Karbahol je takođe hemijski sličan acetilholinu, ali se od njega razlikuje po tome što nije osetljiv prema holinesterazi, te su mu efekti dugotrajni.

Zbog toga što snižavaju povišeni intraokularni pritisak karbahol i metaholin se ponekad koriste u terapiji glaukoma i postoperativnog ileusa.

Pilokarpin

Pilokarpin je prirodni alkaloid koji se dobija iz jedne južnoameričke biljke. Farmakološki efekti ovog alkaloida istovetni su sa efektima koji nastaju posle draženja parasimpatikusa.

U obliku 2%-nog rastvora pilokarpin se ukapava u oko radi smanjivanja pritiska u oku, ako je povišen, kao što je slučaj kod glaukoma. Osim toga, pilokarpin je dobar antidot u slučaju akutnog trovanja atropinom i velebiljem.

Muskarin i trovanje gljivama

Muskarin je hemijski vrlo srodan holinu. Ova supstanca nije značajna za terapiju, ali je važna kao otrovni sastojak nekih gljiva (*Ammanita muscaria*, *muvara*). Trovanje ovim

gljivama ispoljava se znacima prekomerne stimulacije parasimpatičkog sistema, kao što su: nauzeja, povraćanje, dijareja, vazodilatacija sa refleksnom tahikardijom, znojenje, salivacija i bronhokonstrikcija. Svi ovi simptomi mogu se uspešno otkloniti primenom atropina.

Neke druge gljive, kakva je, na primer, *Ammanita phalloides*, prouzrokuju simptome trovanja tek 6 – 12 sati posle unošenja. Početni simptomi i ovde su nauzeja i povraćanje, ali se kasnije razvijaju znaci oštećenja funkcije jetre i bubrega. Atropin ne otklanja simptome trovanja ovom vrstom gljiva. Hemodijaliza je jedini način da se pokuša sa odstranjivanjem otrova iz organizma.

Antiholinesterazne supstancije

Sve supstancije iz ove grupe inhibišu holinesterazu, koja razlaže acetilholin, i na taj način produžuju trajanje acetilholinskog dejstva. Prema tome, ove supstancije deluju posredstvom acetilholina.

Antiholinesterazne supstancije se dele u dve grupe (tabela IX).

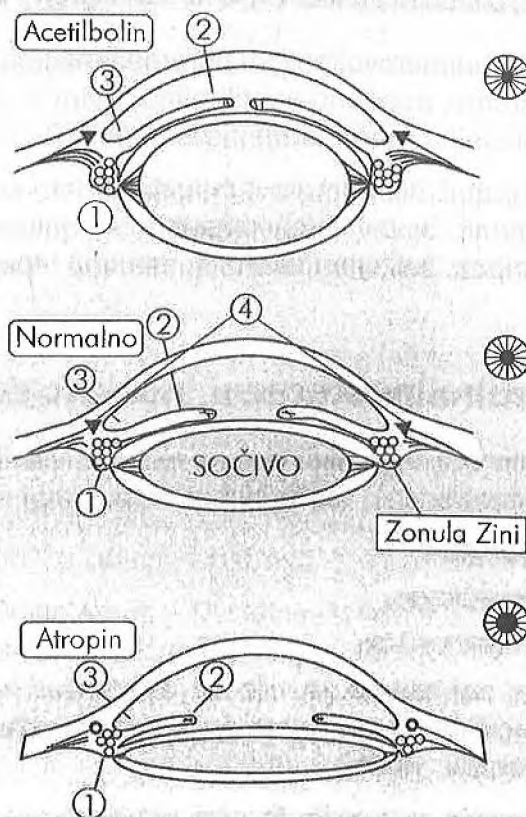
Tabela IX. – Podela antiholinesteraznih supstancija		
Reverzibilne	Ireverzibilne	
	insekticidi:	bojni otrovi:
Fizostigmin Neostigmin Piridostigmin Edrofonium	Paration Malation Fosfamidon Metrifonat i dr.	Sarin Soman Tabun „VX“

Reverzibilne antiholinesteraze imaju kratkotrajno dejstvo, dok ireverzibilne deluju mnogo duže.

Fizostigmin je prirodni alkaloid. Vodeni rastvori soli fizostigmina nepostojani su na svetlosti. Delimično razgrađeni rastvori fizostigmina crvene su boje i ne treba ih upotrebljavati u terapijske svrhe.

Najvažniji farmakološki efekti fizostigmina ispoljavaju se u oku i u crevima. Posle ukapavanja 0,5%-nog rastvora fizostigmin-salicilata u oko nastupa suženje zenica (mioza) i smanjenje pritiska u oku. Smanjenje intraokularnog pritiska je naročito izraženo ako je pritisak bio povišen. To je posledica poboljšanog oticanja očne vodice kroz Schlemov kanal. Ovo svojstvo fizostigmina koristi se u lečenju glaukoma. Istovremeno nastaje i poremećaj akomodacije, te bolesnik vidi samo bliske predmete, i to uvećane (sl. 7).

Slika 7. – Uticaj holinergičkih i antiholinergičkih lekova na širenje zenica i intraokularni pritisak. Na srednjoj slici prikazan je normalan odnos između cilijarnog mišića (1), sfinktera pupile (2), ugla očne komore (3), Šlemovog kanala (4) i Zonula Zini (koje inače podržavaju očno sočivo). Na gornjoj slici prikazano je delovanje holinergičkih lekova (acetilholin, fizostigmin, pilokarpin). Ovi lekovi prouzrokuju suženje zenica, otvaranje Šlemovog kanala, **smanjenje intraokularnog pritiska** i ispupčenje sočiva (otuda grč akomodacije, pa se vide samo bliski predmeti). Na donjoj slici prikazano je delovanje antiholinergičkih lekova (atropin, skopolamin). Ovi lekovi prouzrokuju proširenje zenice, zatvaranje Šlemovog kanala, **povećanje intraokularnog pritiska** i sploštavanje očnog sočiva (otuda paraliza akomodacije, pa se vide samo udaljeni predmeti).



Fizostigmin povećava tonus i motilitet creva, ali se ovaj efekt retko koristi u lečenju.

Neostigmin (Prostigmin*) je sintetskim putem dobijeno jedinjenje. Po svojim dejstvima neostigmin je vrlo sličan fizostigminu, ali se od njega razlikuje po dugotrajnom dejstvu.

Zbog sigurnijih i postojanijih efekata na creva neostigmin se mnogo češće od fizostigmina koristi u terapiji postoperativne atonije creva i mokraćne bešike.

Neželjeni efekti u toku terapijske primene tubokurarina takođe se suzbijaju neostigminom. U te svrhe se koristi i neostigmin sličan edrofonium (Tensilon*).

Myasthenia gravis je autoimuno oboljenje u kome je poremećena neurohumoralna transmisija u predelu završne motorne ploče. Smatra se da ovo oboljenje nastaje usled stvaranja antitela protiv holinergičkih receptora u skeletnim mišićima. Ova bolest se manifestuje prekomernom slabošću skeletnih mišića. Neostigmin vraća mišićnu snagu takvim bolesnicima. Međutim, efekt terapijske doze traje samo nekoliko časova i stoga se davanje neostigmina mora ponavljati nekoliko puta dnevno. Povećanje aktivnosti creva ili depresivni efekt na srce neželjena su dejstva neostigmina u toku lečenja miastenije i otklanjaju se davanjem atropina.

Piridostigmin (Mestinon*) deluje slično neostigminu, ali dugotrajnije.

Antiholinesteraze u terapiji Alchajmerove bolesti

U Alchajmerovoj bolesti poremećena je funkcija neurotransmitera u centralnom nervnom sistemu, posebno acetilholina. Ovim je oštećena komunikacija između ćelija, što se kod bolesnika manifestuje poremećajima učenja i memorije.

U terapiji Alchajmerove bolesti koriste se antiholinesteraze donepezil, galantamin i riva-stigmin. Svi ovi lekovi posebno su efikasni u slučajevima sa blagim do umerenim simptomima. Neželjeni efekti su isti kao i kod ostalih antiholinesteraza, ali su blage prirode.

Antiholinesterazni insekticidi

Veliki broj organskih estara fosforne kiseline (organofosfati) snažno i ireverzibilno blokiraju holinesterazu. Među njima najpoznatiji su:

- paration,
- paraokson,
- malation i dr.

Sva ova jedinjenja vrlo su jaki otrovi i koriste se u poljoprivredi za uništavanje biljnih štetočina. Česta su trovanja ovim supstancijama, pa zbog toga one imaju vrlo veliki toksikološki značaj.

Trovanje organofosfornim antiholinesterazama manifestuje se pojačanom sekrecijom žlezda, bolovima u trbuhu, miozom, grčevima poprečno-prugaste muskulature i paralizom disanja. Za terapiju ovog trovanja koristi se atropin kao farmakodinamski antagonist, a u novije vreme i izvesni lekovi koji imaju sposobnost da reaktiviraju holinesterazu inhibisanu organofosfornim supstancijama. Među ovim „reaktivatorima holinesteraze“ najpoznatiji su pralidoksim i obidoksim (Toxogonin*).

Antiholinesterazni bojni otrovi

Najpoznatiji antiholinesterazni bojni otrovi su:

- sarin,
- soman,
- tabun i
- „VX“.

Mehanizam delovanja ovih otrova isti je kao i kod antiholinesteraznih insekticida. Jedina razlika je u tome što su otrovi deset do sto puta toksičniji i njihovo dejstvo nastupa brže. Zbog svog primarnog delovanja na centralni nervni sistem ove supstancije se nazivaju nervni bojni otrovi. Ako bi došlo do njihove eventualne ratne primene, ovi otrovi mogli bi da izazovu teška masovna trovanja. Unošenje otrova je moguće preko kože, inhalacijom i oralno.

Lečenje trovanja bojnim otrovima sprovodi se primenom atropina (u većim dozama nego što je to uobičajeno) i reaktivatora holinesteraze (pralidoksim, obidoksim i dr.). Konvulzije se otklanjaju intravenskom primenom diazepama (10 mg).

Antiholinergički lekovi

Antiholinergički lekovi kompetitivnim mehanizmom blokiraju muskarinske holinergičke receptore, a time i sva muskarinska dejstva acetilholina.

U ovu grupu lekova spadaju prirodni alkaloidi, atropin i skopolamin, ili polusintetske i sintetske zamene za atropin i skopolamin.

Prirodni alkaloidi atropin i skopolamin. – Velebilje (*Atropa belladonna*), tatula (*Datura stramonium*) i bunika (*Hyoscyamus niger*) sadrže vrlo aktivne alkaloidne skopolamin i hiosciamin. Racemska smeša poslednja dva alkaloida upotrebljava se u medicini pod imenom atropin. Pomenute biljke upotrebljavale su se u obliku „magijskih droga“ još od davnina.

Polusintetske i sintetske zamene za atropin i skopolamin. – Ovi lekovi spravljaju se radi izbegavanja nekih neželjenih efekata prirodnih alkaloida atropina i skopolamina.

Atropin i skopolamin

Atropin i skopolamin sprečavaju dejstva acetilholina i drugih holinergičkih supstancija na srce, žlezde i glatke mišiće. Prema tome, ovi alkaloidi blokiraju sve efekte koji su posledice fiziološkog nadražaja muskarinskih receptora. Usled toga nastaje prevaga adrenergičkog nervnog sistema, pa dejstva atropina i skopolamina donekle liče na efekte adrenalina i noradrenalina.

Dejstva. – Atropin i skopolamin otklanjaju spazme glatkih mišića u gastrointestinalnom traktu. Ovaj spazmolitički efekt ispoljava se u manjoj meri i na glatkim mišićima drugih organa (na primer, u bronhijama).

Atropin je najjači do danas poznati inhibitor sekrecije pljuvačnih, znojnih i bronhijalnih žlezda. Ovaj lek takođe smanjuje lučenje želudačnog soka, ali ne menja znatnije sekreciju hlorovodonične kiseline.

Posle ukapavanja u oko 0,5%-nog rastvora atropina nastaje proširenje zenice (midrijaza), povišenje intraokularnog pritiska i paraliza akomodacije. Zbog ovih efekata bolesniku smeta svetlost, a predmeti koji su blizu ne vide se jasno (smetnje pri čitanju i sl.). Povišeni pritisak u oku bolesnik oseća kao bol.

Isključivanjem vagusnih efekata na srcu, atropin i skopolamin prouzrokuju ubrzanje srčanog rada.

Terapijske doze atropina (0,5–1 mg) nemaju izrazitijeg delovanja na centralni nervni sistem. Veće doze, međutim, prouzrokuju nemir, uzbuđenje i zbunjenost (bolesnik se ponaša „kao da je jeo buniku“). Posle nadražajnog delovanja obično nastaje depresija centralnog nervnog sistema sa popuštanjem funkcija disanja i krvotoka.

Centralni efekti skopolamina su, za razliku od atropina, isključivo depresivne prirode.

Terapijske indikacije. – Preparati koji sadrže atropin, ili sam atropin, upotrebljavaju se sa uspehom za otklanjanje spazma pilorusa, grčeva u crevima, žučnih i bubrežnih kolika.

Prekomerna sekrecija pljuvačnih i bronhijalnih žlezda, koja nastaje za vreme anestezije, sprečava se preoperativnim davanjem atropina.

Za proširenje zenice radi pregleda očnog dna atropin se ukapava u oko u obliku 0,5–1%-nog vodenog rastvora. Kada postoji zapaljenje dužice (iritis), ukapavanjem atropina u oko postiže se imobilizacija dužice, a time se onemogućuje stvaranje priraslica između nje i očnog sočiva.

Trovanje gljivama i antiholinesteraznim insekticidima važne su indikacije za primenu atropina. Terapijske doze u tim slučajevima znatno su veće od doza koje su uobičajene u drugim indikacijama.

Atropin i skopolamin se koriste u lečenju kinetoza (bolesti putovanja). U te svrhe ovi lekovi se uzimaju na jedan čas pre početka putovanja.

Kontraindikacije za primenu atropina i skopolamina jesu glaukom i hipertrofija prostate.

Neželjeni efekti alkaloida beladone jesu suvoća usta, poremećaj vida, tahikardija, opstipacija i retencija mokraće.

Sintetske zamene za atropin i skopolamin

Postoji veliki broj polusintetskih i sintetskih derivata atropina i skopolamina koji su spravljani da bi se izbegli neki neželjeni efekti prirodnih alkaloida. Ovde spadaju sledeći lekovi: midrijatici, antiholinergički spazmolitici i „onesposobljavajući“ bojni otrovi.

Midrijatici (homatropin, eukatropin i tropikamid) koriste se u oftalmologiji radi izazivanja dijagnostičke midrijaze. Njihovo preimućstvo nad atropinom je što im dejstvo kraće traje nego kod atropina.

Antiholinergički spazmolitici (skopolamin-butil-bromid, Buscopan*, propantelin, oksifenciklimin i dr.) koriste se kao spazmolitici za otklanjanje spazama u gastrointestinalnom traktu. Međutim, oni nemaju velikog značaja u terapiji peptičkog ulkusa.

„Onesposobljavajući“ bojni otrovi. – Neki sintetski analozi atropina, na primer, ditran, hinuklidin-benzilat („BZ otrovi“), potencijalni su bojni otrovi. Njihovi osnovni efekti jesu psihomotorni nemir, delirijum i halucinacije. Krajnji cilj njihove eventualne primene u ratu jeste onesposobljavanje ljudi za bilo kakvu borbenu aktivnost. Kao farmakodinamski antagonist ovom tipu bojnih otrova mogao bi se koristiti fizostigmin.

Adrenergički lekovi

Adrenergički lekovi (simpatikomimetici) prouzrokuju slične ili identične efekte, kao i stimulacija adrenergičkih nerava. Ovi lekovi to čine direktno, delujući na adrenergičke receptore koji se nalaze u efektornim organima, ili indirektno, tj. oslobađajući kateholamine iz adrenergičkih nerava.

Adrenergička odobrenja

Adrenergički lekovi se dele na sledeće grupe:

- kateholamini – noradrenalin, adrenalin i dopamin;
- adrenergički vazokonstriktori – efedrin, fenilefrin, nafazolin i dr.;
- adrenergički bronhodilatatori – izoprenalin, orciprenalin, salbutamol i dr.;
- adrenergički stimulansi centralnog nervnog sistema – amfetamin, metamfetamin i dr.

Kateholamini

95% su na in situ

(SRZ nadbubrežne žlezde)

Ovim nazivom su označene supstancije koje se sastoje iz kateholnog prstena i bočnog aminskog lanca. Najvažniji predstavnici ove grupe su:

lra

- noradrenalin,
- adrenalin i
- dopamin.

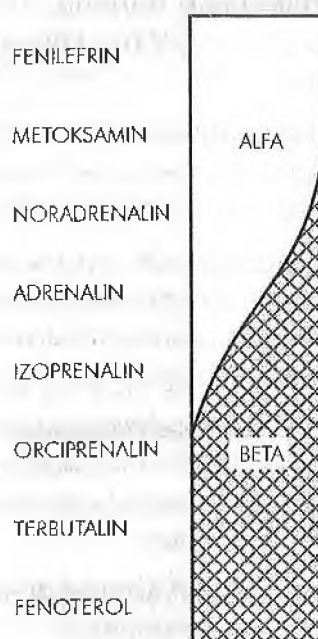
Sve ove supstancije imaju i fiziološki značaj jer prouzrokuju efekte koji su isti ili vrlo slični sa efektima koji nastaju posle stimulacije simpatikusa (tabela VIII).

Adrenergički receptori. – Dejstvo kateholamina odigrava se posredstvom adrenergičkih receptora: alfa i beta.

Najvažniji efekti koji nastaju posle stimulacije alfa-receptora su: vazokonstrikcija, midrijaza i relaksacija glatkih mišića digestivnog trakta.

Najvažniji efekti koji nastaju posle stimulacije beta-adrenergičkih receptora su: ubrzanje i pojačanje srčanog rada, bronhodilatacija i vazodilatacija.

Fenilefrin je isključivi stimulans alfa-receptora, dok je izoprenalin isključivi stimulans beta-receptora. Adrenalin i noradrenalin deluju i na alfa i na beta receptore (sl. 8).



Slika 8. – Dejstvo adrenergičkih lekova na alfa i beta adrenergičke receptore. Fenilefrin i metoksamin deluju samo na alfa-adrenergičke receptore. Izoprenalin, orciprenalin, terbutalin i fenoterol deluju isključivo na beta-adrenergičke receptore. Noradrenalin i adrenalin deluju na oba tipa adrenergičkih receptora, s tim što noradrenalin deluje više na alfa, a adrenalin više na beta receptore.

Raspodela ovih receptora po organima, kao i efekti koji nastaju posle njihove stimulacije prikazani su u tabeli X.

Tabela X. – Raspodela adrenergičkih receptora u organima

Organ	Adrenergički receptor	Efekt
Srce	beta	tahikardija, pojačanje kontrakcija
Krvni sudovi		
Koža i sluznice	alfa	konstrikcija
Skeletni mišići	alfa+beta	konstrikcija i dilatacija
Bronhije	beta	relaksacija
Crevo	alfa+beta	smanjenje motiliteta i tonusa
Jetra	beta	glikogenoliza

Dejstva noradrenalina i adrenalina. – Dejstva noradrenalina i adrenalina veoma su slična, ali se delimično i razlikuju. Tako, na primer, u kardiovaskularnom sistemu noradrenalin prouzrokuje opštu vazokonstrikciju i povišenje arterijskog krvnog pritiska. S druge strane, adrenalin prevashodno deluje na srčani mišić, prouzrokuje pojačanje kontrakcije i ubrzanje srčanog rada.

Adrenalin je snažan bronhodilatator, dok je takvo dejstvo noradrenalina slabije.

Pored navedenih, adrenalin i noradrenalin izazivaju i niz drugih efekata koji su slični efektima draženja simpatikusa (tabela VIII). Ova dejstva uglavnom su manje značajna za terapiju. *ndr. → kod krvnih napada i astmatičnog napada, sprječ.*

Terapijska upotreba. – Adrenalin je efikasan lek za prekidanje akutnog napada bronhijalne astme. Adrenalin se tada primenjuje intramuskularno u dozi od 1 mg. Nedostaci adrenalina jesu što mu je dejstvo kratkotrajno i što se ne može primeniti oralno.

U teškim slučajevima serumske bolesti adrenalin je od velike koristi. Mnogobrojne druge manifestacije alergije (koprivnjača, polenska kijavica, angioneurotički edem i dr.) mogu se isto tako sa uspehom ublažiti adrenalinom. Pored toga, adrenalin se koristi u terapiji anafilaktičkog šoka (na primer, posle penicilina).

Zbog svog vazokonstriktornog dejstva adrenalin se dodaje rastvorima prokaina i drugih lokalnih anestetičkih sredstava koja sama po sebi ne deluju vazokonstriktorno. Dodavanjem adrenalina resorpcija prokaina se znatno usporava, zbog čega se trajanje lokalne anestezije produžuje.

Krvarenja iz nosa i krvarenja posle ekstrakcije zuba mogu se zaustaviti lokalnom aplikacijom rastvora adrenalina.

Ako dođe do akutnog zastoja srca, u inače zdravih osoba (utopljenje, udar električnom strujom i dr.), adrenalin se katkad ubrizgava direktno u srce. U takvim slučajevima pod dejstvom adrenalina rad srca može se ponovo uspostaviti.

uje se intramuskular.

Ангина
и ИБС
115

Način davanja i doze. – Posle intramuskularnog davanja 0,5–1 mg efekt adrenalina je brz i pouzdan. Intravensko davanje adrenalina je vrlo opasno.

Sva dejstva ubrizganog adrenalina traju vrlo kratko, jer se ovaj lek u organizmu brzo inaktivise.

Neželjeni efekti. – U izvesnih osoba čak i terapijske doze adrenalina prouzrokuju bledilo, lupanje srca, nesvesticu, osećanje straha i naježenost kože. Ređe nastupaju pojave psihičkog uzbuđenja sa drhtanjem. Svi ovi simptomi posle kraćeg ležanja obično brzo prolaze.

Veće doze adrenalina prouzrokuju treperenje srčanih komora, što se može završiti smrću.

Kontraindikacije. – U slučajevima hipertenzije i tireotoksikoze primena adrenalina predstavlja veliku opasnost i zbog toga je kontraindикована.

Dopamin

Dopamin je prekursor noradrenalina i adrenalina. Sam po sebi, dopamin stimuliše kako alfa, tako i beta receptore, ali u znatno slabijem stepenu od noradrenalina i adrenalina. Usled toga dopamin prouzrokuje blagu vazokonstrikciju i blagu stimulaciju rada srca. Dopamin stimuliše i specifične dopaminske receptore i na taj način prouzrokuje vazodilataciju bubrežnih, mezenteričnih, koronarnih i intracerebralnih krvnih sudova.

Indikacije. – Dopamin se koristi u terapiji traumatskog, kardiogenog i endotoksičnog šoka. U ove svrhe dopamin se primenjuje u obliku spore intravenske infuzije.

Neželjeni efekti dopamina jesu aritmija komora, nauzeja, povraćanje, kao i hipotenzija.

Adrenergički vazokonstriktori

Ангина

Najpoznatiji adrenergički vazokonstriktori su:

- efedrin,
- fenilefrin,
- metoksamin i
- nafazolin.

Zavisno od načina primene ovi lekovi se koriste ili za izazivanje lokalne vazokonstrikcije, ili radi izazivanja opšte vazokonstrikcije i za povišenje arterijskog krvnog pritiska.

Efedrin

Efedrin je jedini predstavnik grupe adrenergičkih lekova koji se nalazi u biljnom svetu. Ovaj simpatikomimetski amin prvobitno je dobijen iz kineske biljke Ma Huang (*Ephedra vulgaris*), a danas se spravlja sintetski.

Dejstva. – Efedrin prouzrokuje konstrikciju krvnih sudova. Ovaj efekt sporije nastupa i duže traje nego kod adrenalina. Na srcu efedrin izaziva ubrzanje i pojačanje snage kon-

trakcije. Krajnji rezultat ovih dejstava je povišenje arterijskog pritiska, koje traje znatno duže nego posle davanja adrenalina.

Efedrin prouzrokuje olabavljenje glatkih mišića bronhija. Na centralni nervni sistem efedrin deluje nadražajno. U osoba koje ga uzmu uveče, efedrin može potpuno da spreči nastupanje sna.

Farmakološki efekti efedrina, bar jednim delom, nastaju indirektno usled oslobađanja adrenalina i noradrenalina. Efedrin, međutim, deluje i direktno na simpatički inervisane organe.

Pri ponovljenoj primeni dejstvo efedrina postupno slabi, tako da posle 3–4 aplikacije efekt potpuno izostaje. Ova pojava poznata je pod nazivom tahifilaksija. To se objašnjava pražnjenjem zaliha noradrenalina iz simpatičkih nervnih završetaka.

Indikacije. – Povoljni rezultati postižu se upotrebom efedrina u lečenju polenske i obične kijavice. U ovakvim stanjima rastvor 3%-nog efedrin-hidrohlorida ukapava se u nos.

Kombinacija efedrina i neostigmina je efikasno sredstvo u terapiji miastenije gravis.

Ako za vreme spinalne anestezije nastupi znatnije sniženje arterijskog pritiska, efedrin se ubrizgava intramuskularno ili intravenski radi povišenja pritiska. Ako u takvim slučajevima efedrin treba ubrizgavati više puta, onda treba imati na umu da svaka sledeća injekcija prouzrokuje sve slabiji efekt. Ova pojava izbegava se vremenskim proređivanjem injekcija.

Neželjeni efekti efedrina jesu nesanica, nervoza i tahikardija.

Fenilefrin, metoksamin i nafazolin skoro se isključivo koriste samo kao lokalni vazokonstriktori, i to pretežno u otorinolaringologiji. Dugotrajna upotreba ovih lekova ipak je štetna, jer prouzrokuje trajnu ishemiju sluznice i pojavu reaktivnog edema. Nafazolin kod dece može prouzrokovati teške neželjene efekte, kao što su pospanost, duboki san, pa čak i koma.

Adrenergički bronhodilatatori

Najpoznatiji adrenergički bronhodilatatori su:

- izoprenalin,
- orciprenalin,
- terbutalin,
- salbutamol,
- fenoterol,
- formoterol,
- salmeterol i
- bambuterol.

Izoprenalin i orciprenalin spadaju u neselektivne stimulanse svih beta-receptora kako u srcu, tako i u bronhijama. Stoga oni mogu biti korisni u lečenju astme, ali stimulacijom srca istovremeno prouzrokuju neprijatne neželjene efekte (tahikardija, aritmija).

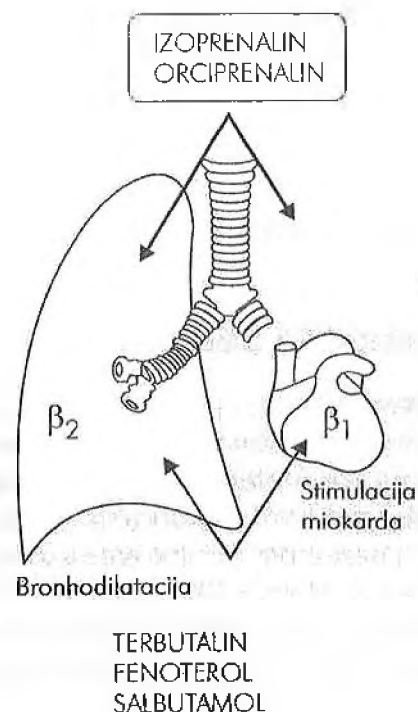
Terbutalin, salbutamol i fenoterol selektivni su za beta-receptore koji se nalaze u bronhijama. Zbog toga ovi lekovi, bar u terapijskim dozama, ne prouzrokuju neželjene efekte na srcu (sl. 9).

Indikacije. – Najvažnija indikacija za primenu ovih lekova jeste bronhijalna astma. Lekovi se tada daju inhalacijom (u obliku aerosola), a mogu i oralno i parenteralno.

Neželjeni efekti ovih lekova jesu tahikardija, aritmija, anginozni bol i glavobolja.

Kontraindikacija je tireotoksikoza.

Slika 9. – Uticaj beta-stimulatora (beta-agonista) na beta-adrenergičke receptore u srcu i beta-adrenergičke receptore u bronhijama. Izoprenalin i orciprenalin deluju podjednako na β_1 i β_2 adrenergičke receptore (prikazano strelicama iste debljine). Terbutalin, fenoterol i salbutamol, bar u terapijskim dozama, deluju više na β_2 nego na β_1 adrenergičke receptore (prikazano strelicama različite debljine).



Ostali lekovi u terapiji astme

Osim adrenergičkih bronhodilatatora, u terapiji astme se koriste još:

- teofilin,
- kromolin i nedokromil,
- glikokortikoidi,
- ipratropium i
- antagonisti leukotrijena.

Teofilin

Teofilin pripada hemijskoj grupi metilksantina (kofein, teofilin, teobromin). Sve ove supstancije sastojci su popularnih napitaka (kafa, čaj, kakao).

Teofilin se u terapijske svrhe može primenjivati oralno i parenteralno. Parenteralni oblik je poznat pod imenom aminofilin.

Najvažniji farmakološki efekat teofilina, zbog koga se on koristi u medicini, jeste bronhodilatacija. Pored toga, teofilin stimuliše centralni nervni sistem, pojačava i ubrzava rad srca, pojačava diurezu, pojačava sekreciju HCl u želucu i potencira snagu kontrakcije skeletnog mišića.

Indikacije. – Najvažnija indikacija za teofilin je bronhijalna astma, uključujući i status astmatikus. Pored ove, korisne su indikacije još i hronična opstruktivna bolest pluća, apneja kod prevremeno rođene dece i akutni edem pluća.

Neželjeni efekti. – Intervenska primena aminofilina može prouzrokovati hipotenziju, glavobolju, palpitacije i srčanu aritmiju. Zbog nadražaja centralnog nervnog sistema kod dece su moguće i konvulzije.

Kontraindikacija za primenu aminofilina je epilepsija.

Kromolin i nedokromil

Kromolin (Intal*) i **nedokromil** sprečavaju oslobađanje histamina i drugih spazmogenih supstancija iz mastocitnih ćelija u tkivu. Ove supstancije prouzrokuju spazam bronhija, što je glavni uzrok otežanog disanja u akutnom napadu bronhijalne astme. Oslobađanje histamina nastaje prilikom reagovanja alergena sa stvorenim antitelom. Ovi lekovi, prema tome, sprečavaju napad bronhijalne astme ako se upotrebe pre nego što alergen dospe u organizam i veže se sa antitelom. Zbog toga je neophodno da bolesnik udiše aerosol natrijum-kromoglikata više puta u toku dana. Ovi lekovi neće delovati ukoliko je već nastala reakcija antigen – antitelo, pa se njima ne može zaustaviti napad astme koji je već nastupio.

Glikokortikoidi i kortikotropin

Glikokortikoidi i kortikotropin (ACTH) se primenjuju u teškim oblicima bronhijalne astme koji ne reaguju povoljno na ostale antiastmatičke lekove. Posebnu indikaciju za primenu kortikosteroida predstavlja stanje učestalih napada astme (status asthmaticus). Glikokortikoidi se mogu primeniti inhalacijom, oralno i parenteralno. Beklometazon se primenjuje inhalacijom, dok se ostali glikokortikoidi primenjuju oralno ili parenteralno.

Za terapiju astme koriste se sledeći glikokortikoidi: beklometazon, budesonid, triamcinolon i flunizolid. Mnogi podaci iz savremene medicinske literature pokazuju da se inhalacijski glikokortikoidi mogu smatrati lekovima prvog izbora kod tek dijagnostikovane astme.

Lokalna primena glikokortikoida (inhalacijom) ne prouzrokuje sistemske neželjene efekte, koji su inače karakteristični za oralnu i parenteralnu primenu ovih lekova.

Ipratropium i antagonisti leukotrijena

Ipratropium je sintetsko jedinjenje koje je po dejstvu slično atropinu, dakle, prouzrokuje bronhodilataciju, ali za razliku od atropina ne deluje na centralni nervni sistem. Glavne indikacije za ipratropium su astma i hronična opstruktivna bolest pluća. Moguća je kombinovana primena ipratropiuma i adrenergičkih bronhodilatatora.

Antagonisti leukotrijena. – Leukotrijeni su supstancije koje se sintetišu u organizmu osobe obolele od astme i sposobne su da izazovu bronhokonstrikciju i napad astme.

Antagonisti leukotrijene su: zileuton, zafirlukast i montelukast. Sve ove supstancije olakšavaju protok vazduha kroz bronhije i smanjuju zapaljenje disajnih puteva. Njihovo veliko preimućstvo je što se skoro isključivo primenjuju oralno. Poznato je inače da inhalacija lekova protiv astme, posebno kod mladih bolesnika, nije mnogo popularna.

X Status asthmaticus *davanjem adrenalina se zaustavlja?*

Status asthmaticus je najteži klinički oblik astme koji ne reaguje na ranije korišćene bronhodilatatore i kada napad traje duže od 24 časa. U ovom napadu bolesnik je akutno ugrožen i preti mu iznenadna smrt usled hipoksije.

U terapiji statusa primenjuju se: kiseonik, beta-agonisti zajedno sa ipratropiumom, glikokortikoidi i teofilin (intravenski!).

Adrenergički stimulansi centralnog nervnog sistema i anoreksici

Lekovi koji stimulišu centralni nervni sistem i prouzrokuju psihostimulaciju, istovremeno inhibišu apetit (anoreksički efekt), a time prouzrokuju smanjenje telesne mase. Među njima najpoznatiji su: amfetamin, fentermin, fenmetrazin, mazindol, fenfluramin i deksfenfluramin. Međutim, ovi lekovi se sve ređe koriste u terapiji gojaznosti jer mogu prouzrokovati teške neželjene efekte. Neki od njih su već povučeni iz upotrebe.

Po hemijskom sastavu ovim lekovima vrlo je slična droga „Ecstasy“.

Lekovi u terapiji gojaznosti

Glavni terapijski princip u lečenju gojaznosti jeste smanjenje unošenja hrane i povećanje fizičke aktivnosti. Pa ipak, u određenim slučajevima neophodna je i primena lekova kao što su orlistat i sibutramin.

Orlistat. – Ovaj lek inhibiše pankreasnu lipazu i sprečava razgradnju masti iz hrane do slobodnih masnih kiselina i glicerola. Značajan deo unesene masti se kod lečene osobe pojavljuje u stolici u nerazgrađenom obliku. Gubitak telesne mase redovno je praćen neželjenim efektima (pojava masne i tečne stolice, bolovi u stomaku i rektumu, glavobolja, osećaj umora). Lečenje sme da traje tri do šest meseci.

Sibutramin. – Ovaj lek deluje na centralne neurotransmitere koji regulišu uzimanje hrane (serotonin, noradrenalin). Uzimanje leka povećava osećaj sitosti, pa osoba ne oseća potrebu za uzimanjem hrane. Ovaj lek se uzima oralno. Kao neželjeni efekti javljaju se opstipacija, nesanica, nauzeja, tahikardija, hipertenzija, glavobolja i poremećaj ukusa.

Lečenje sibutraminom sme trajati najviše godinu dana. Ne sme se primenjivati kod dece, adolescenata do 18 godina i kod osoba starijih od 65 godina.

✓ Adrenergički blokatori

Adrenergički blokatori jesu lekovi koji blokiraju adrenergičke alfa i beta receptore i na taj način isključuju delovanje kateholamina i drugih adrenergičkih supstancija.

U ovu grupu lekova spadaju adrenergički alfa-blokatori i adrenergički beta-blokatori.

Adrenergički alfa-blokatori (blokatori adrenergičkih alfa-receptora) su: fenoksibenzamin, prazosin, terazosin, doksazosin i alkaloidi razne glavnice.

Adrenergički beta-blokatori (blokatori adrenergičkih beta-receptora) su: propranolol, atenolol i dr.

✶ Adrenergički alfa-blokatori

Najvažnija farmakološka karakteristika adrenergičkih alfa-blokatora jeste njihova sposobnost da blokiraju adrenergičke alfa-receptore i da time isključe hipertenzivno delovanje kateholamina.

Fenoksibenzamin sprečava vazokonstriktorni efekt adrenalina i noradrenalina na arteriole. Ovaj lek deluje kao vazodilatator i stoga se koristi u lečenju Raunaydove bolesti i drugih oboljenja perifernih arterija u čijem nastanku adrenalin i noradrenalin imaju značajnu ulogu. U bolesnika sa ovim oboljenjima prsti na rukama i nogama su trajno hladni i plavi usled spazma arterija, a u težim slučajevima mogu nastupiti i trofične promene na koži.

Prazosin, terazosin i doksazosin hemijski su slične supstancije koje selektivno blokiraju alfa₁-adrenergičke receptore. Ovi receptori se nalaze u arterijama i venama, ali i u glatkim mišićima uretre i mokraćne bešike. Iz ovog razloga ovi lekovi se koriste u terapiji tegoba kod bolesnika sa hipertrofijom prostate.

Alkaloidi razne glavnice. – Razna glavica (*Claviceps purpurea*) je gljiva koja se razvija na klasju raži. Iz nje je izolovan veliki broj alkaloida koji se koriste u terapiji. Od ovih alkaloida takođe je spravljen veći broj polusintetskih derivata.

Prirodni alkaloidi razne glavnice su ergotamin, ergometrin i ergotoksin.

Od hidriranih alkaloida najvažniji je dihidroergotamin.

Prirodni alkaloidi stimulišu sve glatke mišiće, a posebno glatke mišiće krvnih sudova i uterusa. Usled toga oni prouzrokuju vazokonstrikciju i kontrakciju mišića uterusa.

Hidrirani alkaloidi, za razliku od prirodnih, deluju vazodilatatorno.

Indikacije. – Najvažnije indikacije za primenu alkaloida razne glavnice jesu migrena i postpartalna krvarenja. Za zaustavljanje napada migrene najčešće se koristi ergotamin. Zbog opasnosti od gangrene ne sme se prekoračiti dnevna doza od 6 mg.

Za zaustavljanje postpartalnih krvarenja najčešće se koristi ergometrin.

Alkaloidi razne glavnice ne smeju se koristiti za indukciju porođaja.

Kontraindikacije za primenu ovih alkaloida jesu graviditet, vaskularna oboljenja ekstremiteta, koronarna bolest i oštećenje jetre.

✓ Adrenergički beta-blokatori

Adrenergički beta-blokatori su lekovi koji kompetitivnim mehanizmom blokiraju sva dejstva adrenergičkih supstancija koja se odvijaju preko adrenergičkih beta-receptora.

Beta-blokatori se mogu podeliti u kardioselektivne i neselektivne.

Kardioselektivni beta-blokatori prevashodno deluju na beta-receptore u srcu. Ovde spadaju:

- atenolol (Prinorm*),
- metoprolol (Presolol*) i dr.

Neselektivni beta-blokatori deluju podjednako i na beta-receptore u srcu i na ove iste receptore u plućima. U ovu grupu spadaju:

- propranolol,
- karvedilol,
- timolol i dr.

Dejstva. – Beta-blokatori prouzrokuju smanjenje frekvencije rada srca, smanjenje kontraktilnosti miokarda i smanjenje minutnog volumena srca.

Mehanizmom, koji još nije dovoljno jasan, beta-blokatori prouzrokuju hipotenziju.

Blokadom beta-receptora u bronhijama beta-blokatori prouzrokuju bronhokonstrikciju.

Uvedeni su beta-blokatori koji deluju pretežno ili isključivo na srce, a da pri tom ne deluju na bronhijske. Primer takvog beta-blokatora je atenolol.

Indikacije. – Beta-blokatori se koriste u terapiji hipertenzije, angine pectoris, aritmija srca, tireotoksikoze i glaukoma.

Adrenergički beta-blokatori deluju vrlo povoljno u postinfarktnoj zaštiti bolesnika. Kod najvećeg broja bolesnika ovo lečenje treba nastaviti do kraja života.

Neželjeni efekti. – U najteže neželjene efekte beta-blokatora spadaju bronhospazam, bradikardija i akutna insuficijencija miokarda. Beta-blokatori koji deluju selektivno na miokard ne prouzrokuju bronhospazam.

Bronhijalna astma je kontraindikacija za primenu svih beta-blokatora.

Blokatori adrenergičkog neurona

Blokatori adrenergičkog neurona (guanetidin i dr.) opisani su među antihipertenzivnim lekovima.

Ganglijski blokatori

Postoje dva poznata mehanizma blokade ganglijskih ćelija:

- blokadom dejstva neurohumoralnog transmitera u ganglijama – acetilholina. Tako deluju heksametonijum, pentolinijum i dr.;
- produženom depolarizacijom ganglijskih ćelija; na taj način deluje nikotin.

Dejstva. – Blokadom simpatičkih ganglija ganglijski blokatori prekidaju tok vazomotornih impulsa prema glatkim mišićima krvnih sudova i na taj način prouzrokuju hipotenziju. Efekt ovih lekova je vrlo slabo izražen dok je bolesnik u ležećem položaju. Pri ustajanju, međutim, javlja se snažna posturalna hipotenzija.

Blokadom parasimpatičkih ganglija ganglijski blokatori prouzrokuju smanjenje tonusa glatkih mišića digestivnog trakta sa opstipacijom i otežanim mokrenjem, midrijazu sa poremećajem akomodacije, inhibiciju sekrecije pljuvačke i znoja.

Indikacije. – Ganglijski blokatori se koriste za izazivanje kontrolisane posturalne hipotenzije. To se ponekad koristi u hirurgiji u cilju smanjivanja krvarenja za vreme hirurške intervencije. Posturalne promene bolesnika se postižu promenom nagiba operacionog stola.

Nikotin



Nikotin je alkaloid iz duvana. On deluje na ganglijske nervne ćelije na dva načina: u prvoj fazi nikotin prouzrokuje depolarizaciju i stimulaciju neurona, dok u drugoj fazi deluje depresivno i konačno prouzrokuje blok ganglija. Nikotin nije lek, ali zbog rasprostranjenosti pušenja ima prvorazredni toksikološki i sociološki značaj.

Dejstva. – Prema izveštaju stručnjaka za prevenciju bolesti „pušenje cigareta je najrasprostranjeniji jedinstveni uzrok bolesti koji se može sprečiti“. Tipični efekti nikotina mogu se videti za vreme pušenja, ili u toku drugih načina trovanja nikotinom.

Manje doze nikotina prevashodno stimulišu simpatičke ganglije. Kao rezultat ove stimulacije javljaju se oslobađanje kateholamina, vazokonstrikcija, tahikardija, hipertenzija i bledilo kože.

Kao rezultat stimulacije parasimpatičkih ganglija i nikotinskih receptora na neuromišićnoj spojnici javljaju se: bradikardija, nauzeja, nesvestica, povraćanje, hipersalivacija i pojačanje peristaltike sa prolivima. Na skeletnim mišićima se javljaju fascikulacije.

Najvažniji centralni efekti u slučaju trovanja nikotinom su vrtoglavica, nauzeja i povraćanje, a posle većih doza i konvulzije. Nikotin stimuliše supraoptička jedra i prouzrokuje pojačano oslobađanje antidiuretičkog hormona (ADH), što se kod otrovane osobe manifestuje značajnim smanjenjem ili čak i prestankom sekrecije mokraće.

Velike doze nikotina parališu svaku neuronsku aktivnost i prouzrokuju blokadu ganglija, paralizu skeletnih mišića, depresiju disanja i komu.

Ovaj tip trovanja doživljava se posle prve cigarete, posle prekomernog pušenja, ili posle slučajnog unošenja nikotina za vreme njegove primene kao insekticida.

Lečenje trovanja nikotinom sprovodi se simptomatski. Nije poznat efikasni antagonist.

Pušenje duvana 25

Pušenje je po nekim svojim karakteristikama društvena navika, ali, nažalost, ima sve karakteristike zavisnosti. Posle dužeg pušenja razvijaju se psihička zavisnost i tolerancija. Prestanak pušenja prouzrokuje apstinencijalne simptome.

Pored nikotina, duvanski dim sadrži još veliki broj drugih sastojaka, među kojima su, ipak, najvažniji katran, karcinogeni (benzopiren i dr.) i ugljen-monoksid. Hronično nadražajno delovanje dima u respiratornom traktu prouzrokuje bronhitis koji u toku dugotrajnog pušenja progredira do hroničnog opstruktivnog plućnog sindroma. Prisustvo karcinogena u dimu je razlog za daleko češću incidenciju karcinoma bronhija kod pušača nego kod nepušača.

Dugotrajno pušenje prouzrokuje patološke promene na krvnim sudovima, koje se manifestuju kao trombangitis obliterans. Ove promene se većinom javljaju na krvnim sudovima ekstremiteta, ali mogu zahvatiti i koronarne krvne sudove. Zbog toga je potrebno kategorički zabraniti pušenje bolesnicima sa anginom pektoris.

Prekomerno pušenje prouzrokuje hipersekreciju hlorovodonične kiseline, pa ga definitivno treba zabraniti kod bolesnika sa peptičkim ulkusom.

Odvikavanje od pušenja. – Za prestanak pušenja najneophodnija je lična motivacija pušača. Supstituciona terapija nikotinom samo je pomoćna mera koja treba da olakša prestanak pušenja. Supstituciona terapija nikotinom se sprovodi primenom nikotina u obliku lekovitih flastera i u obliku guma za žvakanje. Uz ovo je neophodna psihološka podrška lekara i pušačeve okoline.

Nikotinski flasteri sadrže 2 ili 4 mg nikotina. Oni se aplikuju na kožu, a iz njih se nikotin resorbuje i otklanja apstinencijalne simptome. Dnevno se aplikuju 1–2 flastera, a terapija traje 6–8 nedelja. Dosadašnja iskustva pokazuju da se kod oko jedne trećine lečenih postiže prestanak pušenja.

Nikotinske gume za žvakanje takođe omogućuju otklanjanje apstinencijalnih simptoma. Gume sadrže 2 ili 4 mg nikotina, što je približno ravno količini nikotina koja se nalazi u jednoj cigareti. Gume se žvaću svaki sat, sve dok je pušač u budnom stanju. Posle tri meseca lečenja broj guma se znatno proređuje. I ovde se uspeh terapije postiže kod jedne trećine lečenih pušača.

Histamin i antihistaminski lekovi

Histamin 26

Histamin ima važnu ulogu u anafilaksiji i alergiji. Poznato je da se histamin oslobađa iz tkiva u toku anafilaktičkog šoka. Zna se, isto tako, da su alergični bolesnici preosetljivi na histamin i da je u njihovoj krvi povišen nivo histamina. Smatra se da su simptomi anafilaksije i alergije (grč bronhijalnih mišića, povećanje propustljivosti kapilara i dr.) uglavnom posledica delovanja oslobođenog histamina.

Mnoge supstancije oslobađaju histamin u tkivima. Ovakav efekt imaju neke supstancije koje se stvaraju u organizmu (gastrin, tripsin), kao i mnogi lekovi (tubokurarin, morfin, polimiksin, dekstran i dr.). Morske školjke, rakovi i meduze sadrže izvesne vrlo aktivne supstancije koje oslobađaju histamin.

Oslobađanje histamina verovatno je razlog za pojavu „alergijskih“ reakcija prilikom prvog unošenja leka.

Dejstvo histamina. – Dejstva histamina odvijaju se preko tri tipa histaminskih receptora: H_1 , H_2 i H_3 .

H_1 -receptori se nalaze u glatkim mišićima. H_2 -receptori se nalaze u sluznici želuca, gde histamin ima značajnu ulogu u sekreciji želudačnog soka i hlorovodonične kiseline. H_3 -receptori se nalaze u mozgu i plućima gde imaju značajnu ulogu u smanjivanju oslobađanja neurotransmitera.

Histamin prouzrokuje vazodilataciju i sniženje arterijskog krvnog pritiska. On, takođe, povećava propustljivost kapilara, čime omogućuje pojavu lokalizovanog edema (urtika).

Histamin kontrahuje glatke mišiće digestivnog trakta i bronhija. Osim toga, histamin stimuliše sekreciju hlorovodonične kiseline u želucu.

Indikacije. – Histamin se koristi radi postavljanja dijagnoze prave ahlorhidrije.

Danas se umesto histamina za postavljanje dijagnoze ahlorhidrije češće koristi betazol, jedan izomer histamina, čija su dejstva oko pedeset puta slabija od dejstva histamina. Na taj način se dijagnostički postupak može izvesti sa manje neželjenih efekata.

Antihistaminski lekovi

Zavisno od vrste histaminskih receptora na koje deluju, antihistaminici se dele u dve grupe: H_1 -antihistaminike i H_2 -antihistaminike.

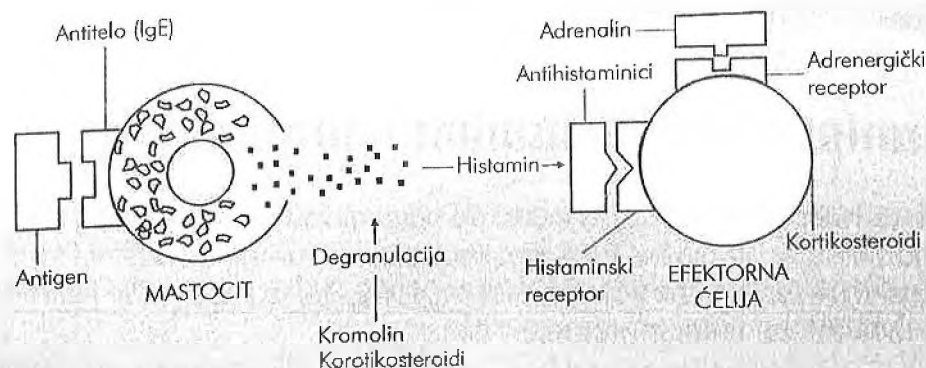
H_1 -antihistaminici. – Najpoznatiji među njima su:

- difenhidramin,
- dimenhidrinat,
- prometazin,
- astemizol,
- feniramin,
- hlorfenamin i dr.

H_2 -antihistaminici. – Najpoznatiji među njima su:

- cimetidin i
- ranitidin.

Mesta i mehanizmi suzbijanja dejstva histamina prikazani su na slici 10. Poznata su bar tri mehanizma (videti legendu slike).



Slika 10. – Mesta na kojima je moguće suzbiti dejstvo histamina. Posle reakcije antigen-antitelo histamin se oslobađa iz mastocita. Oslobođeni histamin deluje na histaminski receptor koji je moguće blokirati antihistaminskim lekovima (2). Adrenalin je snažan „fiziološki“ antagonist histamina (3). Dakle, na slici su prikazana tri načina suzbijanja histaminskih dejstava.

Dejstva. – H_1 -antihistaminici blokiraju dejstva histamina na krvotok (vazodilatacija, povećanje propustljivosti kapilara, hipotenzija). Oni takođe otklanjaju spazam glatkih mišića bronhija izazvan histaminom.

Osim toga, svi H_1 -antihistaminici deluju depresivno na centralni nervni sistem.

H_2 -antihistaminici (cimetidin i ranitidin) smanjuju sekreciju hlorovodonične kiseline u želucu.

Indikacije. – Najpouzdaniji efekti H_1 -antihistaminskim lekovima postižu se u lečenju urtikarije. Simptomi iščezavaju brzo, već posle prve doze, ali je ovaj efekt kratkotrajan. Zbog toga se davanje antihistaminskih lekova mora ponoviti nekoliko puta u toku dana.

Polenska kijavica, kao i alergijske pojave izazvane lekovima uspešno se otklanjaju H_1 -antihistaminskim lekovima. U slučaju ujeda insekata (pčele, zolje i dr.), ova sredstva se primenjuju lokalno u obliku masti.

Za lečenje bolesti putovanja (morska bolest i dr.) neki H_1 -antihistaminski lekovi daju se sami ili u kombinaciji sa skopolaminom.

Teške anafilaktičke reakcije leče se kombinovanom primenom adrenalina, antihistaminika i kortikosteroida, i to upravo ovim redom.

Indikacije za H_2 -antihistaminike jesu ulkusna bolest i hipersekretorni Zollinger-Ellisonov sindrom.

Neželjeni efekti. – Najčešći neželjeni efekti H_1 -antihistaminika su pospanost i sedacija, ponekad udruženi sa vrtoglavicom i osećajem umora. Ovi neželjeni efekti posebno su opasni kod nekih zanimanja (vozači motornih vozila, radnici na mašinama i dr.).

Suvoća usta, poremećaji vida, retencija mokraće i opstipacija nastaju usled antiholinergičkog delovanja cele grupe H_1 -antihistaminika.

Antihistaminici druge generacije (na primer, terfenadin i astemizol) mogu prouzrokovati teške srčane aritmije koje se mogu završiti i letalno. Iz tih razloga je terfenadin povučen iz upotrebe.

Serotonin, njegovi agonisti i antagonisti

Serotonin (5-hidroksitriptamin) je jedan od biogenih amina koji se sintetišu u organizmu i imaju vrlo značajne fiziološke funkcije. Delovanje serotonina odigrava se preko posebnih serotoninских receptora, na koje neki lekovi deluju na isti način kao i serotonin (agonisti), ili mogu blokirati taj receptor (antagonisti).

Shodno tome, postoje lekovi koji mogu delovati kao serotoninски agonisti ili kao serotoninски antagonisti.

Serotoninски agonisti. – Ovde će biti opisana samo jedna grupa ovih agonista koji deluju na selektivni receptor na koji deluje i serotonin. Ovaj tip receptora se nalazi na krvnim sudovima mozga i moždanica i posreduje u nastajanju vazokonstrikcije. U ovu grupu lekova spadaju:

- sumatriptan,
- naratriptan,
- rizatriptan i
- zolmitriptan.

Svi pobražani lekovi su efikasni u terapiji migrene.

Serotoninски antagonisti. – Kao blokatori serotoninских receptora deluju:

- ciproheptadin,
- ketanserin,
- ritanserin,
- ondansetron,
- granisetron i
- alosetron.

Ciproheptadin je lek izbora u terapiji urtikarije na hladnoću. Ketanserin snižava povišen arterijski krvni pritisak. Ritanserin menja funkciju trombocita, a ondansetron i granisetron otklanjaju nauzeju i povraćanje posle primene citostatika u terapiji malignih bolesti.

Umesto njega, danas se koristi kombinacija „Phen-Pro“ u kojoj se nalazi fentermin kombinovan sa fluoksetinom (Prozac), za koji se zna da sprečava preuzimanje serotona u centralnom nervnom sistemu. Fluoksetin je, inače, poznati antidepressiv koji je u delu o antidepressivima detaljnije opisan.

Dakle, smanjivanje apetita moguće je postići pod dejstvom lekova koji deluju posredstvom serotonina, ali ponekad uz vrlo teške neželjene efekte.

02.09.2018

Aleksandar

02.09.2018.

Aleksandar

Farmakologija kardiovaskularnog sistema

✓ Lekovi u terapiji srčane insuficijencije

Insuficijencija srca je stanje u kome oslabljeni srčani mišić nije u stanju da zadovolji potrebe celog organizma za kiseonikom.

Klinička iskustva u toku poslednjih godina pokazala su da lekovi čije se dejstvo ispoljava izvan srca mogu u insuficijenciji da budu korisniji od onih koji deluju direktno na srce. Ovo praktički znači da je poboljšanje bolesti lakše postići lekovima koji rasterećuju miokard (diuretici, ACE inhibitori, neki beta-blokatori) nego lekovima koji pojačavaju snagu srčane kontrakcije i imaju pozitivno inotropno dejstvo (digoksin).

27

Terapija hronične srčane insuficijencije

U terapiji hronične srčane insuficijencije koriste se sledeći postupci i lekovi:

1. smanjenje opterećenja srca, što se postiže:
 - kontrolom hipertenzije,
 - ograničenjem aktivnosti i
 - smanjivanjem telesne mase;
2. ograničenje unošenja natrijuma, što se postiže neslanom dijetom;
3. primena diuretika. Najčešće se počinje sa tiazidima, a nastavlja furosemidom. U novije vreme se primenjuje spironodakton, jer se pokazalo da ovaj lek smanjuje morbiditet i mortalitet;
4. primena ACE inhibitora i digoksina. Ovi lekovi se mogu primeniti odvojeno ili zajedno. U medicinskoj praksi ACE inhibitor koristi se kao prvi lek ukoliko postoji poremećaj funkcije leve komore, ali bez pojave edema;
5. primena beta-blokatora (karvedilol) u cilji smanjenja povišene adrenergičke aktivnosti kod bolesnika sa insuficijencijom;
6. primena vazodilatatora, što je izuzetno korisna mera u terapiji hronične insuficijencije. Najčešće se primenjuju nitrovazodilatatori, ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih receptora.

Glavni cilj terapije hronične srčane insuficijencije je olakšanje ili otklanjanje simptoma bolesti. Da bi se ovo postiglo, koriste se sledeći lekovi: diuretici, ACE inhibitori, digoksin, beta-blokatori i vazodilatatori.

✓ Diuretici

Diuretici su opisani u posebnom poglavlju, a ovde će o njima samo ukratko biti reči kao lekovima u terapiji srčane insuficijencije. U ove svrhe najčešće se koriste:

- diuretici Henleove petlje (furosemid, bumetanid),
- tiazidi (hidrohlorotiazid),
- diuretici koji štede kalijum (spironolakton).

Diuretici se primenjuju u cilju smanjivanja zapremine ekstracelularne tečnosti i smanjivanja ventrikularnog pritiska punjenja.

Diuretici Henleove petlje su furosemid i bumetanid. Oni deluju brzo i efikasno. Terapijska doza furosemida je 40 mg i primenjuje se oralno.

Tiazidi (najčešće hidrohlorotiazid) su blaži diuretici od furosemida i primenjuju se kod bolesnika sa blagom insuficijencijom.

Diuretici koji štede kalijum (spironolakton) prouzrokuju vrlo slab diuretički efekt ako se primenjuju sami. Oni su veoma korisni jer sprečavaju gubitak kalijuma preko bubrega. Definitivno je pokazano da spironolakton popravlja preživljavanje bolesnika sa teškom insuficijencijom, ali očigledno mehanizmom koji nije zavisao od diureze. Spironolakton deluje aditivno sa ACE inhibitorima.

✓ ACE inhibitori

U terapiji hronične srčane insuficijencije koriste se sledeći ACE inhibitori: kaptopril, enalapril, ramipril, lizinopril i fosinopril. Svi ovi lekovi sprečavaju produkciju angiotenzina II i aldosterona, smanjuju aktivnost simpatikusa i potenciraju dejstvo diuretika. Svi oni popravljaju simptome insuficijencije i istovremeno povećavaju preživljavanje.

✓ Beta-blokatori

Racionalna pretpostavka eventualnoj koristi od primene beta-blokatora u terapiji insuficijencije bila je dobro poznata tahikardija i visoka koncentracija kateholamina kod bolesnika sa insuficijencijom.

U terapiji hronične srčane insuficijencije koriste se: karvedilol, bisoprolol i metoprolol. Lečenje se započinje malim dozama, sa postepenim titriranjem prema većim dozama. Posebno su povoljni efekti kod bolesnika sa blagom do umerenom insuficijencijom.

✓ Vazodilatatori

(28)

120
120
300
300:4=75
28
20

Od nitrovazodilatatora u terapiji insuficijencije mogu se koristiti: izosorbid-dinitrat, nitroglicerol i nitroprusid. Ovi lekovi prouzrokuju pretežno venodilataciju, a time smanjuju prethodno opterećenje srca. Istovremenom dilatacijom arteriola smanjuje se i naknadno opterećenje srca.

Kardiotonički glikozidi

Kardiotonički glikozidi su lekovi koji povećavaju snagu kontrakcije srčanog mišića. Ovi glikozidi se dobijaju iz biljke Digitalis (pustikara), a najvažniji za terapiju je digoksin.

Dejstva. – Kardiotonički glikozidi (digoksin) pojačavaju efikasnost kontrakcije miokarda, usporavaju nadražaje sa pretkomora na komore, produžavaju refraktarni period u atrio-ventrikularnom čvoru, ali istovremeno povećavaju automatizam srca čime prouzrokuju poremećaje srčanog ritma.

Indikacije. – Digoksin danas ima još samo dve korisne indikacije. On se primenjuje: 1. u cilju usporavanja rada srčanih komora u stanjima kada postoje nagle, ali i uporne atrijalne fibrilacije, i 2. u terapiji srčane insuficijencije, ali samo kada se prethodnom upotrebom diuretika i ACE inhibitora nisu postigli zadovoljavajući rezultati.

Zbog izrazite toksičnosti posle dugotrajne primene digoksin ne bi trebalo upotrebljavati sve dok se održava sinusni ritam srca.

Kontraindikacije i predostrožnosti. – Apsolutna kontraindikacija za primenu digoksina je postojanje već ozbiljnih aritmija izazvanih prethodnom primenom ovoga leka.

Kardijalni znaci toksičnosti. – Visoke koncentracije kardiotoničnih glikozida u krvi prouzrokuje poremećaje srčanog ritma i poremećaje u atrioventrikularnom sprovođenju, uključujući i kompletan atrio-ventrikularni blok. Svi ovi efekti se manifestuju kao: sinusna bradikardija, poremećaji ritma u pretkomorama, razni stepeni A-V bloka, ventrikularna tahikardija i ventrikularna fibrilacija. Prema tome, postoje krupni razlozi zbog čega se kardiotonički glikozidi danas sve ređe primenjuju u terapiji.

Terapija akutne srčane insuficijencije

Najčešći uzrok razvoja akutne srčane insuficijencije je akutni infarkt miokarda. Ipak, moguć je razvoj akutne insuficijencije i kod bolesnika sa hroničnom insuficijencijom (povišena telesna temperatura, anemija, uzbuđenje, fizičko preopterećenje, unošenje soli).

Za suzbijanje plućne kongestije daje se furosemid.

Za suzbijanje izuzetno niskog krvnog pritiska primenjuje se spora intravenska infuzija dopamina. Dva dejstva dopamina su izuzetno privlačna za terapiju postinfarktne srčane slabosti: njegova sposobnost da prouzrokuje vazodilataciju u bubrezima, kao i njegova sposobnost da pojača snagu srčanih kontrakcija. Infuzija dopamina je posebno korisna kada postoji kardiogeni, traumatski i endotoksični šok.

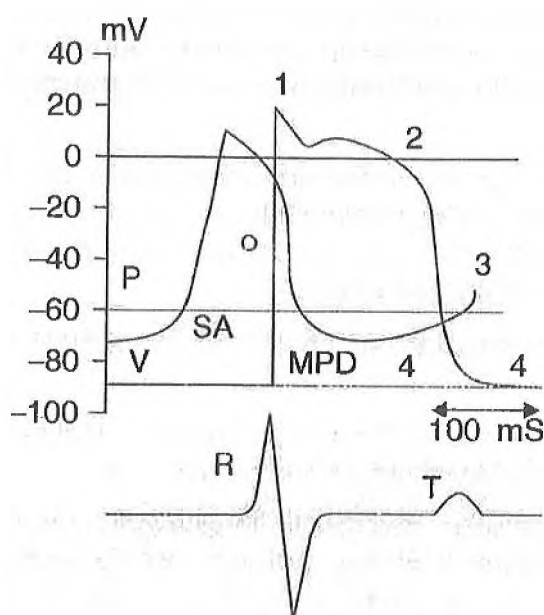
Slično dejstvo i upotrebu ima i dobutamin.

Antiaritmijski lekovi

Antiaritmijski lekovi se koriste za prevenciju i lečenje poremećaja ritma srčanog rada. Bez obzira na vrstu provocirajućeg faktora, sve aritmije nastaju:

- ili usled poremećaja u formiranju impulsa,
- ili usled poremećaja u sprovođenju impulsa,
- ili usled oba poremećaja.

Na slici 11 predstavljene su električne komponente jedne prevodničke ćelije sinusnog čvora (S-A) i jedne ćelije atrijalne muskulature (V), što je sve skupa bitno za nastajanje aritmija.



Slika 11. – Uporedni prikaz akcionog potencijala jedne prevodničke ćelije sinusnog čvora (S-A) i jedne ćelije ventrikularne muskulature. MDP je maksimalni diastolni potencijal. Brojevima od 0 do 4 obeleženi su delovi potencijala u kojima sudeluju određeni joni i određeni tipovi jonskih kanala.

Za nastajanje aritmija bitni su: automatizam, brzina sprovođenja nadražaja i refraktarni period.

Na osnovu poznavanja ovih elemenata izvršena je podela antiaritmijskih lekova.

Podela i mehanizam delovanja. – Po mehanizmu delovanja antiaritmijski lekovi se dele u četiri grupe.

Stabilizatori ćelijske membrane:

- hinidin,
- prokain-amid,
- lidokain,
- fenitoin,
- tokainid,
- meksiletin,
- dizopiramid i
- propatenon.

Adrenergički beta-blokatori:

- propranolol i dr.

Lekovi koji produžuju akcioni potencijal:

- bretilijum i
- sotalol.

Antagonisti kalcijuma:

- verapamil i dr.

Pored pobrajanih lekova, u terapiji aritmija se koriste i kalijumove soli.

Lekovi iz prve grupe smanjuju razdražljivost srčanog mišića i Purkinjeovih vlakana. Beta-blokatori isključuju aritmogeno delovanje kateholamina, a lekovi iz treće grupe produžuju trajanje refraktarnog perioda. Kalcijumski antagonisti smanjuju razdražljivost srčanog mišića.

Hinidin ✓

Do upotrebe hinidina u terapiji aritmija došlo je na osnovu zapažanja da se kod malaričnih bolesnika, kod kojih istovremeno postoji treperenje pretkomora, srčani ritam znatno popravlja u toku lečenja malarije hininom. Naknadnim ispitivanjem pokazano je da je hinidin aktivniji od hinina u pogledu dejstva na miokard.

Depresivno dejstvo hinidina na miokard je višestruko i obuhvata:

- smanjenje automatizma srčanog mišića,
- smanjenje brzine sprovođenja nadražaja i produženje refraktarnog perioda, kao i
- povišenje praga nadražljivosti srčanog mišića.

Vrlo veliki praktični značaj ima činjenica da je antiaritmijsko delovanje hinidina znatno jače pri povišenoj kaliemiji, a znatno slabije u hipokaliemiji.

Indikacije. – Najvažnija indikacija za davanje hinidina je pretkomorna ekstrasistolija i treperenje pretkomora. Ovaj lek se takođe koristi za pripremu bolesnika za kardioverziju (zaustavljanje poremećaja ritma električnom strujom), kao i za održavanje postignutog efekta posle kardioverzije.

Kontraindikacija za primenu hinidina je već postojeći atrioventrikularni blok.

Neželjeni efekti. – Najčešći neželjeni efekti u toku primene hinidina jesu idiosinkrazija, „hinidinsko pijanstvo“ (zujanje u ušima, vrtoglavica, ošamućenost) i trombocitopenija.

U bolesnika sa treperenjem pretkomora koje dugo traje primena hinidina je vrlo opasna, a može biti i smrtonosna. Često u pretkomorama, usled zastoja krvi, dolazi do zgrušavanja krvi. Pri uspostavljanju pravilnog ritma, parčici zgrušane krvi mogu biti ubačeni u krvotok i prouzrokovati emboliju. To se može sprečiti primenom antikoagulantnih lekova.

Prokain-amid ✓

Ovaj lek je derivat poznatog lokalnog anestetika prokaina. Od njega se razlikuje po tome što je postojan u krvi i ne podleže razlaganju pod dejstvom serumskih esteraza.

Dejstvo. – Prokain-amid deluje na srce vrlo slično hinidinu. On smanjuje nadražljivost srčanog mišića, produžuje refraktarni period i usporava sprovođenje nadražaja sa pretkomora na komore.

Indikacije za primenu prokainamida jesu komorna tahikardija i ekstrasistole.

Neželjeni efekti prokain-amida su nauzeja, ospe po koži, medikamentna groznica i agranulocitoza. Vrlo retko se javlja i sindrom lupusa eritematozusa.

Lidokain ✓ 29

Lidokain (Xylocain*) takođe uspešno zaustavlja aritmije komora, posebno one koje su posledica infarkta miokarda. Dejstvo lidokaina brzo nastaje, ali je kratkotrajno. Ovaj lek se

daje u vidu spore intravenske infuzije. Zbog centralnog nadražajnog delovanja lidokaina u toku infuzije mogu se javiti grčevi (konvulzije), što se uspešno suzbija intravenskom injekcijom barbiturata kratkotrajnog dejstva.

Posebno treba naglasiti da se u terapiji aritmija koriste samo preparati lidokaina bez dodatka adrenalina.

Fenitoin

Fenitoin je poznati antiepileptik. Osim toga, on suzbija automatizam srca, a da pri tome ne deluje depresivno na kontrakcije miokarda. Najvažnije indikacije za ovaj lek jesu komorna tahikardija, komorne ekstrasistole i digitalisne aritmije.

Neželjeni efekti u toku terapije fenitoinom su ataksija, alergijske reakcije i hipertrofija desni. Fenitoin može prouzrokovati i nedostatak folne kiseline.

Tokainid i meksiletin

Tokainid i meksiletin su po hemijskom sastavu, farmakološkoj aktivnosti i terapijskim indikacijama vrlo slični lidokainu. Od njega se razlikuju što se mogu primenjivati oralno, i to je njihovo značajno preimućstvo nad lidokainom.

Indikacije za primenu tokainida i meksiletina jesu ventrikularne aritmije. Kao neželjeni efekti javljaju se tremor, zamagljenje vida, ospe po koži i agranulocitoza.

Dizopiramid

Dizopiramid je po antiaritmijском dejstvu vrlo sličan hinidinu, a po toksičnosti je sličan atropinu. Glavne indikacije su ventrikularne aritmije i atrijske tahiaritmije. Neželjeni efekti su sušenje usta, poremećaj vida, opstipacija i otežano mokrenje.

Propafenon

Propafenon deluje na jonske kanale u srcu i time uspostavlja normalan srčani ritam. Najteži neželjeni efekt je blokada prenošenja nadražaja sa pretkomora na komore (A-V blok). Propafenon se ne sme kombinovati sa drugim antiaritmijским lekovima, jer tada može doći do srčanog zastoja.

Adrenergički beta-blokatori

Propranolol i drugi adrenergički beta-blokatori otklanjaju poremećaje ritma srca koji nastaju usled pojačane aktivnosti kateholamina na miokard.

✓ **Propranolol** (29) usporava frekvenciju rada srca i uspešno otklanja poremećaje ritma, naročito one u čijem nastanku adrenalin ima značajnu ulogu. Ovaj antiaritmijski efekt propranolola je delimično posledica i njegovog depresivnog dejstva na miokard, koje je slično dejstvu hinidina. Veće doze propranolola prouzrokuju izrazitu bradikardiju koja se, po potrebi, otklanja atropinom.

Sotalol je neselektivni beta-blokator koji je istovremeno i efikasniji antiaritmik. Indikacije za njegovu primenu su supraventikularne i ventrikularne aritmije. Terapijska doza iznosi 80 mg i unosi se dva puta dnevno. Posle većih doza ovaj lek može prekomerno produžiti repolarizaciju i prouzrokovati novu i smrtonosnu aritmiju.

Bretilijum

Prema mehanizmu delovanja bretilijum se ubraja među lekove koji blokiraju adrenergički neuron. Njegovo antiaritmijsko delovanje još nije dovoljno proučeno, ali se ipak sa uspehom koristi za zaustavljanje ventrikularne fibrilacije koja je rezistentna na primenu lidokaina i prokain-amida. U te svrhe bretilijum se koristi u obliku spore intravenske infuzije.

Verapamil

Verapamil je jedinstvena supstancija po mehanizmu delovanja. On blokira kalcijumske kanale u ćelijskoj membrani i onemogućuje ulazak kalcijuma u ćeliju miokarda. Ovim mehanizmom verapamil produžava fazu refraktarnosti u atrioventrikularnom čvoru. Ovim istim mehanizmom verapamil smanjuje snagu i frekvenciju kontrakcije srca, a istovremeno širi koronarne krvne sudove.

Indikacije za verapamil jesu pretkomorne tahikardije i poremećaji ritma koji nastaju usled poremećaja u atrioventrikularnom čvoru. Osim toga, verapamil se koristi u terapiji angine pectoris.

Kontraindikacije za davanje verapamila jesu insuficijencija miokarda, kardiogeni šok i hipotenzija.

Najvažniji neželjeni efekti verapamila su hipotenzija i depresija rada srca.

Amjodaron (29) ✓

Amjodaron ima kompleksno antiaritmijsko delovanje, pa bi se mogao svrstati u bilo koju od pobrojanih grupa. Pa ipak, verovatno je najvažnije što amjodaron produžuje trajanje akcionog potencijala i povećava refraktarni period miokarda. Osim toga, amjodaron smanjuje potrošnju kiseonika u miokardu, prouzrokuje bradikardiju i antagonizuje efekte kateholamina na srce.

Indikacija za davanje amjodarona jesu aritmije refraktarne na drugu terapiju, uključujući paroksizmalnu supraventrikularnu tahikardiju.

Neželjeni efekti amjodarona su pojava žučkastih naslaga na korneji (koje iščezavaju posle prestanka davanja leka) i hipotireoidizam (u molekulu amjodarona se nalazi jod).

✓ **Soli kalijuma**

Povišenje koncentracije kalijuma u plazmi smanjuje brzinu sprovođenja nadražaja i skraćuje refraktarni period srčanog mišića, a istovremeno smanjuje i automatizam srca. U kombinaciji sa glukozom i insulinom kalijum se koristi u terapiji postinfarktnih aritmija (Sodi-Pagliaresov rastvor). Normalna koncentracija kalijuma u krvi je bitan preduslov za antiaritmijsko delovanje opisanih lekova.

Adenozin

Adenozin je prirodni nukleozid koji direktno inhibiše atrioventrikularnu sprovodljivost, a sasvim slabo deluje na funkciju sinusnog čvora. U savremenoj terapiji adenozin se koristi kao lek izbora za zaustavljanje paroksizmalne supraventrikularne tahikardije. Najčešći neželjeni efekti adenozina su crvenilo lica, osećaj paljenja u grudima, hipotenzija i natezanje.

✓ **Vazodilatatori** – lekovi u terapiji regionalnog krvotoka

Vazodilatatori su lekovi koji šire krvne sudove. Ovi lekovi smanjuju tonus glatkih mišića arterija i time prouzrokuju vazodilataciju. Oni deluju na sve krvne sudove. Međutim, u praksi se često koriste za lečenje vaskularnih poremećaja u određenim regijama.

U ovom poglavlju obuhvaćeni su samo lekovi koji se koriste u terapiji poremećaja regionalnog krvotoka, pa se sa tog stanovišta ovi lekovi dele na sledeće grupe:

- lekove u terapiji angine pectoris („kronarni dilatatori“),
- lekove koji se koriste u lečenju perifernih vaskularnih oboljenja i
- lekove koji se koriste u lečenju poremećaja cerebralnog krvotoka.

Antihipertenzivni lekovi obrađeni su u posebnom poglavlju.

Lekovi u terapiji angine pectoris („kronarni dilatatori“)

Uznapredovala arterioskleroza kronarnih arterija otežava snabdevanje miokarda kiseonikom. Otuda se dešava da nastupi disproporcija između povećane potrebe miokarda za kiseonikom (na primer, u toku fizičkog napora) i smanjene mogućnosti kronarnog krvotoka. Usled toga nastaje ishemija miokarda i karakterističan napad bola, poznat pod nazivom angina pectoris.

U terapiji angine pectoris koriste se sledeći lekovi:

- nitroglicerol i ostali organski nitrati,
- adrenergički beta-blokatori i
- kalcijumski antagonisti.

Svi ovi lekovi otklanjaju jedan jedini simptom bolesti – bol. Za kompletno lečenje angine pectoris potrebni su i drugi lekovi (anksiolitici, antihipertenzivi i dr.).

Organski nitrati

Najznačajniji predstavnici ove grupe lekova su:

- nitroglicerol,
- izosorbid-dinitrat
- izosorbid-mononitrat i
- pentaeritritil-tetranitrat.

Dejstva. – Nitroglicerol i ostali organski nitrati prouzrokuju vazodilataciju svih krvnih sudova, uključujući i koronarne krvne sudove. Ovaj efekt je vidljiv na koži kao crvenilo, a praćen je subjektivnim osećajem toplote.

Nitroglicerol prekida napad angine pectoris time što prouzrokuje vensku dilataciju i omogućuje zadržavanje krvi na periferiji. Time se smanjuje priliv krvi ka srcu i postiže rasterećenje srca. To omogućuje ekonomičniji rad srca pri postojećem snabdevanju kiseonikom, uz istovremeni prestanak bola.

Povoljna je okolnost što se posle uzimanja nitroglicerola ne menja značajnije frekvencija srčanog rada.

Za zaustavljanje napada angine pectoris nitroglicerol se primenjuje u obliku lingvaleta u dozi od 0,5 mg. Dejstvo nitroglicerola brzo nastupa, ali traje oko 30–60 minuta. Dejstvo ostalih organskih nitrata prikazano je u tabeli XI.

Tabela XI. – Način aplikacije, početak i trajanje dejstva organskih nitrata

Lek	Zaštićeno ime	Doza	Način aplikacije	Početak dejstva posle	Trajanje dejstva
Nitroglicerol	Nizmin	0,5 mg	sublingvalno	1 min	30–60 min
Izosorbid-dinitrat	Izosorb, Cornilat	5 mg	oralno	30 min	2–4 časa
Izosorbid-mononitrat	Monizol	20 mg	oralno	30 min	2–4 časa
Pentaeritritil-tetranitrat	Dilcoran, Lentrat, Lentonitrat	30 mg	oralno	15 min	1–2 časa

Neželjeni efekti. – Najčešći neželjeni efekti nitroglicerola i ostalih organskih nitrata jesu glavobolja sa hipotenzijom i nesvesticom.

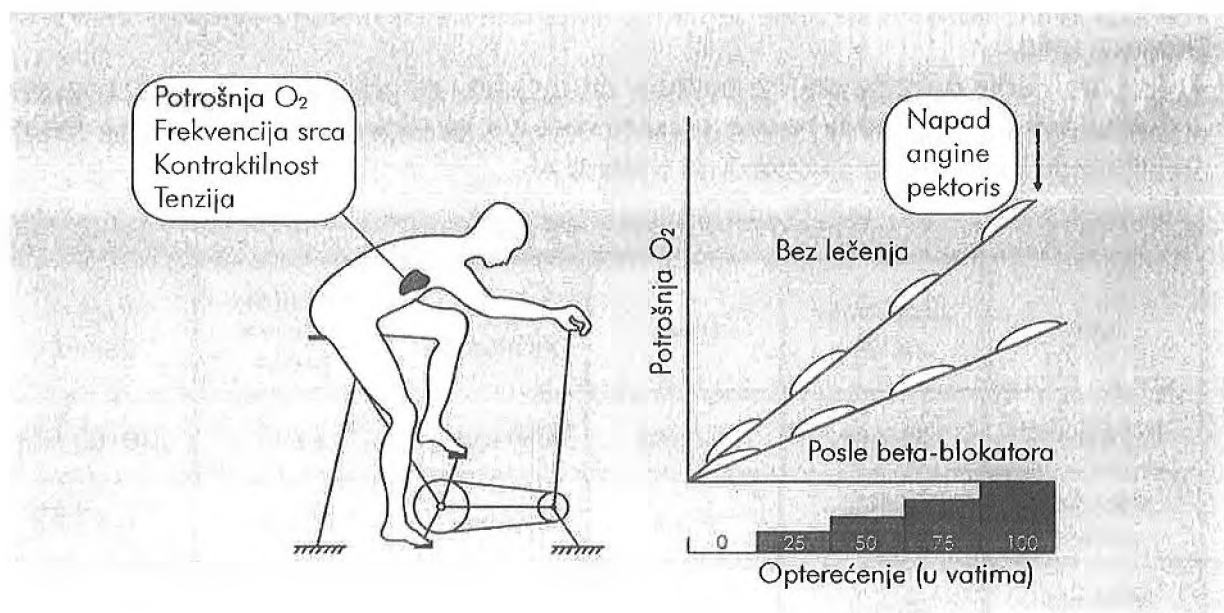
Pri dužoj upotrebi nitrata razvija se tolerancija prema njima, koja brzo iščezava posle prestanka davanja ovih lekova.

Nitriti (natrijum-nitrit, amil-nitrit) su takođe vazodilatatori koji su se nekada koristili u terapiji angine pectoris. Danas se ovi lekovi koriste samo pri namernom izazivanju methemoglobinemije radi lečenja akutnog trovanja cijanidima.

Zamene za nitroglicerol

Dipiridamol (Persantin*) je sintetski lek koji pojačava cirkulaciju krvi kroz koronarne arterije, a pri tom ne utiče znatnije na arterijski pritisak i srce. Dipiridamol, međutim, neznatno menja protok krvi kroz ishemička područja u srcu. Izazivanjem opšte vazodilatacije ovaj lek čak prouzrokuje i efekt „koronarne krađe“. Uz pomoć ovog leka izvodi se „dipiridamolski test“ za postavljanje dijagnoze angine pectoris. Ranije korišćen u profilaksi angine pectoris, danas se ovaj lek ponekad koristi za sprečavanje agregacije trombocita u osoba u kojih postoji opasnost od tromboembolijskih komplikacija u arterijama.

Molsidomin. – Molsidomin je sintetski vazodilatator koji na koronarne arterije deluje slabije od nitrata, ali je efikasan venodilatator, čime svakako doprinosi rasterećenju miokarda. Ovaj lek se primenjuje oralno u terapiji angine pectoris. Prema molsidominu se ne stvara tolerancija.



Slika 12. – Uticaj adrenergičkih beta-blokatora na potrošnju kiseonika u miokardu za vreme fizičkog opterećenja. Bez lečenja bolesnik posle opterećenja dobija napad angine pectoris. Lečenje beta-blokatorima pomaže da bolesnik lakše podnese fizičko opterećenje i da ne dobije napad angine pectoris. Glavni razlog za to je smanjivanje potrošnje kiseonika u miokardu.

Adrenergički beta-blokatori ✓

Farmakologija ovih lekova opisana je ranije. Ovde će samo ukratko biti opisana njihova primena u terapiji angine pectoris.

Blokiranjem β_1 -receptora u miokardu, beta-blokatori smanjuju frekvenciju, a delimično i kontraktilnost miokarda. Bolesnici lečeni beta-blokatorima mogu da izdrže veći stepen fizičkog opterećenja pre pojave anginoznog bola (sl. 12). Smanjivanjem frekvencije srčanog rada beta-blokatori omogućuju racionalnije iskorišćavanje kiseonika dobijenog preko insuficijentnog koronarnog krvotoka.

Indikacije. – Za razliku od nitroglicerola koji se koristi za prekidanje akutnog napada angine pectoris, beta-blokatori se primenjuju profilaktički kako bi se smanjila učestalost napada angine pectoris. Zato se beta-blokatori primenjuju oralno, u toku dužeg vremenskog perioda, za hronično lečenje.

Kalcijumski antagonisti

Kalcijumski antagonisti blokiraju ulazak kalcijuma u ćeliju kroz posebne kanale. Najpoznatiji lekovi iz ove grupe su:

- verapamil,
- nifedipin i njegovi derivati (nimodipin, amlodipin i dr.) i
- diltiazem.

Kalcijumski antagonisti deprimiraju kontraktilnost miokarda, a time smanjuju potrošnju kiseonika u srcu.

Svi lekovi iz ove grupe prouzrokuju bradikardiju i vazodilataciju.

Indikacije. – Kalcijumski antagonisti se koriste u terapiji angine pectoris, posebno vazospastičke i stabilne.

Neželjeni efekti su hipotenzija, crvenilo lica, glavobolja i depresija kontraktilnosti miokarda.

Moguća je kombinovana primena organskih nitrata i beta-blokatora, ali se ne smeju kombinovati beta-blokatori sa kalcijumskim antagonistima.

Lekovi u terapiji perifernih vaskularnih oboljenja

Arteriosclerosis obliterans je najčešći tip okluzivne vaskularne bolesti i nastaje usled arteriosklerotičkih promena u velikim perifernim arterijama. Ovako promenjeni krvni sudovi ne mogu se proširiti pod dejstvom lekova. Štaviše, opšta vazodilatacija prouzrokuje i hipotenziju, a paralelno sa tim i smanjenje perfuzionog pritiska u obolelim arterijama. Zato je primena opštih vazodilatatora beskorisna u perifernim vaskularnim poremećajima okluzivne prirode.

U praksi je, u terapiji ovih poremećaja, isprobano više lekova:

- adrenergički alfa-blokatori (tolazolin),
- spazmolitici (papaverin, ciklandelat),
- adrenergički beta-stimulansi (izoprenalin),
- ksantinol-nikotinat (Complamin*) i
- pentoksifilin (Trental*).

Pentoksifilin. – Pentoksifilin je po sastavu sličan teofilinu. On deluje vazodilatatorno, ali je važnije da menja reološke karakteristike krvi i tako olakšava proticanje krvi kroz sužene arterije. Indikacije za ovaj lek su arterioskleroza, posttrombotički sindrom, M. Raynaud i drugi poremećaji centralne i periferne cirkulacije.

Lekovi u terapiji poremećaja cerebralnog krvotoka

Cerebralni krvni sudovi ne reaguju na iste nervne i humoralne faktore koji inače deluju na ostale krvne sudove. Cerebralni krvni sudovi, na primer, ne reaguju na lekove koji draže ili blokiraju efekte autonomnog nervnog sistema.

Najznačajniji regulator tonusa cerebralnih sudova je ugljen-dioksid. On prouzrokuje vazodilataciju cerebralnih sudova i povećanje cerebralnog krvotoka. Hiperventilacija (gubitak CO₂) prouzrokuje obrnuti efekt i ponekad izaziva gubitak svesti.

Još uvek nema lekova za koje se pouzdano može tvrditi da deluju specifično na cerebralni krvotok.

Hidrirani derivati alkaloida iz ražne glavnice koriste se u lečenju poremećaja cerebralne cirkulacije, mada terapijska korist od ovih derivata još uvek nije dokazana.

Nimodipin. – Nimodipin je lek iz grupe antagonista kalcijuma. Nimodipin prouzrokuje vazodilataciju svih, pa i cerebralnih krvnih sudova, te se koristi u terapiji cerebralnog vazospazma i subarahnoidnog krvarenja.

Antihipertenzivni lekovi

Trajno povišen arterijski krvni pritisak ubrzava proces arterioskleroze u velikim krvnim sudovima, povećava opterećenje srčanog mišića, ubrzava razvoj koronarne bolesti, prouzrokuje oštećenje moždanih i bubrežnih krvnih sudova, infarkt miokarda, apopleksiju i renalnu insuficijenciju.

Antihipertenzivni lekovi simptomatski snižavaju povišeni arterijski pritisak i smanjuju ili otklanjaju pobrojane komplikacije hipertenzije. Terapija hipertenzije mora se sprovoditi trajno.

Mehanizam delovanja. – Antihipertenzivni lekovi snižavaju povišeni arterijski pritisak na jedan od sledećih načina:

- **pojačanjem izlučivanja natrijuma i smanjivanjem zapremine tečnosti u cirkulaciji.**
- Takav mehanizam delovanja imaju:

diuretici (na primer, hidrohlorotiazid);

- **kočenjem adrenergičke aktivnosti.** Takav mehanizam delovanja imaju:
 alfa-metil-DOPA,
 prazosin,
 klonidin,
 adrenergički beta-blokatori,
 adrenergički alfa-blokatori i
 gvanetidin;
- **direktnom vazodilatacijom.** Tako deluju:
 hidralazin,
 natrijum-nitroprusid i dr.;
- **blokadom sistema renin-angiotenzin.** Tako deluje:
 kaptopril i dr.

Antihipertenzivni lekovi se vrlo često primenjuju kombinovano.

Diuretici

Mnogi diuretici, a posebno tiazidi, pojačavaju izlučivanje natrijuma za koji se pouzdano zna da je uključen u patogenezu hipertenzije. Sasvim je shvatljivo da tiazidni diuretici, koji pojačavaju izlučivanje natrijuma, istovremeno prouzrokuju hipotenziju. Najverovatniji mehanizam antihipertenzivnog dejstva tiazida jeste smanjenje zapremine cirkulišuće tečnosti.

Tiazidi su vrlo često sastojak kombinovanih antihipertenzivnih preparata, ili su jedan od lekova u kombinovanoj terapiji hipertenzije. Primera radi, vrlo je racionalna terapija u kojoj se tiazidi primenjuju u kombinaciji sa beta-blokatorima.

Najznačajniji neželjeni efekti jesu prekomerni gubitak kalijuma, hiperglikemija i hiperuricemija.

✓ Alfa-metil-DOPA

Alfa-metil-DOPA je aminokiselina koja inhibiše biosintezu kateholamina i na taj način snižava povišeni arterijski pritisak. Ovaj efekt se odigrava kako na periferiji, tako i u centralnom nervnom sistemu. U terapijske svrhe alfa-metil-DOPA se primenjuje oralno, sama ili u kombinaciji sa tiazidnim diureticima.

Neželjeni efekti su sedacija, osećaj umora, vrtoglavica, dijareja i bradikardija.

Prazosin

Prazosin blokira alfa-adrenergičke receptore i prouzrokuje vazodilataciju, čime snižava povišeni arterijski krvni pritisak. Ovaj lek se primenjuje u terapiji svih oblika hipertenzije. Moguća je njegova kombinacija sa drugim antihipertenzivima.

Najvažniji neželjeni efekti jesu vrtoglavica, nauzeja i sinkopa posle prve doze. To se izbegava na taj način što se lečenje započinje vrlo malom dozom, koja se na samom početku terapije mora primeniti uveče pred spavanje.

Slično dejstvo i upotrebu imaju terazosin i doksazosin.

Klonidin

Klonidin centralnim mehanizmom koči uticaj adrenergičkog nervnog sistema na krvne sudove i tako prouzrokuje hipotenziju. U terapiji se obično kombinuje sa tiazidnim diureticima. Terapija ovim lekom se mora sprovoditi prema strogo utvrđenoj šemi, jer izostavljanje čak i jedne jedine doze prouzrokuje brzo povišenje arterijskog pritiska, sa nemirom i glavoboljom.

Klonidin se ne sme primenjivati kod bolesnika sa depresijom.

Adrenergički beta-blokatori

Adrenergički beta-blokatori još nedovoljno jasnim mehanizmom prouzrokuju hipotenziju. U terapiji hipertenzije moraju se primeniti znatno veće doze od onih koje se koriste u lečenju aritmija i angine pectoris.

Najteži neželjeni efekti beta-blokatora u terapiji hipertenzije jesu bronhokonstrikcija i razvoj akutne insuficijencije srca.

Atenolol je kardioselektivni adrenergički beta-blokator koji deluje antihipertenzivno, ali izuzetno retko prouzrokuje bronhokonstrikciju kao neželjeni efekt.

Gvanetidin

Gvanetidin (i njemu slični gvanoksan i betanidin) koči izlučivanje noradrenalina iz adrenergičkih nervnih vlakana i tako prouzrokuje hipotenziju. Ona je naročito snažna ako je bolesnik u uspravnom položaju.

Gvanetidin se koristi u terapiji težih oblika hipertenzije, obično kada prethodna primena drugih lekova ostaje bez odgovarajućeg efekta.

Neželjeni efekti jesu glavobolja, osećaj slabosti i tahikardija.

Kontraindikacija za primenu gvanetidina je preteća srčana insuficijencija i feohromocitom.

Hidralazin

Hidralazin prouzrokuje vazodilataciju i hipotenziju delujući direktno na glatku muskulaturu krvnih sudova. U terapiji hidralazin se najčešće primenjuje u kombinaciji sa tiazidima.

U neželjene efekte spadaju glavobolja, osećaj slabosti, tahikardija. Veće doze hidralazina prouzrokuju stanje koje se po kliničkoj slici ne razlikuje od reumatoidnog artritisa i sistemskog lupusa.

Natrijum-nitroprusid

Natrijum-nitroprusid takođe prouzrokuje vazodilataciju direktnim dejstvom na glatke mišićne krvnih sudova. Ovaj lek se primenjuje isključivo u obliku spore intravenske infuzije, i to za terapiju hipertenzivnih kriza.

Veće doze prouzrokuju vrlo izraženu hipotenziju sa osećajem umora, nauzejom, povraćanjem i dezorijentacijom.

Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori)

ACE inhibitori su sledeći lekovi: kaptopril, enalapril, lizinopril, fosinopril, kvinapril i ramipril. Svi oni inhibišu angiotenzin-konvertirajući enzim i sprečavaju pretvaranje neaktivnog angiotenzina i u visoko aktivni vazokonstriktorni angiotenzin II i tim mehanizmom snižavaju povišeni arterijski krvni pritisak.

Indikacije za kaptopril i slične lekove su: esencijalna hipertenzija, sistolna disfunkcija leve srčane komore i infarkt miokarda.

Neželjeni efekti su prekomerna hipotenzija, akutna renalna insuficijencija i kašalj.

ACE inhibitori ne smeju se primenjivati u drugom i trećem mesecu graviditeta jer mogu prouzrokovati malformacije i smrt ploda.

Angiotenzin II-receptorni antagonisti

Antagonisti receptora za angiotenzin II snažno blokiraju vezivanje angiotenzina II za njegov receptor. Na taj način može se blokirati hipertenzivno delovanje angiotenzina II.

Najpoznatiji lekovi sa ovim mehanizmom delovanja su losartan i valsartan. Njihova glavna indikacija je arterijska hipertenzija.

Apsolutna kontraindikacija za njihovu primenu je graviditet.

Farmakoterapija hipertenzije



Prema sugestijama SZO lečenje arterijske hipertenzije se započinje kada dijastolni pritisak iznosi 90 – 105 mmHg (blaga hipertenzija), a sigurno treba lečiti kada dijastolni pritisak iznosi između 105 i 115 mmHg (umerena ili umereno teška hipertenzija), kao i kada dijastolni pritisak prelazi 115 mmHg (teška hipertenzija).

Osnovna karakteristika najnovijih preporuka SZO u terapiji hipertenzije jeste individualni izbor prvog leka. Prvi lek je najčešće jedan od četiri osnovna antihipertenzivna leka: diuretik, beta-blokator, antagonist kalcijuma ili ACE inhibitor. Dalje lečenje se može sprovoditi kako je to navedeno u tabeli XII.

Tabela XII. – Izbor prvog leka i kombinovanje lekova u terapiji arterijske hipertenzije

Prvi lek	Zamena u slučaju neuspeha sa prvim lekom	Zamena u slučaju neuspeha sa drugim lekom
Diuretik	antagonist kalcijuma	beta-blokator, ACE inhibitor, alfa ₁ -blokator
Beta-blokator	ACE inhibitor	diuretik, antagonist kalcijuma, alfa ₁ -blokator
Antagonist kalcijuma	ACE inhibitor, diuretik	beta-blokator, kaptopril
ACE inhibitor	beta-blokator	diuretik, antagonist kalcijuma

U praksi važi pravilo da svaki bolesnik sa hipertenzijom ima „svoj lek“ ili pak „svoju kombinaciju lekova“.

✓ **Farmakoterapija hipertenzivnih kriza.** – U hipertenzivnoj krizi postoji naglo i veliko povišenje arterijskog krvnog pritiska koje predstavlja opasnost po život. Hipertenzivne krize moraju se hitno lečiti, i to najčešće u stacionarnim zdravstvenim ustanovama.

Furosemid, diuretik sa brzim i snažnim dejstvom, jeste prvi lek koji treba primeniti. Već posle 30 minuta od parenteralne primene ovog leka nastaje značajna diureza koja smanjuje zapreminu tečnosti u cirkulaciji. Odmah posle toga primenjuje se neki od antihipertenzivnih lekova, kao što su: nifedipin (sublingvalno!), natrijum-nitroprusid, diazoksid, labetalol, hidralazin i alfa-metil-DOPA.

Lekovi se moraju primeniti isključivo parenteralno (osim nifedipina). Kad je postignuto zadovoljavajuće sniženje pritiska, terapija se obično nastavlja oralnom primenom ACE inhibitora.

Lekovi u terapiji hiperlipidemije i arterioskleroze

Ateromatozne promene na arterijama najčešći su uzrok koronarnih oboljenja, cerebrovaskularnih komplikacija i poremećaja krvotoka u perifernim arterijama. Uzrok ovih promena nije razjašnjen, ali se smatra da u njihovom nastajanju značajnu ulogu ima povišenje lipida u krvi (holesterol, fosfolipidi, trigliceridi). Ograničeno unošenje masti u ishrani vrlo često predstavlja efikasan način smanjivanja i normalizovanja lipida u krvi. Ovaj efekat potpomažu i neki lekovi koji snižavaju njihovu koncentraciju u krvi.

U farmakoterapiji hiperlipoproteinemije koriste se sledeći lekovi: statini (atorvastatin i dr.), smole za vezivanje žučnih kiselina (holestiramin iolestipol), nikotinska kiselina (niacin) i gemfibrozil.

Inhibitori reduktaze (statini). – Lovastatin, fluvastatin, pravastatin, atorvastatin i simvastatin inhibitori su enzima reduktaze i time usporavaju sintezu holesterola. U plazmi se ovaj efekat vidi kao umereno sniženje triglicerida.

Glavna indikacija za ove lekove je hiperlipoproteinemija. Kontraindikovana je primena statina kod gravidnih žena, kao i kod žena u laktaciji.

Poznato je da se biosinteza holesterola odigrava po ritmu dan – noć. Zbog toga se svi statini primenjuju samo jedanput dnevno, i to uveče.

Najteži neželjeni efekt ovih lekova je mioopatija koja se ponekad završava raspadanjem mišića (rabdomioliza) i smrću.

Nikotinska kiselina. – Nikotinska kiselina snižava koncentraciju holesterola u krvi. Za postizanje ovog efekta potrebne su veće doze nikotinske kiseline, 3–6 g na dan, koje redovno prouzrokuju crvenilo lica, svrab, opštu vazodilataciju i hipotenziju.

Gemfibrozil. – Ovaj lek snižava koncentraciju štetnih lipida, ali istovremeno povećava koncentraciju onih koji deluju kao zaštita od nastajanja arterioskleroze.

Najvažnija indikacija za primenu gemfibrozila jeste hronična profilaktička zaštita od koronarne srčane bolesti kod osoba koje imaju povećanu koncentraciju holesterola u krvi.

Neželjeni efekti do sada nisu pouzdano utvrđeni.

Holestiramin. – Holestiramin je smola koja u digestivnom traktu vezuje metabolite holesterola (holna kiselina, žučne soli) i tako onemogućava da se ovi metaboliti ponovo resorbuju i sudeluju u biosintezi holesterola. Na taj način holestiramin smanjuje hiperlipoproteinemiju.

Loše svojstvo ovog leka jeste što može da prouzrokuje hipovitaminozu A, D i K.

Racionalni terapijski pristup

Prvi korak za snižavanje koncentracije lipida u krvi jeste racionalna ishrana koja treba da omogući smanjenje telesne mase. Ova dijeta se primenjuje tri do šest meseci, a tek posle toga, ukoliko dijeta ne uspe, pribegava se primeni lekova.

Drugi korak je primena lekova za snižavanje hiperlipidemije. U porodičnoj hiperholesterolemiji, kada je u krvi posebno povišen LDL, primenjuje se neki od statina ili niacin. Kod neklasifikovanih hiperholesterolemija može se primeniti bilo koji od opisanih lekova za snižavanje hiperlipidemije.

Moguća je i kombinovana primena lekova za snižavanje holesterola.

Farmakologija urogenitalnog trakta

✓ Diuretici

Povećana reapsorpcija natrijuma u tubulima bubrega nastaje u bolestima kao što su: ciroza jetre, oboljenje bubrega, toksemija u graviditetu, a ponekad je to i neželjeni efekt nekih lekova. Terapija treba da bude uperena na uzrok bolesti, ali se često mora pribеći primeni lekova koji inhibišu reapsorpciju natrijuma, tj. primeni diuretika.

Najznačajniji lekovi u ovoj grupi su:

- tiazidi (hidrohlorotiazid i dr.),
- diuretici sa snažnim i brzim delovanjem (diuretici Henleove petlje – furosemid, etakrinska kiselina, bumetanid),
- diuretici koji štede kalijum (spironolakton, triamteren),
- osmotski diuretici (manitol) i
- inhibitori karbo-anhidraze (acetazolamid).

Po jačini dejstva svi diuretici se dele u tri grupe, i to na:

- jake (furosemid, etakrinska kiselina),
- umerene (tiazidi) i
- slabe (spironolakton, triamteren).

Jaki i umereni diuretici, osim natrijuma, prouzrokuju i gubitak kalijuma. Spironolakton i triamteren štede kalijum.

✓ Tiazidi

Najvažniji predstavnici grupe tiazidnih diuretika su:

- hidrohlorotiazid i
- politiazid.

Svi ovi lekovi pojačavaju izlučivanje natrijuma, hlora i vode. Nažalost, ovi lekovi povećavaju i izlučivanje kalijuma, čiji se gubitak ispoljava slabošću skeletnih mišića i poremećajem srčanog rada. Stoga se bolesniku u toku upotrebe tiazida mora po potrebi nadoknaditi i kalijum-hlorid.

Tiazidi se primenjuju oralno. Najčešće se koristi hidrohlorotiazid u dozi od 25 mg. Glavnu indikaciju za primenu ovih lekova predstavljaju edemi čiji su uzrok dekompenzacija srca i ciroza jetre.

Tiazidi snižavaju povišeni arterijski krvni pritisak. Mehanizam ovog dejstva nije poznat, ali se veruje da u tome značajnu ulogu ima smanjenje zapremine plazme i gubitak natrijuma. Tiazidi su sastojci nekih kombinovanih preparata koji se koriste u lečenju arterijske hipertenzije.

U insipidnom dijabetesu tiazidi smanjuju količinu izlučene mokraće i stoga se uspešno koriste u lečenju ovog oboljenja. Ovaj, naizgled, paradoksalan efekt još nije objašnjen.

Najvažniji neželjeni efekti tiazida jesu hipokaliemija, hiperuricemija (povišenje koncentracije mokraćne kiseline u krvi) i pogoršanje postojećeg šećernog dijabetesa.

Furosemid, bumetanid i etakrinska kiselina

Ovi diuretici imaju veću efikasnost od tiazida u smanjivanju reapsorpcije natrijuma, prouzrokujući na taj način brz i snažan diuretički efekt.

Furosemid (Lasix*) je hemijski sličan tiazidima, ali ima jače diuretičko dejstvo. I ovaj lek prouzrokuje pojačano izlučivanje vode, natrijuma, hlora i kalijuma. Gubitak kalijuma nije toliko kao posle uzimanja tiazida, ali se on ipak mora nadoknaditi.

Za furosemid je karakteristično da njegovo dejstvo brzo nastupa, ali kratko traje. Posle oralnog uzimanja 40 mg furosemida diuretički efekt dostiže maksimum već posle 1–2 časa i traje oko 6 časova. Posle intravenskog davanja dejstvo nastupa još brže, što se ponekad koristi za otklanjanje edema pluća. Otoci usled dekompenzacije srca i ciroze jetre takođe se uspešno otklanjaju furosemidom. On je posebno koristan u teškim slučajevima dekompenzacije srca kada ostali diuretici ne deluju.

Najčešći neželjeni efekti furosemida jesu izrazita hipotenzija, nauzeja i prolazna gluvoća.

Bumetanid (Yurinex*) je diuretik koji je po svojim farmakološkim karakteristikama sličan furosemidu. I njegovo dejstvo nastupa brzo, ali kratko traje. Najčešće se primenjuje oralno u dozi od 1 mg, a samo izuzetno, ako se zahteva brz efekt, primenjuje se parenteralno.

Indikacije su kardijalni i bubrežni edemi, ciroza jetre, akutni edem pluća i retencija tečnosti izazvana nekim lekovima.

Etakrinska kiselina se hemijski potpuno razlikuje od furosemida, ali je farmakološki vrlo slična. I ona deluje brzo i snažno, prouzrokujući ponekad značajan gubitak kalijuma i drugih elektrolita. Etakrinska kiselina se daje oralno ili intravenski, u dozi do 50 mg, u slučajevima kada je potrebno brzo otklanjanje kardijalnih edema. Neželjeni efekti ovog leka su i vaskularni kolaps, gubitak kalijuma i prolazna gluvoća.

Diuretici koji štede kalijum

Najvažniji predstavnici ove grupe lekova su:

- spironolakton,
- triamteren i
- amilorid.

Spironolakton je antagonist aldosterona, dok triamteren deluje drukčijim mehanizmom.

Prekomerno lučenje aldosterona (hormona kore nadbubrežne žlezde) manifestuje se zadržavanjem natrijuma u organizmu i pojavom edema.

Spironolakton (Aldacton*), koji je hemijski srodan aldosteronu, kompetitivno blokira dejstvo aldosterona u bubrežima. Zato se pojačano izlučuju natrijum, hlor i voda, a time se smanjuje otok. Karakteristično je da pri tome ne postoji pojačano izlučivanje kalijuma.

Spironolakton uspešno otklanja edeme nastale usled ciroze jetre i nefroze, a u manjoj meri i edeme kardijalnog porekla. Dodavanje spironolaktone standardnoj terapiji srčane insuficijencije značajno smanjuje morbiditet i mortalitet bolesnika. Mehanizmi kojima se to postiže očigledno su nezavisni od diuretičkog delovanja spironolaktone.

Najteži neželjeni efekat spironolaktone je hiperkaliemija.

Triamteren i amilorid imaju ista dejstva kao i spironolakton, ali su antagonisti aldosterona. Oni svoje delovanje ispoljavaju direktno na distalnim tubulima bubrega.

Osmotski diuretici

Osmotski diuretici deluju diuretički na taj način što za sebe vezuju veću količinu vode osmotskim mehanizmom. Najpoznatiji među ovim lekovima je manitol.

Manitol. – Posle intravenskog davanja manitol se izlučuje preko bubrega u nepromenjenom obliku, povlačeći sa sobom osmotskim mehanizmom znatnu količinu tečnosti.

Indikacije za manitol su:

- sprečavanje anurije posle hemolitičke reakcije, posle velikih trauma, hirurških zahvata i krvarenja,
- trovanje barbituratima i salicilatima,
- povišen intrakranijalni pritisak i
- povišen intraokularni pritisak.

U svim ovim indikacijama manitol se primenjuje isključivo u obliku intravenske infuzije, i to u koncentracijama od 5 do 25%.

Inhibitori karbo-anhidraze

Enzim karbo-anhidraza važan je za reapsorpciju bikarbonata u bubrežima. Lekovi koji inhibišu ovaj enzim istovremeno pojačavaju izlučivanje bikarbonata i deluju diuretički. Usled toga bubrež luči veću količinu mokraće koja ima alkalnu reakciju. Najvažniji predstavnik ove grupe lekova je acetazolamid.

Inhibitori karbo-anhidraze, osim toga, smanjuju sekreciju očne vodice, čime snižavaju intraokularni pritisak, pa se zbog toga koriste u terapiji glaukoma.

Akutna visinska bolest. – Pri brzom penjanju na visine iznad 3 000 m javljaju se slabost, vrtoglavica, nesanica, glavobolja i nauzeja. Ovi simptomi obično su blagi i iščezavaju za

2–3 dana, a izuzetno retko progrediraju do akutnog edema pluća i akutnog edema mozga. Primenom acetazolamida smanjuje se formiranje likvora i postiže sniženje pH u njemu. Paralelno sa ovim iščezavaju svi simptomi visinske bolesti. Profilaktička zaštita postiže se primenom acetazolamida na 24 sata pre početka penjanja na planinu.

✓ Antidiuretički lekovi

Najvažnije antidiuretičko sredstvo je antidiuretički hormon (ADH) zadnjeg režnja hipofize. Jedina i najvažnija indikacija za davanje ovog preparata jeste diabetes insipidus (nešećerni dijabetes).

Tiazidni lekovi, dobro poznati diuretici, kod bolesnika sa insipidnim dijabetesom deluju antidiuretički. Mehanizam ovog naizgled paradoksalnog delovanja još uvek je nepoznat.

Stimulatori kontraktilnosti uterusa (Uterotonici)

Kao stimulatori kontraktilnosti uterusa koriste se: oksitocin, alkaloidi razne glavnice i prostaglandini. Ukratko, ovi lekovi se najčešće primenjuju radi:

- indukcije ili ubrzavanja porođaja, ali u precizno određenim indikacijama,
- zaustavljanja postpartalnih krvarenja koja nastaju usled atonije uterusa,
- izazivanja kontrakcije uterusa posle sectio caesarea ili drugih hirurških zahvata na uterusu,
- izazivanja terapijski indikovanog abortusa.

Lek izbora za indukciju porođaja je oksitocin. Najoptimalniji način njegove primene u ove svrhe jeste spora intravenska infuzija. U cilju ubrzavanja porođaja takođe se najčešće koristi oksitocin, ali su pri tome mogući teški neželjeni efekti, kako kod porodilje (cepanje cerviksa, ruptura uterusa), tako i kod deteta (asfiksija). Zbog toga oksitocin u ove svrhe može da primeni samo iskusni akušer.

Postpartalna krvarenja se najefikasnije zaustavljaju ergometrinom ili ergotaminom. Njihovo delovanje je znatno duže od dejstva oksitocina. Ovi lekovi se primenjuju tek posle izbacivanja posteljice i provere da kod porodilje ne postoji multipli graviditet.

Terapijski (ili medicinski) indikovani abortus daleko najčešće se izvodi sukcionom ili drugom kiretažom. Od lekova se mogu koristiti prostaglandini, posebno kada abortus treba izvršiti u drugom trimestru graviditeta.

Od prostaglandina se mogu koristiti: dinoprost (Prostin F₂-alfa) za intraamnijsku primenu, a karboprost (Prostin 15M) i dinoprostin (Prostin E₂) za intramuskularnu primenu. Preimućstvo imaju preparati koji se primenjuju intramuskularno ili intravaginalno zbog bržeg delovanja i manje neželjenih efekata.

Inhibitori kontraktilnosti uterusa (Tokolitici)

Kao tokolitici (inhibitori kontraktilnosti uterusa) koriste se: β_2 -adrenergički agonisti, magnezijum-sulfat, kalcijumski antagonisti, etanol i antagonisti oksitocina. Cilj primene ovih lekova je:

- odgađanje ili sprečavanje prevremenog porođaja u određenim indikacijama,
- usporavanje ili zaustavljanje porođaja za kratko vreme da bi se preduzele neke druge terapijske mere.

Daleko najvažniji i najviše primenjivani tokolitici su β_2 -adrenergički agonisti, kao što su: ritodrin (Pre-par*), terbutalin, fenoterol i salbutamol. Svi ovi lekovi prouzrokuju olabavljenje uterusa. U terapijskim dozama oni retko prouzrokuju neželjene efekte na srcu (tahikardija, ekstrasistole). Međutim, posle većih doza neželjeni efekti ipak se mogu javiti.

- Magnezijum-sulfat se primenjuje isključivo intravenski, i to radi sprečavanja prevremenog porođaja ako se porodilja nalazi u preeklampsiji ili eklampsiji. Pod uslovom da porodilja ima zdrave bubrege, magnezijum-sulfat je korisna alternativa u slučajevima kada postoje kontraindikacije za primenu beta-agonista.

Kalcijumski antagonisti (najčešće se primenjuje nifedipin) olabavljaju miometrijum, ali njihov terapijski značaj još nije utvrđen.

Antagonisti oksitocina blokiraju efekte oksitocina na ćelijskom nivou. Najpoznatiji lek iz ove grupe je atosiban koji se koristi za sprečavanje kontrakcija uterusa koje nastaju pre roka porođaja.

Etanol se kao tokolitik koristi u obliku spore intravenske infuzije 10%-nog rastvora. Primeњуje se samo u onim slučajevima kada postoje kontraindikacije za primenu beta-agonista (na primer, insuficijencija miokarda).

Farmakologija krvi

Koagulacija krvi

32

Proces koagulacije krvi započinje adhezijom i agregacijom trombocita, a završava se stvaranjem fibrina. Antikoagulantni lekovi, kao i lekovi koji inhibišu agregaciju trombocita prekidaju lančani proces koagulacije krvi, pa prema tome mogu biti korisni u terapiji tromboembolijskih poremećaja (sl. 13).

Proces koagulacije krvi veoma je složene prirode, a ovde će biti prikazan sasvim uprošćeno. Najvažniji faktori koji u tom procesu sudeluju jesu:

- protrombin,
- trombokinaza (tromboplastin),
- trombin,
- kalcijumovi joni i
- fibrinogen.

Proces koagulacije krvi može se šematski predstaviti na sledeći način:

I faza: stvaranje aktiviranog tromboplastina,

II faza: aktivirani tromboplastin + protrombin + Ca → trombin,

III faza: trombin + fibrinogen → fibrin,

IV faza: fibrinolizin + fibrin → liziranje fibrina.

U prvoj fazi, pod dejstvom većeg broja faktora koagulacije, aktivira se tromboplastin. On zatim, u drugoj i trećoj fazi, u prisustvu jona kalcijuma, deluje na protrombin i pretvara ga u nerastvorljivi fibrin. U četvrtoj fazi, pod dejstvom fibrinolizina, dolazi do liziranja fibrina. Nedostatak bilo kojeg od pomenutih faktora prouzrokuje poremećaj koagulacije, što se ispoljava raznim vrstama krvarenja.

Trombogeneza

Centralno mesto u svim tromboembolijskim oboljenjima imaju trombociti. Oštećenja endotela krvnog suda i krvna staza, uz pojačanu agregabilnost trombocita, bitni su faktori u nastajanju tromba.

Beli tromb se stvara u arterijama. Trombociti se priljubljuju i nakupljaju (agregacija) uz oštećeno mesto na zidu arterije. Priljubljeni trombociti oslobađaju adenzin-difosfat (ADP),

koji još više pojačava agregaciju trombocita. Beli tromb se na taj način uvećava i otežava protok krvi kroz arteriju. Nastala krvna staza favorizuje stvaranje fibrina, pa se oko belog tromba stvara crveni tromb (sl. 13).

Crveni tromb se stvara u venama, i to istim inicijalnim mehanizmom, kao i u arterijama. Venska staza je razlog što se iza crvenog tromba stvara dugačak crveni rep, koji se uglavnom sastoji od fibrinske mreže u koju su uhvaćeni eritrociti (otuda crvena boja i tromba i njegovog repa). Rep tromba se lako otkida i kao embolus dospeva do plućnih arterija (plućna embolija).

Prostaglandini imaju značajnu ulogu u trombogenezi. Tromboksen A_2 se sintetise u trombocitima i indukuje trombogenezu. Nasuprot tome, prostaciklin se sintetise u krvnom sudu i inhibiše trombogenezu.

Dejstvo lekova na trombonegezu

Antiagregacijski lekovi inhibišu agregaciju trombocita i tako onemogućavaju stvaranje tromba. Ovim mehanizmom deluju acetilsalicilna kiselina i dipiridamol.

Antikoagulantni lekovi zaustavljaju proces koagulacije krvi i tako inhibišu stvaranje crvenog tromba. Na taj način deluju inhibitori sinteze protrombina i heparin.

Fibrinolitici prouzrokuju rastvaranje (lizu) već stvorenog tromba. Na taj način deluju preparati streptokinaze.

Antikoagulantni lekovi

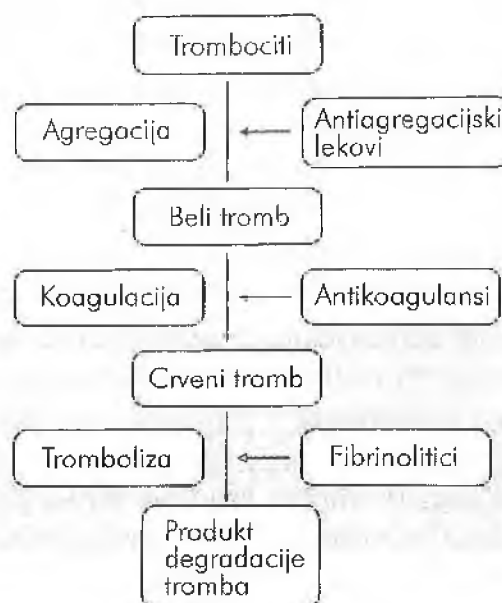


Zajednička karakteristika antikoagulantnih lekova jeste da sprečavaju koagulaciju krvi. Najvažniji lekovi iz ove grupe su:

- inhibitori biosinteze protrombina:
 - etilbiskumacetat,
 - fenprokumon,
 - acenokumarol,
 - varfarin-natrijum;
- heparin i
- natrijum-citrat.

Inhibitori biosinteze protrombina

U ovu grupu lekova spada veći broj kumarinskih derivata. Svi oni deluju na taj način što kompetitivnim mehanizmom antagonizuju delovanje vitamina K u jetri i tako sprečavaju biosintezu protrombina (i još nekih faktora koagulacije) (sl. 13). Poznato je, inače, da je vitamin K neophodan za biosintezu protrombina u jetri. Kao što se ovim lekovima može antagonizovati delovanje vitamina K, tako se i većim dozama samog vitamina K može isključiti („nadvladati“) delovanje svih inhibitora biosinteze protrombina.



Slika 13. – Šematski prikaz dejstva antiagregacijskih, antikoagulantnih i fibrinoličkih lekova. Antiagregacijski lekovi sprečavaju agregaciju trombocita, dok antikoagulansi sprečavaju koagulaciju (oba efekta prikazana punim crnim strelicama). Fibrinolitici aktiviraju trombolizu na taj način što aktiviraju fibrinolički sistem u krvi (prikazano belom strelicom).

Svi ovi lekovi se unose oralno i dobro se resorbuju iz gastrointestinalnog trakta. Njihovo delovanje se razvija postepeno, jer je potrebno da protekne izvesno vreme (jedan do četiri dana) do iščezavanja iz krvi već postojećeg protrombina. S druge strane, dejstvo ovih lekova traje i posle prestanka davanja (tri do deset dana), jer je potrebno da protekne određeno vreme da bi se uspostavila resinteza protrombina u jetri.

Indikacije. – Inhibitori biosinteze protrombina koriste se u prevenciji i terapiji venskih tromboza.

Kao kriterijum za određivanje doza služi merenje protrombinskog vremena. Potrebno je dati one doze koje će protrombinsko vreme održavati na vrednostima koje su tri do četiri puta duže od kontrolnog protrombinskog vremena.

Neželjeni efekti. – Najteži neželjeni efekt u toku primene ovih lekova jeste krvarenje. Ako dođe do pojave krvarenja, potrebno je primeniti transfuziju sveže krvi (ili plazme) i vitamin K, jer je on biološki antagonist za inhibitore protrombinske sinteze.

Kontraindikacije. – Kontraindikacije za primenu ovih lekova jesu peptički ulkus, razna oboljenja krvi, oboljenje jetre i ulcerativni kolitis, ukratko sva oboljenja u kojima postoji opasnost od krvarenja.

Heparin



Sam naziv ovog leka govori da je dobijen iz jetre. U normalnoj krvi heparin se nalazi u vrlo malim količinama. Antikoagulantni efekt heparina rezultat je njegovih sledećih dejstava:

- heparin ubrzava i pojačava dejstvo antitrombina III, jednog kofaktora iz plazme koji inhibiše dejstvo trombina i još nekih faktora koagulacije,

- niskomolekularne frakcije heparina inhibišu aktivirani faktor X, ali slabije deluju na antitrombin i ispoljavaju slabije antikoagulantno dejstvo.

Heparin katalizuje opisane reakcije, a da pri tome sâm ne bude utrošen.

Antikoagulantno dejstvo heparina koristi se za profilaksu i lečenje tromboza. U terapijske svrhe heparin se ubrizgava intravenski, jer je najefikasniji ako se primeni na taj način. Dejstvo heparina nastaje neposredno posle ubrizgavanja i traje 2–4 časa. Postoje preparati heparina koji se primenjuju potkožno (Fraxarin*).

Veće količine heparina u krvi mogu prouzrokovati krvarenje. Ova krvarenja se skoro trenutno zaustavljaju intravenskim ubrizgavanjem protamin-sulfata.

Akutni antikoagulantni efekt postiže se isključivo heparinom, dok se kumarinski derivati koriste za hroničnu antikoagulantnu terapiju.

Kontrola doziranja. – Doziranje heparina kontroliše se određivanjem vremena koagulacije. Normalno vreme koagulacije je 5–7 minuta, a u toku primene heparina treba da iznosi oko 15 minuta. Kontrolu treba vršiti najmanje jedanput dnevno. Krv za kontrolu uzima se na jedan sat pre davanja sledeće doze heparina.

Natrijum-citrat

Natrijum-citrat sprečava koagulaciju inaktivišući jone kalcijuma. Ovo sredstvo se upotrebljava za konzervisanje krvi u tečnom stanju, koja se može infundovati bolesnicima. Slično dejstvo imaju natrijum-oksalat i natrijum-fluorid, ali se zbog toksičnosti upotrebljavaju samo za laboratorijske analize krvi.

Inhibitori agregacije trombocita

Agregacija trombocita, pored poremećaja u koagulaciji krvi, bitan je faktor u nastajanju arterijskih tromba. Nakupljeni trombociti na mestu oštećenja krvnog suda stvaraju tzv. beli tromb koji predstavlja početnu fazu daljeg razvoja tromboze (sl. 13). Inhibitori agregacije trombocita koriste se u profilaksi arterijskih tromboza.

Najvažniji inhibitori agregacije trombocita su:

- acetilsalicilna kiselina,
- klopogrel i tiklopidin,
- abciximab i tirofiban .

Acetilsalicilna kiselina inhibiše sintezu supstancija koje favorizuju nastajanje tromba. Klopogrel i tiklopidin smanjuju agregaciju trombocida inhibišući delovanje ADP-a u ovom procesoru. Abciximab je novi lek koji blokira trombocitne receptore koji sudeluju u procesu agregacije.

Indikacije za ove lekove su nestabilna angina pectoris, akutni infarkt miokarda, sekundarna prevencija infarkta i kod bolesnika sa aortokoronarnom zaobilaznicom (bajpas).

Direktni inhibitori trombina

Direktni inhibitori trombina su lekovi relativno novijeg datuma koji deluju antikoagulantno tako što se direktno vezuju za aktivno mesto na trombinu. Tako bivaju inhibisani svi procesi koji se inače odigravaju posle trombina.

Najvažniji lekovi iz ove grupe su: hirudin, bivalirudin, argatroban, melagatran.

Hirudin je aktivni koagulans koji luči pijavica (*Hirudo medicinalis*). Inače, primena pijavica za sprečavanje koagulacije poznata je već odavno.

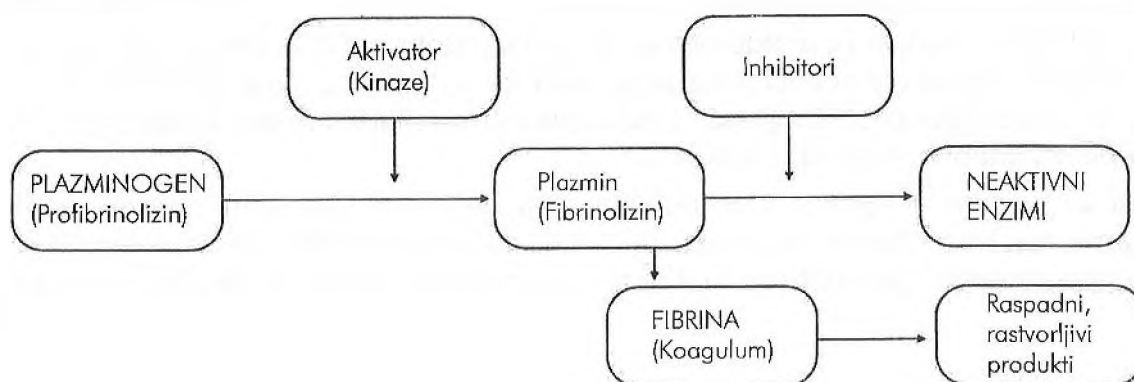
Osnovni mehanizam dejstva hirudina je inhibicija trombina. U terapijske svrhe danas se dobija rekombinatornom tehnologijom i u prometu je pod nazivom lepirudin.

Ostali lekovi iz ove grupe koriste se u specijalizovanim zdravstvenim ustanovama.

Fibrinolitici i antifibrinolitici

Za održavanje intaktnog vaskularnog sistema bitno je ne samo da krv može da se koagulira već i da stvoreni koagulum može da bude razgrađen. U krvi zbog toga postoji ne samo koagulacijski sistem već i fibrinolitički sistem. U fiziološkim uslovima ova dva sistema se nalaze u stanju dinamičke ravnoteže.

Fibrinolitici su lekovi koji mogu da uklone već stvoreni tromb, dok antikoagulansi mogu samo da spreče njegovo nastajanje (sl. 13). Kao i primena antikoagulantnih lekova, tako i primena fibrinolitika nosi sa sobom opasnost od krvarenja, pa su neophodne laboratorijske kontrole.



Fibrinolitički sistem se šematski može predstaviti na sledeći način.

Fibrinolitici. – Fibrinoliza (tromboliza) se može postići primenom sledećih lekova: streptokinaza, urokinaza, alteplaza (tkivni aktivator plazmingena) i anistreplaza.

Streptokinaza je protein koji se sintetiše u kulturi hemolitičkih streptokoka grupe C. Ona katalizuje pretvaranje neaktivnog plazminogena u aktivni plazmin, a stvoreni plazmin prouzrokuje fibrinolizu i rastvaranje tromba.

Streptokinaza se primenjuje intravenski u obliku spore intravenske infuzije. Moguće je ubrizgavanje i direktno u krvni sud u kome se nalazi tromb, razume se samo u specijalizovanoj zdravstvenoj ustanovi.

Urokinaza je prirodni aktivator fibrinolitičkog sistema koji se kod čoveka sintetiše u bubrezima i izlučuje se sa mokraćom, iz koje je prvobitno i izolovan za terapijske svrhe. Urokinaza direktno pretvara neaktivni plazminogen u aktivni plazmin.

Alteplaza je prirodni aktivator plazminogena koji je već vezan za fibrin. Razumljivo je da će alteplaza prevashodno delovati na tromb, a manje u cirkulaciji, pa je manja opasnost od sistemske fibrinolize i krvarenja.

Anistreplaza je aktivniji oblik alteplaze.

Indikacije za streptokinazu i urokinazu su: akutni infarkt miokarda, akutna plućna embolija, tromboza dubokih vena (do sedam dana od nastanka simptoma), akutna embolija arterija i okluzija intravaskularnih katetera.

Početne doze streptokinaze i urokinaze iznose 250 000 do 300 000 internacionalnih jedinica (i. j.) i primenjuju se intravenski u obliku spore intravenske infuzije.

Najteži neželjeni efekti jesu krvarenja i alergijske reakcije. Kao antagonisti streptokinaze u slučaju pojave krvarenja koriste se epsilon-aminokapronska kiselina i para-amino-metil-benzoeva kiselina (PAMBA).

Kontrola lečenja. – Kontrola postignutog efekta posle primene fibrinolitika vrši se određivanjem trombinskog vremena. Smatra se da je terapija adekvatna ako se trombinsko vreme, izraženo u sekundama, produži dva do četiri puta u poređenju sa kontrolnim.

Antifibrinolitici (inhibitori fibrinolize). – Antifibrinolitici su lekovi koji kompetitivnim delovanjem inhibišu aktivnost enzima od kojih zavisi nastajanje plazmina. Najpoznatiji lekovi iz ove grupe su:

- aminokapronska kiselina i
- para-amino-metil-benzoeva kiselina (PAMBA).

Obe ove kiseline koriste se oralno i parenteralno u patološkim stanjima u kojima postoji neuobičajeno velika fibrinolitička aktivnost, kao što su traume, oštećenja tkiva pluća (jer su pluća vrlo bogata plazminogenom) i multiple intravaskularne koagulacije (zbog kojih nastupa sekundarna hiperfibrinoliza).

Aprotinin (Trasylol*) je polipeptidni antifibrinolitik, izolovan iz parotidnih žlezda i pankreasa govečeta. Kao inhibitor plazmina, aprotinin se koristi u terapiji generalizovanih krvarenja koja nastaju zbog opšte fibrinolize u toku izvođenja operacija na otvorenom srcu.

Lokalni hemostatici

Lokalna hemostaza postiže se primenom lekova koji prouzrokuju koagulaciju krvi na mestu aplikacije ili služe kao osnova koja olakšava mehanizam koagulacije. Mnogi od ovih lekova resorbuju se sa mesta aplikacije, pa se zbog toga ponekad nazivaju i apsorptivni hemostatici. Najpoznatiji među ovim lekovima jesu: fibrinska pena, gelatinski sunder, oksidisana celuloza i trombin.

Fibrinska pena spravljena je od fibrina ljudske krvi. Ona se primenjuje za zaustavljanje parenhimatoznih krvarenja nastalih prilikom operacija na jetri, plućima, bubregu i prostati.

Gelatinski sunder napravljen je u obliku tampona od sterilne denaturisane gelatine. Ovaj preparat se koristi lokalno za zaustavljanje parenhimatoznih krvarenja prilikom neurohirurških operacija.

Oksidisana celuloza (Surgicel*) spremljena je u obliku cevčica i koristi se lokalno za zaustavljanje krvarenja prilikom operacija na jetri, slezini, krvnim sudovima i hemoroidima.

Trombin je enzim iz krvi koji pretvara fibrinogen u fibrin (videti napred). Za terapijske svrhe trombin je spremljen u obliku praška ili rastvora, koji se smeju aplikovati samo lokalno (nipošto intravenski!). Indikacije su kapilarna krvarenja u hirurgiji, urologiji, ginekologiji i stomatologiji.

Sistemiški hemostatici

Sistemiški hemostatici su lekovi koji se mogu primeniti parenteralno radi zaustavljanja krvarenja. U ove svrhe se koriste faktori iz plazme, fibrinogen, ornipresin i vitamin K.

Faktori iz plazme. – Nedostatak faktora koagulacije prouzrokuje krvarenja. Spontana krvarenja nastaju čak i kada se aktivnost ovih faktora smanji za samo 5% od normalnih vrednosti. Nedostatak faktora VIII (klasična hemofilija, hemofilija A) i nedostatak faktora IX (Christmasova bolest, hemofilija B) čine 95% svih naslednih defekata koagulacije. Postoje spravljene koncentrisane frakcije plazme za lečenje ovih poremećaja. Upotrebu i spravljanje ovih frakcija otežava opasnost od virusnog hepatitisa i sindroma imunodeficijencije (AIDS).

Indikacija za primenu faktora VIII je hemofilija. Koncentrati plazme sa faktorom IX koriste se u terapiji krvarenja koja nastaju usled prisustva antitela prema faktoru IX.

Fibrinogen, spravljen iz ljudske krvi, obično sadrži i oko 15% antihemofilnog globulina. Indikacije za primenu fibrinogena jesu krvarenja koja nastaju usled fibrinolitičkog sindroma posle porođaja, posle operacija na pankreasu, plućima i prostati, kao i posle operacije nekih karcinoma.

Neželjeni efekti posle infuzije fibrinogena isti su kao i posle transfuzije krvi, tj. anafilaktičke i alergijske reakcije.

Ornipresin (ornitin-vazopresin) je snažan vazokonstriktor koji deluje na periferne krvne sudove. Ovaj lek se primenjuje lokalno, ali se može i ubrizgati (infiltrirati) u određeno tkivo u kome postoji krvarenje. Snažna vazokonstrikcija u infiltriranom tkivu prouzrokuje ishemiju i prestanak krvarenja. Kontraindikacije za primenu ovog preparata jesu koronarna insuficijencija i graviditet.

Vitamin K

Vitamin K (filohinon) je vitamin koagulacije. Ovaj vitamin je neophodan za stvaranje protrombina u jetri. Njegov nedostatak prouzrokuje hipoprotrombinemiju, koja je praćena povećanom sklonošću ka krvarenju. U normalnim prilikama to se retko dešava, jer se ovaj vitamin unosi u dovoljnoj količini hranom, a stvaraju ga i neki crevni saprofiti. Međutim,

ako u crevima nedostaju ove bakterije, kao što je slučaj kod novorođenčeta prvih dana posle rođenja, ili ako se oralno unose lekovi koji sprečavaju rastenje ovih bakterija (na primer, antibiotici), sinteza vitamina K biva poremećena. Usled toga nastaje poremećaj u sintezi protrombina, čije se zalihe u krvi iscrpljuju, i nastaje krvarenje. Ovo krvarenje može se sprečiti davanjem vitamina K.

Indikacije. – Vitamin K se primenjuje u terapiji krvarenja kod opstruktivnog ikterusa, hemoragične bolesti novorođenčadi i teške hipoprotrombinemije nastale u toku primene oralnih antikoagulantnih lekova.

Kontraindikacije. – Vitamin K nije lek za terapiju svih krvarenja, već samo onih koja nastaju zbog hipoprotrombinemije.

Antianemijski lekovi



Većina anemija nastaje usled toga što su u organizmu smanjene količine gvožđa, vitamina B₁₂ i folne kiseline. Otuda je prirodno da se anemije efikasno leče upravo tim supstancijama, koje se zbog toga nazivaju antianemijski lekovi. Njihovo delovanje je toliko sigurno da eventualno izostajanje terapijskog efekta ozbiljno pobuđuje sumnju na tačnost dijagnoze.

Postoje dva osnovna tipa anemije:

- hipohromne ili mikrocitne anemije, koje nastaju usled smanjenja gvožđa u organizmu i
- hiperhromne ili makrocitne anemije, koje nastaju usled nedostatka vitamina B₁₂.

Za lečenje hipohromne anemije upotrebljavaju se preparati gvožđa, dok se u terapiji hiperhromnih anemija primenjuju vitamin B₁₂ i folna kiselina.

Gvožđe

Gvožđe je normalan sastojak organizma i, najvećim delom, nalazi se u hemoglobinu, dok ga u manjim količinama ima u svim ćelijama. Gvožđe je neophodno za stvaranje hemoglobina i za normalno funkcionisanje važnih oksidativnih enzimskih sistema.

Normalno krv sadrži 14–15 g hemoglobina u 100 ml krvi. U svakom gramu hemoglobina nalazi se 3,4 mg gvožđa.

Dnevna potreba odrasle osobe za gvožđem iznosi oko 1 mg. U toku rastenja, menstruacije i graviditeta potrebe za gvožđem su veće.

Resorpcija. – Gvožđe se najvećim delom resorbuje u duodenumu i gornjem delu tankog creva gde je reakcija crevnog sadržaja još kisela. Fero-spojevi se znatno bolje resorbuju od feri-jedinjenja, koja talože belančevine i ometaju sopstvenu resorpciju.

Hlorovodonična kiselina potpomaže resorpciju gvožđa na dva načina: time što stvara kiselu sredinu i što omogućuje redukciju feri-jedinjenja u fero-jedinjenja. Step en resorpcije gvožđa zavisi od potrebe organizma za ovim elementom. Kod normalnih osoba gvožđe

se resorbuje samo u onoj količini u kojoj se i izluči. Ako su rezerve gvožđa u organizmu iscrpene, resorpcija gvožđa je znatno veća.

Normalnom ishranom unosi se oko 20 mg gvožđa. Od toga se resorbuje svega 1–2 mg, ali je to dovoljno za fiziološke uslove eritropoeze. U hipohromnim anemijama ova količina gvožđa iz hrane je nedovoljna da bi se zadovoljile povećane potrebe u gvožđu.

Resorpciju gvožđa otežavaju fosfati, biljna hrana, mleko i antacidni lekovi.

Terapijska primena. – Jedina terapijska indikacija za davanje gvožđa je lečenje i prevencija anemija izazvanih nedostatkom gvožđa. Gvožđe se tada može primeniti oralno i parenteralno.

Pre lečenja bitno je da se utvrdi uzrok anemije. Najčešće su uzroci anemije izazvani nedostatkom gvožđa:

- hronična krvarenja (hemoroidi, ulkus, menoragije, ulcerozni kolitis),
- graviditet – fetus preuzima znatne količine gvožđa od majke, pa je zbog toga neophodno majci nadoknaditi ovo gvožđe,
- period brzog rastanja kod dece, posebno devojčica,
- poremećaji resorpcije (na primer, sindrom loše apsorpcije), usled čega se gvožđe iz hrane ne resorbuje,
- kod prevremeno rođene dece depoi gvožđa su vrlo mali. Količina gvožđa u majčinom mleku je mala, a još manja u kravljem mleku, pa je dodavanje gvožđa korisno i opravdano,
- za vreme lečenja perniciozne anemije cijanokobalaminom može se desiti da se rezerve gvožđa brzo iscrpe zbog snažne i ubrzane eritropoeze, pa je neophodno dodavati i gvožđe uz vitamin B₁₂.

Preparati. – Najpouzdaniji preparat za oralnu primenu je ferosulfat. Postoje i drugi kako organski, tako i neorganski preparati gvožđa, ali nijedan od njih ne nudi posebno preimućstvo.

Za parenteralnu primenu koriste se preparati u kojima je gvožđe kompleksno vezano za dekstran ili sorbitol. Ovi preparati se primenjuju samo onda kada oralna primena gvožđa nije moguća ili nije efikasna.

Neželjeni efekti. – Najčešći neželjeni efekti posle primene oralnih preparata gvožđa jesu nauzeja, povraćanje, grčevi u stomaku i dijareja. Svi ovi efekti se dobrim delom mogu izbeći ako se preparati gvožđa daju posle jela. Bolesnika treba obavestiti da stolica u toku lečenja gvožđem dobija crnu boju.

Pri parenteralnom davanju gvožđa javljaju se bol i zapaljenje na mestu uboda igle, a ponekad vrtoglavica i cirkulatorni kolaps. Hemosideroza nastaje ako se u organizam unesu veće količine gvožđa nego što je to organizmu potrebno.

Akutno trovanje gvožđem nastaje posle unošenja vrlo velikih količina preparata gvožđa. Najteži simptom ovog trovanja je nekrotizirajući gastroenteritis.

Kao antidot u ovom trovanju primenjuje se deferoksamini. Ovaj lek vezuje gvožđe i omogućuje njegovu eliminaciju iz organizma. U hitnim slučajevima potrebno je ispiranje želuca, a zatim ubacivanje u želudac mleka i belanceta od jajeta. Ove namirnice takođe vezuju gvožđe.

Vitamin B₁₂

Vitamin B₁₂ (cijanokobalamin) je faktor koji je neophodan za normalno sazrevanje eritrocita. Prvobitno je vitamin B₁₂ izolovan iz jetre (bilo je potrebno četiri tone jetre da bi se izolovao jedan gram vitamina B₁₂). Ekstrakti jetre bili su prvi efikasni lekovi u terapiji perniciozne anemije.

Širu primenu vitamina B₁₂ omogućilo je tek otkriće da ga stvara gljivica *Streptomyces griseus*, od koje se inače dobija streptomycin.

Vitamin B₁₂ se nalazi u hrani u dovoljnoj količini. Međutim, njegova resorpcija je ipak nemoguća bez prisustva jednog faktora koji se stvara u sluznici želuca. Ovaj faktor se stvara kod zdravih osoba, ali ne i kod bolesnika sa pernicioznom anemijom. Zbog toga se vitamin B₁₂ bolesnicima sa pernicioznom anemijom mora davati parenteralno.

Dnevna potreba i depoi. – Dnevna potreba vitamina B₁₂ iznosi jedan mikrogram. Ova količina je dovoljna da zameni onu količinu koja se normalno izluči preko žuči i creva. U prosečnoj dnevnoj ishrani nalazi se 1 – 85 mikrograma, a to je sasvim dovoljno da se zadovolje potrebe. U jetri zdrave osobe deponovano je oko 5 mg (!) vitamina B₁₂. To znači da i pri potpunom prestanku unošenja cijanokobalamina hranom simptomi hipovitaminoze mogu da se pojave tek posle tri do šest godina.

Metaboličke funkcije. – Cijanokobalamin je neophodan za sintezu nukleinskih kiselina, dakle, bitan je za normalno rastenje, hematopoezu i produkciju epitelnih ćelija.

Nedostatak cijanokobalamina prouzrokuje:

- megaloblastnu (pernicioznu) anemiju,
- degenerativne promene u mozgu, kičmenoj moždini i perifernim nervima i
- poremećaj funkcije epitela, naročito u gastrointestinalnom traktu.

Terapijska upotreba. – Vitamin B₁₂ se smatra specifičnim lekom za terapiju perniciozne anemije. On popravljaja sve znake perniciozne anemije, izuzev ahlorhidrije. Terapijske doze vitamina B₁₂ vrlo su male i iznose 10–50 mikrograma nedeljno. Doza za održavanje postignutih efekata iznosi 50 mikrograma i daje se jedanput mesečno tokom celog života.

Poboljšanje simptoma perniciozne anemije nastupa već posle nekoliko dana lečenja. Pojava retikulocita u krvi („retikulocitna kriza“) zapaža se između petog i desetog dana od početka lečenja i siguran je znak efikasnosti terapije. Potpuno normalizovanje krvne slike postiže se u toku dva do četiri meseca. Ostali znaci perniciozne anemije (promene na jeziku i degenerativne promene u kičmenoj moždini) takođe se popravljaju. Jedini poremećaj u pernicioznoj anemiji na koji vitamin B₁₂ ne utiče jeste gastrična ahilija.

Folna kiselina

Folna kiselina (pteroil-glutaminska kiselina) nalazi se u jetri, kvascu, povrću i u zelenom lišću. U organizmu folna kiselina prelazi u aktivnu folinsku kiselinu, a ona stimuliše stvaranje eritrocita i omogućuje njihovo sazrevanje. Međusobna veza između folne kiseline i vitamina B₁₂ u procesu stvaranja eritrocita kompleksna je i još uvek nije dovoljno razjašnjena.

Terapijska upotreba folne kiseline ograničena je na nutritivne i druge makrocitne anemije. Ove anemije slične su pernicioznoj, ali ne reaguju tako povoljno na lečenje vitaminom B₁₂ kao perniciozna anemija. Folna kiselina nije specifičan lek za pernicioznu anemiju, jer popravlja samo krvnu sliku, a ne utiče na nervne promene, koje se mogu čak i pogoršati.

Folinska kiselina

Folinska kiselina (Citrovorum factor, leukovorin) je po hemijskom sastavu slična folnoj kiselini, tačnije rečeno – folna kiselina se u organizmu pretvara u folinsku.

Aminopterin i ametopterin (Methotrexat*) su antagonisti folne kiseline i koriste se u terapiji izvesnih neoplazmi. Oba ova leka brzo prouzrokuju nedostatak folinske kiseline, jer kompetitivno inhibišu pretvaranje folne kiseline u folinsku.

Folinska kiselina se koristi kao antagonist u slučaju pojave toksičnih neželjenih efekata aminopterina i ametopterina.

Hematopoezni faktori rastenja

Hematopoezni faktori rastenja su glikoproteinski hormoni koji regulišu proliferaciju i diferencijaciju hematopoeznih matičnih ćelija. Najpoznatiji među njima su eritropoetin i mijeloidni faktori rastenja.

Eritropoetin se koristi u terapiji anemija bubrežnih bolesnika, anemija u hroničnim zapaljenjskim bolestima, anemija u mijelofibrozi, kao i onih koje nastaju u toku hemioterapije AIDS-a. Najvažniji neželjeni efekti eritropoetina su hipertenzija i trombotičke komplikacije, a one nastaju usled povećanja mase eritrocita.

Mijeloidni faktori rastenja se primenjuju u terapiji aplastičnih anemija, posle transplantacije kostne srži, anemija izazvanih nekim lekovima i anemija u toku AIDS-a. Za sada se ovi faktori primenjuju samo u visokospecijalizovanim zdravstvenim ustanovama.

Voda i elektroliti

Za održavanje homeostaze telesnih tečnosti važna su tri međusobno povezana faktora:

- zapremina vode,
- koncentracije elektrolita u telesnim tečnostima i
- farmakološka aktivnost rastvorenih elektrolita.

Zapremina vode odnosi se na:

- ekstracelularnu vodu (plazma, tkivna tečnost, cerebrospinalni likvor, očna vodica i sadržaj vode u crevima) i
- intracelularnu vodu.

Koncentracija elektrolita odnosi se na:

- osmolarnost (ukupna koncentracija elektrolita) i
- koncentraciju svakog pojedinog elektrolita.

Farmakološka aktivnost rastvorenih elektrolita. – Ovde su značajni:

- koncentracija jona vodonika (pH) i
- koncentracija elektrolita koji ispoljavaju određena farmakološka dejstva.

Zapremina vode

Konstantna zapremina vode u organizmu održava se ravnotežom između uzimanja i izlučivanja vode. Za održavanje konstantne zapremine vode i njenu distribuciju u organizmu veliki značaj imaju elektroliti, i to: joni natrijuma, hlora i bikarbonata za ekstracelularnu tečnost, a joni kalijuma, magnezijuma i fosfata za intracelularnu tečnost.

Gubitak ili višak vode prouzrokuje odgovarajuće promene u ekstracelularnoj i intracelularnoj tečnosti. Gubitak ili višak natrijuma prouzrokuje smanjenje ili povećanje zapremine ekstracelularne tečnosti.

Kao reakcija na promene zapremine tečnosti aktiviraju se mehanizmi kako bi se očuvala homeostaza (menja se sekrecija antidiuretičkog hormona i aldosterona, smanjuje se ili povećava filtracija u glomerulima).

Odrasloj osobi prosečne telesne mase potrebno je 800–1 300 ml vode dnevno.

Gubitak tečnosti najčešće podrazumeva gubitak i vode i elektrolita.

Deficit vode

Deficit vode prouzrokuje smanjenje zapremine ekstracelularne i intracelularne tečnosti, uz istovremeno povećanje koncentracije rastvorljivih sastojaka u tim tečnostima. Usled toga povećava se osmolarnost plazme.

Deficit vode nastaje ili usled smanjenog unošenja vode ili usled povećanog gubitka vode. Smanjeno unošenje postoji kod bolesnika bez svesti ili kod bolesnika sa opstrukcijom ezo-fagusa i pilorusa. Povećan gubitak vode postoji u groznici, u pregrejanoj atmosferi, kod bolesnika sa insipidnim i šećernim dijabetesom, kod bolesnika sa oštećenom funkcijom bubrega, kao i posle uzimanja diuretičkih lekova.

Simptomi deficita vode jesu žeđ, crvenilo kože, suvoća sluznice, tahikardija i oligurija. U teškim dehidracijama javljaju se halucinacije, delirijum, hiperpernoja i koma.

Lečenje. – Voda se nadoknađuje infuzijom 2,5–5%-nog rastvora dekstroze. Pri normalnoj funkciji bubrega dnevno se daje 2000–3000 ml vode. Ako je povećana koncentracija natrijuma u krvi, pa prema tome i povećana osmolarnost, unošenje vode se nastavlja do korekcije osmolarnosti.

Višak vode

Višak vode (prekomerna hidracija, dilucioni sindrom) manifestuje se povećanjem zapremine telesnih tečnosti, smanjenom koncentracijom elektrolita i proteina u plazmi i smanjenjem osmolarnosti plazme. Slična dilucija nastaje i u unutrašnjosti ćelije. Dilucioni sindrom nastaje ili usled prekomernog unošenja vode ili usled njenog smanjenog izlučivanja (akutna i hronična insuficijencija bubrega, insuficijencija srca, ciroza jetre sa ascitesom).

Simptomi dilucionog sindroma jesu glavobolja, nauzeja, povraćanje, stupor, koma i konvulzije skeletnih mišića.

Lečenje. – Osnovni princip lečenja zasnovan je na ograničenom unošenju vode. Ako postoje simptomi intoksikacije vodom, onda se sprovodi infuzija hipertoničnih rastvora natrijum-hlorida, kako bi se povećala osmolarnost plazme i višak intracelularne vode pokrenuo prema ekstracelularnom prostoru.

Koncentracija elektrolita u telesnim tečnostima

Ukupna koncentracija rastvorljivih sastojaka (osmolarnost) je ista u ekstracelularnoj i intracelularnoj tečnosti. Merenje osmolarnosti plazme vrši se određivanjem koncentracije natrijuma u plazmi, ali je od značaja i koncentracija glukoze i ureje u krvi, jer ove dve supstance imaju važnu ulogu u promenama osmolarnosti plazme.

Hipernatriemija

Hipernatriemija i hiperosmolarnost ekstracelularne tečnosti nastaje usled većeg gubitka vode koji nije praćen istovremenim ekvivalentnim gubitkom natrijuma ili usled unošenja veće količine natrijuma bez ekvivalentne količine vode.

Ovaj poremećaj se viđa u insuficijenciji miokarda, cirozi jetre i nefrozi.

Lečenje. – Hipernatriemija koja nastaje usled deficita vode leči se nadoknađivanjem vode (videti prethodni tekst). U velikom broju slučajeva dovoljno je ograničavanje količine natrijuma u ishrani. Kada to nije dovoljno, primenjuju se diuretici koji prouzrokuju snažnu natriurezu.

Hiponatriemija

Hiponatriemija u ekstracelularnoj tečnosti nastaje usled povećanog gubitka natrijuma ili zbog dilucije telesnih tečnosti posle retencije vode. Gubitak natrijuma nastaje u insuficijenciji nadbubrežne žlezde, posle delovanja snažnih diuretika, u insuficijenciji bubrega, kao i posle prekomernog znojenja. Retencija vode nastaje posle terapijske upotrebe antidiuretičkog hormona, u hroničnoj insuficijenciji srca, cirozi jetre sa ascitesom, kao i u nefrotičkom sindromu. U svim ovim patološkim stanjima nastaje dilucionni sindrom sa hiponatriemijom.

Lečenje. – Deficit natrijuma se nadoknađuje infuzijom natrijum-hlorida, sa natrijum-hidrokarbonatom ili bez njega. U te svrhe najčešće se koristi 0,9%-ni rastvor natrijum-hlorida ili Ringerov rastvor.

Diluciona hiponatriemija se leči restrikcijom unošenja vode.

Farmakološka aktivnost rastvorenih elektrolita

pH telesnih tečnosti

Vrednost pH intracelularne tečnosti iznosi 7,0, a ekstracelularne tečnosti 7,4. Ove vrednosti se održavaju pomoću puferskih sistema koji su sposobni da otpuštaju ili vezuju jone vodonika, kao i posebnom regulacijom preko pluća i bubrega.

Poremećaji pH telesnih tečnosti manifestuju se kao acidoza (sniženje pH) i alkalozna (povišenje pH). Ovi poremećaji nastaju usled respiratornih i metaboličkih promena.

Respiratorna acidoza

Respiratorna acidoza nastaje zbog poremećaja plućne ventilacije, usled čega se ugljen-dioksid nagomilava u plućima i arterijskoj krvi (hiperkapnija). Retencija ugljen-dioksida nastaje usled depresije disanja. Paralelno sa zadržavanjem ugljen-dioksida nastaje i poremećaj razmene kiseonika, pa se javlja hipoksija.

Lečenje respiratorne acidoze sprovodi se popravljanjem disanja (mehanička pomoć, bronhodilatatori kod bolesnika sa astmom, antagonisti depresivnim lekovima).

Respiratorna alkalozia

Respiratorna alkalozia nastaje usled hiperventilacije, čime se gubi veća količina ugljen-dioksida i povišava pH ekstracelularne tečnosti. Ovaj poremećaj se viđa u neurozama, ali je daleko najčešći kada mehanički respiratori nisu dovoljno podešeni. Respiratorna alkalozia može da bude praćena poremećajima nervno-mišićne razdražljivosti i tetanijom.

Lečenje. – U neurotičkim poremećajima respiratorna alkalozia otklanja se anksiolitičkim lekovima. Poremećaji ove vrste kod bolesnika koji su na mehaničkim respiratorima otklanjaju se pažljivim podešavanjem tih aparata.

Metabolička acidoza

Uzroci metaboličke acidoze mogu biti gladovanje, nekontrolisani dijabetes melitus sa keto-acidozom, dijareja i insuficijencija bubrega.

Za ovu vrstu acidoze karakterističan je gubitak jona Na^+ , K^+ i Ca^{++} . Respiratorna kompenzacija metaboličke acidoze je hiperventilacija, kojom se smanjuje parcijalni pritisak CO_2 u krvi, a time i koncentracija H_2CO_3 u ekstracelularnoj tečnosti.

Lečenje. – Metabolička acidoza u dijabetesu leči se insulinom i nadoknađivanjem vode i elektrolita (Na^+ , K^+ i HCO_3^-). Teži oblici metaboličke acidoze obavezno se leče davanjem natrijum-hidrokarbonata. Korekcija acidoze u bubrežnoj insuficijenciji zahteva brižljiva merenja kako bi se bolesniku nadoknadilo ono što mu upravo nedostaje za normalnu homeostazu.

Metabolička alkalozia

Metabolička alkalozia nastaje usled prekomernog gubitka želudačnog soka u kome se inače nalazi velika količina HCl (na primer, posle upornih povraćanja), ili usled unošenja prekomernih količina natrijum-hidrokarbonata. U metaboličkoj alkalozii povećava se koncentracija bikarbonata u telesnim tečnostima.

Lečenje metaboličke alkaloze sprovodi se nadoknađivanjem jona kalijuma i hlora, ali i drugih elektrolita ukoliko postoji njihov deficit.

Kalijum

Kalijum je bitan intracelularni katjon. Njegova uloga u ćeliji paralelna je ulozi natrijuma izvan ćelije. Kalijum ima važnu ulogu u kontrakciji skeletnih i drugih mišića, u sprovođenju nervnih impulsa, u dejstvu enzima, kao i u funkciji ćelijske membrane.

Razdražljivost srčanog mišića, sprovođenje nadražaja u njemu, kao i održavanje ritma rada srca – bitno zavisi od promena koncentracije kalijuma u ekstracelularnoj tečnosti.

Funkcija skeletnog i glatkog mišića zavisi od koncentracije kalijuma, kalcijuma i magnezijuma. Nefiziološke koncentracije kalijuma prouzrokuju otežanu kontrakciju mišića i pojavu mlitave paralize.

Koncentracija kalijuma u ekstracelularnoj tečnosti održava se između 3,5 i 5 mEq/l.

Hiperkalemija

Hiperkalemija nastaje pri akutnoj i hroničnoj insuficijenciji bubrega, oliguriji usled dehidracije, gubitka intracelularnog kalijuma kod opekotina i infekcija, kao i posle prekomernog unošenja kalijumovih soli.

Hiperkalemija prouzrokuje paralizu skeletnih i glatkih mišića, poremećaj rada srca, pa čak i zastoj srca.

Lečenje hiperkalemije se postiže: ograničenjem unošenja kalijuma; oralnim davanjem smola za razmenu katjona koje vezuju kalijum u digestivnom traktu i omogućuju njegovo izlučivanje; primenom insulina (jer omogućuje deponovanje kalijuma u jetri); primenom kalcijuma kao antagonističkog katjona za kalijum; hemodijalizom (u insuficijenciji bubrega).

Hipokalemija

Hipokalemija nastaje usled smanjenog unošenja kalijuma (gladovanje, opstrukcija jednjaka), smanjenja resorpcije ili povećanog gubitka kalijuma (povraćanje, dijareja). Gubitak kalijuma je takođe moguć posle primene mnogih diuretičkih lekova, posle primene prekomernih količina sonih rastvora u kojima nema kalijuma, kao i posle primene kortikosteroidnih hormona.

I u hipokalemiji je poremećena funkcija mišića i srca.

Lečenje. – Hipokalemija se leči oralnom i parenteralnom primenom kalijuma (najčešće kalijum-hlorida).

11.12.2018.

Sredstva za nadoknađivanje izgubljene tečnosti ili krvi

Za nadoknađivanje izgubljene tečnosti ili krvi mogu se koristiti:

- konzervisana citratna krv ili konzervisana krvna plazma,
- zamene za plazmu (dekstran, preparati gelatine) i
- infuzioni rastvori koji sadrže vodu, glukozu i elektroliite.

Konzervisana krv se koristi onda kada je pored tečnosti izgubljena i velika masa eritrocita.

Loša strana infuzionih rastvora jeste što se oni vrlo kratko zadržavaju u organizmu. Mnogo češće za nadoknađivanje izgubljene tečnosti koriste se zamene za plazmu.

Zamene za plazmu

Najpoznatije zamene za plazmu su:

- dekstrani (glukopolisaharidi),
- preparati gelatine (polipeptidni polimerizati).

Idealna zamena za plazmu treba da ispunjava sledeće uslove:

- da ima isti koloidno-osmotski pritisak kao krv i da je izotona sa krvlju;
- da se dugo zadržava u cirkulaciji kako bi mogla ispuniti svoju ulogu;
- da se izlučuje preko bubrega ili se metabolizuje, dakle, da se ne deponuje u organizmu;
- da je farmakološki inertna, tj. da osim svojih fizičko-hemijskih svojstava ne pokazuje bilo kakve farmakološke efekte. Naročito se podrazumeva da ne sme delovati kao antigen ili alergen, da ne sme delovati na koagulaciju krvi, niti ometati metode za određivanje krvnih grupa;
- da ne povećava viskozitet krvi.

Do danas ne postoji sredstvo koje ispunjava sve ove uslove, ali je nesumnjivo da dekstrani imaju preimućstvo nad ostalim poznatim lekovima iz ove grupe.

Dekstrani ✓

Dekstran je glukopolisaharid koji se dobija iz glukoze pod dejstvom izvesnih bakterija. Postoje dva tipa dekstrana koji se koriste u terapiji:

- dekstran 70 (molekulska masa oko 70 000) i
- dekstran 40 (molekulska masa oko 40 000).

Jedan gram dekstrana može da zadrži u cirkulaciji 20–25 ml vode, ili da istu tu količinu vode privuče iz tkiva u krvne sudove. Zbog tog svojstva dekstrani se ponekad nazivaju i plazma-ekspanderi.

Dekstran 40 se zadržava u plazmi oko 12 časova, a dekstran 70 preko 24 časa.

Dekstrani se, najvećim delom, izlučuju preko bubrega. Manjim delom oni se deponuju u jetri i slezini, gde bivaju metabolizovani.

Indikacije. – Najvažnija indikacija za dekstrane jesu gubitak tečnosti i hipovolemija. Ovakvi poremećaji nastaju posle većih krvarenja, trauma, opekotina i anafilaktičkog šoka.

Neželjeni efekti dekstrana su alergijske reakcije, uključujući i mogućnost anafilaktičkog šoka.

Kontraindikacije za primenu dekstrana jesu insuficijencija miokarda, oštećenje funkcije bubrega i već utvrđena alergija na dekstrane.

Preparati gelatine ✓

хиперволемја -

Preparati gelatine se kraće zadržavaju u cirkulaciji nego preparati dekstrana (svega nekoliko časova).

Indikacije za ove preparate iste su kao i kod dekstrana.

Neželjeni efekti se manifestuju reakcijama preosetljivosti.

Infuzioni rastvori i infuzionna terapija

Infuzioni rastvori su jednostavni ili složeni rastvori koji sadrže vodu, glukozu i elektrolite. Njihov najveći nedostatak je što se vrlo kratko zadržavaju u cirkulaciji. Neki od ovih rastvora imaju

standardni sastav (Sol. Ringer, Sol. Hartman). Međutim, mnogi od ovih rastvora se spravljaју prema određenim indikacijama ili čak prema potrebama bolesnika pojedinačno.

Indikacije za primenu rastvora elektrolita su sledeće:

- poremećaj acido-bazne ravnoteže, i to: acidoza i alkalozа bez obzira na poreklo, dijabetička koma sa ketozom, hepatička koma sa deficitom kalijuma i alkalozom;
- gubitak tečnosti i elektrolita, i to: opekotine velikih površina, eksikoza, groznica sa znojenjem, dijareja, povraćanje, gubitak tečnosti preko fistula, dijabetes insipidus bez oralnog unošenja vode, postopstruktivni gubitak soli;
- oligurija i preteća anurija, i to: akutni poremećaj funkcije bubrega, eklampsija, edem mozga, glaukom.

U prvoj grupi indikacija je bitno što pre uspostaviti acido-baznu ravnotežu.

U drugoj grupi je bitno što pre uspostaviti zapreminu ekstracelularne tečnosti. Primena i sastav tečnosti i elektrolita za infuziju upravlja se prema vrsti gubitka.

U trećoj grupi indikacija može se primeniti osmotski diuretik (na primer, manitol) ili neki diuretik sa snažnim i brzim dejstvom (na primer, furosemid).

Lekovi za parenteralnu ishranu

Parenteralna ishrana primenjuje se onda kada adekvatna oralna ishrana nije mogućа. Za takvu ishranu koriste se rastvori ugljenih hidrata, rastvori aminokiselina i proteinski hidrolizati, i emulzije masti.

Rastvori ugljenih hidrata. -- Najčešće se primenjuju rastvori glukoze (5%) i fruktoze (5% ili 10%), sa elektrolitima ili bez njih. Dnevno se može primeniti najviše oko 100 g glukoze u obliku spore intravenske infuzije. Fruktoza se ne sme primenjivati u slučaju insuficijencije jetre i dijabetesa.

Rastvori aminokiselina i proteinski hidrolizati. -- Postoje gotovi preparati esencijalnih i neesencijalnih aminokiselina, u koncentracijama od 3,5 do 10%. Infuzijom rastvora aminokiselina postiže se pozitivan bilans azota. Uz aminokiseline je neophodno infundovati i glukozu kao izvor energije. Za optimalno iskorišćavanje aminokiselina potrebno je za svaki jedan gram azota unesenog sa aminokiselinama dati još 630–840 J (150 do 200 kalorija) u obliku ugljenih hidrata. Ako se ovome dodaju i elektroliti, onda je moguće ne samo održati postojeću telesnu masu bolesnika već se ona stvaranjem pozitivnog bilansa azota može čak i povećati.

Proteinski hidrolizati se ređe koriste jer često prouzrokuju muku i hiperpireksiju.

Emulzije masti. -- Emulzije masti (10%), spremljene od sojinog ulja, fosfolipida iz žumančeta jajeta i od glicelora, koriste se za parenteralnu ishranu. Dobra osobina ovih preparata je što se njima može uneti veliki broj kalorija (1 g masti daje 39 J, odnosno 9,3 kalorije). Emulzije masti se ne smeju mešati sa drugim rastvorima za parenteralnu ishranu.

Indikacije. -- Parenteralna ishrana se primenjuje u sledećim stanjima: traume, opekotina, šoka, sepse, raznim hirurškim zahvatima, peritonitisu, akutnom pankreatitisu, frakturama, fistulama creva, meningitisu, pneumoniji, tetanusu, jonizujućem zračenju i u toku primene lekova koji deluju imunosupresivno.

Farmakologija respiratornog sistema

233-699

Kiseonik, ekspektoransi i antitusici

Mnogi lekovi koji deluju na respiratorni trakt već su opisani u pethodnim poglavljima. Tako su, na primer, bronhodilatatori opisani među adrenergičkim lekovima. U ovom poglavlju biće opisani samo: kiseonik, ekspektoransi i antitusici.

Kiseonik ✓ (3H)

Tri bitna faktora za održavanje života jesu kiseonik, voda i hrana. Smrt najbrže nastupa u nedostatku kiseonika. Sredovečni muškarac u miru potroši 250 ml kiseonika za jedan minut, ali se pri naporu ova vrednost udesetostruči.

Ovde će kiseonik biti opisan kao lek. Njega treba propisivati sa istom pažnjom, kao i svaki drugi lek. Indikacija za kiseonik mora biti strogo određena, a efekt se mora pratiti, kao i kod svakog drugog leka.

Apsolutna indikacija. – Hipoksija, stanje u kome ne postoji dovoljna oksigenacija tkiva, apsolutna je indikacija za primenu kiseonika. Ovakvo stanje, na primer, postoji kod infarkta miokarda, akutnih plućnih poremećaja, mišićno-skeletnih trauma, povreda glave i predoziranja depresora centralnog nervnog sistema.

Dva osnovna oblika primene kiseonika su:

- primena kiseonika u visokoj koncentraciji (od 60% u kraćim vremenskim intervalima) kod embolije pluća, pneumonije, edema pluća, infarkta miokarda i statusa astmatikusa kod mladih osoba;
- primena kiseonika u niskoj koncentraciji (24-28%) kod hronične opstruktivne plućne bolesti za vreme pogoršanja bolesti izazvane infekcijom.

Način primene

Kiseonik se primenjuje pomoću plastičnih providnih šatora koji se postavljaju iznad bolesnikove glave, kroz maske, nosni kateter ili endotrahealni tubus. Ovim metodama postiže se koncentracija 25-100% u disajnoj smeši.

Neželjeni efekti

Depresija disanja. – Posle dužih perioda respiratorne insuficijencije, sa hronično povišenim parcijalnim pritiskom CO_2 i hipoksijom, disanje se održava uz pomoć hipoksičkog stimulusa koji deluje na periferne hemioreceptore. Dakle, hipoksički stimulus ima veći značaj od CO_2 u održavanju disanja. Primena čistog kiseonika može u takvim uslovima prouzrokovati depresiju ili kompletan zastoj disanja sa daljim nagomilavanjem CO_2 . Ovaj neželjeni efekat može se izbeći ručnim ili mehaničkim pomaganjem ventilacije.

Iz istih razloga kontraindikovana je primena depresora disanja za vreme aplikacije kiseonika (na primer, sedativa ili nekih analgetika). To je dozvoljeno samo ako se ventilacija veštački održava.

Apsorpciona atelektaza. – Posle primene koncentracija kiseonika preko 60% dešava se da azot u alveolama biva potpuno zamenjen kiseonikom, koji odmah zatim prelazi u cirkulaciju, tako da alveole kolabiraju. Ovo se posebno lako dešava u delovima pluća gde već postoji opstrukcija malih disajnih puteva i u kojima je protok vazduha vrlo spor.

Retrolentalna fibroplazija nastaje kod prevremeno rođene dece održavane u atmosferi čistog kiseonika. Danas se preporučuje da koncentracija kiseonika za održavanje ove dece u životu ne treba da prelazi 40%, osim za kratko vreme – kad je to neophodno – kada se moraju primeniti više koncentracije. *fibroza pluća*

Hiperbarični kiseonik

U hiperbaričnoj komori kiseonik može biti primenjen i pod pritiskom većim od jedne atmosfere (čak i do tri atmosfere). Pod pritiskom od tri atmosfere 100%-nog kiseonika u krvi se rastvara dovoljna količina kiseonika (6 ml/100 ml krvi), tako da se mogu zadovoljiti sve potrebe tkiva i bez desaturacije hemoglobina.

Indikacije za hiperbarički kiseonik jesu trovanje ugljen-monoksidom, anaerobne infekcije i gasna gangrena koja se ne može izlečiti penicilinom.

Neželjeni efekti hiperbaričnog kiseonika jesu smanjenje vitalnog kapaciteta, otvrdnjavanje (konsolidacija) pluća, vazokonstrikcija i konvulzije.

Mukokinetici (Ekspektoransi)

Mukokinetici (ekspektoransi) su lekovi koji omekšavaju ili razvodnjavaju bronhijalnu sluz, a time olakšavaju njeno iskašljavanje (ekspektoraciju).

Tečni pokrivač bronhija i u fiziološkim uslovima podeljen je u dva sloja: dublji (soni) sloj je vodenaste konzistencije, dok je površni sloj gušći (gelni sloj). Osnovna funkcija gelnog sloja jeste da na svoju površinu prihvata sve strane materije koje dospevaju u bronhije. Zbog stalnog talasanja bronhijalnih treplji (cilija) gelni sloj se postepeno pomera prema gornjim partijama respiratornog stabla. Ova funkcija je značajno poremećena u patološkim uslovima, usled čega nastupa nagomilavanje sluzi u bronhijama.

Mukokinetici (ekspektoransi) olakšavaju iskašljavanje sledećim mehanizmima:

- povećanjem debljine sonog sloja mukocilijarnog pokrivača,
- smanjenjem konzistencije (razvodnjavanjem) gelnog sloja,
- smanjenjem adhezivnosti gelnog sloja i
- poboljšanjem aktivnosti cilija.

Kao mukokinetici (ekspektoransi) koriste se sledeći lekovi: voda, ipekakuana, jodidi, bromheksin, karboksicistein i acetilcistein i saponinske droge.

Voda. – U jednoj zvaničnoj publikaciji Svetske zdravstvene organizacije piše da „nije verovatno da postoji bilo koji mukolitik ili ekspektorans koji bi bolje delovao od čaše tople vode“. Davanjem vode najpouzdanije se može povećati dubina mukocilijarnog pokrivača. Daleko najčešće to se postiže udisanjem vodene pare. Isti efekt ima i oralno unošenje veće količine vode (u obliku čajeva i sokova), naravno ukoliko ne postoje kontraindikacije za takav postupak.

Ipekakuana. – Koren od brazilske biljke ipekakuane (*Ipecacuanhae radix*) sadrži alkaloid emetin, koji ima jako lokalno nadražajno dejstvo. Ako se unese u većim količinama, ipekakuana prouzrokuje povraćanje. U manjim količinama ipekakuana prouzrokuje samo refleksno povećanje sekrecije bronhijalnih žlezda. U ekspektorantne svrhe ipekakuana se primenjuje u obliku infuza.

Jodidi. – Kalijum-jodid i natrijum-jodid su najjače do danas poznate mukokinetičke soli. Jodidi povećavaju zapreminu, a smanjuju viskozitet ne samo bronhijalnog sekreta već i sekreta pljuvačnih, nosnih i suznih žlezda.

Pojačanje sekrecije bronhijalnih žlezda je posledica njihovog „sonog dejstva“, ali i direktnog nadražaja žlezda jodom. Terapijska doza iznosi 0,5 g i daje se dva do tri puta dnevno.

Indikacije su otežano iskašljavanje u opstruktivnim oboljenjima bronhija. Kontraindikacije su hipertireoza, tuberkuloza i preosetljivost na jod.

Neželjeni efekti su „metalni“ ukus u ustima, otok parotidnih žlezda i pojava akni po koži. Terapiju treba prekinuti čim se pojave ovi efekti.

Bromheksin deluje sličnim mehanizmom kao jodidi, razvodnjava bronhijalnu sluz i olakšava iskašljavanje. Indikacije su traheobronhitis i hronični opstruktivni bronhitis sa emfizemom. Ovaj lek se primenjuje i u cilju ubrzanog iskašljavanja kontrastnih sredstava iz bronhija (posle rendgenskog pregleda bronhija).

Karboksicistein i acetilcistein. – Oba ova leka u svojim molekulama sadrže sulfhidrilne grupe, pomoću kojih kidaju disulfidne mostove u mukoproteinima i time prouzrokuju njihovo razvodnjavanje.

Karboksicistein deluje mukolitički na sve sekrete koji sadrže mukoproteine (respiratorni, gastrointestinalni trakt, uvo, ženski genitourinarni trakt).

Indikacije su oboljenja bronhija sa viskozim mukusom, čije je iskašljavanje otežano.

Kontraindikacije su ulkusna bolest, ulcerativni kolitis, cistitis i akutni glomerulonefritis.

Acetilcistein deluje istim mehanizmom kao i karboksicistein, ali se od njega razlikuje po tome što se može primeniti parenteralno.

Indikacije su bolesti respiratornog trakta sa povećanim viskozitetom mukusa.

Acetilcistein se koristi kao antidot u trovanju paracetamolom.

Neželjeni efekti su bronhospazam, stomatitis i nadražaj sluznice gastrointestinalnog trakta.

Saponinske droge. – Dejstveni principi ovih droga jesu saponini. Oni deluju nadražajno na sluznicu želuca i tako refleksnim mehanizmom pojačavaju sekreciju bronhijalnih žlezda, a time olakšavaju iskašljavanje. U takve droge spadaju:

- Radix Saponariae (koren od sapunjače),
- Radix Senegae (koren od senega),
- Radix Primulae (koren od jagorčevine) i
- Cortex Quilajae (kora od američke sapunjače).

Korisna osobina ovih droga je što u ždrelu prouzrokuju osećaj grebanja, a time pokreću refleks kašlja (koji ponekad može biti oslabljen i nedovoljan za pokretanje mukusa iz bronhija). Sve ove droge mogu se primeniti u obliku dekokta, ali su daleko češće spremljene kao komercijalni fabrički preparati.

Lekovi za umirenje kašlja (Antitusici)

Kašalj je koristan odbrambeni refleks koji pomaže u izbacivanju sluzi iz disajnih puteva. Međutim, „suvi“ neproduktivni kašalj, koji onemogućuje spavanje i odmor bolesnika, treba suzbijati. Za te svrhe se koriste antitusici.

Mehanizam delovanja. – Lekovi protiv kašlja deluju na dva načina:

- smanjivanjem razdražljivosti centra za kašalj i
- smanjivanjem razdražljivosti osetljivih zona od kojih počinje refleks kašlja (tusigene zone).

Antitusici se mogu, zavisno od toga, podeliti na centralne i periferne.

Među centralnim antitusicima nalaze se oni sa narkotičkim svojstvima (kodein, metadon) i oni sa nenarkotičkim karakteristikama (noskapin, pipazetat, klofedanol).

U periferne antitusike spadaju: pentoksiverin i prenoksidiazin.

Kodein. – Kodein je alkaloid iz opijuma koji deprimira centar za kašalj u produženoj moždini. Slično kodeinu deluje i veliki broj njegovih polusintetskih derivata. Za smirivanje kašlja primenjuje se doza od 30 mg. Loše svojstvo kodeina je što može stvoriti zavisnost.

Metadon. – Metadon ima snažno antitusičko delovanje, ali se koristi izuzetno retko, jer postoji opasnost od razvijanja zavisnosti i depresije disanja.

Noskapin. – Noskapin je takođe alkaloid iz opijuma. On umiruje kašalj kao i kodein, ali za razliku od njega nema narkotičke karakteristike, tj. ne prouzrokuje euforiju, zavisnost i toleranciju. Terapijska doza je 30 mg.

Pipazetat. – Pipazetat je sintetički antitusik koji nema opijatne karakteristike. Smiruje kašalj delovanjem na centar za kašalj, ali i svojim perifernim lokalno-anestetičkim delo-

vanjem na receptore u tusigenim zonama u bronhijama i farinksu. Po jačini delovanja pipazetat je sličan kodeinu.

Dejstvo pipazetata počinje već 25 minuta posle uzimanja i traje 4–6 časova.

Klofedanol. – Klofedanol deluje depresivno na centar za kašalj. Osim toga, ovaj lek ima blago lokalno anestetičko i bronhodilatatorno dejstvo.

Butamirat. – Butamirat je po jačini antitusičkog dejstva sličan kodeinu, ali se od njega razlikuje što ne prouzrokuje pospanost.

Pentoksiverin. – Pentoksiverin deluje lokalno anestetički i na taj način smanjuje razdražljivost tusigenih zona u bronhijama i farinksu. Ovaj lek nema centralna dejstva, niti druge karakteristike opijatnih antitusika. Posle oralnog uzimanja lek počinje da deluje već posle dvadeset minuta i traje oko dva časa.

Sluzava sredstva. – Sluzava sredstva se daju kod onih oblika kašlja koji su posledica prenadraživosti sluznice u ždrelu (na primer, kod faringitisa). Sluzave materije oblažu površinu obolele sluznice i na taj način štite je od hemijskih, mehaničkih i termičkih nadražaja. Droge koje sadrže sluzave materije jesu:

- Radix Althaeae (koren belog sleza),
- Folium Althaeae (list belog sleza),
- Flos Malvae (cvet crnog sleza),
- Tuber Salep (gomolj kaćuna).

Sve ove droge daju se u obliku infuza.

Farmakologija digestivnog trakta

✓ Farmakoterapija peptičkog ulkusa

U farmakoterapiji peptičkog ulkusa koriste se sledeći lekovi:

- **antacidi**, lekovi koji neutrališu već izlučenu hlorovodoničnu kiselinu u želucu i
- **gastroični antisekretorni lekovi**, koji smanjuju ili potpuno zaustavljaju sekreciju kiseline u želucu.

U antisekretorne lekove spadaju:

- H_2 -antihistaminici,
- inhibitori protonske pumpe,
- antimuskarinski lekovi,
- oktreotid i
- lekovi koji štite želudačnu sluznicu (mukoprotektivi).

Kad god se dokaže prisustvo *Helicobacter pylori*, u farmakoterapiji ulkusne bolesti koriste se i antimikrobni lekovi.

~ Antacidi

Antacidni lekovi su slabe baze koje posle oralnog unošenja neutrališu izlučenu HCl u želucu. U sastav antacidnih preparata najčešće ulaze magnezijum-hidroksid i aluminijum-hidroksid, sami ili u kombinaciji, a ponekad im se dodaje natrijum-hidrogenkarbonat ili neka kalcijumova so (tabela XIII).

Tabela XIII. – Antacidi, inhibitori protonske pumpe i blokatori H₂-receptora koji su registrovani

Ime leka	Zaštićeno ime	Doze i oblik
Aluminijum-fosfat	Alfotel	oralni gel 16 g
Dihidroksi-aluminijum-natrijum-karbonat	Kompensan	tabl. 340 mg
Omeprazol	Losec	kaps. 20 mg
	Omepral	kaps. 20 mg
Lansoprazol	Amarin	kaps. 30 mg
Pantoprazol	Controloc	film-tabl. 40 mg
Ranitidin	Ranisan	tabl. 150 i 300 mg
		inj. 50 mg/5ml
Famotidin	Famosan	tabl. 20 i 40 mg
Nizatidin	Galitidin	kaps. 150 i 300 mg

Terapijska primena. – Antacidni preparati se primenjuju na jedan sat posle obeda kod ulkusne bolesti ili hiperacidnog gastritisa.

Neželjeni efekti su dijareja (kod magnezijumovih soli) ili opstipacija (kod aluminijumovih soli). Veće doze natrijum-hidrogenkarbonata mogu prouzrokovati alkalozu.

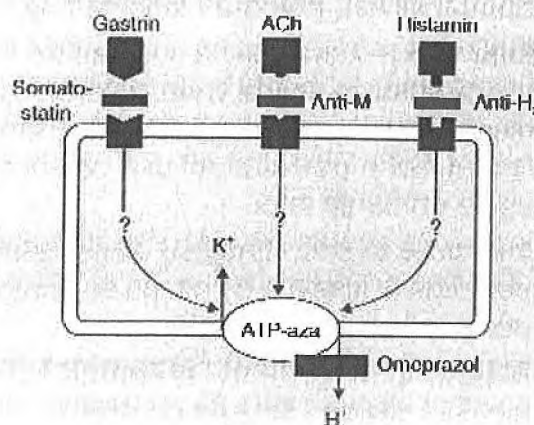
✓Gastrični antisekretorni lekovi

Patogeneza peptičkog ulkusa još uvek nije u potpunosti poznata, ali je sigurno da su za njegovo nastajanje neophodni hlorovodonična kiselina i pepsin. Pored toga, u nastajanju ulkusa značajnu ulogu ima i *Helicobacter pylori*.

Na slici 14 šematski je prikazana farmakološka i hormonska kontrola sekrecije jona vodonika u gastričnoj parijetalnoj ćeliji.

Smanjenje ili potpuno zaustavljanje sekrecije HCL u želucu može se postići sledećim lekovima: H₂-antihistaminicima, inhibitorima protonske pumpe, antimuskarinskim lekovima i oktreotidom.

*gastrosekretori
gastroinhibitori*



Slika 14. – Farmakološka i hormonska kontrola sekrecije jona vodonika u parijetalnoj ćeliji želuca. ACha-cetilholin, anti-M – antimuskarinski lekovi, anti-H₂-blokatori H₂-receptora. Procesi koji se odigravaju u unutrašnjosti ćelije nisu još dovoljno poznati i obeleženi su znakom pitanja.

H₂-antihistaminici. – Najpoznatiji blokatori H₂-receptora koji se koriste u terapiji ulkusne bolesti su: cimetidin, ranitidin, famotidin i nizatidin. Svi ovi lekovi za oko 90% smanjuju sekreciju HCl u želucu, a podjednako su efikasni kako protiv želučnog ulkusa, tako i protiv duodenalnog ulkusa.

Terapijska primena. – U terapiji ulkusa H₂-antihistaminici se primenjuju dva puta dnevno, ili se celokupna dnevna doza primenjuje jedanput uveče pred spavanje. Ovi lekovi mogu se kombinovati sa antacidima, iako nema dovoljno racionalne osnove za to.

Neželjeni efekti. – Cimetidin kod starijih osoba može prouzrokovati konfuziju i reverzibilnu ginekomastiju. Kod jedne trećine lečenih bolesnika ranitidin prouzrokuje glavobolju.

✓ **Inhibitori protonске pumpe.** – Protonska pumpa je enzim koji razmenjuje jone vodonika za jone kalijuma i tako omogućuje sekreciju HCl u želucu. Omeprazol, lansoprazol i pantoprazol inhibišu ovaj enzim i tako zaustavljaju sekreciju HCl. Ovi lekovi se primenjuju u toku 4–8 nedelja kako u terapiji želučnog ulkusa, tako i duodenalnog ulkusa. Podnošljivost ovih lekova je dobra.

✓ **Antimuskarinski lekovi.** – Antimuskarinski (antiholinergički) lekovi opisani su na strani 101. Ovde će biti pomenut samopirenzepin koji se koristi u terapiji ulkusa. On blokira muskarinske receptore i zaustavlja sekreciju HCl skoro u istoj meri kao i inhibitori protonске pumpe.

Oktreotid. – Oktreotid je sintetski analog somatostatina. On inhibiše sekreciju više peptidnih hormona, ali istovremeno inhibiše gastričnu i pankreasnu sekreciju.

Indikacija za primenu oktreotida su tumori „ostrvskih“ ćelija gastrointestinalnog trakta (gastrinomi, insulinomi, glukagonomi, karcinoidi). Gastrinomi luče ogromne količine HCl što se može zaustaviti pod dejstvom oktreotida (terapijske doze su 50 do 150 mikrograma).

Neželjeni efekti su muka, povraćanje, grčevi u stomaku, dijareja i pojava kamena u žučnoj kesi.

✓ Lekovi koji štite sluznicu (mukoprotektivi)

Kao mukoprotektivi u terapiji ulkusne bolesti koriste se sledeći lekovi: sukralfat, magnezijum-trisilikat, preparati koloidalnog bizmuta i mizoprostol.

Sukralfat je kompleksna supstancija koja se sastoji od polialuminijum-hidroksida i sulfatizane sukroze (jedne vrste šećera). Ovaj lek nema kapacitet za neutralisanje hlorovodonične kiseline, već samo snažno prijanja uz epitelne ćelije i uz osnovu ulkusnog kratera. Na taj način površina ulkusa ostaje zaštićena od dejstva kiseline u toku šest časova posle uzimanja leka.

Indikacije za sukralfat jesu ulkusi želuca i duodenuma. Za aktivaciju sukralfata u želucu potrebna je kisela sredina, pa se antacidi ne smeju uzimati na 30 minuta pre i 30 minuta posle uzimanja sukralfata.

Magnezijum-trisilikat i preparati koloidalnog bizmuta takođe stvaraju zaštitni sloj na površini ulkusa i štite ga od dejstva hlorovodonične kiseline.

Mizoprostol. – Mizoprostol je jedan od analoga prostaglandina. Lek smanjuje sekreciju HCl, a istovremeno stimuliše sekreciju sluzi i bikarbonata, štiteći na taj način sluznicu želuca od ulcerogenih faktora. Klinička efikasnost mizoprostola je ipak manja nego kod antagonista histaminskih H_2 -receptora.

✓ Uloga *Helicobacter pylori*

Izvesni nalazi pokazuju da bakterija *Helicobacter pylori* ima značajnu ulogu u etiologiji ulkusne bolesti. Ona je nađena kod 90% bolesnika sa duodenalnim ulkusom i kod 70% bolesnika sa ulkusom želuca. Postoji pozitivna korelacija između broja bakterija i intenziteta zapaljenja u želucu. To znači da se terapija ulkusne bolesti može sprovoditi i iskorenjivanjem ove bakterije. Daleko najčešće to se radi kombinacijom tri leka koji deluju na ovu bakteriju.

Te kombinacije mogu biti sledeće:

- omeprazol, amoksisilin i metronidazol (1)
- omeprazol, klaritromicin i amoksisilin (2) i
- tetraciklin, metronidazol i helati bizmuta (3).

„Trostruka terapija“ prouzrokuje eradikaciju kod oko 90% lečenih bolesnika, dok se kod ostalih 10% postižu višemesečne remisije.

Prokinetici

Prokinetici su lekovi koji popravljaju hipomotilitet želuca i pomažu njegovo pražnjenje, i to kako tečnosti, tako i čvrstih sastojaka. Glavni simptomi hipomotiliteta želuca jesu nauzeja, povraćanje, gorušica i osećaj punoće u želucu.

Kao prokinetici koriste se metoklopramid, domperidon i cisaprid.

Metoklopramid (Klometol*) smanjuje relaksaciju gornjeg dela želuca, ali pojačava kontrakcije u antralnom delu. Kombinacija ovih efekata ubrzava pražnjenje želuca i smanjuje refluks želudačnog sadržaja u jednjak. Indikacije za metoklopramid su usporeno pražnjenje želuca, dijabetička gastropareza, gastroezofagusni refluks, nauzeja i povraćanje.

Neželjeni efekti su osećaj umora, pospanost, glavobolja i urtikarija.

Domperidon je po dejstvu i terapijskoj primeni vrlo sličan metoklopramidu.

Cisaprid prouzrokuje iste efekte kao i metoklopramid. Indikacije su iste kao kod metoklopramida. Međutim, ovaj lek kod oko 15% lečenih bolesnika prouzrokuje pojavu grčeva u stomaku, kao i značajne, a ponekad i opasne, interakcije sa drugim lekovima sa kojima se mora kombinovati. Iz tih razloga cisaprid je povučen iz upotrebe u nekim zemljama.

✓ Digestivi

Pod nazivom digestivi podrazumevaju se lekovi koji pomažu varenje hrane u gastrointestinalnom traktu. Najvažniji predstavnici ove grupe lekova su:

- hlorovodonična kiselina,
- enzimi želuca i pankreasa i
- žučne kiseline.

Sva ova sredstva primenjuju se onda kada postoji njihov nedostatak, pa zbog toga primena digestiva ima karakter supstitucione terapije.

Hlorovodonična kiselina. – U izvesnih osoba postoji nedovoljno lučenje hlorovodonične kiseline ili, čak, i potpuni nedostatak kiseline u želucu (ahlorhidrija). Takvim osobama daje se za vreme jela i posle jela 20–40 kapi razblažene hlorovodonične kiseline (*Acidum hydrochloricum dilutum*). Ova količina se još razblaži u čaši vode i pije se kroz staklenu cevčicu da bi se zaštitila zubna gleđ od kiseline.

Umesto hlorovodonične kiseline mogu se dati i tablete betaín-hidrohlorida, koji se u želucu hidrolitički razlaže i oslobađa hlorovodoničnu kiselinu.

Enzimi želuca. – Pepsin je proteolitički enzim koji se luči u želucu. Smanjena sekrecija pepsina prati ahlorhidriju, iako ne uvek. Gastrična ahilija je patološko stanje u kome istovremeno postoji i nedostatak pepsina i nedostatak hlorovodonične kiseline.

Postoje farmaceutski preparati u kojima je kombinovan pepsin sa beta-inhidrohloridom. Ovi preparati koriste se i u terapiji gastrične ahilije.

Enzimi pankreasa (pankreatin). – Alkoholni ekstrakt iz svežeg pankreasa svinja sadrži tri enzima: amilazu, tripsin i lipazu. Glavna indikacija za primenu ovih ekstrakata jeste insuficijencija egzokrinog pankreasa.

Žučne kiseline. – Holna i henodeoksiholna kiselina najvažnije su žučne kiseline u žuči čoveka. Komercijalni farmaceutski preparati žuči obično ne sadrže prirodne žučne kiseline, već polusintetske derivate, među kojima je najvažnija dehidroholna kiselina.

Žuč je neophodna za digestiju i resorpciju masti, kao i za resorpciju liposolubilnih vitamina (A, D, E, K). Dehidroholna kiselina ima holeretičko i hidroholeretičko delovanje, tj. ona stimuliše jetru da luči veću količinu žuči, povećavajući pritom i zapreminu izlučene žuči.

Indikacije za žučne kiseline uglavnom su ograničene na stanja kada postoji nedostatak žuči u crevima. Dehidroholna kiselina upotrebljava se radi povećanja hidroholeraze (na primer, posle operacija na žučnim putevima). Međutim, primena ovih lekova je kontraindikovana u opstrukcionom ikterusu.

Henodeoksiholna kiselina i urzodeoksiholna kiselina se koriste za rastvaranje žučnih kamenaca koji se sastoje od holesterola. U ove svrhe henodeoksiholna kiselina se primenjuje oralno, u toku šest meseci, pa i duže. Rastvaranje žučnih kamenaca postiže se kod većeg broja bolesnika, mada ne kod svih.

Henodeoksiholna kiselina se u digestivnom traktu pretvara u litoholnu kiselinu, koja je poznati hepatotoksični agens kod više životinjskih vrsta.

Stimulansi i depresori apetita

Gorka sredstva (Amara). – Izvesne materije biljnog porekla imaju izrazito gorak ukus čak i u vrlo razblaženim rastvorima. Kada se unesu oralno, 15–30 minuta pre jela, gorka sredstva podstiču prohtev za jelom i izazivaju lučenje želudačnog soka, ako je ono ranije bilo smanjeno. Pojačanje sekrecije nastupa refleksno, preko sluznice jezika, u kojoj gorka sredstva draže gustativne receptore. Ako se gorka sredstva unesu direktno u želudac, zaobilazeći čulo ukusa (na primer, u kapsulama ili kroz sondu), sekrecija želudačnog soka se ne pojačava.

Najvažnija gorka sredstva (Amara) su:

- Radix Gentianae (koren lincure),
- Herba Absinthii (pelen),
- Herba Centaurii minoris (kičica),
- Herba Millefolii (hajdučka trava).

Sve ove droge daju se u obliku infuza ili kao tinkture.

samo da znamo osnovno

Lekovi u terapiji gojaznosti

Glavni terapijski principi u terapiji gojaznosti jesu smanjenje unosa hrane i povećanje fizičkih aktivnosti. Pa ipak, postoje osobe kojima je neophodna i primena lekova, čime se postiže smanjenje količine unesene hrane, povećana potrošnja energije i povećana lipoliza.

Najpoznatiji lekovi u terapiji gojaznosti su: *orlistat* i *sibutramin*.

Orlistat. – Najvažnije dejstvo ovog leka manifestuje se inhibicijom pankreasne lipaze čime se sprečava razgradnja masti u digestivnom traktu. Unesena mast iz hrane izlučuje se u stolici u nepromenjenom obliku, što doprinosi smanjenju telesne mase prekomerno gojaznih.

Neželjeni efekti u toku terapije jesu pojava masne stolice i nesposobnost osobe da takvu stolicu zadrži (*incontinentia alvae*), bolovi u stomaku, glavobolja, osećaj umora. Ovaj lek se sme primeniti samo kod osoba između 18 i 75 godina starosti. Cela terapija sme trajati tri ili šest meseci, u zavisnosti od postignutog rezultata.

Terapijska doza je 120 mg i uzima se pre i za vreme obeda. Ako u obedu uopšte nema masti, onda se lek ne uzima.

Sibutramin. – Ovaj lek je inhibitor ponovnog preuzimanja noradrenalina i serotonina u ćelije centara u mozgu za koje se zna da regulišu uzimanje hrane. Sibutramin povećava osećaj sitosti, pa osoba ne oseća želju za uzimanjem hrane. Paralelno sa gubitkom telesne mase nastaje i povećana potrošnja energija verovatno usled povećane aktivnosti simpatikusa izazvane preuzimanjem noradrenalina.

Početna doza leka iznosi 10 mg i uzima se ujutru. Celokupno lečenje sme trajati ukupno jednu godinu.

Sibutramin se ne primenjuje kod dece, adolescenata do 18 godina i osoba starijih od 65 godina.

Laksantni lekovi

Laksantni lekovi ubrzavaju peristaltiku creva i olakšavaju pražnjenje crevnog sadržaja. Oni deluju na jedan od sledećih načina:

- draženjem sluznice creva,
- povećanjem zapremine crevnog sadržaja i
- omekšavanjem stolice.

U zavisnosti od ovih mehanizama laksantni lekovi su podeljeni u tri grupe.

Nadražajni (iritantni) laksativi

Iritantni laksativi draže Auerbahov pleksus u zidu creva i na taj način ubrzavaju crevnu peristaltiku.

Oleum Ricini (ricinusovo ulje). – Ovo ulje samo po sebi ne deluje laksantno. Međutim, ono se u gornjim partijama creva hidrolizuje pod dejstvom lipaze, oslobađajući na taj način ricinolsku kiselinu koja deluje laksantno. Ovo dejstvo nastaje brzo i prouzrokuje kompletno pražnjenje creva.

Indikacije za primenu ovog ulja jesu sva stanja gde je potrebno potpuno pražnjenje crevnog sadržaja (trovanje lekovima i hranom, preoperativna priprema bolesnika, posle upotrebe nekih lekova protiv crevnih parazita). Najčešći neželjeni efekti su grčevi u crevima. Zbog neprijatnog ukusa ovo ulje se često propisuje u obliku emulzije (doza je 10 g).

Antrahinonske droge (Folia Sennae, Cortex Frangulae, Alö, Cascara sagrada) sadrže glikozide koji se u gastrointestinalnom traktu sporo razlažu, pri čemu se oslobađaju emodini koji se resorbuju u tankom crevu i delimično izlučuju preko kolona. Jednim delom ovi aktivni principi dospevaju do kolona i direktno, dakle, bez prethodne resorpcije. U debelom crevu emodini deluju nadražajno, prouzrokujući pojačanje peristaltike i refleks defekacije.

Dejstvo antrahinonskih droga se ispoljava tek posle šest do osam časova, te se zato daju uveče da bi im delovanje nastupilo sutradan ujutru.

Indikacija za primenu antrahinonskih droga je hronična opstipacija, i to samo onda ako se higijensko-dijetetskim režimom ne može popraviti. Neželjeni efekti su grčevi u crevima, hiperemija i nadražaj svih organa male karlice.

Kontraindikacije su graviditet, menstruacija, hemoroidi i ulcerozni kolitis.

Bisakodil takođe deluje na kolon. I ovaj lek se resorbuje iz tankog creva, a zatim se izlučuje preko žuči, i jednim delom opet resorbuje iz creva (enterohepatična cirkulacija). Zbog toga dejstvo bisakodila dugo traje.

Laksativi koji deluju zapreminom

Agar je osušena sluz dobijena iskuvavanjem raznih vrsta crvenih algi. U crevima, u dodiru sa vodom, agar bubri i na taj način povećava svoju zapreminu. Povećana zapremina, kao

što je već rečeno, rasteže creva i prouzrokuje peristaltiku. Agar se obično ne uzima sâm, već u sastavu raznih kombinovanih laksantnih preparata.

Magnezijum-sulfat, natrijum-sulfat i magnezijum-hidroksid su takozvana sona laksantna sredstva. Ovi lekovi se, u stvari, ne resorbuju iz digestivnog trakta, ali osmotski zadržavaju veliku količinu vode u crevima, koja svojom zapreminom stimuliše peristaltiku. Dejstvo ovih lekova nastupa vrlo brzo (već posle jednog sata) ako se zajedno sa njima unese i dovoljna količina tečnosti, obično jedna do dve čaše vode.

Indikacije za ove soli su sva stanja gde je potrebno kompletno isprazniti digestivni trakt.

Primena magnezijumovih soli je kontraindikovana u insuficijenciji bubrega.

✓ **Značaj biljnih vlakana u ishrani**

Povećanje zapremine crevnog sadržaja usled prisustva nesvarljivih biljnih vlakana u ishrani je fiziološki stimulus za nastajanje peristaltike. Što je više biljnih vlakana, to je i rastezanje creva veće, pa je i peristaltika jača.

Pod imenom biljno vlakno („dijetno vlakno“) podrazumeva se deo zida biljne ćelije koji ne podleže varenju i sastoji se od celuloze, hemiceluloze, pektina, gume i sluzi.

Mehanizam delovanja. – Biljna vlakna upijaju vodu i povećavaju zapreminu crevnog sadržaja. Ovim se normalizuje prolazno vreme crevnog sadržaja, sprečava se prekomerna resorpcija vode i osigurava meka stolica. Biljna vlakna stimulišu razmnožavanje crevnih bakterija čime se, takođe, doprinosi povećanju zapremine stolice.

Biljna vlakna imaju i korisne metaboličke karakteristike.

Indikacije. – Postoje gotovi farmaceutski preparati biljnih vlakana, ali se oni mogu aplikovati i u obliku mekinja, crnog hleba, voća i povrća. Indikacije za primenu biljnih vlakana su: opstipacija (posebno kod starijih osoba), kod žena posle porođaja, kod postoperativnih bolesnika, kao i kod onih koji su hronično vezani za postelju. Značajne koristi od uzimanja biljnih vlakana imaju bolesnici sa hemoroidima i analnim fisurama.

Preparati biljnih vlakana uzimaju se ujutru i uveče. Vrlo je bitno da se uz njih uzima bar jedna do dve čaše čaja ili voćnog soka.

Preparati biljnih vlakana ne prouzrokuju neželjene efekte. Ipak, ovi preparati se ne smeju primeniti čak i pri postojanju sumnje na opstrukciju u crevima.

Kontraindikacije. – Stenoze, ulceracije i fibroza creva su kontraindikacije za biljna vlakna, jer postoji mogućnost da se od vlakana stvori bolus (čep) koji sprečava prohodnost creva.

✓ **Laksativi – omekšivači stolice**

Ovi lekovi ne pojačavaju peristaltiku, već se samo mešaju sa crevnim sadržajem, prouzrokujući na taj način omekšavanje stolice i olakšanje defekacije.

Paraffinum liquidum (tečni parafin) je mineralno ulje koje se sastoji iz mešavine ugljovodonika koji se ne resorbuju iz creva. Tečni parafin deluje tako što se emulguje sa crevnim sadržajem i na taj način omekšava stolicu. Osim toga, parafin deluje i tako što olakšava kliženje crevnog sadržaja.

Indikacije za tečni parafin su hronična opstipacija, ali samo onda ako ne može da se reguliše higijensko-dijetetskim režimom, i hemoroidi. Parafin se koristi u malim dozama, i to obično u kombinaciji sa drugim laksantnim lekovima.

Neželjeni efekt je što ponekad prouzrokuje nevoljni odlazak stolice. Osim toga, tečni parafin otežava resorpciju liposolubilnih vitamina, kalcijuma i fosfata.

Dioktil-Na-sulfosukcinat je anjonski detergens koji deluje sličnim mehanizmom kao tečni parafin i često se kombinuje sa drugim laksantnim lekovima (na primer, sa bisakodilom).

Glicerol (u obliku supozitorija ili mikrokлизme) deluje slično parafinu, ali je možda još važnije da deluje nadražajno na sluznicu rektuma i time podstiče refleks defekacije.

Kontraindikacije za primenu laksantnih sredstava jesu: mehanički ileus, apendicitis i akutna oboljenja digestivnog trakta. Antrahinonske droge se ne smeju primeniti za vreme menstruacije i graviditeta.

Laktuloza

Laktuloza je sintetski disaharidni analog laktoze (galaktoza – fruktoza) koji deluje laksantno stimulišući peristaltiku u kolonu. Osim toga, ovaj lek vrši detoksikaciju amonijaka kod hepatične encefalopatije.

Najvažnije indikacije za laktulozu su hepatična koma, hepatična encefalopatija i prevencija ovih poremećaja kod bolesnika sa teškom cirozom jetre. Laktuloza se ponekad koristi u terapiji hronične opstipacije.

Antidijarealni lekovi

Dijareja je najčešće samo simptom neke bolesti, pa se u zavisnosti od toga mora lečiti kauzalno (na primer, antibioticima). Izuzetno retko, hiperperistaltika se zaustavlja lekovima koji ne deluju na uzrok bolesti, već samo zaustavljaju dijareju kao simptom bolesti. Taj postupak može biti vrlo opasan jer otežava postavljanje tačne dijagnoze bolesti, a u slučaju intoksikacije čak omogućava resorpciju toksičnih materija iz creva. U principu, primenu ovih lekova treba smatrati kontraindиковanom sve dotle dok se ne postavi tačna dijagnoza bolesti.

Opijum i opiodi su najstariji antidijarealni lekovi (najviše je korišćena Tinctura Opil). Zbog opasnosti od stvaranja zavisnosti Tinctura Opil danas se više ne koristi.

Difenoksilat je takođe opijat po mehanizmu delovanja. Ovaj preparat je hemijski veoma sličan meperidinu i vrlo efikasno zaustavlja hiperperistaltiku, te se danas najčešće koristi za terapiju hronične dijareje. U gotovim farmaceutskim preparatima difenoksilat je najčešće kombinovan sa atropinom. Posle primene ovako kombinovanih preparata manja je opasnost od stvaranja zavisnosti nego što je to slučaj posle primene samog difenoksilata.

Loperamid je kako hemijski, tako i farmakološki vrlo sličan difenoksilatu. I ovo sredstvo je opioidnog karaktera, a koristi se za zaustavljanje hiperperistaltike različite geneze.

Antijera 11.000
Sve 12.000 20.000 30.000



Bizmut-silikat deluje adsorptivno, vezujući toksine i produkte putrefakcije koji nastaju pod dejstvom bakterija. Istovremeno, ovaj lek prekriva sluznicu creva i štiti je od nadražajnih supstancija. Bizmut-silikat se koristi u terapiji dijareje različitog porekla (u toku ulkusne bolesti, dispepsije, posle gastrektomije).

Biološki preparati. – Liofilizirana kultura *Lactobacillus bifidusa* (Lyobif*) i spore jednog soja *Bacillus subtilis* (Bactisubtil*) koriste se u terapiji dijareje. Obe bakterije se posle unosenja razmnožavaju u crevima i deluju antagonistički protiv patogenih bakterija, uzročnika dijareje. Pored toga, *Bacillus subtilis* produkuje enzime koji u crevima omogućuju potpunu razgradnju hrane. Ovaj bacil deluje antibiotski protiv proteusa, koli-bacila i nekih sojeva patogenih stafilokoka.

Indikacije za ove preparate jesu dijareje odojčadi, male dece i odraslih osoba, kolitis, dijareje koje nastaju usled poremećaja fermentacije, kao i superinfekcije nastale u toku primene antibiotika sa širokim spektrom delovanja.

Oralna rehidracija u terapiji dijareje

Najveći značaj u terapiji dijareje ima oralna rehidracija. Prema programu Svetske zdravstvene organizacije (SZO) izvršena su ispitivanja u velikom broju zemalja u cilju iznalaženja optimalnog elektrolitnog rastvora za oralnu rehidraciju. Kao rezultat tih istraživanja predložen je sledeći rastvor:

Sastav	g/litar	Ionski sastav	mmol/litar
Natrijum-hlorid	3,5	natrijum	90
		hlorid	80
Kalijum-hlorid	1,5	kalijum	20
Natrijum-hidrokarbonat	2,5	bikarbonat	30
Glukoza	20	glukoza	111

Ovaj rastvor zadovoljava fiziološke kriterijume za resorpciju vode i elektrolita iz creva i omogućuje optimalnu korekciju deficita vode i elektrolita kod dece i odraslih osoba sa dehidracijom usled dijareje. Oralna rehidracija se izvodi davanjem ovog rastvora kašikom ili kašičicom na svakih tri do pet minuta.

Predložena formula uglavnom odgovara za rehidraciju bolesnika od kolere gde je gubitak elektrolita izrazito veliki.

Uzročnici proliva u odojčadi i male dece u Evropi su enterotoksigeni *E. coli* i rota-virus. U ovoj vrsti proliva je gubitak elektrolita ipak manji, pa formula za rehidraciju treba da sadrži približno za jednu trećinu manje natrijuma i za jednu trećinu manje glukoze.

✓ Antiemetici

✓ Povraćanje nastaje usled draženja centra za povraćanje aferentnim dražima iz želuca i creva, kao i impulsima iz kore velikog mozga ili iz hemioreceptorne zone za povraćanje koja se nalazi u neposrednoj blizini samog emetičkog centra u produženoj moždini. I ovde je bitno prvo otkloniti uzrok povraćanja, jer antiemetički lekovi samo zaustavljaju povraćanje, ali ne deluju na uzrok bolesti. Međutim, u mnogim oboljenjima uzrok povraćanja nije poznat, pa se ovi lekovi koriste za simptomatsko zaustavljanje povraćanja.

Najpoznatiji antiemetički lekovi su:

- antidopaminske supstancije: metoklopramid, domperidon, fenotiazini, butirofenoni;
- antagonisti 5-HT₃ receptora: ondansetron, tropisetron;
- antimuskarinski lekovi: atropin, skopolamin;
- H₁-antihistaminici: difenhidramin, buklizin i dr.

Atropin, skopolamin i neki antihistaminici sprečavaju povraćanje direktnom depresijom centra za povraćanje. Ovaj centar funkcioniše uz pomoć holinergičkih mehanizama, pa je razumljivo što antiholinergici, kao što su atropin i skopolamin, i neki antihistaminici, koji takođe imaju antiholinergička svojstva, mogu da spreče povraćanje.

Najvažnija indikacija za atropin, skopolamin i antihistaminike jesu kinetoze (povraćanje u toku putovanja).

Halopromazin (i drugi fenotiazini) i metoklopramid zaustavljaju povraćanje svojim depresivnim delovanjem na dopaminske receptore u hemioreceptornoj zoni za povraćanje.

Farmakologija fenotiazina je opisana na drugom mestu. Ovde će biti reči samo o metoklopramidu.

Metoklopramid je po hemijskom sastavu sličan prokainamidu. Ovaj lek deprimira hemioreceptorne zone za povraćanje. Osim toga, metoklopramid povećava peristaltiku želuca, ali istovremeno smanjuje tonus antralnog dela pilorusa i početnog dela duodenuma. Verovatno je da antiemetičkom delovanju metoklopramida doprinose i opisani efekti na želucu.

Indikacije za metoklopramid jesu povraćanja različitog porekla, funkcionalni pilorospazam i rendgenski pregled želuca i creva (ispitivanje pasaže).

Neželjeni efekti metoklopramida manifestuju se pospanošću. Iako retko, posle ovog leka moguća je pojava ekstrapiramidnih poremećaja, vrlo sličnih ekstrapiramidnom sindromu koji se javlja posle primene fenotiazinskih lekova. Iz tih razloga se metoklopramid ne sme kombinovati sa fenotiazinima u cilju zaustavljanja povraćanja. Ekstrapiramidni poremećaji izazvani metoklopramidom naročito se javljaju kod dece.

Domperidon blokira dopaminske receptore u želucu, ali ne prolazi kroz hematoencefalnu barijeru. Ovaj lek zaustavlja razne tipove povraćanja, a na digestivni trakt deluje slično kao metoklopramid.

✓ **Piridoksin (vitamin B₆)** empirijski se koristi u terapiji povraćanja u trudnoći, kada, inače, davanje drugih antiemetičkih lekova treba izbegavati (videti ranije). Ponekad se ovaj vitamin koristi i za sprečavanje povraćanja posle rendgenskog zračenja.

Ondansetron i tropisetron. – Ovi antiemetici su antagonisti jednog posebnog podtipa serotoninских receptora kako na periferiji, tako i u centralnom nervnom sistemu. Ondansetron i tropisetron posebno su efikasni u suzbijanju povraćanja izazvanog citostaticima i radijacionom terapijom. Povoljan efekat se postiže kod 50–90% lečenih bolesnika. Preimućstvo ovih lekova je što ne prouzrokuju neprijatne neželjene efekte, koje fenotiazini i metoklopramid mogu imati. Nezgodna im je osobina što se prema njima posle ponovljene primene stiče tolerancija.

✓ **Farmakoterapija povraćanja**

U raznim tipovima povraćanja koriste se različiti lekovi.

Kinetoze, povraćanje u toku putovanja, najčešće se leče kombinovanom primenom atropina i skopolamina, ili primenom nekog od H_1 -antihistaminika. Lek se mora uzeti na 30–60 minuta pre polaska na put (automobilom, brodom, avionom). U protivnom, kad povraćanje već nastupi, ovi lekovi ne mogu biti od koristi jer ih bolesnik brzo povraća. Step en zaštite nije potpun i iznosi tek oko 70% lečenih osoba.

Povraćanje izazvano lekovima (kardiotonici, morfin, hidrirani alkaloidi iz ražne glavnice i dr.) najuspešnije se može zaustaviti hlорpromazinom ili metoklopramidom. Razume se, kad god je to moguće treba prestati sa daljim davanjem leka koji je prouzrokovao povraćanje.

Povraćanje u trudnoći može nastupiti već u prvom trimestru graviditeta. U ovoj fazi najbolje je ne davati lekove zbog moguće teratogeneze. Povraćanja pred kraj graviditeta imaju karakter toksikoze (hyperemesis gravidarum) i moraju se lečiti. Primena lekova u ovoj fazi graviditeta je manje opasna jer je organogeneza u plodu već završena. Najefikasniji lekovi u terapiji hyperemesis gravidarum jesu metoklopramid i hlорpromazin.

Povraćanje posle anestezije se može zaustaviti metoklopramidom. Primena hlорpromazina nije poželjna, jer se ovim lekom može produbiti anestezija i usporiti buđenje bolesnika.

Povraćanje izazvano citostaticima i zračenjem. – Ova povraćanja se zaustavljaju ondansetronom. Često se ondansetron kombinuje sa deksametazonom u cilju dobijanja što jačeg efekta. Druga kombinacija lekova koja se koristi za zaustavljanje citostatskih povraćanja jesu metoklopramid, deksametazon i lorazepam. Povraćanja posle zračenja i citostatika često su veoma uporna, pa se i sa ovako kombinovanom terapijom uspeh postiže samo kod polovine lečenih bolesnika.

✓ **Emetici**

Izazivanje povraćanja u terapijske svrhe, a pomoću lekova, izvanredno je retko. Kada je to nužno, povraćanje se može postići i mehaničkim draženjem sluznice farinksa.

Apomorfin nastaje iz morfina pod dejstvom jakih neorganskih kiselina. Emetički efekat nastaje usled direktnog nadražajnog (agonističkog) delovanja apomorfina na dopaminergičke receptore u hemioreceptornoj zoni za povraćanje. Slično morfinu, apomorfin

deluje depresivno na centralni nervni sistem i može prouzrokovati čak i komu ukoliko je centralni nervni sistem već bio deprimiran pre davanja ovog leka (na primer, barbituratima). Zbog toga apomorfin nikad ne treba dati bolesniku koji je bez svesti.

Apomorfin se ponekad koristi radi izvođenja averzivne terapije alkoholizma. Bolesniku se uz alkoholno piće daje i apomorfin, koji prouzrokuje povraćanje i sve ostale neprijatne efekte koji su s tim vezani. Cilj terapije je da se kod bolesnika stvori uslovni refleks na ove neprijatne efekte, što bi mu omogućilo da prestane da pije.

Bakar-sulfat i cink-sulfat deluju nadražajno na sluznicu želuca i prouzrokuju povraćanje refleksnim mehanizmom.

Vitamini

35

Vitaminima nazivamo supstancije koje su neophodne za normalno odvijanje metaboličkih procesa. Organizam nije u stanju da sintetiše ove supstancije i stoga zavisi od njihovog unošenja hranom. Nedostatak pojedinih vitamina može nastati usled nedovoljnog unošenja vitamina hranom, nepotpune resorpcije i iskorišćavanja, ili zbog povećanih potreba organizma za vitaminima (rastenje, trudnoća, dojenje, posle bolesti itd.). Nedostatak pojedinih vitamina (hipovitaminoza i avitaminoza) manifestuje se nizom karakterističnih poremećaja. Takva stanja leče se davanjem vitamina u hemijski čistom obliku ili u obliku preparata koji sadrže vitamine u većoj koncentraciji (supstituciona terapija). Prekomerno davanje vitamina kada je bilans vitamina uravnotežen nema racionalnog opravdanja. Neki vitamini su i toksični ako se unose u velikoj količini.

Vitamin A

35

Vitamin A (akseroftol) stvara se u organizmu, verovatno u zidu creva, iz provitamina karotina, koji se, kao žuti pigment, nalazi u paprici, šargarepi i drugom povrću.

Čisti vitamin A nalazi se samo u produktima životinjskog porekla. Vitamin A i karotin rastvorljivi su u ulju. Za njihovu resorpciju potrebno je prisustvo žuči u crevima.

Vitamin A je neophodan za stvaranje vidnog purpura u oku, kao i za održavanje i normalno funkcionisanje epitelnog tkiva. Otuda nedostatak vitamina A prouzrokuje promene uglavnom na oku i sluznicama. Jedan od prvih znakova nedostatka vitamina A je hemeralopija. Osobe sa ovim poremećajem slabo vide u polumraku. Docnije se javljaju kseroftalmija („suvo oko“), poremećaji sluznice respiratornog, digestivnog i urinarnog trakta, kao i promene na koži.

Preporučene dnevne potrebe za odraslu mušku ili žensku osobu iznose oko 5 000 internacionalnih jedinica vitamina A. Ovolike, ili nešto veće, doze koriste se i u terapijske svrhe radi otklanjanja simptoma hipovitaminoze A.

Visoke doze vitamina A deluju teratogeno.

Derivati vitamina A u terapiji akni. – Neki derivati vitamina A, kao što su transretinoinska kiselina (tretinoin) i cis-retinoinska kiselina (izotretinoin), koriste se u terapiji acne vulgaris. Prva supstanca se primenjuje lokalno, a druga se uzima oralno. Mehanizam terapijskog delovanja nije poznat, ali se pouzdano zna da su obe supstancije toksične. Posebno treba naglasiti da su obe supstancije teratogene.

Vitamin D



Vitamin D (kalciferol) je važan za metabolizam kalcijuma i fosfora jer podstiče resorpciju ovih minerala iz creva i omogućuje njihovo deponovanje u kostima.

Prirodni vitamin D nalazi se u srazmerno većoj količini samo u životinjskim proizvodima, kao što su žumance i buter (naročito letnji). Bogat izvor vitamina D je ulje iz jetre nekih riba. Najveći deo potrebnog vitamina D stvara se u koži pod uticajem sunčevih zraka.

Nedostatak vitamina D prouzrokuje demineralizaciju kostiju koja se kod dece manifestuje kao rahitis, a kod odraslih osoba kao osteomalacija. U nastajanju ovih oboljenja sudeluju sledeći procesi:

- resorpcija kalcijuma i fosfora iz creva je smanjena,
- kosti osiromašuju u kalcijumu i fosforu, postaju meke i savitljive, što dovodi do raznih deformiteta,
- paratiroidne žlezde hipertrofišu, a to prouzrokuje mobilizaciju kalcijuma iz kostiju. Time se stanje rahitisa pogoršava.

Za predohranu i lečenje rahitisa upotrebljavaju se rastvori vitamina D u ulju, koji se daju oralno ili se ubrizgavaju u mišić. Terapijske doze su 400 i. j. dnevno. Velike doze vitamina D imaju dejstvo slično hormonu paratiroidne žlezde, jer podstiču prelaženje kalcijuma iz kostiju u krv. To može da dovede do taloženja kalcijuma u bubrezima, arterijama i srcu. Ove pojave nestaju posle prestanka unošenja vitamina D.

Kalcitriol. – Kalcitriol je aktivirani oblik vitamina D. Zna se inače da se aktivacija prirodnog vitamina D odigrava u jetri i bubrezima. Na taj način (hidroksilovanjem vitamina D u jetri i bubrezima) dobijen je i kalcitriol. U težim oboljenjima jetre i bubrega aktivacija prirodnog vitamina nije moguća, pa se zbog toga mogu razviti svi simptomi nedostatka vitamina D. To je posebno slučaj u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji, kada su bolesnici na hemodijalizi. Nadoknada vitamina D je ovde moguća samo dodavanjem već aktiviranog vitamina D u obliku kalcitriola.

Vitamin E

Prava uloga i značaj ovog vitamina za čoveka nisu još pouzdano ustanovljeni. Kod životinja nedostatak vitamina E prouzrokuje neplodnost mužjaka i nesposobnost ženki da do kraja iznesu trudnoću. Međutim, primena vitamina E u terapiji neplodnosti muškarca i nekih oblika pobačaja kod žena nije dala očekivane rezultate.

Prilično su brojne indikacije za vitamin E u kojima se on koristi kao antioksidans. Nažalost, nijednu od ovih indikacija nije bilo moguće racionalno proceniti.

Vitamin K



Vitamin K je opisan u poglavlju o antikoagulantnim lekovima.

Vitamin C



Vitamin C je po hemijskom sastavu l-askorbinska kiselina. To je jako reduktivna supstan-
cija i u stanju je da zaštiti druge supstancije od oksidacije (na primer, adrenalin ili ferohlo-
rid). Prisustvo ovog vitamina u organizmu omogućuje stvaranje i održavanje međucelijske
supstancije i kolagenih vlakana u fibroznom tkivu, u kostima, dentinu i hrskavici, kao i u
zidu kapilara. Nedostatak vitamina C prouzrokuje skorbut, što se ispoljava promenama u
kostima i krvarenjem u sluznicama, koži i periostu.

U terapiji se vitamin C upotrebljava za predohranu i lečenje skorbuta (50 mg dnevno).

Potreba za ovim vitaminom je povećana u trudnoći i za vreme dojenja, kao i u toku infek-
tivnih oboljenja. Tuberkuloznim bolesnicima, na primer, potrebne su dvostruko veće doze
vitamina C nego zdravim osobama. Davanje vitamina C pre i posle operacije opravdano
je s obzirom na to da ovaj vitamin podstiče zarastanje rana.

Korisnost upotrebe velikih doza vitamina C (jedan gram i više) da bi se sprečila prehlada
i grip nije dokazana. Višak ovog vitamina brzo se izlučuje u mokraći.

Vitamin B₁

Vitamin B₁ (tiamin, aneurin). – Prirodni izvori vitamina B₁ jesu jetra i kvasac, a za potrebe
terapije spravlja se sintetski. Izvesnu količinu ovog vitamina sintetišu i neki crevni sapro-
fiti. Otuda lekovi koji sprečavaju rastenje bakterija u crevima (tetraciklini, sulfonamidi i
dr.) mogu pri dugotrajnoj upotrebi da prouzrokuju znake avitaminoze B₁. To je moguće
zbog toga što se rezerve ovog vitamina u organizmu brzo iscrpljuju.

Vitamin B₁ je sastojak karboksilaze, fermenta koji je neophodan u metabolizmu ugljenih
hidrata. Povećana potreba za vitaminom B₁ postoji kad ugljeni hidrati čine glavni sastojak
hrane. Ovaj vitamin mora se, na primer, davati bolesnicima koji primaju parenteralno
veću količinu rastvora glikoze.

Nedostatak vitamina B₁ prouzrokuje bolest beriberi, čiji su glavni znaci polineuritis, sla-
bost srca i atonija želuca i creva.

Glavne indikacije za davanje ovog vitamina jesu beriberi i razne vrste polineuritisa usled
nedostatka ovog vitamina, naročito kod alkoholičara, dijabetičara i trudnica. Dnevna doza
vitamina B₁ je 25–50 mg, a po potrebi i veća. Svakom bolesniku sa alkoholnom polineu-
ropatijom, koja je nastala usled nedostatka vitamina B₁, ovaj vitamin se mora primenjivati
samo zajedno sa glukozom, ili neposredno posle glukoze. Svaki alkoholičar u urgentnim
slučajevima mora dobiti 50 do 100 mg vitamina B₁. Resorpcija vitamina B₁ iz digestivnog
trakta je slaba i stoga se rastvori ovog vitamina ubrizgavaju intramuskularno.

Posle intravenskog davanja opisani su slučajevi smrtonosnog anafilaktičkog šoka.

Kompleks vitamina B

Postoji više članova ovog kompleksa, a najvažniji su: vitamin B₂ (riboflavin, laktoflavin),
vitamin B₆ (piridoksin), nikotinamid (amid nikotinske kiseline), folna kiselina i vitamin B₁₂,
para-amino-benzoeva kiselina, biotin, inozitol i pantotenska kiselina.

Vitamin B₂ (riboflavin, laktoflavin) je slabo rastvorljiv u vodi i daje se u tabletama. Dnevna potreba ovog vitamina je oko 3 mg. Nedostatak vitamina B₂ prouzrokuje promene na rožnjači oka i ragade na uglovima usana sa stvaranjem žućkastih krastica.

Vitamin B₆ (piridoksin) je sastojak enzima koji učestvuju u metabolizmu aminokiselina. Simptomi avitaminoze kod čoveka nisu još jasno ograničeni. Empirijski je nađeno da velike doze ovog vitamina (100–300 mg) sprečavaju povraćanje u trudnoći ili posle rendgenskog zračenja. Dnevna potreba ovog vitamina iznosi oko 2 mg.

Najčešći uzrok hipovitaminoze B₆ je primena nekih lekova, kao što su izoniazid i tiose-mikarbazid. Prenadraženost centralnog nervnog sistema i sklonost konvulzijama posle unošenja ovih lekova, u stvari, posledica je isključivanja iz funkcije vitamina B₆. Zato se istovremeno sa izoniazidom redovno daje i vitamin B₆.

Nikotinamid (amid nikotinske kiseline) je sastojak više enzima koji imaju bitnu ulogu u metabolizmu ugljenih hidrata. Nedostatak ovog vitamina prouzrokuje pelagru koja se manifestuje promenama na koži i dijarejom, kao i psihičkim i nervnim poremećajima. Oralno unošenje 250–500 mg nikotinamida obično uklanja sve simptome pelagre. Ponekad, međutim, potrebno je davati i druge vitamine kompleksa B.

Parenteralno unošenje nikotinske kiseline ili njenih estara prouzrokuje vrlo intenzivnu, ali kratkotrajnu dilataciju krvnih sudova u koži. Ovaj efekt se katkad koristi u lečenju vaskularnih oboljenja. Amid nikotinske kiseline nema vazodilatorno dejstvo.

Folna kiselina i vitamin B₁₂ su važni lekovi u terapiji perniciozne anemije i njoj sličnih anemija.

Para-amino-benzoeva kiselina, biotin, inozitol i pantotenska kiselina takođe su članovi kompleksa vitamina B. Priroda ovih faktora je poznata i oni se dobijaju sintetski. Međutim, njihov klinički značaj još nije dovoljno poznat.

Racionalne indikacije

Na osnovu farmakologije, kao i na osnovu jedne preporuke SZO, racionalne su sledeće indikacije za primenu vitamina.

- Hipovitaminoze, ukoliko su pouzdano dokazane. To znači da se vitamin D može koristiti u terapiji rahitisa. Umesto njega, moguće je izlaganje suncu. Zbog opasnosti od osteoporoze opravdanom se može smatrati i profilaktička primena vitamina D kod starijih osoba. Za vreme lečenja vitaminom D potrebna je povremena kontrola koncentracije kalcijuma u serumu. Hipovitaminoza A, koja se manifestuje disfunkcijom jetre, leči se vitaminom A. Međutim, ne treba zaboraviti da su velike doze vitamina A toksične i teratogene.
- **Specifična stanja ili bolesti koje otežavaju resorpciju vitamina**, kao što je sindrom malapsorpcije, kada dnevne potrebe svih vitamina mogu biti povećane. Zbog toga se ovde može smatrati opravdanom primena multivitaminskih preparata koji treba da budu tako pripremljeni da osiguravaju uravnoteženo uzimanje svih vitamina.
- U toku, ili posle, primene **lekova koji specifičnim delovanjem otežavaju korišćenje vitamina**. Tako se usled nastale hipoprotrombinemije izazvane oralnim antikoagulan-sima mora primeniti vitamin K.

- **Alkoholizam** je opravdana indikacija za primenu vitamina iz kompleksa B.
- **Retrolentalna fibroplazija** kod prevremeno rođene dece, koja se radi održavanja u životu stavljaju u atmosferu čistog kiseonika – ponekad i pod povišenim pritiskom, može se sprečiti primenom vitamina E.

Vitamini nisu „tonici“ i ne treba ih u te svrhe propisivati.

Iracionalno propisivanje vitamina je opasno i zbog moguće toksičnosti. Vitamini A i D mogu prouzrokovati hipervitaminoze, sa teškim patološkim posledicama. Čak i vitamin C može prouzrokovati hemolitičku krizu kod bolesnika sa deficitom glukozo-6-fosfat-dehidrogenaze ili u anemiji srpastih ćelija. Ovakvo propisivanje je neekonomično jer znači rasipanje novca, a nenaučno je jer predstavlja pseudoterapiju.

Primena u graviditetu i laktaciji. – Dodavanje vitamina majci za vreme graviditeta i u laktaciji ima za krajnji cilj poboljšanje zdravlja i majke i deteta. Međutim, za takvo shvaćanje nema dokaza. Može se smatrati opravdanim da se u graviditetu primene gvožđe, preparati kalcijuma i znatno ređe folna kiselina.

Megavitaminska terapija. – Primena vitamina u velikim dozama proizišla je iz shvatanja da postoje neka patološka stanja za koja se veruje da nastaju usled nedovoljnog unošenja vitamina ili za koja uobičajene dnevne doze vitamina nisu dovoljne. Zna se, inače, da se hidrosolubilni vitamini ne deponuju, pa se čak i velike doze brzo izlučuju u mokraći. Ne postoje naučni dokazi o efikasnosti ovakve terapije, oni su anegdotskog karaktera. Ovome treba dodati da velike doze nekih vitamina (niacin, vitamin D, piridoksin) definitivno prouzrokuju simptome toksičnosti. Prema tome, megavitaminska terapija za sada nije prihvaćena kao naučna medicinska praksa.

antitireoidni lekovi
antitireoidni lekovi
antitireoidni lekovi

Hormoni

Uvod

Hormoni su biološki aktivni agensi koji se sintetišu i oslobađaju iz jednog tkiva, a zatim se posredstvom krvi prenose i deluju na udaljene organe i tkiva. Za odvijanje normalnih funkcija tih organa i tkiva potrebne su optimalne količine hormona. I veća i manja količina hormona od normalne prouzrokuje funkcionalne poremećaje.

Kao lekovi, hormoni se najčešće koriste u obliku supstitucione terapije. Međutim, neki hormoni imaju mnogobrojne farmakološke efekte, pa, prema tome, i mnogobrojne indikacije, kao što je slučaj sa glikokortikoidnim hormonima.

Osnovni mehanizam delovanja svih hormona svodi se na njihovu sposobnost da regulišu funkcionisanje ćelijskih membrana i enzima.



Tireoidni hormoni i antitireoidni lekovi

U tireoidnoj žlezdi se sintetišu i iz nje oslobađaju tri hormona, i to:

- trijodtironin (T_3),
- tiroksin (T_4) i
- kalcitonin.

Osnovna uloga prva dva hormona je da održavaju normalno rastenje i razvoj, zatim normalnu telesnu temperaturu i da regulišu brzinu oksidativnih procesa u ćeliji, a time i normalnu potrošnju energije. Po sastavu oba ova hormona su amino-kiseline koje sadrže jod.

Kalcitonin je hormon koji sudeluje u regulisanju metabolizma kalcijuma i opisan je na drugom mestu.

Jod se u malim količinama unosi hranom. Sadržaj joda u telu čoveka iznosi 20–50 mg. Najveći deo joda nalazi se u tireoidnoj žlezdi i služi za sintezu hormona ove žlezde. Usled nedovoljne količine joda u hrani, tireoidna žlezda nije u stanju da stvara potrebnu količinu hormona. Kad je koncentracija tiroksina u krvi mala, prednji režanj hipofize počinje da luči u jačoj meri tireotropni hormon. Ovaj hormon podstiče rastenje štitaste žlezde koja postaje veoma uvećana („endemska struma“). Ako se jod unese pre nego što struma postane suviše velika, štitasta žlezda se smanjuje i postaje normalne veličine. Unošenje

joda u kasnijem stadijumu utiče da se žlezda malo smanji, ali ostaje hiperplastična, sa meškovima punim koloida koji sadrže malu količinu tiroksina (koloidna struma). Dnevno je potrebno prosečno jedan mikrogram joda na kilogram telesne mase. U krajevima gde zemljište (pa, prema tome, i voda i hrana) ne sadrži dovoljnu količinu joda, ovaj element se mora dodavati kuhinjskoj soli radi predohrane od gušavosti.

Dejstva tireoidnih hormona. – Tireoidni hormoni su opšti metabolički stimulansi i deluju na sva tkiva u organizmu. Oni pojačavaju metabolizam lipida, proteina i ugljenih hidrata, pojačavaju rastenje i razvoj, regulišu promet vode i elektrolita i stimulišu kardiovaskularni sistem. Posebno treba istaći da ovi hormoni povećavaju osetljivost organizma prema kateholaminima.

Hipotireoidizam se manifestuje kao miksedom i kretinizam, i karakteriše se smanjivanjem metabolizma, usporenim rastenjem i razvojem, poremećajem vode i elektrolita, smanjenjem aktivnosti skeletnih mišića i depresijom funkcija centralnog nervnog sistema. U ovom poremećaju je, dakle, zaustavljen kako fizički, tako i psihički razvoj.

Hipertireoidizam (tireotoksikoza, Morbus Basedowi) nastaje usled prekomerne produkcije tireoidnih hormona. Simptomi ovog poremećaja jesu povećanje metabolizma, nervoza, razdražljivost, znojenje, tahikardija, egzoftalmus i pojačano vezivanje joda u tireoidnoj žlezdi. Ova poslednja karakteristika se koristi u dijagnostičke svrhe i izvodi se pomoću radioaktivnog joda.

Indikacija za tireoidne hormone je hipofunkcija tireoidne žlezde (miksedom, kretinizam). Dejstvo trijodtironina brže nastupa, ali kraće traje, dok dejstvo tiroksina sporije nastupa, ali duže traje. Oba ova hormona se primenjuju oralno i parenteralno u dozama 20–100 mikrograma.

✓ Antitireoidni lekovi

Kočenje aktivnosti tireoidnih hormona postiže se na jedan od sledećih načina:

- primenom lekova koji smanjuju sintezu tireoidnih hormona:
 - metimazol i
 - propiltiouracil;
- primenom lekova koji smanjuju vezivanje joda u tireoidnoj žlezdi:
 - tiocijanati i
 - perhlorat;
- primenom supstancija koje razaraju tireoidnu žlezdu, na primer:
 - radioaktivni jod (^{131}J);
- primenom jodida, čiji mehanizam delovanja još nije dovoljno poznat;
- primenom lekova koji koče reakciju tkiva i organa na delovanje tireoidnih hormona:
 - adrenergički beta-blokatori.

✓ **Inhibitori biosinteze tireoidnih hormona** (metimazol, propiltiouracil) sprečavaju vezivanje joda za tirozin i na taj način zaustavljaju sintezu trijodtironina i tiroksina. Ovi lekovi, međutim, ne sprečavaju dejstvo tireotropnog hormona, koji počinje pojačano da se luči

čim se smanji koncentracija tireoidnih hormona u krvi. Otuda ove supstancije kod eksperimentalnih životinja izazivaju ne samo znake hipotireoidizma nego istovremeno nastaje i uvećanje tireoideje. To se u manjoj meri dešava i kod bolesnika sa tireotoksikozom koji se leče ovim lekovima.

Dnevna doza metimazola iznosi 60 mg i daje se oralno, podeljena u tri pojedinačne doze. Terapijski efekt postiže se za nekoliko dana, ali je za potpuno ublažavanje simptoma potrebno nekoliko meseci.

Kod izvesnih osoba metimazol i propiltiouracil prouzrokuju reakcije preosetljivosti, kao što su groznica, ospe i agranulocitoza, koja predstavlja najopasniju komplikaciju. Primena ovih lekova je kontraindikovana za vreme laktacije, jer se izlučuju u mleku i mogu izazvati znake hipotireoidizma kod novorođenčeta.

Blokatori vezivanja joda u tireoideji (tiocijanati, perhlorat) takođe smanjuju produkciju tireoidnih hormona, ali se zbog velike toksičnosti izuzetno retko koriste u terapiji tireotoksikoze.

Radioaktivni jod (^{131}J) je gama i beta emiter, sa biološkim poluvremenom od tri dana. Tireoidna žlezda ga preuzima na isti način kao i normalni jod. Radioaktivni izotop u žlezdi prouzrokuje razaranje tkiva.

Najvažnije indikacije za radioaktivni jod jesu karcinom tireoidne žlezde i tireotoksikoza. Ovaj izotop se takođe koristi u testu vezivanja joda za dijagnostikovanje miksedema i tireotoksikoze.

Jodidi imaju povoljan, ali kratkotrajan efekt u tireotoksikozi, jer sprečavaju prelazak tiroksina iz meškova žlezde u krv. Ovi lekovi se stoga koriste samo za pripremu bolesnika pre tireoidektomije, koja je kod nepripremljenih bolesnika skopčana sa mnogim opasnostima. Za ovu svrhu upotrebljava se Lugolov rastvor (Solutio Iodi aquosa), koji sadrži oko 1% joda i 4% kalijum-jodida u vodi.

Propiltiouracil i drugi derivati tioureje nisu podesni za preoperativnu pripremu jer prouzrokuju znatnu vaskularizaciju žlezde, usled čega se povećava opasnost od krvarenja za vreme operacije.

Adrenergički beta-blokatori vrlo brzo smanjuju simptome tireotoksikoze. Njihova primena je zasnovana na činjenici da su mnogi simptomi hipertireoze slični efektima stimulacije adrenergičkog nervnog sistema, a posebno efektima koji se odigravaju preko adrenergičkih beta-receptora. U praksi se često terapija tireotoksikoze započinje ovim lekovima, a nastavlja metimazolom. Ovi lekovi (na primer, propranolol) posebno su korisni za zaustavljanje tzv. tireoidne bure. Ovde beta-blokatori spasavaju život.

Insulin i oralni antidijabetici



Insulin je hormon proteinskog karaktera koji se stvara u beta-ćelijama Langerhansovih ostrvaca u pankreasu. Prelazak ovog hormona u krv zavisi od koncentracije glukoze u krvi.

Nedovoljno lučenje insulina prouzrokuje šećernu bolest (diabetes mellitus). Osnovni poremećaj u ovom oboljenju jeste otežano prodiranje glukoze u ćelije (usled nedostatka

dugotrajna - insulina
 - hipotenzija
 HORMONI
 hipotenzija

insulina), zbog čega organizam počinje da koristi i proteine kao izvor energije. Nesposobnost organizma da iskoristi glukozu manifestuje se hiperglikemijom i nizom drugih poremećaja, među kojima je dijabetička acidoza najopasnija. Ova komplikacija nastaje usled prekomernog sagorevanja masti i stvaranja keto-kiselina koje se nagomilavaju u krvi i tkivima.

Preparati insulina se razlikuju po dužini delovanja. Zahvaljujući raznim tehnološkim postupcima, pripremljeni su insulini sa kratkim dejstvom (semilente insulini), sa dugim dejstvom (lente insulini) i sa ultradugim dejstvom (ultralente insulini). Dejstvo semilente insulina traje oko 6 sati, lente insulina 16-18 sati, a ultralente insulina čak preko 36 sati (tabela XIV).

Tabela XIV. – Preparati insulina razvrstani prema dužini trajanja dejstva

Preparati insulina sa brzim i kratkotrajnim dejstvom (oko 8 h)	Preparati insulina sa srednje dugim dejstvom (oko 24 h)	Preparati insulina sa dugim dejstvom (oko 36 h)
Actrapid*	Insulatard*	
Inutral*	Insulin Lente*	Ultratard*
Humulin R*	Humulin NPH*	
Insuman Ropid*	Isofan insulin*	
	Mixtard*	

Kristalni insulin je izolovan iz pankreasa goveda i svinja. On je neaktivan ako se unese oralno i obično se daje potkožno, ali, po potrebi, može se ubrizgati i direktno u venu.

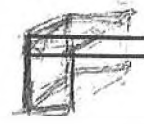
Prosečna dnevna doza kristalnog insulina određuje se prema količini glukoze koja se izlučuje u mokraći u toku 24 časa. Na svakih 1,5-2 g glukoze potrebna je jedna jedinica insulina. Za vreme groznice, pri pojačanoj mišićnoj aktivnosti, u anesteziji i mnogim drugim stanjima smanjena je osetljivost organizma prema insulinu i stoga je potrebno povećati dnevne doze.

U dijabetičkoj komi potrebne su velike doze insulina.

Znatna napredak u terapiji dijabetesa predstavlja uvođenje preparata insulina sa dugotrajnim dejstvom. To se postiže vezivanjem insulina sa cinkom, globinom i protaminom. Suspenzije ovih jedinjenja u vodi ubrizgavaju se duboko u potkožno tkivo gde stvaraju „depo“ iz kojeg se insulin postepeno oslobađa i prelazi u krv. Time se omogućuje da se, u pojedinim slučajevima dijabetesa, celokupna dnevna doza insulina ubrizgava u jednoj injekciji. Nedostatak ovakvih preparata je, međutim, što im dejstvo nastupa sporo, te se često moraju kombinovati sa kristalnim insulinom, koji deluje brzo. Znatno produženje dejstva postignuto je i uvođenjem mikrokristalnih (lente) insulina.

Neželjeni efekti insulina su: hipoglikemija, alergija na insulin, rezistencija na insulin i lipodistrofija.

hipoglikemija
 - hipotenzija



Hipoglikemijski šok. – Prekomerno doziranje insulina prouzrokuje hipoglikemiju, koja se manifestuje osećajem gladi, znojenjem i klonulošću, a posle većih doza gubitkom svesti i konvulzijama. Intravenska injekcija rastvora glukoze (ili uzimanje običnog šećera na usta, ako osoba nije u nesvesti) ublažuje simptome hipoglikemijskog šoka.

Simptomi hipoglikemijskog šoka nastaju naglo i stoga je potrebno da osobe koje uzimaju insulin uvek imaju pri ruci nekoliko kocki šećera.

U toksičnim dozama, koje prouzrokuju gubitak svesti i konvulzije, insulin se ranije upotrebljavao u lečenju nekih oblika shizofrenije („insulinski šok“). Ova terapija je danas gotovo potpuno napuštena.

Kontraindikacija za primenu insulina je insuficijencija kore nadbubrežne žlezde.

Razlike među preparatima insulina. – Najvećim delom komercijalni preparati insulina sadrže insulin dobijen ekstrakcijom iz goveđeg pankreasa. Ovaj insulin se razlikuje od humanog u tri aminokiseline, dok se insulin iz svinjskog pankreasa razlikuje od humanog samo u jednoj aminokiselini.

Standardni preparati insulina sadrže mešavinu od 70% goveđeg i 30% svinjskog insulina. Postoje i preparati u kojima se nalazi samo goveđi ili samo svinjski insulin, pa se takvi preparati nazivaju monokomponentni insulini.

Nedavno je genetskim inženjeringom dobijen humani insulin. Osnova ove tehnike jeste ubacivanje u bakteriju *E. coli* nukleotida koji su bitni za produkciju humanog insulina. Posle toga bakterija nastavlja da proizvodi velike količine humanog insulina, koji se zatim ekstrahuje iz kulture bakterija i primenjuje u terapiji.

Način primene. – Daleko najčešće preparati insulina primenjuju se potkožnim ubrizgavanjem. Napravljene su, međutim, male pumpe koje se mogu podesiti tako da iz rezervoara ubrizgavaju onoliko insulina koliko je bolesniku potrebno.

Terapijske doze insulina se izražavaju u internacionalnim jedinicama (i. j.).

Oralni antidijabetici

Poznate su četiri grupe lekova koje posle oralnog unošenja prouzrokuju hipoglikemiju. To su sledeći lekovi.

Derivati sulfonilureje. – Najvažniji predstavnici su hlorpropamid, tolbutamid, glibenklamid, gliklazid, glikvidon i glimepirid. Svi oni pojačavaju oslobađanje insulina iz B-ćelija pankreasa.

Derivati bigvanida (metformin). – Bigvanidi stimulišu glikogenolizu u tkivima, usporavaju resorpciju glukoze iz creva i snižavaju nivo glukagona u plazmi.

Senzibilizatori na dejstvo insulina. – Najvažniji predstavnici su ciglitazon, englitazon i troglitazon. Svi ovi lekovi povećavaju preuzimanje glukoze i ubrzavaju njenu oksidaciju kako u mišićima, tako i u adipoznom tkivu.

Inhibitori alfa-glukozidaze (akarboza). – Akarboza usporava resorpciju većine ugljenih hidrata iz creva. Posebno je značajno što akarboza sprečava povišenje glikemije koje nastaje posle jela, čime se postiže znatna ušteda u insulinu.

Svi pobrajani lekovi koriste se u terapiji dijabetesa tipa 2 (insulin-nezavisni dijabetes).

Adrenokortikalni steroidi

Kora nadbubrežne žlezde luči tri vrste hormona:

- glikokortikoide, na primer, kortizol,
- mineralokortikoide, na primer, aldosteron,
- androgene, na primer, dehidro-epi-androsteron.

Svi ovi hormoni su po hemijskom sastavu steroidi. Sekretiju glikokortikoida reguliše adrenokortikotropni hormon hipofize (ACTH). Sekretija aldosterona je uglavnom pod uticajem angiotenzina.

Glikokortikoidi

Kortizol (hidrokortizon) je najvažniji prirodni glikokortikoid kod čoveka. Ovaj hormon se stvara u kori nadbubrežnih žlezda u količini koja daleko premašuje količinu drugih hormona. Stvaranje ovog hormona je pojačano u svim stanjima fizičkog i psihičkog opterećenja („stres“).

Sintetski glikokortikoidi. – Radi iznalaženja supstancija sa jačim delovanjem od kortizola sintetisan je veliki broj novih steroida. Mnoge od tih novih supstancija imaju jače delovanje od kortizola, ali se u kvalitativnom pogledu njihovi efekti ne razlikuju. Najpoznatiji među sintetskim glikokortikoidima su:

- prednizon,
- prednizolon,
- metil-prednizolon,
- triamcinolon,
- betametazon i
- deksametazon.

u obliku inhalaciona sredstva

Sve ove supstancije koriste se za oralnu, parenteralnu i lokalnu primenu.

Izvestan broj sintetskih glikokortikoida koristi se isključivo za lokalnu primenu. Najpoznatiji među njima su:

- fluocinolon,
- flumetazon i
- fluokortolon.

Samo za inhalaciju u obliku aerosola koriste se:

- beklometazon,
- budesonid i
- flunizolid.

Dejstva. – Glikokortikoidi ispoljavaju mnogobrojna farmakološka dejstva na skoro svaku ćeliju organizma. Najvažnija su sledeća dejstva.

Antiinflamatorno, antialergijsko i imunosupresivno delovanje. – Glikokortikoidi vrlo uspešno smanjuju procese zapaljenja, alergije i imunološke reakcije.

Glikoneogeneza. – Glikokortikoidi stimulišu produkciju glukoze iz proteina i pojačavaju sintezu glikogena. Zbog ovih dejstava nastaje hiperglikemija:

- Hematopoezni sistem. – Glikokortikoidi smanjuju broj limfocita, eozinofila i bazofila, a povećavaju broj neutrofila, trombocita i eritrocita u perifernoj krvi.
- Inhibicija sekrecije ACTH nastaje naročito posle većih doza glikokortikoida.
- Stimulacija sekrecije HCl redovno nastaje posle većih doza glikokortikoida. To prouzrokuje stvaranje novih ili aktiviranje starih peptičkih ulkusa.
- Nadražaj centralnog nervnog sistema uglavnom se manifestuje euforičkim raspoloženjem.

• **Indikacije.** – U terapiji Morbus Addisoni primenjuju se i glikokortikoidi i mineralokortikoidi.

• Osim toga, glikokortikoidi se koriste u terapiji velikog broja oboljenja u kojima zapaljenje i hiperimuna reakcija predstavljaju klinički problem. Ove indikacije (poređane abecednim redom) su sledeće:

- alergijski poremećaji: astma, angioneurotički edem, alergija prema lekovima, senaska kijavica, serumska bolest, urtikarija, *(Kvinkov edem / ujed pčela i slični završeci)*
- artritis,
- bubrežne bolesi (neki nefrotički sindromi),
- cerebralni edem,
- gastrointestinalna oboljenja (ulcerativni kolitis, zapaljenjska bolest creva, subakutna hepatična nekroza),
- hematološka oboljenja (hemolitička anemija, leukemija, trombocitopenija, akutni mijelom),
- hiperkalcemija (karcinomi, sarkoidoza),
- kolageni vaskularni poremećaji (artritis, lupus eritematosus, reumatoidni artritis, polimiozitis),
- kožne bolesti (dermatoze, pemfigus i dr.),
- maligna egzoftalmija i tireoiditis,
- neurološke bolesti (multipla skleroza),
- očne bolesti (uveitis, alergijski konjunktivitis, optički neuritis),
- plućne bolesti (astma, dečji respiratorni distres – sindrom, sarkoidoza),
- transplantacija organa (radi izazivanja imunosupresije i sprečavanja odbacivanja presađenog organa).

U svim ovim indikacijama glikokortikoidi deluju simptomatski, tj. oni otklanjaju simptome, ali ne leče bolest.

Vušinogv sindrom

Neželjeni efekti. – U većim dozama, naročito kada se duže daju, prirodni i sintetski glikokortikoidi mogu prouzrokovati gojaznost, lice u obliku punog meseca i druge znake hiperkorticismizma (M. Cushing). Osim toga, oni inhibišu sekreciju hormona iz kore nadbubrežne žlezde i prouzrokuju hiperglikemiju, razbuktavanje infekcije, osteoporozu i psihičke poremećaje. Takođe usporavaju zarastanje rana i povećavaju opasnost od perforacije peptičkog ulkusa.

Doziranje. – Postoje mnogobrojne šeme doziranja glikokortikoida jer skoro svaka od pobrojanih indikacija ima specifično doziranje. Vrlo često su neophodne velike doze, koje, pored terapijskih efekata, prouzrokuju i simptome hiperkorticismizma.

Kontraindikacije za primenu glikokortikoida su: peptički ulkus, jer postoji opasnost od aktiviranja i perforacije, zatim diabetes mellitus, srčana insuficijencija, infekcije, psihoze i osteoporoza.

Mineralokortikoidi

Najpoznatiji mineralokortikoidi su:

- aldosteron,
- DOCA (dezoksi-kortikosteron-acetat) i
- fludrokortizon.

Aldosteron i DOCA su fiziološke supstancije, dok je fludrokortizon dobijen sintetski i koristi se kao lek.

Mineralokortikoidi podstiču reapsorpciju natrijuma u bubrežnim kanalićima i istovremeno sprečavaju reapsorpciju kalijuma. Usled toga se u organizmu zadržava natrijum (a sa njim i velika količina vode), dok se kalijum pojačano izlučuje u mokraći. Na taj način reguliše se zapremina ekstracelularne tečnosti i sadržaj elektrolita u njoj.

Aldosteron je hormon kore nadbubrežnih žlezda sa veoma snažnim mineralokortikoidnim delovanjem. Funkcija ovog hormona nije pod uticajem kortikotropina, već zavisi od ukupnog unošenja i izlučivanja natrijuma i kalijuma. U pojačanoj meri aldosteron se stvara kod bolesnika sa dekompenzacijom srca, cirozom jetre, nefrozom i drugim oboljenjima kod kojih postoje otoci.

Aldosteron nema antiinflamatorno delovanje.

Fludrokortizon je efikasan, kao i aldosteron, ali je za terapijske svrhe podesniji, jer je aktivan posle oralnog unošenja.

Kortikotropin

Kortikotropin (adrenokortikotropni hormon, ACTH) je hormon prednjeg režnja hipofize, koji stimuliše sekreciju kortizola.

Preparati prirodnog ili sintetskog kortikotropina upotrebljavaju se stoga u lečenju istih oboljenja kod kojih se upotrebljavaju kortizol i sintetski glikokortikoidi. U Addisonovoj bo-

lesti, gde je kora nadbubrežnih žlezda funkcionalno nesposobna, kortikotropin nema terapijskog efekta.

Kortikotropin se daje parenteralno jer je neaktivan ako se unese oralno. Dejstvo kortikotropina je srazmerno kratkotrajno i stoga je potrebno da se injekcije ponavljaju u razmacima od šest do osam časova.

Nedostatak kortikotropina prouzrokuje atrofiju kore nadbubrežnih žlezda. To se obično dešava prilikom dugotrajnog unošenja velikih doza glikokortikoida, koji inače inhibišu stvaranje kortikotropina u hipofizi. Ova „kortikosteroidna adenalektomija“ može predstavljati opasnu komplikaciju ako se lečenje glikokortikoidima naglo prekine.

Danas se u medicinskoj praksi umesto ACTH skoro isključivo koriste kortikosteroidi.

Estrogeni

Pod nazivom estrogeni označene su supstancije sa dejstvom ženskih polnih hormona. Sve ove supstancije pomažu razvoj ženskih polnih organa i sekundarnih seksualnih karakteristika za ženski pol.

Prirodni estrogeni su:

- estradiol,
- estron i
- estriol.

Sintetski estrogeni su:

- dietilstilbestrol,
- metestrol,
- heksestrol i dr.

Estradiol je glavni fiziološki produkt, a iz njega se u jetri stvaraju estron i estriol.

Dejstva. – Estrogeni imaju bitnu ulogu u razvoju miometrijuma. Produžena primena estrogena prouzrokuje hiperplaziju endometrijuma, što se obično manifestuje nepravilnim krvarenjima iz uterusu.

Estradiol se naročito luči u prvoj (preovulatornoj) fazi menstrualnog ciklusa, i to u jajniku. Znatno manje količine ovog hormona luče se u drugoj (postovularnoj) fazi ciklusa, ovog puta u žutom telu.

Indikacije. – Najčešće indikacije za primenu estrogena su sledeće:

- u klimakterijumu, kad normalno prestaje funkcija jajnika, kao i posle hirurške i rendgenske kastracije. U ovim slučajevima estrogeni sprečavaju vazomotornu reakciju, noćno znojenje i druge simptome klimakterijuma;
- za prekidanje laktacije, kada je to medicinski opravdano (infekcija, mrtvorodenče i dr.);
- za lečenje inoperabilnog karcinoma prostate. Terapija ovim hormonima prouzrokuje katkad poboljšanje, ali nije u stanju da zaustavi razvoj bolesti;
- za terapiju osteoporoze u postmenopauzalnom dobu.

Kontraindikacije za primenu estrogena su karcinom endometrijuma, karcinom dojke (naravno ako je nastao pre menopauze), oboljenja jetre i tromboembolijske komplikacije.

Gestageni

Gestageni su hormoni koji pripremaju uterus za gestaciju oplođenog jajeta. Najvažniji među njima su sledeći:

prirodni gestageni:

- progesteron;

sintetski gestageni:

- linestrenol,
- etisteron,
- noretisteron i
- medroksi-progesteron.

Progesteron je hormon žutog tela jajnika, ali se pored toga sintetiše još i u nadbubrežnim žlezdama, testisima i placenti. Posebno velika količina progesterona luči se u drugoj (lutealnoj) fazi menstrualnog ciklusa.

Progesteron se mora primenjivati isključivo parenteralno, jer se posle oralnog davanja brzo razgrađuje u jetri. Sintetski gestageni imaju drukčiju metaboličku sudbinu, pa se mogu primeniti i oralno.

Dejstvo. – Progesteron smanjuje aktivnost uterušnog mišića. On je bitan za sekretornu fazu ciklusa u kojoj se endometrijum priprema za nidaciju oplođenog jajeta i, kasnije, razvoj placentе.

Indikacije. – Najvažnija i najčešća indikacija za gestagene je hormonska kontracepcija. Osim toga, oni se koriste za dugotrajnu supresiju funkcije jajnika kad za to postoje odgovarajuće indikacije (dismenoreja, endometrioza, hirzutizam). Jedna jedina doza medroksi-progesterona prouzrokuje anovulaciju i amenoreju u toku tri meseca. Ova procedura se ne sme koristiti kod žena koje u bliskoj budućnosti planiraju trudnoću.

Karcinom endometrijuma je takođe indikacija za medroksi-progesteron.

Nasuprot ranijim shvatanjima i praksi, danas se smatra da gestageni nemaju velikog značaja u lečenju pretećeg i habitualnog abortusa, jer njihovo zaštitno dejstvo u toj indikaciji nije pouzdano dokazano.

Kontraindikacije za gestagene su tromboflebitis, poremećaji funkcije jetre i razna krvarenja.

Antagonisti estrogena i gestagena

Najpoznatiji antagonisti estrogena i gestagena su tamoksifen i mifepriston.

Tamoksifen je kompetitivni antagonist delovanju estrogena na estrogenskim receptorima. On inhibiše dejstva estradiola vezujući se za njegove receptore. Najvažnija indikacija za tamoksifen je karcinom dojke u postmenopauzalnom periodu.

Mifepriston se snažno vezuje za progesteronski receptor, a time inhibiše dejstvo progesterona. Moguće indikacije za mifepriston su endometrioze, karcinom dojke i prekidanje ranog graviditeta (kad za to postoje medicinske indikacije).

Hormonski (oralni) kontraceptivi

Hormonski kontraceptivi su kombinacije estradiola i gestagena koje posle oralnog davanja inhibišu ovulaciju. Ove kombinacije hormona deluju na taj način što inhibišu sekreciju folikulostimulantnog hormona (FSH) i luteinizirajućeg hormona (LH), od kojih inače zavisi ovulacija.

Ovi preparati se uzimaju od petog dana ciklusa (računato od prvog dana menstruacije), pa sve do 24-og dana. Tri do četiri dana posle prestanka davanja ovih preparata javlja se karakteristično krvarenje.

Neželjeni efekti. – Najteži neželjeni efekti oralnih hormonskih kontraceptiva jesu tromboembolijske komplikacije (tromboflebitis, plućna embolija, cerebralna tromboza). Ovi efekti su češći posle primene preparata sa većim dozama estradiola.

Osim ovih, mogući su poremećaji funkcije jetre, glavobolja, poremećaji vida, nauzeja i alergijske reakcije.

Posle prestanka uzimanja ovih preparata, najveći broj žena (95%) dobijaju normalnu menstruaciju. Samo kod manjeg broja žena zaostaju duge amenoreične pauze, koje ponekad traju i godinama.

Kontraindikacije za primenu ovih preparata jesu tromboflebitis, cerebrovaskularni poremećaji, karcinom dojke i karcinom genitalnih organa.

Posebna obazrivost potrebna je kada postoje oboljenja jetre, astma, migrena, dijabetes, hipertenzija, epilepsija i insuficijencija miokarda.

Induktori ovulacije

Najpoznatiji induktori ovulacije su:

- klomifen i
- humani menopauzalni gonadotropin (HMG, menotropin).

Klomifen je po hemijskom sastavu sličan sintetskim estrogenima. Ova supstanca pojačava sekreciju gonadotropina i time omogućuje nastajanje ovulacije.

Indikacija za davanje klomifena je poremećaj ovulacije kod žena koje žele da rode, a to ne mogu zbog poremećaja ovulacije ili anovulatornih ciklusa. Ovaj lek neće imati efekta ukoliko postoji hipofunkcija ovarijuma i hipofize.

Neželjeni efekti terapije klomifenom su uvećanje jajnika i multipli graviditet. (O tome ženu treba unapred obavestiti!)

Humani menopauzalni gonadotropin (HMG) je hormon izolovan iz mokraće postmenopauzalnih žena. Ovaj hormon se koristi za stimulaciju ovulacije kod žena koje imaju funkcionalno sposobne jajnike.

Indikacija za primenu HMG-a je sterilitet kod žena (ukoliko nastaje usled poremećaja ovulacije).

Najteži neželjeni efekti jesu prekomerna stimulacija jajnika, arterijske tromboembolije i multipli graviditet.

Androgeni

Androgeni su supstancije sa dejstvom muških polnih hormona. Ove supstancije pomažu razvoj muških polnih organa i sekundarnih muških polnih karakteristika. Najvažniji su: prirodni androgeni:

- testosteron,
- metil-testosteron;

sintetski androgeni:

- mesterolon,
- fluoksimesteron.

Oralna primena testosterona nije moguća jer se on kompletno razgrađuje u jetri, pa se zbog toga isključivo primenjuje parenteralno. Metil-testosteron i fluoksimesteron mogu se primeniti oralno.

Testosteron se luči u testisima, a njegovu sekreciju reguliše luteinizirajući hormon (LH) prednjeg režnja hipofize.

Dejstva. – Androgeni održavaju primarne i sekundarne muške seksualne karakteristike. Osim toga, androgeni prouzrokuju pozitivan bilans azota, tj. potpomažu sintezu belančevina iz aminokiselina (anabolički efekt).

Indikacije. – Najvažnija indikacija za androgene je hipogonadizam kod muškaraca. Kod žena se testosteron primenjuje u terapiji karcinoma dojke (potrebne su velike doze koje, po pravilu, prouzrokuju znake maskulinizacije).

Kontraindikacije za primenu androgena jesu graviditet i karcinom prostate.

Anabolici

Anabolni steroidi su po hemijskom sastavu i farmakološkim karakteristikama slični androgenima. Ipak, ove supstancije imaju jače anaboličko, a slabije androgeno delovanje od testosterona.

Najpoznatiji anabolici su:

- nandrolon (Durabolin*) i
- metandienon (Nerobol*).

Indikacije za anabolne steroide jesu traume, veći hirurški zahvat, osteoporoza i sva stanja u kojima postoji negativan bilans azota.

Neželjeni efekti su maskulinizacija (kod žena), pogoršanje karcinoma prostate i holestatski hepatitis.

Posebno je opasna primena ovih lekova u dece, jer mogu prouzrokovati prevremeno zatvaranje epifiza na kostima, čime se zaustavlja dalje rastenje kostiju.

Primena anabolnih steroida radi poboljšanja sportskih rezultata (doping) zakonski je zabranjena.

Oksitocin i adiuretin

Ovi hormoni stvaraju se u hipotalamusu, odakle, putem nervnih vlakana, dospevaju u zadnji režanj hipofize, gde se deponuju i po potrebi prelaze u krv. Obe ove supstancije slične su i predstavljaju polipeptide, čija je hemijska struktura razjašnjena. Štaviše, već je uspelo da se oba ova hormona sprave i sintetski.

Oksitocin povećava tonus, amplitudu i frekvenciju kontrakcija materice. Estrogene supstancije povećavaju osetljivost materice na oksitocin, dok je progesteron smanjuje. Otuda je dejstvo oksitocina na matericu neznatno u prvoj polovini trudnoće, a zatim se postepeno povećava i dostiže maksimum neposredno pre porođaja. Smatra se da oksitocin započinje i održava porođaj. Zato se preparati oksitocina koriste u akušerstvu za veštačko započinjanje porođaja, za pojačanje slabih kontrakcija materice tokom porođaja, kao i za sprečavanje krvarenja iz uterusa posle porođaja.

Sintetski oksitocin (Syntocinon*) ima preimućstvo nad preparatima oksitocina koji se dobijaju iz zadnjeg režnja hipofize jer ne sadrži primese antidiuretičkog hormona. Sintocinon je otuda manje opasan kada se moraju koristiti veće doze ovog hormona. Zbog vrlo kratkotrajnog delovanja najpouzdaniji način primene prirodnog i sintetskog oksitocina jeste spora intravenska infuzija.

Antidiuretički hormon (adiuretin, vazopresin, ADH) deluje na dva tipa receptora:

- stimulacijom V_1 -receptora adiuretin prouzrokuje vazokonstrikciju u svim krvnim sudovima, uključujući i koronarne sudove;
- stimulacijom V_2 -receptora u tubulima bubrega adiuretin deluje antidiuretički i smanjuje količinu izlučene mokraće.

Nedostatak adiuretina prouzrokuje prekomerno lučenje mokraće, čak i po nekoliko litara na dan. Takvo stanje poznato je pod imenom diabetes insipidus. Parenteralna primena adiuretina u ovakvim stanjima pouzdano otklanja sve tegobe. Njegova slaba strana je, međutim, što se zbog kratkotrajnog dejstva mora često ubrizgavati. Otuda se, umesto njega, upotrebljava osušeni ekstrakt iz zadnjeg režnja hipofize, koji se može ušmrkavati u nos, jer se dobro resorbuje sa sluznice nosa.

Vazokonstriktorno delovanje adiuretina je najčešće samo neželjeni efekat u toku primene ovog hormona u terapiji.

Osim antidiuretičkog hormona, u terapiji insipidnog dijabetesa koriste se još tiazidi i hlorpropamid. Tiazidi, inače poznati diuretici, kod insipidnog dijabetesa još nepoznatim mehanizmom deluju antidiuretički. Tiazidi posebno dobro deluju kod nefrogenih oblika ovog dijabetesa, u kojih inače adiuretin slabo deluje.

Hlorpropamid je oralni antidijabetik koji, za razliku od tiazida, ne deluje kod nefrogenih oblika insipidnog dijabetesa, ali deluje kod hipofiznog insipidnog dijabetesa. Mehanizam delovanja ni ovde nije poznat, ali se pretpostavlja da hlorpropamid potencira delovanje adiuretina.

Dezmopresin. – Dezmopresin-acetat je sintetski analog vazopresina sa dugotrajnim delovanjem i sa skoro specifičnim delovanjem na V_2 -receptore. Nasuprot tome, dejstvo dezmopresina na V_1 -receptore, tj. na periferne krvne sudove, skoro je minimalno. Ovo praktično znači da je antidiuretičko delovanje dezmopresina oko četiri hiljade puta jače od njegovog vazokonstriktornog delovanja. Ovakve karakteristike dezmopresina nesumnjivo predstavljaju napredak u odnosu na vazopresin kod koga se ne mogu razlučiti vazokonstriktorno od antidiuretičkog delovanja.

Parathormon

Parathormon je komplikovani polipeptid koji se luči u paratireoidnoj žlezdi. Za njegovu sekreciju bitna je koncentracija kalcijuma u krvi koja protiče kroz paratireoideju. Fiziološka uloga ovog hormona je održavanje koncentracije jonizovanog kalcijuma u krvi na konstantnom nivou. Insuficijencija paratireoidnih žlezda ili njihovo nenamerno otklanjanje (prilikom tireoidektomije) prouzrokuje izrazitu hipokalcemiju, koja se klinički manifestuje pojavom tetaničkih grčeva (tetanija). Lečenje tetanije ekstraktima paratireoidne žlezde, međutim, vrlo je skupo, jer je njihovo dobijanje veoma ograničeno i teško.

Umesto ekstrakata paratireoidne žlezde, u terapiji tetanije upotrebljavaju se velike doze kalciferola (vitamin D) i preparati kalcijuma.

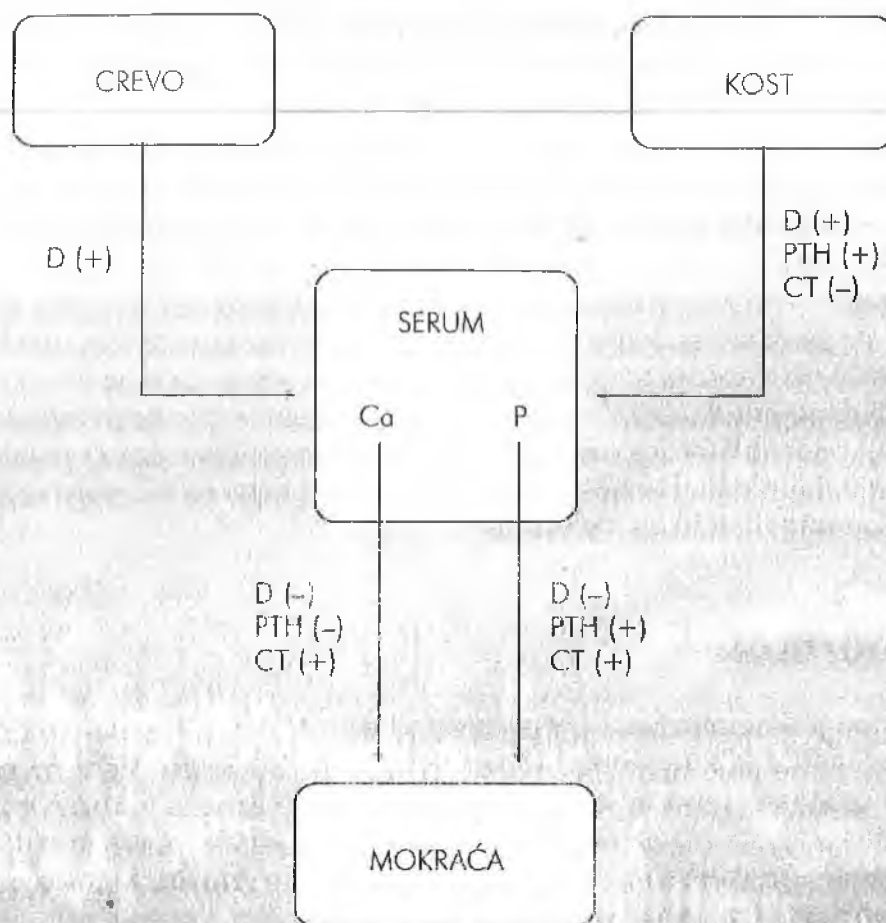
Kalcitonin

Kalcitonin je hormon izolovan iz tireoidne žlezde. Povišenje kalciemije povećava oslobađanje ovog hormona u krv.

Kalcitonin deluje suprotno parathormonu. Dok parathormon mobilise kalcijum iz kostiju, dotle kalcitonin povećava deponovanje kalcijuma u kostima i povećava koštanu masu.

Indikacije za kalcitonin su Morbus Paget (hiperfunkcija paratireoideje) i hiperkalciemije raznog porekla. Osteoporoza izazvana lekovima takođe se leči kalcitoninom, ali su rezultati nepouzdati.

Uporedno delovanje parathormona, vitamina D i kalcitonina na održavanje homeostaze kalcijuma i fosfora u organizmu prikazano je na slici 15.



Slika 15. – Dejstva parathormona (PTH), vitamina D (D) i kalcitonina (CT) na održavanje homeostaze kalcijuma i fosfora u organizmu. Kalcijum (Ca) i fosfor (P) u serumu kontrolišu PTH i D, i to dejstvom na njihovu resorpciju iz creva i na njihovo oslobađanje iz kostiju. PTH i D povećavaju ulazak Ca i P iz kostiju u serum, a D povećava njihovu resorpciju iz creva. D smanjuje izlučivanje u mokraći kako Ca, tako i P, dok PTH smanjuje izlučivanje Ca, ali povećava izlučivanje P. Kalcitonin smanjuje koncentraciju Ca i P u serumu jer smanjuje njihovo oslobađanje iz kostiju i stimuliše njihovo izlučivanje u mokraći.

Kalcijum

Prosečna dnevna potreba za kalcijumom iznosi 10 mg/kg i podmiruje se unošenjem kalcijuma hranom. Za vreme trudnoće i dojenja potreba za kalcijumom je znatno povećana, a takođe i kod dece (do 60 mg/kg). Od oralno unesenog kalcijuma resorbuje se samo 30%. Ukoliko je sredina u digestivnom traktu kiseliya, utoliko se kalcijum bolje resorbuje, jer se njegove soli u kiseloy sredini bolje rastvaraju. U alkalnoj sredini stvaraju se nerastvorljivi fosfati i karbonati. Vitamin D podstiče resorpciju kalcijuma iz creva.

Fiziološka koncentracija kalcijuma u krvi održava se pod dejstvom parathormona, kalcitonina i vitamina D.

Fiziološka uloga kalcijuma je mnogostruka:

- neophodan je za okoštavanje kostiju i zuba,
- zajedno sa vitaminom C učestvuje u izgradnji međucelijske supstancije u tkivima,
- smanjuje propustljivost ćelijskih membrana,
- učestvuje u koagulaciji krvi,
- omogućuje nadražljivost mišića i živaca.

U terapijske svrhe upotrebljavaju se kalcijum-glukonat, kalcijum-laktat i kalcijum-levulinat. Ove soli nemaju ukus i mogu se uzimati oralno (supstituciona terapija). Da bi se zadovoljila dnevna potreba kalcijuma, potrebno je uneti 11 g kalcijum-glukonata ili 8 g kalcijum-laktata.

Parenteralna primena kalcijumovih soli indikovana je kao prva mera u akutnom napadu hipokalcemičke tetanije. Ponekad se kalcijumove soli daju parenteralno i radi smanjenja propustljivosti kapilara za krvnu tečnost (koprivnjača, eksudativni pleuritis i sl.).

Za intravensku upotrebu služi 10%-ni rastvor kalcijum-hlorida, koji je dobro rastvorljiv u vodi. Ovaj rastvor se mora ubrizgavati vrlo sporo zbog opasnosti od iznenadnog zastoja srca. Još za vreme ubrizgavanja nastaje karakterističan osećaj toplote u ustima i ždrelu, a zatim i u koži glave i udova. Ove pojave su posledica proširenja krvnih sudova koje katkad prati i umereno sniženje arterijskog pritiska. Ovaj rastvor se ne sme ubrizgavati u tkivo, jer draži tkivo i može prouzrokovati nekrozu. Za intramuskularno ubrizgavanje najpodesniji je rastvor kalcijum-glukonata.

Bifosfonati

U kostima se bez prestanka odigrava proces remodeliranja, u kome se, opet bez prestanka, odigravaju procesi resorpcije i formiranja kosti. Sve što pojačava resorpciju u odnosu na formiranje kosti prouzrokuje osteoporozu. Glavni uzrok osteoporoze je neadekvatna produkcija seksualnih hormona, kako kod žene, tako i kod muškarca.

Bifosfonati su lekovi koji sprečavaju osteoporozu. Predstavnici ovih lekova su: etidronat, pamidronat, alendronat, rosedronat, tiludronat i zoledronat. Svi ovi lekovi inhibišu resorpciju kosti i zaustavljaju osteoporozu.

Indikacije za bifosfonate su: postmenopauzalna osteoporoza, Morbus Paget i hiperkalcemija u malignim oboljenjima.

Supstituciona terapija estrogenim hormonima je skoro potpuno napuštena zbog opasnosti od pojave malignih oboljenja kod žena koje se leče estrogenima u toku dužeg vremena.

Raloksifen. – Ovo je novi lek kojim se pokušava izbegavanje vrlo neprijatnih i opasnih neželjenih efekata estrogena i bifosfonata. Za ovu supstanciju se tvrdi da deluje kao selektivni modulator estrogenskih receptora. Za lečenje poremećaja mineralizacije kostiju u postmenopauzalom periodu raloksiten se primenjuje oralno. Nažalost, i ovaj lek prouzrokuje neželjene efekte (navala vrućine, grčevi u listovima, tromboembolija).

Antiparazitni lekovi

Antiparazitni lekovi se dele u četiri grupe:

- insekticidni i pedikulocidni lekovi,
- lekovi protiv šuge,
- fungicidni lekovi i
- lekovi protiv crevnih parazita (antihelmintici).

Lekovi iz prve tri grupe koriste se isključivo lokalno, dok se lekovi protiv crevnih parazita unose oralno.

Insekticidni i pedikulocidni lekovi

Insekticidi i pedikulocidi su otrovni za razne insekte kao što su: vaši, muve, komarci, bube, stenice, pčele i dr.

Najpoznatiji insekticidi i pedikulocidi su: heksahlorcikloheksan (gama-benzen-heksahlorid), hlortfenotat (DDT), malation, buhač i permetrin.

Heksahlorcikloheksan (gama-benzen-heksahlorid, Lindan*) je jedinjenje koje se lako resorbuje kroz opnu insekata i vaši. U obliku masti, krema i šampona ovaj lek deluje protiv *Pediculus corporis, capitis et pubis*, a takođe spada i među najefikasnije lekove protiv šuge. Obično je dovoljna jednokratna primena leka za potpuno izlecenje. Lek se u obliku tankog sloja nanosi na površinu kože (u lečenju šuge) ili kapilicijuma (u lečenju vašljivosti).

Kao neželjeni efekat javlja se nadražaj sluznice oka. Ako se ovaj otrov ipak resorbuje preko kože u izvesnoj količini, onda se kao neželjeni efekti javljaju nervoza, razdražljivost, nesanica, vrtoglavica i konvulzije.

Malation (Ethiol*) je jedan od srazmerno manje toksičnih organofosforinih insekticida, za koje se inače zna da su inhibitori holinesteraze kako u organizmu čoveka, tako i u organizmu insekata. Malation se koristi za uništavanje muva i druge gamadi.

Buhač je biljka u kojoj se kao aktivni principi nalaze piretrini, koji su otrovni za insekte, ali im dejstvo kratko traje. Od svih poznatih insekticida piretrini su najmanje toksični za čoveka. Ipak, poznato je da mogu prouzrokovati alergijske reakcije.

Permetrin je neurotoksični otrov koji efikasno ubija vaši i šugarce. U obliku 1%-n-og krema aplikuje se na predeo u kome postoje ovi paraziti. Za terapiju šuge koristi se 5%-ni krem.

Hlorfenotan (DDT). – DDT lako prodire kroz hitinsku opnu insekata, a zatim deluje na njihov nervni sistem i konačno prouzrokuje smrt insekta. Primenjen na površinama zemljišta i u eko-sistemima DDT se zadržava preko dvadeset godina. Zbog toga je veliki broj zemalja u svetu znatno ograničio ili potpuno zabranio primenu DDT-ja kao insekticida.

Lekovi protiv šuge

Najvažniji lekovi protiv šuge su: sumpor, benzil-benzoat, heksahlorcikloheksan (gama-benzen-heksahlorid) i krotamiton.

Sumpor je najstarije sredstvo za lečenje šuge (scabies). Na koži se sumpor preobraća u alkalne sulfide, koji razmekšavaju orožali sloj kože (keratolitički efekt). Alkalni sulfidi rastvaraju opnu životinjskih parazita i njihova jaja.

Ovi sulfidi uništavaju slobodan deo dlake, pa se upotrebljavaju i kao depilatorna sredstva („hemijsko brijanje“).

Benzil-benzoat je jedan od aktivnih sastojaka peruanskog balzama. Danas se ovaj preparat dobija sintetski. Kao 25%-ni alkoholni rastvor benzil-benzoat se upotrebljava u lečenju skabijesa. Preimućstva su mu što je netoksičan, što ne draži kožu i što ne prlja rublje. Antiskabiozno dejstvo benzil-benzoata je vrlo pouzdano i brzo.

Heksahlorcikloheksan (gama-benzen-heksahlorid) deluje protiv izazivača šuge. Ovaj lek je spremljen u obliku emulzije i u obliku šampona. Za lečenje skabijesa celo telo se premazuje emulzijom, a za uništavanje vašiju kosa se pere šamponom koji sadrži gama-benzen-heksahlorid. Za lečenje šuge dovoljno je jedno mazanje, ili najviše dva mazanja, posle čega se treba okupati, a rublje i posteljinu iskuvati. Potrebno je lečiti sve članove porodice bez obzira na to da li imaju manifestni skabijes.

Krotamiton deluje protiv uzročnika šuge, ali istovremeno deluje i antibakterijski i antimitotički. Koža se premazuje tri dana, a zatim se sprovode iste mere kao pri upotrebi gama-benzen-heksahlorida.

Lekovi koji menjaju pigmentaciju kože

Izvesni lekovi smanjuju pigmentaciju kože, na primer hidroksihinon i monobenzon, dok drugi prouzrokuju repigmentaciju, kao što su triksalen i metoksalen.

Hidroksihinon i monobenzon. – Ove supstancije se primenjuju lokalno na kožu u cilju smanjivanja hiperpigmentacije kože kada za to postoje striktno određene dermatološke indikacije. Neželjeni efekti su lokalni nadražaj i alergijska senzibilizacija.

Triksalen i metoksalen. – Obe ove supstancije, primenjene lokalno na kožu, prouzrokuju ponovnu pigmentaciju prethodno već depigmentovanih makula i vitiliga. Da bi se ovaj efekt postigao, obe supstancije moraju prethodno biti aktivirane ultravioletnom svetlošću.

Glavna opasnost od primene triksalena i metoksalena je razvoj katarakte i karcinoma kože.

Fungicidni lekovi

U lečenju oboljenja kože prouzrokovanih gljivicama (dermatomikoze) upotrebljavaju se nezasićene masne kiseline:

- propionska kiselina,
- kaprilna kiselina i
- undecilenska kiselina.

Ove nezasićene masne kiseline imaju jako fungicidno dejstvo na mnoge gljivice (*Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporon* itd.). Preimućstva ovih kiselina su u tome što lako prodiru kroz površni sloj kože i što ne draže kožu. Osim toga, imaju i baktericidno dejstvo, što je naročito važno u suzbijanju sekundarne bakterijske infekcije.

Osim navedenih, u dermatologiji se koriste i mnoga sredstva koja, pored bakterija, ubijaju i gljivice. Takva sredstva su: rezorcinol, pirogalol, timol, jod, hrizarobin, beta-naftol, salicilna i benzoeva kiselina. Sva ova sredstva aplikuju se lokalno, najčešće u obliku masti.

Lekovi protiv crevnih parazita (Antihelmintici)

Antihelmintici su lekovi koji se koriste za eradikaciju ili bar za smanjivanje broja parazita u crevima i tkivima. Primena ovih lekova je bazirana na nekim biohemijskim i fiziološkim razlikama između parazita i ćelija domaćina.

Lekovi prvog i alternativnog izbora protiv raznih crevnih i drugih parazita predstavljeni su u tabeli XV.

Tabela XV. – Lekovi prvog i alternativnog izbora protiv nematoda, cestoda i trematoda

Vrsta parazita	Lek(ovi) prvog izbora	Alternativni lekovi
Nematode (valjkasti crvi)		
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Pirantel-pamoat, mebendazol	Albendazol, piperazin, levamizol
<i>Ancylostoma duodenale</i>	Pirantel-pamoat, mebendazol	Albendazol, levamizol
<i>Trichuris trichiura</i>	Mebendazol	Albendazol, pirantel-pamoat
<i>Enterobius vermicularis</i>	Mebendazol, pirantel-pamoat	Albendazol
<i>Trichinella spiralis</i>	Tiabendazol ili mebendazol Dodati kortikosteroide u teškim infekcijama	Albendazol Dodati kortikosteroide
Cestode (trakasti crvi)		
<i>Taenia saginata</i>	Niklosamid ili prazikvantel	Mebendazol
<i>Taenia solium</i>	Niklosamid, prazikvantel	
<i>Diphyllobothrium latum</i>	Niklosamid, prazikvantel	
<i>Hymenolepis nana</i>	Prazikvantel	Niklosamid
Trematode (metilji)		
<i>Schistosoma haematobium</i>	Prazikvantel	Metrifonat
<i>Fasciola hepatica</i>	Bitionol	Prazikvantel ili emetin

Lekovi protiv pantljičare

Najvažniji lekovi za odstranjivanje pantljičare (goveđe, svinjske, riblje) jesu niklosamid i prazikvantel. Ponekad se za odstranjivanje goveđe pantljičare koristi i mebendazol.

Niklosamid. – Niklosamid je lek izbora za terapiju infekcija trakastim parazitima. Ovaj lek inhibiše metaboličke procese u parazitu i brzo ubija skoleks i segmente parazita, ali ne deluje na jajašca. Kada je parazit mrtav, skoleks se lako odvaja od zida creva.

Niklosamid se ne resorbuje iz digestivnog trakta, pa, prema tome, ne prouzrokuje bilo kakve neželjene toksične efekte. Ako se neki neželjeni efekti ipak jave (ospe po koži, pruritus ani, vertigo, urtikarija), oni su najčešće posledica oslobađanja antigenog materijala iz raspadnutih parazita.

Niklosamid se daje posle doručka, i to u sledećim dozama: 2 g za odrasle, 1 g za decu od dve do šest godina i 0,5 g za decu mlađu od dve godine. Na dva časa posle uzimanja leka primenjuje se laksantno sredstvo da bi se izbeglo kompletno raspadanje pantljičare u digestivnom traktu. Kada je u pitanju svinjska pantljičara (*Taenia solium*), primena jakog laksantnog sredstva je obavezna da bi se izbeglo nastajanje cisticerkoze.

Prazikvantel. – Jedinstvena karakteristika prazikvantela je što deluje protiv većine cestoda (trakasti crvi) i trematoda, kao i protiv svih šistozoma. Zbog toga je ovaj lek izuzetno pogodan za terapiju višestrukih infekcija.

Prazikvantel povećava propustljivost membrane parazita za kalcijum, usled čega prvo nastaje snažna kontrakcija parazita, a zatim paraliza njegove muskulature.

Prazikvantel deluje protiv odraslih, ali i protiv nezrelih oblika parazita.

Potpuno odstranjivanje pantljičare postiže se jednom jedinom dozom od 10 mg/kg. Posle 24–48 sati raspadnuti parazit se izluči u stolici, tako da nije neophodna primena sredstva za čišćenje.

Za odstranjivanje *T. solium* režim lečenja je nešto drukčiji jer se mora primeniti sredstvo za čišćenje na dva sata posle prazikvantela, da bi se eliminisali svi zreli segmenti parazita pre nego što se iz njih oslobode jajašca, koja bi mogla da budu uzrok nastajanja cisticerkoze.

Neželjeni efekti su vrtoglavica, pospanost, umor, povraćanje, pruritus, artralgiya, mialgiya i groznica. Neki od ovih efekata nastaju zbog delovanja stranih proteina oslobođenih iz mrtvog parazita.

Kontraindikacije su očna cisticerkoza i graviditet.

Lekovi protiv valjkastih crva

Najpoznatiji valjkasti crvi (nematode) su *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Trichuris trichiura*, *Enterobius vermicularis* i *Trichinella spiralis*.

Za odstranjivanje ovih parazita koriste se sledeći lekovi: pirantel-pamoat, mebendazol, tiabendazol i albendazol.

Pirantel-pamoat. – Pirantel-pamoat je širokospektralni antihelmintik koji deluje efikasno protiv *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale* i *Enterobius vermicularis*. Ovaj lek deluje protiv zrelih i nezrelih oblika parazita, ali ne deluje na njihove stadijume u tkivima. Pirantel prouzrokuje neuromišićnu blokadu kod parazita, razvija se paraliza mišića parazita, pa on lako može biti odstranjen normalnom peristaltičkom aktivnošću. Pirantel-pamoat ne deluje na jajašca parazita.

Indikacije i način primene. – Za odstranjivanje *Enterobiusa vermicularisa* dovoljna je jedna jedina terapijska doza od 11 mg/kg. Istu dozu treba ponoviti još u drugoj i trećoj nedelji.

Za odstranjivanje askarisa takođe je dovoljna jedna jedina terapijska doza, ali istu dozu treba ponoviti posle dve nedelje ukoliko se u stolici i dalje nalaze jajašca parazita. Ista šema lečenja primenjuje se i kod ankilostome.

Neželjeni efekti. – Kod skoro jedne petine lečenih bolesnika prisutni su neki od neželjenih efekata, kao što su povraćanje, dijareja, vrtoglavica, pospanost, grčevi u stomaku, groznica i ospe po koži.

Kontraindikacije za pirantel-pamoat ne postoje. Ipak, potrebna je posebna obazrivost ako se lek primenjuje u bolesnika sa insuficijencijom jetre.

Mebendazol inhibiše iskorišćavanje glukoze u tkivima parazita. Usled toga nastupaju potpuna imobilizacija i smrt parazita, a uginuli parazit se izbacuje sa stolicom. Posle oralnog davanja samo mali procent primenjene doze se resorbuje iz digestivnog trakta (oko 10%).

Mebendazol se koristi i za odstranjivanje askarisa, enterobijusa (oksiurisa), ankilostome i trihurisa.

Dnevne doze iznose 100–200 mg i primenjuju se u toku tri dana uzastopno. U slučaju neuspeha lečenja se može ponoviti posle tri nedelje.

Neželjeni efekti su bolovi u trbuhu i prolivi.

Tiabendazol deluje protiv većeg broja crevnih i drugih parazita, kao što su askaris, oksioris, strongiloides, ankilostoma, trihuris i trihinela. Mehanizam delovanja tiabendazola nije dovoljno poznat, ali je verovatno da prouzrokuje inhibiciju važnih enzima u parazitu.

Dnevna doza tiabendazola iznosi 1–3 g. Lečenje traje dva dana. U slučaju oksiorijaze, lečenje se ponavlja posle sedam dana, kako bi se omogućilo da lek deluje i protiv novih mladih parazita koji se izlegu iz jaja. Tiabendazol, inače, deluje samo protiv odraslih parazita, ali ne deluje na jajašca.

Neželjeni efekti su gubitak apetita, nauzeja, povraćanje, dijareja, pospanost i glavobolja. Svi ovi efekti posledica su sistemskog delovanja leka, jer se on resorbuje iz digestivnog trakta. Primena tiabendazola je kontraindikovana za vreme graviditeta i laktacije.

Albendazol. – Albendazol je antihelmintik sa širokim spektrom dejstva protiv askarisa, trihurisa i strongiloidesa. Posebno treba istaći da je albendazol lek izbora u terapiji ehinokusa, a alternativni lek u terapiji cisticerkoze (stadijum larve kod svinjske pantljičare).

Albendazol blokira preuzimanje glukoze u larvama i odraslim stadijumima osetljivih parazita, pa se na taj način prazne depoi glikogena u parazitu. Usled toga nastaje imobilizacija parazita i njegova smrt.

U terapijskim dozama (5 mg/kg) albendazol ne prouzrokuje bilo kakve farmakološke efekte kod čoveka.

Indikacije i doziranje. – Za odstranjivanje askarisa, trihurisa, ankilostome i enterobijusa kako kod odraslih, tako i kod dece preko dve godine, primenjuje se jedna jedina doza od 400 mg oralno. Samo izuzetno ova doza može se ponoviti drugog i trećeg dana.

Za terapiju strongiloidesa doza od 400 mg se uzima dva puta dnevno u toku dva do tri dana.

Za terapiju ehinokokusa primenjuje se 800 mg dnevno u toku trideset dana.

Neželjeni efekti. – Kao neželjeni efekti mogući su epigastrični bol, dijareja, vrtoglavica, nauzeja i nesanica.

Kontraindikacije su graviditet i ciroza jetre. Nije utvrđena bezbednost primene leka kod dece ispod dve godine starosti.

Piperazin. – Piperazin je alternativni lek u terapiji askarijaze. Ovaj lek se primenjuje oralno. U terapijskim dozama piperazin ne prouzrokuje bilo kakve značajne farmakološke efekte. Značajno je, međutim, da se u gastričnom sadržaju i mokraći osoba koje su uzele piperazin može naći jedan potencijalni karcinogen (N-mononitrozo-piperazin).

Piperazin prouzrokuje paralizu askarisa na taj način što blokira dejstva acetilholina na mioneuralnoj spojnici. Zbog paralize askaris više ne može da zadrži svoje mesto u crevima i biva izbačen peristaltičkim pokretima creva.

Indikacije i doze. – Za odstranjivanje askarisa piperazin se primenjuje oralno u dozi od 75 mg/kg, u toku dva dana, a kod teških infekcija do četiri dana. Ni pre ni posle uzimanja leka nije potrebna primena laksantnih lekova.

Neželjeni efekti. – Najčešći neželjeni efekti su nauzeja, povraćanje, dijareja, bolovi u stomaku i glavobolja. Mogući su ataksija i poremećaj koordinacije skeletnih mišića. Postojeća epilepsija može se pogoršati. Piperazin je potencijalni alergen.

Kontraindikacije. – Piperazin se ne sme primeniti kada postoje oštećenja funkcije jetre i bubrega, kod epilepsije, kao i u graviditetu. Ovaj lek se ne sme kombinovati sa fenotiazinima.

Ivermektin. – Ivermektin je lek izbora za individualno i masovno lečenje strongiloidijaze. Kao alternativni lek može poslužiti u terapiji skabijesa, a može biti koristan u terapiji filarijaze. Ivermektin parališe neke parazite (na primer, valjkaste crve), dok druge ubija (na primer, filarije). Dovoljna je jedna jedina doza od 200 mikrograma/kg telesne mase da bi se postiglo potpuno izlečenje od strongiloidijaze u preko 80% slučajeva.

Najvažniji neželjeni efekti su groznica, glavobolja, ospa, dijareja, bolovi u zglobovima, hipotenzija, tahikardija i limfadenitis. Neželjeni efekti nisu posledica toksičnog delovanja samog leka, već naglog ubijanja velikog broja parazita (mikrofilarija) čija mrtva tela zatim deluju kao antigeni.

Lekovi protiv trematoda (metilja)

Najpoznatiji lekovi u terapiji infekcija trematodama (metiljima) jesu bitionol i prazikvantel. Ovde će biti opisan samo bitionol, pošto je prazikvantel opisan u prethodnom tekstu.

Bitionol. – Bitionol je lek izbora u terapiji infekcija koje izaziva *Fasciola hepatica*. U te svrhe bitionol se primenjuje u dnevnoj dozi od 30 do 50 mg/kg, podeljeno u dve do tri pojedinačne doze, oralno svakog drugog dana, do ukupno 10–15 dana.

Neželjeni efekti su dijareja, anoreksija, vrtoglavica, glavobolja, pruritus i urtikarija. Mogući su, takođe, hiperpireksija, leukopenija i proteinurija.

Lečenje odmah treba prekinuti ako se jave simptomi oštećenja jetre i leukopenija.

Kontraindikacija je postojeće oštećenje jetre. Kod dece koja imaju manje od osam godina lek se sme primeniti samo uz izuzetne mere predostrožnosti.

Farmakologija kože

Uvod

Lokalna aplikacija lekova na kožu vrši se najčešće radi lečenja oboljenja kože. Ova ista oboljenja se često mogu lečiti i sistemskom primenom lekova.

Efekti lekova primenjenih na kožu zavise od:

- varijacija u prodornosti lekova. Kroz neke delove kože (lice, aksila, glava) lek znatno bolje prodire nego kroz neke druge (na primer, koža podlaktice),
- koncentracija leka znatno utiče na prodiranje leka u kožu. Tako, na primer, ako se terapijski efekt malom koncentracijom kortikosteroida ne može postići, onda se to ipak postiže većom koncentracijom istog leka,
- aplikacija leka obično se vrši jedanput dnevno,
- aktivnost leka mnogo zavisi od vrste podloge u koju je lek stavljen.

Farmaceutski oblici za lokalnu primenu lekova na kožu su: losion, gel, tinktura, aerosol, prašak, pasta, krem i mast.

Lokalna primena antibakterijskih lekova

Lokalno, antibakterijski lekovi primenjuju se na kožu u terapiji inficiranih dermatoza i rana. Postoje mnogi preparati samih ili kombinovanih antibiotika za lokalnu primenu. Vrlo često se u ovakvim preparatima nalazi i kortikosteroid, pa takvi preparati imaju ne samo antibakterijsko već i antiinflamatorno dejstvo. Ovakvi preparati koriste se u terapiji dermatitisa, otitis externa i impetiginizovanog ekcema.

Lokalno se koriste sledeći antibiotici i drugi antibakterijski lekovi: bacitracin, gramicidin, polimiksin B, neomicin, gentamicin, klindamicin, eritromicin, tetraciklin i metronidazol.

Lokalna primena antigljivičnih lekova

Lečenje gljivičnih infekcija na koži postiže se kako lokalnom primenom lekova, tako i sistemskom primenom nekih lekova koji će svoje dejstvo ispoljiti na koži.

Lokalna terapija oboljenja izazvanih dermatofitima sprovodi se primenom derivata azola kao što su: mikonazol, klotrimazol, ketokonazol, ekonazol i oksikonazol.

Pored ovih, u terapiji dermatofitoza koriste se još: tolnaftat, haloprogin, nistatin i amfotericin B.

Za oralnu terapiju kandidijaze koriste se grizeofulvin i ketokonazol.

Lokalna primena antivirusnih lekova

Jedini od poznatih antivirusnih lekova koji se primenjuje lokalno na kožu je aciklovir. Indikacija za njegovu primenu je kožna infekcija izazvana herpes simplex virusom.

Lokalna primena insekticida i pedikulocida

Ovi lekovi opisani su na strani 224.

Glikokortikoidi za lokalnu primenu

Glikokortikoidi deluju antiinflamatorno kako posle sistemske primene, tako i posle lokalne primene.

Mehanizam delovanja i farmakološka dejstva ovih hormona opisani su na drugom mestu (videti hormone).

Hidrokortizon je prvi glikokortikoid koji je bio primenjen radi postizanja lokalnog antiinflamatornog dejstva. Sličan efekt imaju prednizolon i metil-prednizolon. Pa ipak, najsnažnije lokalno antiinflamatorno dejstvo imaju **fluocinolon-acetonid** i **fluoci-nonid**.

Terapijski se koristi i prilično veliki broj preparata u kojima se nalaze glikokortikoidi i antibiotici.

Neželjeni efekti. – Lokalno primenjeni glikokortikoidi ipak se mogu ponekad resorbovati u dovoljnoj količini da izazovu sistemske neželjene efekte (videti kod hormona).

Ovde posebno treba naglasiti mogućnost pojave lokalnih neželjenih efekata, kao što su: atrofija kože, istanjivanje kože, steroidna rosacea, akne, dermatitis, perioralni dermatitis, hipertrihoza i povišen intraokularni pritisak. Sve se ovo dešava uglavnom posle produžene lokalne primene raznih kortikosteroidnih preparata na kožu.

Keratolici

Keratolitici su lekovi koji razaraju površinski sloj kože i pomažu njegovo odbacivanje. Najpoznatiji keratolitik je salicilna kiselina. Propilen-glikol (40–70%) i ureja (20%) takođe imaju keratolitičko dejstvo.

Hemioterapijska sredstva

Uvod

Hemioterapijska sredstva su lekovi koji su u stanju da u organizmu čoveka onemoguće razvoj bakterija i parazita, a da pri tome ne deluju toksično na organizam domaćina. Tu spadaju prirodne supstancije, kao što su antibiotici i sintetski dobijena jedinjenja, kao što su sulfonamidi. Ova sredstva pronađena su i razvijena u toku poslednjih sedamdeset godina. Njihovo uvođenje u terapiju jedno je od najznačajnijih dostignuća u istoriji medicine.

Specifično dejstvo hemioterapijskih sredstava omogućeno je izvesnim razlikama u bio-hemijskim i metaboličkim procesima između mikroorganizama i čoveka. Hemioterapijski agens može poremetiti metabolizam bakterija, otežati sintezu ribonukleinske kiseline u njima ili sprečiti razvoj ćelijskog zida, a da pri svemu tome ćelije čovekovog organizma ne budu oštećene.

Stalan napredak u ovom području farmakologije nastavlja se i dalje. Uslovljen je, pre svega, težnjom za pronalaskom efikasnijih hemioterapijskih sredstava od dosadašnjih, ali i potrebom da se nadvlada sposobnost nekih bakterija da stiču otpornost prema postojećim hemioterapijskim sredstvima.

Mehanizam delovanja antimikrobnih lekova

Idealan antimikrobni lek trebalo bi da deluje samo na prouzrokovaoce infekcije, a da pri tome ne deluje na ćelije bolesnikovog organizma i da ne prouzrokuje toksične neželjene efekte. Takvi idealni antimikrobni lekovi ne postoje, ali se njima najviše približavaju penicilini i cefalosporini.

Antibiotici i drugi antimikrobni lekovi deluju na više načina.

Inhibicija sinteze važnih supstancija u ćelijskom zidu bakterija. – Najpoznatiji i najvažniji antibiotici koji tako deluju jesu penicilini i cefalosporini. Ovakvo delovanje najčešće prouzrokuje potpuno raspadanje (lizu) bakterija. Takav mehanizam delovanja ima, dakle, kao posledicu baktericidni efekt.

Promena permeabilnosti ćelijske membrane bakterija. – Na taj način deluje amfotericin B, nistatin i polimiksin. Ako se poremeti funkcionalni integritet ćelijske membrane, bakterija gubi vrlo važne sastojke, što izaziva njeno vrlo teško oštećenje ili čak i smrt.

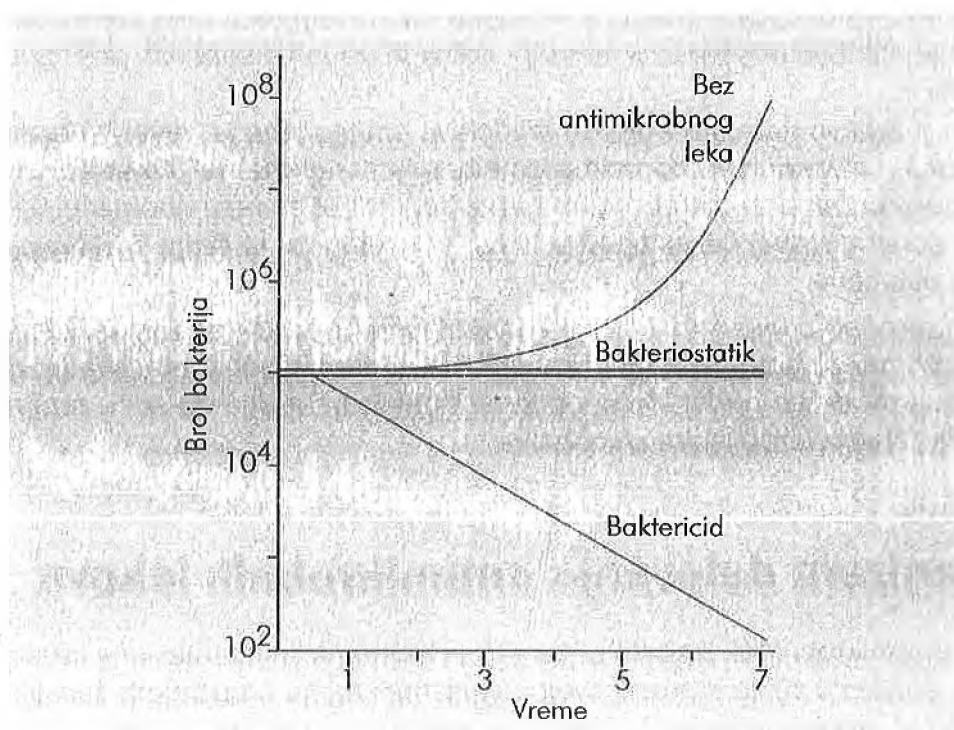
Inhibicija sinteze proteina ili inhibicija transkripcije i translacije genetskog materijala. – Na taj način deluje veliki broj antimikrobnih lekova, među kojima su najvažniji: hloramfenikol, tetraciklini, aminoglikozidni antibiotici (streptomycin, kanamicin, gentamicin, tobramicin, amikacin), eritromicin, linkomicin i dr.

Inhibicija sinteze nukleinske kiseline (DNA). – Na taj način deluju sulfonamidi, trimetoprim, rifampicin i nalidiksinska kiselina.

Antibiotici



Antibiotici su produkti mikroorganizama koji u malim koncentracijama sprečavaju rastenje drugih mikroorganizama ili ih čak i ubijaju. U prvom slučaju govorimo o bakteriostatskom delovanju antibiotika, a u drugom o njihovom baktericidnom efektu (sl. 16).



Slika 16. – Bakteriostatsko i baktericidno delovanje antibiotika. Antibiotik bakteriostatskog delovanja samo sprečava razmnožavanje bakterija, dok ih antibiotik baktericidnog dejstva ubija i prouzrokuje njihovo raspadanje (lizu).

Penicilini

Razni sojevi penicilina (plesni koja se često vidi na hlebu ili voću) stvaraju nekoliko vrsta penicilina, od kojih je klinički najvažniji kristalni benzil-penicilin (penicilin G).

Podela penicilina. – Prema farmakološkim karakteristikama i mogućnostima praktične primene penicilini se mogu podeliti na sledeći način.

1. Benzil-penicilin i srodni penicilini

- za parenteralnu primenu:
 - benzil-penicilin (penicilin G),
 - rastvorljive (Na^+ i K^+) soli,
- depo penicilini:
 - prokain-benzil-penicilin,
 - benzatin-benzil-penicilin,
 - benzil-penicilin + prokain-benzil-penicilin,
- za oralnu primenu:
 - penicilin V (fenoksimetil-penicilin);

2. Penicilini otporni prema penicilinazi (oksacilini)

dikloksacilin,
kloksacilin,
oksacilin,
meticilin;

3. Penicilini proširenog spektra dejstva

ampicilin,
amoksisicilin,
pivampicilin,
metampicilin;

4. Karbenicilini i ureidopenicilini (aktivni protiv pseudomonasa)

karfecilin,
azlocilin,
mezlocilin,
piperacilin,
tikarcilin.

Benzil-penicilin i srodni penicilini

Svi penicilini su kiseline slabo rastvorljive u vodi. Kristalne soli penicilina postojane su u suvom stanju, ali su nepostojane u rastvoru, zbog čega se on uvek mora spravljati i davati svež. Kiseline, alkalije, soli teških metala i toplota iznad 4°C brzo inaktiviraju penicilin. Neke bakterije stvaraju enzim penicilinazu koji takođe inaktivira penicilin.

Mehanizam dejstva. – Penicilini deluju protiv bakterija tako što sprečavaju sintezu ćelijskog zida. U bakteriji se penicilini vezuju za poseban receptor, a posle toga nastupa blokada sinteze posebnih i važnih sastojaka u zidu bakterije. Istovremeno nastupa aktivacija autolitičkih enzima u zidu bakterije, što konačno prouzrokuje njenu smrt i raspadanje (lizu).

Baktericidno dejstvo penicilina brzo nastupa. Ono je utoliko jače ukoliko se bakterija intenzivnije deli. Na metabolički neaktivne bakterije, tj. na one koje se ne dele, penicilini nemaju dejstva.

Antibakterijski spektar. – Na penicilin je osetljiv najveći broj gram-pozitivnih bakterija, a naročito streptokoke, pneumokoke, klostridije i bacil antraksa. Najveći broj sojeva stafilokoka danas je manje osetljiv ili je čak i potpuno rezistentan na uobičajene terapijske koncentracije penicilina.

Većina gram-negativnih bakterija neosetljive su na penicilin, osim meningokoka i gonokoka. Gonokoke koje su u početku penicilinske ere bile vrlo osetljive na penicilin stekle su tokom vremena znatan stepen rezistencije na ovaj antibiotik.

Mnoge vrste spiroheta, naročito *Treponema pallidum* (prouzrokovatelj sifilisa), takođe su vrlo osetljive na penicilin.

Terapijska primena. – Penicilini su vrlo efikasni u lečenju infekcija izazvanih gram-pozitivnim bakterijama (pneumokoke, streptokoke). Najvažnija od ovih oboljenja su: pneumonija, empijem, tonzilitis, otitis, meningitis, pleuritis, puerperalna sepsa, erizipel, endokarditis, osteomijelitis, infekcija rana i opekotina, kao i mnoge druge infekcije. Velike doze penicilina (češće u kombinaciji sa gentamicinom) imaju povoljan efekt u lečenju subakutnog bakterijskog endokarditisa, čiji je izazivač *Streptococcus viridans*.

Penicilin dobro deluje u lečenju bolesnika obolelih od meningitisa koji je izazvan meningokokama.

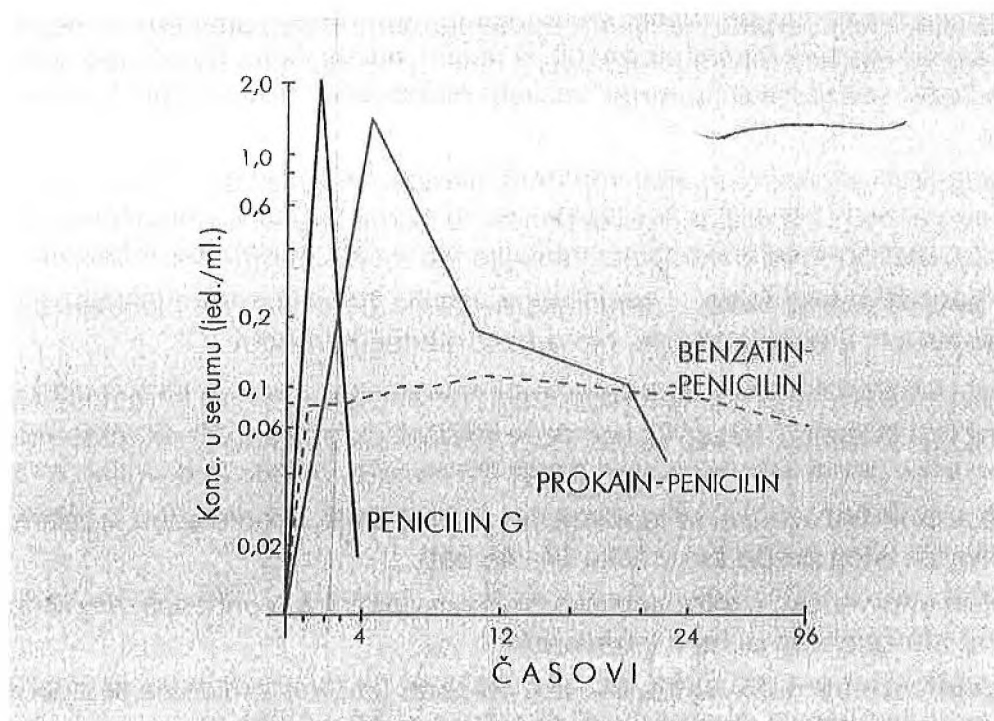
Penicilin je vrlo efikasan u lečenju antraksa. U lečenju difterije penicilin služi kao pomoćno sredstvo uz difterični antitoksin.

Vrlo povoljni rezultati dobijaju se u terapiji sifilisa penicilinom.

Penicilin se upotrebljava i profilaktički, na primer, radi suzbijanja mogućnosti pojave akutne reumatske groznice.

Način primene. – Posle intramuskularne injekcije soli benzil-penicilina se brzo i u potpunosti resorbuju, dostižući u krvi visok nivo antibiotika (sl. 17). Međutim, posle uobičajenih doza benzil-penicilina terapijska koncentracija u krvi ne održava se duže od tri do četiri časa. Najveći deo ubrizganog penicilina izluči se u mokraći u aktivnom obliku.

Da bi se u krvi stalno održavao terapijski nivo penicilina, ovaj lek se ubrizgava na svaka tri časa, što je vrlo neprijatno, kako za bolesnika, tako i za medicinsko osoblje. Pokazalo se, međutim, da je za terapijske svrhe naročito podesno jedinjenje penicilina sa prokainom, koje je slabo rastvorljivo u vodi. Suspenzija prokain-penicilina u vodi, ubrizgana u mišić, predstavlja depo odakle se postepeno oslobađaju male količine penicilina. Time se postiže produženo delovanje penicilina, u toku 12–24 časa. Slično, ali još dugotrajnije, deluje i benzatin-penicilin, koji je takođe slabo rastvorljiv u vodi. U terapijske svrhe benzatin-penicilin se ubrizgava na svakih tri do sedam dana.



Slika 17. – Prosečna koncentracija penicilina u krvi (prikazano na ordinati u internacionalnim jedinicama na mililitar seruma) posle intramuskularne injekcije 200 000 internacionalnih jedinica benzil-penicilina (penicilin G), 300 000 internacionalnih jedinica prokain-penicilina i 600 000 internacionalnih jedinica benzatin-penicilina.

Za oralno davanje podesan je penicilin V (fenoksimetil-penicilin), koji je otporniji prema dejstvu kiselog želudačnog soka od benzil-penicilina.

Aktivnost i doze. – Aktivnost penicilina odmerava se u internacionalnim jedinicama. Jedna internacionalna jedinica odgovara aktivnosti 0,6 mikrograma kristalnog benzil-penicilina.

Terapijska doza kristalnog benzil-penicilina iznosi 200 000 internacionalnih jedinica, prokain-penicilina je 300 000 internacionalnih jedinica, a benzatin-penicilina je 600 000 internacionalnih jedinica. U zavisnosti od osetljivosti izazivača bolesti ove doze mogu biti i više puta veće.

Neželjena dejstva. – Od svih antibiotika penicilini poseduju najjače alergeno dejstvo. Oni prouzrokuju oko 50% svih alergijskih reakcija na lekove. Reakcije se najčešće ispoljavaju promenama na koži, kao što su crvenilo, svrab, ospe i urtikarija. Katkada nastupa teški napad bronhijalne astme. Najteže alergijske reakcije, kao što su anafilaktički šok i edem glotisa ili mozga, sreću se veoma retko (u 0,015–0,4% slučajeva). One nastaju mnogo češće posle parenteralne primene nego posle oralnog unosenja penicilina.

Alergena svojstva penicilina pripisuju se produktima koji nastaju prilikom otvaranja β-laktamskog prstena u aminopenicilanskom jezgru. Polimeri penicilina, koji nastaju u vodenom rastvoru, imaju takode alergena svojstva.

Senzibilizacija može nastati i prilikom unošenja namirnica koje sadrže tragove penicilina (kao što su mleko i mlečni proizvodi). U nekim slučajevima, na primer, kod gljivičnih oboljenja kože, senzibilizaciju mogu izazvati metabolički produkti gljivica koji su slični penicilinu.

Između pojedinih penicilina postoji ukrštena alergija. Treba, stoga, imati u vidu da svaka nepotrebna primena penicilina nosi opasnost da osoba postane preosetljiva na penicilin i da kasnije, ako oboli od neke teške infekcije, ne može upotrebiti ove lekove.

Terapija penicilinskog šoka. – Anafilaksija prema penicilinu (penicilinski šok) leči se hitnom primenom sledećih lekova, i to upravo sledećim redom:

1. Adrenalin intramuskularno, u prekoj potrebi i intravenski. Doza za intramuskularno davanje je 1 mg kod odraslih i 10 µg/kg kod dece. Intravenski se daju 10–20 puta manje doze. Ove injekcije se ponavljaju na svakih 10 do 20 minuta, obično je dovoljno 4–5 puta.
2. Antihistaminik intravenski (difenhidramin, hlörpiramin, prometazin), a zatim nastaviti oralno davanje istog preparata u toku 24–48 sati.
3. Aminofilin intravenski, ukoliko kliničkom slikom dominira bronhospazam. Doza od 250 do 500 mg ubrizgava se polako intravenski.
4. Kortikosteroid intramuskularno. Bilo koji preparat kortikosteroida da se odabere, treba imati na umu da njegovo dejstvo nastupa tek posle 45 minuta (!).

U praksi se lečenje penicilinskog šoka sprovodi ovim istim lekovima, ali obrnutim redom, što se može smatrati profesionalnom greškom. Bolesnik može izgubiti život dok nastupi dejstvo kortikosteroida, pa je prirodno da se njima ne sme započeti lečenje!

Penicilini otporni prema penicilinazi

Ova grupa obuhvata više polusintetskih penicilina koji se odlikuju veoma jakim dejstvom na stafilokoke koje stvaraju penicilinazu. Otuda se često nazivaju antistafilokokni penicilini.

Najvažniji predstavnici ove grupe penicilina su:

- kloksacilin,
- dikloksacilin,
- oksacilin i
- metacilin.

Svi ovi penicilini su dobijeni polusintetskim putem iz aminopenicilanske kiseline. Osnovna njihova karakteristika jeste da su otporni prema enzimu penicilinazi koji produkuju neke bakterije (na primer, stafilokoke) i pomoću koga ove bakterije razgrađuju penicilin. Zbog svoje otpornosti na penicilinazu pobrojani penicilini deluju i na bakterije koje stvaraju taj enzim (na primer, stafilokoke).

Osim metacilina koji se primenjuje parenteralno, svi ostali se daju oralno.

Najvažnija indikacija za ove peniciline jesu stafilokokne infekcije, a posebno one koje se razvijaju u bolničkim uslovima („kućne infekcije“).

Penicilini sa proširenim spektrom dejstva

Najvažniji predstavnici ove grupe penicilina su:

- ampicilin,
- amoksiicilin,
- pivampicilin i
- metampicilin.

Osnovna karakteristika ovih penicilina jeste da imaju proširen spektar delovanja, tj. deluju kako na gram-pozitivne, tako i na gram-negativne bakterije. Najčešće se primenjuju oralno.

Indikacije za ampicilin i srodne lekove jesu mešovite infekcije respiratornog, digestivnog i urinarnog trakta. Ampicilin je koristan za isključivanje kliconoštva kod tifusa i paratifusa.

Najčešći neželjeni efekti ispoljavaju se kao pojava osipi po koži.

Penicilini protiv pseudomonasa

Ovi penicilini deluju protiv pseudomonasa, enterobaktera, više sojeva proteusa, klebsiela i nekih drugih gram-negativnih mikroorganizama.

Pošto *Pseudomonas aeruginosa* lako razvija rezistenciju ako se na njega deluje samo jednim lekom, to je uobičajeno i opravdano da se antipseudomonasni penicilin kombinuje sa jednim od aminoglikozida.

Piperacilin, azlocilin i mezlocilin neaktivni su posle oralne primene, pa se primenjuju parenteralno.

Monobaktami i karbapenemi

Jedini predstavnik monobaktama u praktičnoj primeni jeste aztreonam, a jedini karbapenem koji se primenjuje je imipenem. Po hemijskom sastavu ovi lekovi se znatno razlikuju od opisanih penicilinskih derivata.

Po antibakterijskom spektru aztreonam liči na aminoglikozide, tj. on prevashodno deluje na aerobne gram-negativne bacile. Indikacije za primenu aztreonama jesu urinarne infekcije, intraabdominalne infekcije, teške sepse i infekcije kože i mekih tkiva izazvane osetljivim bakterijama prema ovom antibiotiku. Aztreonam se često kombinuje sa drugim lekovima (klindamicin, metronidazol, eritromicin). Aztreonam je potencijalna zamena za toksičnije aminoglikozide u kombinovanoj terapiji.

Imipenem je antibiotik sa najširim do danas poznatim antibakterijskim spektrom. U medicinskoj praksi se primenjuje zajedno sa cilastatinom koji inhibiše njegovu razgradnju i omogućuje visoke koncentracije antibiotika u mokraći. Indikacije za imipenem su teške infekcije, posebno one koje su stečene u bolničkim uslovima, a skoro po pravilu su iza-

zvane sojevima bakterija koje su rezistentne na druge antibiotike (pneumonija, sepsa, infekcije urinarnog trakta, osteomijelitis). Posebno uspešno imipenem se primenjuje u terapiji infekcija izazvanih pseudomonasom.

Najčešći neželjeni efekti ispoljavaju se kao nauzeja, povraćanje i dijareja.

Cefalosporini

Cefalosporini su prvobitno izolovani iz gljive *Cephalosporium acremonium*. Kasnijim razvitkom dobijen je veliki broj polusintetskih cefalosporinskih derivata koji su provizorno podeljeni u „četiri generacije“.

U prvu generaciju spadaju:

- cefaleksin,
- cefazolin i dr.

U drugu generaciju spadaju:

- cefaklor,
- cefoksitin i dr.

U treću generaciju spadaju:

- ceftriakson,
- cefotaksim,
- ceftazidim i dr.

U četvrtu generaciju spada:

- cefepim.

I po hemijskom sastavu, i po farmakološkim karakteristikama cefalosporini su slični penicilinima. Neki od njih se dobro resorbuju iz gastrointestinalnog trakta, pa se primenjuju oralno, dok drugi nemaju ta svojstva, pa se primenjuju parenteralno.

Antibakterijski spektar. – Cefalosporini deluju baktericidno na veliki broj gram-pozitivnih bakterija, uključujući i stafilokoke koje stvaraju penicilinazu. Izuzetak su stafilokoke koje su rezistentne na oksaciline.

Među gram-negativnim bakterijama prema cefalosporinima su osetljive: *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* i *Haemophilus influenzae*.

Sojevi pseudomonasa rezistentni su prema većini cefalosporina, osim ceftriaksona.

Cefalosporini iz prve generacije prevashodno deluju protiv gram-pozitivnih koka. Predstavnici druge generacije deluju i protiv gram-negativnih bakterija (ešerihija, klebsiela, proteus). Lekovi iz treće generacije deluju i na pseudomonas.

Po mnogim svojim karakteristikama cefepim je sličan cefalosporinima treće generacije, ali je od njih rezistentniji na dejstvo bakterijskih laktamaza. Posebno mu je preimućstvo što deluje protiv enterobaktera.

Terapijske indikacije. – Cefalosporini se koriste u terapiji infekcija izazvanih gram-pozitivnim bakterijama kod bolesnika koji su preosetljivi na peniciline. Normalno, ovakve

infekcije se leče penicilinima, a samo u slučaju preosetljivosti prema njima primenjuju se cefalosporini.

Drugu grupu indikacija predstavljaju infekcije stafilokokama koje stvaraju penicilinazu (pneumonija, sepsa, osteomijelitis).

Treću grupu indikacija predstavljaju infekcije gram-negativnim bakterijama (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*), a naročito infekcije urinarnog trakta.

Doziranje. – Oralni cefalosporini primenjuju se najčešće u dnevnoj dozi od 2 g (podeljenoj u četiri pojedinačne doze, koje se unose na svakih šest časova). Parenteralni cefalosporini se najčešće primenjuju u pojedinačnoj dozi od oko 1 g, a daju se na svakih četiri do šest časova. Ceftriakson se može primeniti jedanput u 24 časa.

Neželjeni efekti. – Najčešći neželjeni efekti manifestuju se alergijskim reakcijama. I pored hemijske sličnosti sa penicilinom, antigene karakteristike cefalosporina se razlikuju od antigenih svojstava penicilina. Zato je moguće da mnoge osobe koje ne podnose penicilin mogu podneti cefalosporine. Pa ipak, smatra se da mogu postojati slučajevi ukrštene alergije prema penicilinima i cefalosporinima.

Posle parenteralne aplikacije cefalosporina javlja se lokalna iritacija na mestu ubrizgavanja.

Vankomicin i teikoplanin

Vankomicin je antibiotik dobijen iz *Streptomyces orientalis*. Njegova posebna karakteristika je izrazita aktivnost protiv stafilokoka. Glavna indikacija za parenteralnu primenu vankomicina jesu sepsa i endokarditis izazvan stafilokokama koje su rezistentne na druge lekove. Moguća je i oralna primena vankomicina, kao, na primer, u terapiji enterokolitisa koje prouzrokuju neki antibiotici, a čiji je direktni uzročnik *Clostridium difficile*.

Neželjeni efekti vankomicina su flebitis na mestu ubrizgavanja i pojava crvenila po celom telu („sindrom crvenog čoveka“). Ovo se može izbeći vrlo sporim ubrizgavanjem leka (čak i do jedan sat).

Teikoplanin je po mehanizmu delovanja vrlo sličan vankomicinu. On se može primeniti intramuskularno i intravenski. Vrlo dugo se zadržava u organizmu, pa se može primeniti svega jedanput dnevno. Indikacije su iste kao kod vankomicina.

Aminoglikozidni antibiotici

Aminoglikozidi su antibiotici koji su međusobno slični ne samo po hemijskom sastavu već i po antimikrobnim, farmakološkim i toksikološkim karakteristikama. Svi oni inhibišu sintezu proteina u bakterijama. U ovu grupu antibiotika spadaju:

- streptomycin,
- gentamicin,
- tobramicin,
- amikacin,
- neomicin i
- kanamicin.

Kao što penicilini čine osnovu efikasne i pouzdane terapije infekcija prouzrokovanih gram-pozitivnim bakterijama, tako aminoglikozidi, pre svega gentamicin i amikacin, čine osnovu terapije infekcija izazvanih gram-negativnim bakterijama.

Streptomycin

Streptomycin je bazna supstancija izolovana iz gljivice *Streptomyces griseus*. U digestivnom traktu streptomycin se ne razara kao penicilin, ali je njegova resorpcija minimalna, pa se mora davati parenteralno. Streptomycin se obično daje intramuskularno u dozi 0,5–1 g. Posle ovih doza najveći deo streptomicina izluči se u mokraći u toku dvanaest časova.

Posle resorpcije streptomycin se ravnomerno raspodeljuje po telesnim tečnostima, ali ne prodire u centralni nervni sistem.

Antibakterijski spektar. – Streptomycin inhibiše rastenje *Mycobacterium tuberculosis*. U početku je ovaj antibiotik bio aktivan i protiv gram-pozitivnih bakterija (na koje deluje i penicilin), kao i protiv velikog broja gram-negativnih bakterija. U toku vremena najveći broj ovih bakterija postao je otporan prema streptomicinu.

Zbog rezistencije najvećeg broja bakterija i opasnosti od neželjenih efekata streptomycin se danas retko koristi.

Indikacije. – Primena streptomicina danas je znatno ograničena, delom zbog sve većeg broja neosetljivih sojeva bakterija i opasnosti od toksičnih efekata, a delom zbog uvođenja gentamicina i amikacina koji su ga zamenili.

Najvažnija indikacija za streptomycin je tuberkuloza, mada je uvođenje drugih lekova i ovde znatno ograničilo njegovu upotrebu. U lečenju tuberkuloze streptomycin se po pravilu kombinuje sa drugim antituberkuloticima.

U terapiji bruceloze, maleusa, tularemije i kuge streptomycin je lek prvog izbora (zajedno sa tetraciklinima).

Neželjeni efekti. – Streptomycin prouzrokuje poremećaj ravnoteže (ataksija), oštećenje sluha i oštećenje bubrega. Osim toga, streptomycin prouzrokuje alergijske reakcije po koži, i to kako kod bolesnika, tako i kod zdravstvenog osoblja koje rukuje ovim lekom.

Ostali aminoglikozidi

Gentamicin je aminoglikozidni antibiotik izolovan iz *Micromonospora purpurea*. Ovaj antibiotik deluje protiv mnogih sojeva stafilokoka, ešerihija koli, klebsiele i proteusa. U kombinaciji sa beta-laktamskim antibioticima, sa kojima deluje sinergički, gentamicin dobro deluje protiv pseudomonasa, proteusa, enterobaktera i klebsiele, koji su inače rezistentni na mnoge druge antibiotike.

Gentamicin ne deluje protiv anaeroba.

Zbog slabe resorpcije posle oralnog davanja gentamicin se mora aplikovati isključivo parenteralno, ili lokalno u obliku solucija i masti. Doze iznose 3–5 mg/kg/dan, intramuskularno.

Najvažnije indikacije za primenu gentamicina jesu infekcije mokraćnih i žučnih puteva izazvane pseudomonasom i drugim gram-negativnim bakterijama koje su rezistentne na ostale antibiotike.

Najteži neželjeni efekti su oštećenje bubrega i sluha.

Tobramicin. – Po farmakološkim karakteristikama tobramicin je skoro identičan gentamicinu. Indikacije, doze i neželjeni efekti takođe su identični kao kod gentamicina.

Amikacin je polusintetski derivat kanamicina. Ovaj antibiotik je relativno rezistentan na bakterijske enzime koji inaktiviraju aminoglikozide, pa deluje i na one mikroorganizme koji su već postali rezistentni prema ostalim aminoglikozidima. U dozi od 15 mg/kg/dan primenjuje se intramuskularno. Kod bolesnika sa oštećenom funkcijom bubrega doze moraju biti smanjene u zavisnosti od stepena oštećenja bubrega.

Kao i svi aminoglikozidi, amikacin prouzrokuje oštećenje sluha i bubrega.

Kanamycin. – Kanamicin je sličan drugim aminoglikozidima. Njegovo dejstvo na gram-negativne bakterije je slabije od dejstva gentamicina. Prema kanamicinu su, međutim, osetljivi sojevi prouzrokovala tuberkuloze koji su rezistentni prema streptomycinu. Kanamicin se zbog toga koristi kao rezervni lek u terapiji tuberkuloze. Parenteralna primena kanamicina je skoro potpuno napuštena, ali se još uvek u određenim indikacijama koristi oralno i lokalno. Isto važi i za neomicin.

Lekovi u terapiji tuberkuloze (Antituberkulotici)

Najvažniji lekovi u terapiji tuberkuloze su:

- izoniazid,
- rifampicin
- pirazinamid i
- etambutol.

Pravilo je da se terapija tuberkuloze započinje istovremenom primenom tri leka: rifampicinom, izoniazidom i etambutolom. Umesto etambutola, kao treći lek može biti primenjen pirazinamid. Čim se dobiju prva poboljšanja, jedan lek se izostavlja, a terapija se nastavlja kombinovanim davanjem druga dva leka. Većina bolesnika nije više zarazna posle četiri nedelje lečenja.

Kombinovanom primenom antituberkulotika dobijaju se bolji terapijski rezultati i izbegava razvoj rezistencije mikobakterija prema lekovima.

Izoniazid

Izoniazid je sintetska supstanca, hemijski slična nikotin-amidu. On vrlo snažno inhibiše rastenje prouzrokovala tuberkuloze. To je jedina bakterija na koju ovaj lek deluje.

Izoniazid se dobro resorbuje iz digestivnog trakta i posle resorpcije ravnomerno prodire u sva tkiva i telesne tečnosti (uključujući očnu vodu i cerebrospinalni likvor).

Ovaj lek se relativno dobro podnosi, ali ponekad izaziva nadražaj centralnog nervnog sistema, što se manifestuje nesanicom i nemirom, a u najtežim slučajevima i konvulzijama. Posle dugotrajnog lečenja ponekad nastupa periferni neuritis. Ova komplikacija

se može sprečiti istovremenim davanjem piridoksina (vitamina B₆), koji ne oslabljuje tuberkulostatički efekt izoniazida.

Posle produžene primene radi hemioprolifakse izoniazid može prouzrokovati oštećenje jetre. Kod oko 1% bolesnika razvija se hepatitis, a skoro kod 10% se javljaju neke ne-normalnosti jetre. Hepatitis je daleko češće izražen kod starijih nego kod mlađih osoba. Saznanja o mogućem permanentnom oštećenju jetre posle primene izoniazida znatno utiču na eventualnu odluku lekara o profilaktičnoj primeni izoniazida.

Kod osoba sa insuficijencijom glukozo-6-fosfat-dehidrogenaze izoniazid može prouzrokovati hemolizu.

Kontraindikacije za primenu izoniazida su epilepsija, oštećenja jetre i bubrega, neuritis i psihoze.

Etambutol

Etambutol zaustavlja rastenje *Mycobacterium tuberculosis*. Ako se primeni sam, mikobakterije brzo stiču rezistenciju prema njemu. Zato se etambutol redovno koristi u kombinaciji sa ostalim antituberkuloticima, i to u dozi od 25 mg/kg telesne mase.

Kao neželjeni efekt javlja se oštećenje vida u 2–3% lečenih bolesnika. Ovo se manifestuje smanjenjem oštrine vida, poremećajem percepcije zelene i crvene boje, suženjem vidnog polja i pojavom skotoma. Moguće je i oštećenje jetre.

Rifampicin

Rifampicin je polusintetski derivat rifamicina, jednog antibiotika dobijenog iz *Streptomyces mediterranei*. On deluje protiv *Mycobacterium tuberculosis*, ali i protiv nekih gram-pozitivnih bakterija (stafilokoke, streptokoke, pneumokoke), kao i gram-negativnih bakterija (ešerihija koli, gonokoke, meningokoke).

U terapiji tuberkuloze rifampicin se primenjuje oralno, u dnevnoj dozi 10–20 mg/kg telesne mase, najčešće u kombinaciji sa ostalim antituberkuloticima.

Mogući neželjeni efekti su oštećenje jetre i trombocitopenija.

U toku primene ovog leka mokraća i znoj dobijaju žutu boju, što je inače bezopasno. Posebno treba istaći da ovaj lek ne treba koristiti za terapiju manje značajnih i bezopasnih infekcija, jer bi se time izazvala selekcija mikobakterija koje su rezistentne na rifampicin, a time bi bila onemogućena primena ovog leka u njegovoj najvažnijoj indikaciji, tj. u terapiji tuberkuloze.

Pirazinamid

Pirazinamid je vrlo specifičan lek protiv *Mycobacterium tuberculosis*. Prirodna rezistencija mikobakterija prema ovom leku je izuzetno retka, ali se može stvoriti ako se pirazinamid

primenjuje kao jedan jedini lek protiv tuberkuloze. Ako se pirazinamid primenjuje kombinovano sa drugim antituberkuloticima, rezistencija mikobakterija se ne razvija. Danas se smatra da pirazinamid treba da se primenjuje u prva dva meseca lečenja tuberkuloze zajedno sa drugim antituberkuloticima.

Pirazinamid se primenjuje oralno, u dnevnoj dozi od 25 do 30 mg/kg, podeljeno u dve ili tri pojedinačne doze.

Neželjeni efekti. – Najčešći neželjeni efekat pirazinamida je oštećenje funkcije jetre, koje je direktno proporcionalno veličini primenjene doze. Zbog toga se preporučuje kontrola transaminaza svake dve do četiri sedmice lečenja. Terapiju treba prekinuti pri pojavi prvih znakova hepatotoksičnosti.

Alternativni antituberkulotici

Prethodno opisani antituberkulotici predstavljaju za kliničku praksu lekove prve linije u terapiji tuberkuloze. Kao alternativni lekovi (lekovi druge linije) smatraju se: etionamid, amikacin, fluorohinoloni (ciprofloksacin, ofloksacin), kapreomicin, cikloserin, para-amino-salicilna kiselina (PAS) i viomicin.

Alternativni antituberkulotici se koriste samo:

- kada postoji rezistencija mikobakterija prema antituberkuloticima prve linije,
- u slučaju terapijskog neuspeha sa lekovima prve linije i
- kada postoje kliničke mogućnosti za praćenje težih neželjenih efekata alternativnih antituberkulotika.

Etionamid je visoko specifičan agens protiv svih mikobakterija, uključujući *Mycobacterium tuberculosis*. Ovaj lek se primenjuje u terapiji tuberkuloze ako bolesnik ne podnosi druge lekove, ali obavezno u kombinaciji sa drugim antituberkuloticima.

Dnevne doze se kreću između 15–20 mg/kg i daju se u dve do tri podeljene doze. Najčešći neželjeni efekti su anoreksija, muka, povraćanje i dijareja. Moguće su i mentalne smetnje (nemir, depresija, pospanost). Ove smetnje se mogu sprečiti profilaktičkom primenom piridoksina za vreme lečenja etionamidom.

Farmakoterapijski režimi

Antituberkulotici se primenjuju po posebnim režimima koji su uvek podešeni prema težini bolesti. Klinička je praksa da se bolesnici dele u četiri kategorije:

I kategorija: novootkriveni slučajevi plućne tuberkuloze sa nalazom mikobakterija u sputumu i drugi teški akutni oblici tuberkuloze;

II kategorija: recidivi i neuspešno lečeni slučajevi sa nalazom mikobakterija u sputumu;

III kategorija: plućna tuberkuloza sa ograničenim promenama u plućima i vanplućna tuberkuloza (mikobakterije prisutne u sputumu) i

IV kategorija: hronična tuberkuloza.

U svim režimima lečenje traje četiri do osam meseci.

U inicijalnoj fazi lečenja bolesnik obično dobija četiri leka svakodnevno u toku dva do tri meseca.

U drugoj (produženoj) fazi uzima se manji broj lekova, ali za duže vreme.

Prva i druga kategorija bolesnika u inicijalnoj fazi lečenja dobijaju izoniazid, rifampicin, pirazinamid, etambutol i streptomycin. Treća kategorija bolesnika u inicijalnoj fazi dobija tri leka: izoniazid, rifampicin i pirazinamid.

Kategorija bolesnika sa hroničnom tuberkulozom pre početka lečenja zahteva određivanje osetljivosti mikobakterija prema antituberkuloticima, tako da izbor lekova od toga zavisi.

U drugoj (produženoj) fazi lečenja primenjuju se dva ili tri leka, najčešće izoniazid, rifampicin i etambutol.

U inicijalnoj fazi lečenja lekovi se uzimaju svakog dana, dok se u produženoj fazi uzimaju tri puta nedeljno.

Tetraciklini, hloramfenikol, eritromicini i klindamicin

Tetraciklini

U tetracikline spadaju sledeći antibiotici:

- tetraciklin,
- hlortetraciklin,
- oksitetraciklin,
- metaciklin,
- doksiciklin.

Svi ovi antibiotici deluju na veliki broj gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija, hlamidija, rikecija i protozoa i stoga se ubrajaju u antibiotike širokog spektra.

Indikacije. – Tetraciklini su lekovi izbora u terapiji infekcija čiji su izazivači *Mycoplasma pneumoniae*, klamidije i neke spirohete.

U kombinaciji sa drugim lekovima tetraciklini se primenjuju u terapiji želudačnog i duodenalnog ulkusa u cilju iskorenjivanja *Helicobacter pylori* (kao mogućeg uzročnika ulkusa).

Stariji preparati tetraciklina (tetraciklin, hlortetraciklin, oksitetraciklin) danas se retko koriste. Umesto njih lek izbora danas je doksiciklin (Dovicin*, Vibramycin*) koji se primenjuje jedanput ili dvaput dnevno u dozi od 100 mg. Preimущество ovog leka nad ostalima je što hrana ne utiče na njegovu resorpciju. Ipak, za vreme njegove primene treba izbegavati mleko i mlečne proizvode u ishrani.

Neželjeni efekti. – Tetraciklini se bolje resorbuju u gornjim nego u nižim partijama creva. Neresorbovane količine tetraciklina uništavaju normalnu (saprofitnu) bakterijsku floru u crevu. Umesto normalnih mikroorganizama u crevima se mogu naseliti gljivice (na primer, *Monilia albicans*) i, naročito, neki sojevi patogenih stafilokoka otpornih prema tetraciklinima. Superinfekcija ovim klicama i njihovo „eksplozivno“ razmnožavanje može prouzrokovati opasnije stanje nego što je osnovno oboljenje.

Paralelno sa primenom u medicini, tetraciklini su korišćeni kao dodatak živinskoj i stočnoj hrani da bi se ubrzalo rastenje uzgajanih životinja. Smatra se da je ova praksa sigurno doprinela pojačanom širenju rezistencije bakterija prema tetraciklinima. Na taj način se objašnjava da su odgajivači živine i drugih domaćih životinja, kao i radnici u klanicama obolevali od infekcija bakterijama koje su rezistentne prema tetraciklinima. Nije pouzdano utvrđeno od kolikog je ovo značaja za opšte stanovništvo, ali je to ipak bio dovoljan razlog da neke zemlje zabrane primenu tetraciklina u ishrani životinja.

Hloramfenikol

Hloramfenikol je prvobitno izolovan iz nekih sojeva streptomiceta, ali se danas spravlja sintetski. Ovaj antibiotik se daje oralno, obično četiri puta dnevno po 0,5–1 gram. Podesni estri hloramfenikola (na primer, sukcinat) mogu se aplikovati parenteralno.

Spektar antibiotskog dejstva hloramfenikola sličan je spektru tetraciklina. Treba, međutim, istaći njegovo izvanredno dejstvo na prouzrokovaca trbušnog tifusa. Hloramfenikol je vrlo toksičan antibiotik, pa se njegova primena, uprkos širokog antibakterijskog spektra, može smatrati opravdanom samo u određenim indikacijama.

Indikacije. – Zbog potencijalne toksičnosti, bakterijske rezistencije, kao i raspoloživosti drugih efikasnih antibiotika (cefalosporini, na primer), hloramfenikol se može smatrati opsoletnim lekom – bar što se tiče njegove sistemske primene.

Ipak, njegova primena može doći u obzir kada je u pitanju terapija teških infekcija izazvanih rikecijama (na primer, Rocky Mountain fever), zatim kod dece u koje su tetraciklini kontraindikovani (a to su sva deca mlađa od osam godina).

Hloramfenikol može biti alternativa beta-laktamskim antibioticima u terapiji bakterijskog meningitisa izazvanog meningokokom ili pneumokokom koji su rezistentni prema penicilinima ili su, pak, bolesnici preosetljivi na peniciline.

Hloramfenikol se primenjuje lokalno u obliku masti i kremova u oftalmologiji u terapiji infekcija u oku.

Neželjeni efekti. – Najteži neželjeni efekt je aplazija kostne srži sa leukopenijom, agranulocitozom i anemijom. Ova aplazija može biti smrtonosna. Kod dece hloramfenikol prouzrokuje sindrom sive bebe (cijanoza, povraćanje, depresija disanja, cirkulatorni kolaps). Ukratko, hloramfenikol ne treba primenjivati u terapiji infekcija koje se mogu dobro i bezbedno lečiti drugim antibioticima.

Eritromicini

Eritromicin i njegovi derivati roksitromicin, azitromicin i klaritromicin pripadaju grupi makrolidnih antibiotika. Oni deluju protiv gram-pozitivnih mikroorganizama, posebno protiv pneumokoka, streptokoka, stafilokoka i korinobakterija. Osetljive su, takođe, mikoplazme, legionele i hlamidije.

Antibakterijsko dejstvo eritromicina je bakteriostatsko.

Eritromicini se dobro resorbuju iz digestivnog trakta, pa se primenjuju oralno. Dobrim delom eritromicini se izlučuju preko žuči u kojoj dostižu i do pedeset puta više koncentracije od onih u krvi.

Indikacije. – Eritromicini su lekovi izbora u terapiji infekcija izazvanih korinobakterijama (difterija, eritrazma).

Druga značajna grupa indikacija su infekcije hlamidijama u respiratornom i genitourinarnom traktu i u oku.

Posebno se smatra korisnim što se eritromicini mogu primeniti kao zamena za peniciline u osoba koje boluju od streptokoknih i pneumokoknih infekcija, a preosetljive su prema penicilinima.

Način davanja i doze. – Eritromicini se primenjuju oralno u dozama od 250 do 500 mg na šest sati. Pripremljeni su i preparati za intravensku primenu (0,5 g na svakih osam sati).

Neželjeni efekti. – Najčešći neželjeni efekti su anoreksija, nauzeja, povraćanje i dijareja. Neki preparati eritromicina, posebno u obliku estolata, mogu prouzrokovati akutni holestatski hepatitis. Po prestanku uzimanja leka bolesnici se potpuno oporave. Moguće su i alergijske reakcije (ospe, eozinofilija, groznica).

Klaritromicin, azitromicin i roksitromicin. – Ovi lekovi su derivati eritromicina, kome su slični hemijski i po dejstvu. Svi oni deluju na veliki broj gram-pozitivnih bakterija, zatim na legionele, mikoplazme i anaerobe.

Indikacije za nove derivate eritromicina jesu razne infekcije (respiratorne, urinarne, genitalne, kožne, mekih tkiva). Neželjeni efekti su blage gastrointestinalne tegobe i alergijske reakcije po koži.

Klindamicin

Klindamicin deluje protiv gram-pozitivnih koka, a deluje vrlo slabo ili nema nikakvog efekta na gram-negativne bakterije. Prema ovom antibiotiku osetljivi su *Bacteroides* i drugi anaerobi.

Indikacije. – Najvažnija indikacija za klindamicin jesu anaerobne infekcije izazvane *Bacteroidesom* ili drugim anaerobima koji su rezistentni na peniciline, a vrlo često sudeluju u mešovitim infekcijama. Ovakav tip infekcija može se naći kod penetrantnih rana u abdomenu, posle septičkog abortusa i u aspiracionoj pneumoniji.

Klindamicin se koristi kao rezervni lek za terapiju stafilokoknih infekcija koštanog tkiva (osteomijelitis).

Način davanja i doze. – Klindamicin se primenjuje oralno u dozi od 150 do 300 mg na svakih šest sati. Parenteralno se daje 600 mg na svakih šest do osam sati (najčešće intravenski).

Neželjeni efekti. – Najčešći neželjeni efekti su gastrointestinalne smetnje. Najteži i najopasniji neželjeni efekt je kolitis, sa učestalim krvavo-sluzavim stolicama, povišenom temperaturom i vrlo jakim bolovima u stomaku.

Izazivač ovog kolitisa je *Clostridium difficile*, koji je u crevima normalni sastojak flore, ali „podivlja“ u toku primene klindamicina. Ovaj ozbiljni neželjeni efekt treba što pre dijagnostikovati, odmah prestati sa daljim davanjem klindamicina i odmah započeti lečenje pomoću vankomicina (4–6 puta dnevno po 0,5 g). Umesto vankomicina može se primeniti metronidazol.

Ostali antibiotici

Osim pomenutih, izolovan je i veći broj vrlo aktivnih antibiotika, koji, nažalost, pokazuju znatan stepen toksičnosti, pa se zbog toga ne mogu upotrebiti u lečenju opštih infekcija. Ovi antibiotici koriste se isključivo za lokalno lečenje piogenih infekcija. Među ovim antibioticima najpoznatiji su polimiksin, bacitracin i neomicin.

Polimiksin je efikasan protiv niza gram-negativnih bakterija rezistentnih na druge antibiotike. Njegovo najznačajnije dejstvo je na *Pseudomonas aeruginosa*, koji je vrlo otporan na druge lekove.

Bacitracin se primenjuje lokalno kod infekcija izazvanih gram-pozitivnim bakterijama. Često se kombinuje sa polimiksinom i neomicinom.

Neomicin deluje na gram-negativne i gram-pozitivne bakterije. Ovaj antibiotik se ne resorbuje iz digestivnog trakta, pa se ponekad koristi kao crevni antiseptik.

Sulfonamidi

Sulfonamidi sprečavaju razmnožavanje bakterija (bakteriostatsko dejstvo). Otpornost bakterija se smanjuje, tako da su prirodne odbrambene snage organizma, a naročito fagociti, u stanju da ih savladaju.

Antibakterijsko dejstvo sulfonamida zasniva se na međusobnom antagonizmu između sulfonamida i para-amino-benzoeve kiseline, koja je inače hemijski slična sulfonamidima, a neophodna je u metabolizmu bakterija. Najvažniji predstavnici ove grupe lekova su sulfizoksazol, sulfametoksazol, sulfasalazin, sulfacetamid-natrijum i sulfadiazin-srebro (Sanaderm*).

Važnost para-amino-benzoeve kiseline za bakterije je u tome što je ona neophodna za sintezu folne kiseline koja predstavlja faktor rastenja. Folna kiselina ima važnu ulogu u procesu stvaranja dezoksiribonukleinske kiseline, koja je neophodna za deobu ćelijskog jedra. Nedostatak ove kiseline onemogućuje razmnožavanje bakterija.

Sulfonamidi deluju samo na one bakterije koje same sintetizuju folnu kiselinu, a ne deluju na bakterije koje su u stanju da koriste već stvorenu folnu kiselinu. I ćelije u tkivima čovekovog organizma koriste već stvorenu folnu kiselinu (kao vitamin) i stoga se ponašaju kao i mikroorganizmi neosetljivi na sulfonamide.

Antibakterijski spektar. – Sulfonamidi inhibišu kako gram-pozitivne, tako i gram-negativne bakterije, kao i neke protozoe.

Pored toga, sulfonamidi inhibišu neke od crevnih bakterija, kao što su *E. coli*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Salmonella* i *Enterobacter*.

U manjoj meri sulfonamidi su efikasni i protiv stafilokoka i klostridija.

Terapijske indikacije. – Oralni sulfonamidi koji se resorbuju, i to sulfizoksazol i sulfametoksazol, koriste se za terapiju infekcija mokraćnih puteva. Sulfonamidi ove grupe veoma su jeftini lekovi, pa se zbog toga mnogo koriste u siromašnim zemljama u terapiji infekcija respiratornog trakta, sinuzitisa, bronhitisa, pneumonije, otitis media i dizenterije.

Danas su oralni sulfonamidi skoro u potpunosti zamenjeni fiksnom kombinacijom trimetoprima i sulfametoksazola, poznatoj pod imenom kotrimoksazol (Bactrim* i dr.).

Oralni sulfonamidi koji se ne resorbuju, na primer sulfasalazin, koriste se u terapiji ulcerativnog kolitisa, enteritisa i drugih inflamatornih bolesti creva.

Sulfonamidi za lokalnu primenu, na primer sulfacetamid-natrijum, u obliku solucije ili masti, koriste se za terapiju bakterijskog konjunktivitisa i kao dodatna terapija trahoma. Srebro-sulfadiazin se primenjuje lokalno u terapiji opekotina kože.

Neželjeni efekti. – Među neželjenim pojavama koje nastaju u toku terapijske upotrebe sulfonamida najčešće su:

- muka, povraćanje i proliv (usled nadražajnog delovanja na sluznicu digestivnog trakta i promene crevne flore);
- hematurija ili oligurija (usled kristalizacije sulfonamida u bubrežnim kanalićima);
- glavobolja i psihička depresija (stanje slično alkoholnom pijanstvu);
- reakcije preosetljivosti (ospe na koži, groznica, leukopenija i dr.);
- cijanaza (usled stvaranja methemoglobina).

Od svih pobrajanih neželjenih efekata hematurija je najteža. Ona nastaje usled oštećenja mokraćnih puteva kristalima sulfonamida. Ova ozbiljna komplikacija može se sprečiti upotrebom relativno dobro rastvorljivih sulfonamida, kao što je sulfizoksazol. Osim toga, potrebno je da se diureza održi na normalnom nivou (unošenjem dovoljne količine tečnosti) i da mokraća ne bude suviše kisela (jer se u kiseloj sredini sulfonamidi lakše talože).

Kotrimoksazol *- bactrim*

Kotrimoksazol je složeni preparat koji sadrži sulfametoksazol i trimetoprim. Ova kombinacija deluje na dva načina na proces sinteze ribonukleinskih kiselina. Sulfametoksazol ometa sintezu folne kiseline, dok trimetoprim otežava pretvaranje folne kiseline u aktivnu

folinsku kiselinu. Time se osigurava jači antibakterijski efekt (baktericidni efekt). Kotrimoksazol ima isti antibakterijski spektar i toksičnost, kao i sami sulfonamidi.

Indikacije za kotrimoksazol su infekcije urinarnog trakta (akutni i hronični cistitis, bacilurija). U lečenju akutnih egzacerbacija hroničnog bronhitisa vrednost kotrimoksazola ne zaostaje za ampicilinom.

Kotrimoksazol se primenjuje oralno.

Neželjeni efekti su isti, kao i kod ostalih sulfonamida.

Hinoloni

Hinoloni su baktericidni hemioterapijski agensi. Prvu i drugu generaciju ovih lekova čine:

- nalidiksinska kiselina,
- pipemidinska kiselina i
- oksolonska kiselina.

Svi ovi hinolonski derivati koriste se isključivo u terapiji infekcija urinarnog trakta. Njihov antibakterijski spektar obuhvata gram-negativne bakterije koje su najčešći uzročnici infekcija urinarnog trakta. Nijedan od ovih lekova ne dostiže u serumu dovoljnu koncentraciju da bi se mogao koristiti i za terapiju sistemskih infekcija.

Od pomenutih lekova ovde će biti opisana samo prva dva, jer se oni najčešće i koriste.

Nalidiksinska kiselina. – Ovaj lek deluje na veliki broj gram-negativnih bakterija, izuzev *Pseudomonasa*. Nalidiksinska kiselina je podesna za kratkotrajno lečenje urinarnih infekcija i profilaksu recidiva. Terapijska doza je 1 g na svakih šest sati, u toku nedelju-dve dana. Za vreme lečenja prilično brzo se razvija rezistencija bakterija prema ovom leku.

Najčešći neželjeni efekti su gastrointestinalne tegobe i poremećaji od strane centralnog nervnog sistema. Kod epileptičkih bolesnika mogu se javiti konvulzije. Moguća su prolažna oštećenja funkcije jetre i bubrega.

Nalidiksinska kiselina se ne sme primeniti u graviditetu, niti kod dece u prvom mesecu života.

Pipemidinska kiselina. – Pipemidinska kiselina takođe deluje na veliki broj gram-negativnih bakterija, ali uključujući tu i *Pseudomonas*, kao i mnoge druge bakterije koje su postale rezistentne na antibiotike i nalidiksinsku kiselinu.

Indikacije su cistitis, uretritis i pijelonefritis, izazvani osetljivim bakterijama. Dnevne doze iznose 400 do 800 mg i uzimaju se u toku deset dana.

Neželjeni efekti su muka, povraćanje, dijareja, alergijske reakcije i mogućnost fotosenzibilizacije.

Kontraindikacije su oštećenja jetre i bubrega, graviditet, a ne sme se primenjivati ni kod male dece.

Fluorohinoloni. – Ovi derivati čine treću generaciju hinolona. Ovde spadaju:

- ofloksacin (Visiren*),
- ciprofloksacin (Ciprocin*),
- pefloksacin,
- nofloksacin,
- enoksacin (Hemoren*) i
- fleroksacin (Quinodis*).

Svi ovi derivati imaju bolje farmakokinetičke karakteristike od prethodnih, bolje se resorbuju, imaju širi antibakterijski spektar, pa se zbog toga mogu koristiti i u terapiji sistemskih infekcija.

Antibakterijski spektar. – Prema fluoriranim hinolonima osetljivi su: pseudomonas, enterobakterije, stafilokoke (uključujući i one koje su rezistentne na meticilin), legionele, hlamidije, mikoplazma i gram-negativne koke.

Nijedan od pobrojanih derivata ne deluje na streptokoke i anaerobe.

Indikacije. – Treća generacija hinolona („sistemski hinoloni“) koristi se u terapiji infekcija gornjeg urinarnog trakta, prostatitisa, nespecifičnog uretritisa, infekcija respiratornog trakta (hospitalne gram-negativne pneumonije i egzacerbacije hroničnog bronhitisa, u stanjima kada penicilini više ne deluju), infekcije pseudomonasom, legioneloze, ostemijelitisa, endokarditisa, meningitisa i trbušnog tifusa.

Treba naglasiti da se hinoloni ne koriste u terapiji infekcija koje se mogu izlečiti drugim uskospektralnim antibioticima.

Neželjeni efekti. – Fluorirani hinoloni mogu prouzrokovati oštećenje hrskavice koja raste, što se manifestuje artropatijom. Njihova rutinska primena se zbog toga ne preporučuje osobama ispod 18 godina. Na sreću, ova artropatija je reverzibilna.

Interakcije. – Istovremena primena hinolona i aminofilina može prouzrokovati teže neželjene efekte od strane centralnog nervnog sistema.

Doze raznih preparata kreću se od 200 mg (ofloksacin) do 400 mg (pefloksacin).

Opšti principi antiinfektivne terapije

Iracionalna primena antibiotika i drugih antimikrobnih lekova može uzrokovati razvoj rezistentnih sojeva bakterija, poremećaj normalne (fiziološke) flore u organizmu (otuda mogućnost superinfekcije), pojavu preosetljivosti na antibiotike i pojavu toksičnih neželjenih efekata.

Radi izvođenja racionalne antiinfektivne terapije potrebno je pridržavati se sledećih principa:

- primenjivati antibiotike samo ako se pouzdano zna da bolesnik boluje od bakterijske infekcije (poznavanje tačne dijagnoze bolesti);
- pošto antibiotici deluju samo na određene sojeve bakterija, neophodna je i specifična etiološka dijagnoza bolesti, tj. poznavanje soja bakterija koji je izazivač infekcije;

- na osnovu poznavanja vrste bolesti i na osnovu poznavanja farmakologije antibiotika moguće je primeniti antibiotik za koji se očekuje da će biti efikasan (videti tabelu XVI). Međutim, bitan uslov je da se pre toga uzmu uzorci za laboratorijska ispitivanja. Rezultati ovih ispitivanja mogu biti razlog za promenu terapije;

Tabela XVI. – Antimikrobna terapija bazirana na mikrobiološkoj etiologiji

Dokazan ili sumnjiv patogen	Lekovi prvog izbora	Alternativni lekovi
Gram-pozitivne koke Streptococcus pneumoniae osetljiv na penicilin	Penicilin	Doksicilin, ceftriakson, eritromicin, imipenem.
Streptococcus pneumoniae rezistentan na penicilin	Ceftriakson vankomicin	Karbapenemi
Streptococcus viridans*	Penicilin	Cefalosporini prve i treće generacije, vankomicin
Staphylococcus aureus Meticilin–rezistentni	Vankomicin	Kotrimoksazol, streptogramini
Gram-negativne koke Neisseria meningitidis	Penicilin G	Hloramfenikol, cefalosporini treće generacije
Neisseria gonorrhoeae	Ceftriakson, cefiksim	Spektinomycin, hinolon
Gram-negativni štapići E. coli, Klebsiella, Proteus	Cefalosporini prve i druge generacije	Hinoloni, aminoglikozidi

- testovi osetljivosti bakterija prema antibioticima (antibiogram) izvode se posebno kod gram-negativnih bakterija, jer njihova osetljivost može biti vrlo promenljiva. S druge strane, neke bakterije (bleda spiroheta) uvek su osetljive na penicilin, pa nije potrebno izvoditi ove testove;
- trajanje terapije mora biti dovoljno dugo da bi se postigla eradikacija infekcije;
- u infekcijama centralnog nervnog sistema poseban problem predstavlja prolaznost lekova kroz hematoencefalnu barijeru. Neki antibiotici (na primer, hloramfenikol) lako prolaze kroz ovu barijeru, a mnogi drugi teško. Zbog toga je moguće da se u krvi dobiju dovoljno visoke koncentracije leka, a da pritom u likvoru postoje manje koncentracije;
- insuficijencija bubrega, oligurija i uremija znatno utiču na podešavanje doza antibiotika. To je razumljivo kad se uzme u obzir da se najveći broj antibiotika u manjem ili većem stepenu izlučuje preko bubrega. Podešavanje doza (smanjivanje ili proređivanje) posebno je neophodno kod aminoglikozidnih antibiotika.

Ekskretorni mehanizmi za većinu antibiotika još su uvek nerazvijeni kod prevremeno rođene i novorođene dece. Zato se kod ovakve dece primenjuju posebne šeme doziranja.

Efikasnost hemioterapijskih sredstava u terapiji infekcija prikazana je u tabeli XVII. U ovoj tabeli prikazani su samo oni antibiotici koji se smatraju najefikasnijim protiv pomenutog izazivača bolesti.

Tabela XVII. – Nastavak

Dokazan ili sumnjiv patogen	Lekovi prvog izbora	Alternativni lekovi
Salmonella	Kotrimoksazol, hinoloni, cefalosporini treće generacije	Hloramfenikol, ampicilin
Pseudomonas aeruginosa	Antipseudomonasni penicilin + aminoglikozid	Antipseudomonasni penicilin + hinolon, cefepim, imipenem, aztreonam + aminoglikozid
Anaerobne bakterije Clostridium difficile	Metronidazol	Vankomicin, bacitracin
Mikobakterije Mycobacterium tuberculosis	Izoniazid + rifampicin + etambutol + pirazinamid	Streptomycin, hinolon, amikacin, etionamid, PAS
Spirohete Treponema species	Penicilin	Tetraciklin, azitromicin, ceftriakson
Patogene gljivice Aspergillus species	Amfotericin B, vorikonazol	Itrakonazol
Candida species	Amfotericin B	Flukonazol, itrakonazol
Virusi Herpes simplex	Aciklovir	Trifluridin
Varicella zoster	Aciklovir	Foskarnet

Svi podaci uneseni u tabelu XVI predstavljaju stavove u vreme kad je pisano trinaesto prerađeno i dopunjeno izdanje ove knjige. Sa vremenom su moguća odstupanja od ovih stavova kako zbog sticanja rezistencije prouzrokovaca bolesti, tako i zbog uvođenja novih antimikrobnih lekova.

Rezistencija bakterija prema antibioticima

Postoji više mehanizama pomoću kojih mikroorganizmi ispoljavaju rezistenciju prema antibioticima i drugim antibakterijskim lekovima. Od tih mehanizama najvažniji su sledeći.

1. Produkcija enzima koji razaraju lekove. – Ovakav mehanizam se dešava kod stafilokoka i nekih gram-negativnih bakterija koje stvaraju enzim beta-laktamazu i tako razgrađuju peniciline, a to znači da su rezistentne prema njima.

2. Promena permeabilnosti ćelijske membrane prema leku. – Tetraciklini moraju prodrći u bakteriju da bi ispoljili svoje dejstvo. Ako je permeabilnost membrane povećana, izostaje i njihovo antibakterijsko dejstvo.

3. Promena strukture onih mesta u bakteriji za koje se lek vezuje. – Postoje specifična mesta (receptori) za koje se lek vezuje. Njihova hemijska ili fizička promena onemogućuje antibakterijsko delovanje antibiotika.

4. Promena metaboličkih puteva. – Neke bakterije su u stanju da razviju alternativni metabolički put, pa se tako zaobilazi onaj na koji lek deluje. Ovo se, na primer, dešava sa sulfonamidima.

Poreklo rezistencije prema lekovima. – Poreklo rezistencije prema antibioticima može biti genetsko i negenetsko.

Genetska rezistencija nastaje kao rezultat spontane mutacije na bakterijskom hromozomu od koga zavisi osetljivost prema leku.

Rezistencija se posebnim mehanizmima može preneti sa jedne bakterije na drugu.

Negenetska rezistencija povezana je sa deobom bakterija. Aktivna deoba bitan je uslov za delovanje većine antibakterijskih lekova. Ako se mikroorganizmi ne dele, tj. nisu metabolički aktivni, onda su rezistentni prema antibioticima.

Ukrštena rezistencija. – Bakterije koje su rezistentne prema određenom leku obično su rezistentne i prema drugim srodnim lekovima sa kojima nisu dolazile u dodir. Tako, na primer, ukrštena rezistencija postoji prema tetraciklinima.

Sprečavanje razvoja rezistencije. – Mere za sprečavanje razvoja rezistencije su sledeće:

- izbegavanje nepotrebne upotrebe antibakterijskih lekova, naročito u profilaktičke svrhe,
- pravilno doziranje leka i ograničeno trajanje terapije i
- kombinovana primena antibakterijskih lekova kad za to postoje farmakološke osnove.

Antigljivični lekovi

Antigljivični lekovi deluju protiv patogenih gljivica koje su inače potpuno rezistentne na delovanje antibakterijskih lekova. Ovi lekovi se mogu podeliti u dve grupe:

• **za terapiju sistemskih gljivičnih infekcija koriste se:**

- amfotericin B,
- flucitozin,
- grizeofulvin,
- antigljivični derivati azola (mikonazol, ketokonazol, itraconazol) i
- terbinafin.

• **za terapiju gljivičnih infekcija lokalizovanih na koži i sluznicama koriste se:**

- nistatin,
- derivati azola za lokalnu primenu (mikonazol i dr.).

Amfotericin B je vrlo toksični antibiotik, dobijen iz jedne vrste streptomicesa. On deluje protiv patogenih gljivica, kao što su: *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum* i još neke.

Indikacije za amfotericin B jesu sistemske gljivične infekcije, posebno sistemska kandidijaza. Najbolji način primene je spora intravenska infuzija 1–5 mg dnevno. Lečenje traje 6–12 nedelja, ponekad i duže.

Najteži neželjeni efekti su oštećenje bubrega i jetre. Skoro kod svakog bolesnika se posle infuzije viđa groznica, glavobolja i povraćanje.

Flucitozin je sintetski antimikotik koji se primenjuje oralno. Posebno efikasno deluje protiv kandidate i kriptokokusa. Dnevna doza je 50–150 mg, a lečenje traje 4–6 nedelja.

Neželjeni efekti su obično blagi i prolazni. Zapažene su prolazna leukopenija i trombocitopenija.

Grizeofulvin stvaraju neki sojevi penicilina. Posle resorpcije iz digestivnog trakta ovaj antibiotik prodire u keratinski sloj kože, dlaka i nokata, gde inhibiše rastenje patogenih gljivica prouzrokovaca dermatomikoza (favus, trihofitija, epidermofitija). Grizeofulvin se koristi oralno u dozama od 0,5 do 1 g dnevno, a kod mikronizovanih preparata doze su nešto manje. Lečenje traje 3–6 nedelja, ako su zahvaćeni koža i kosa, a 3–6 meseci ako su zahvaćeni nokti.

Neželjeni efekti su prolazna leukopenija i oštećenje jetre.

Danas se umesto grizeofulvina češće koristi terbinafin (Lamisil®) koji kod onihomikoza ima isto dejstvo, kao i grizeofulvin.

Derivati azola (ketokonazol, mikonazol, klotrimazol, itraconazol, flukonazol) deluju protiv velikog broja patogenih gljivica. Oni se koriste za sistemsko i lokalno dejstvo. Najvažnije indikacije su infekcije čiji su izazivači *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, kao i sve endemske mikoze (dermatomikoze i dr.). Najčešći neželjeni efekti su gastrointestinalne tegobe.

Nistatin je antibiotik koji deluje protiv velikog broja saprofitnih i patogenih gljivica, a posebno snažno deluje na *Candida albicans*. Ovaj antibiotik se ne resorbuje iz digestivnog trakta i netoksičan je. Najčešće se koristi oralno za lečenje enteritisa izazvanog kandidom, posebno kada ovo oboljenje nastaje kao komplikacija prilikom uzimanja antibiotika sa širokim spektrom delovanja. Nistatin je takođe podesan za lokalno lečenje monilijaze u ustima i vagini. Parenteralna primena nistatina nije moguća (na primer, u sistemsnoj kandidijazi), jer ovaj antibiotik nije dovoljno rastvorljiv.

Neželjeni efekti nistatina jesu nadražaj sluznice usta, nauzeja i proliv.

Antimalarijski lekovi

Humanu malariju prouzrokuju četiri vrste intracelularne protozoe iz roda *Plasmodium*. Ove protozoe se reprodukuju aseksualno u čoveku, a seksualno u ženki komarca iz roda *Anopheles*. Svaki od četiri parazita (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*) ima posebne morfološke karakteristike i prouzrokuje različite forme bolesti. *P. falciparum* prouzrokuje malignu malariju tercijanu, najopasniji oblik malarije kod čoveka.

Ciklus razvoja parazita malarije odvija se delimično u komarcu prenosioocu malarije, a delimično u organizmu čoveka. Izazivač malarije nalazi se u komarcu u obliku sporozoita. U ovom obliku parazit se nalazi u krvi čoveka neposredno posle ujeda komarca. Ovi paraziti ulaze u eritrocite u kojima se razvijaju u šizonte. Deobom šizonta i prskanjem eritrocita oslobađaju se merozoiti. Ovo prskanje eritrocita vremenski odgovara napadu malarije. Merozoiti zatim ponovo ulaze u eritrocite i ciklus razvoja parazita se obnavlja. Jednim delom, međutim, merozoiti se razvijaju u gametocite. Ceo ciklus razvoja parazita malarije predstavljen je na slici 18.

Osim ovog eritrocitnog ciklusa, postoji i jedan tkivni, ekstraeritrocitni ciklus razvoja parazita. U tkivima paraziti zaostaju katkad mesecima i godinama i verovatno su uzrok recidiva malarije.



Slika 18. – Šematski prikaz razvoja parazita malarije

Klasifikacija antimalarijskih lekova

U terapiji malarije koriste se sledeći lekovi: hlorokin, primakin, pirimetamin, meflokin, hinin, artemisinin i njegovi derivati, kao i neki sulfonamidi i sulfoni.

Na osnovu toga na koji stadijum parazita deluju ovi lekovi mogu se klasifikovati u sledeće grupe.

1. Krvni šizontocidi. – Ovi lekovi deluju na aseksualne eritrocitne stadijume parazita malarije (šizonti). Oni prekidaju eritrocitnu šizogoniju i tako zaustavljaju napade malarije (kliničko izlečenje).

2. Tkivni šizontocidi za kauzalnu profilaksu. – Ovi lekovi deluju na tkivne oblike plazmodijuma u jetri za koje se zna da mogu započeti eritrocitni oblik infekcije. Ovi lekovi, dakle, sprečavaju invaziju eritrocita i dalje prenošenje malarije na komarca.

Isti ovi lekovi mogu se koristiti za sprečavanje recidiva malarije.

3. Gametocitocidi. – Ovi lekovi razaraju seksualne eritrocitne oblike plazmodijuma i tako sprečavaju prenošenje malarije na komarca.

4. Sporontocidi. – Ovi lekovi sprečavaju ili inhibišu formiranje oocista malarije, a time i razvoj sporozoita u inficiranom komarcu.

Najvažniji antimalarijski lekovi

Hlorokin (Chloroquin*, Resochin*) se danas smatra najvažnijim šizontocidom. Ovo njegovo dejstvo je izrazito jako i nastupa vrlo brzo. Hlorokin se pokazao veoma koristan u sprečavanju i lečenju akutnog napada malarije. Po prekidu terapije recidivi su mogući, ali su vremenski intervali između napada bolesti znatno produženi. Važno je, takođe, da je ovaj lek malo toksičan.

Primakin (Primaquin) deluje na ekstraeritrocitne oblike malarije i na sve gamete, dok šizonte ne ubija potpuno. Razaranjem gameta u krvi čoveka primakin iskorenjuje rezervoar, koji inače služi za infekciju komaraca, ali na sam tok bolesti ne utiče, jer ne dejstvuje na šizonte. Zbog toga se primakin obično kombinuje sa hlorokinom ili nekim drugim šizontocidom.

Lek se daje oralno (15 mg na dan) u toku deset do petnaest dana. Ova doza prouzrokuje neznatne neželjene efekte. Katkada se, međutim, zapaža gubitak apetita, nauzeja, bolovi u trbuhu i lakša methemoglobinemija.

Pirimetamin (Daraprim*) je manje efikasan od hlorokina i primakina, ali deluje na veći broj oblika parazita malarije.

Pirimetamin se sporo resorbuje iz digestivnog trakta, ali potpuno. Za supresivnu terapiju dovoljna je jedna jedina oralna doza od 25 mg nedeljno. Pirimetamin se obično kombinuje sa hlorokinom.

Hinin. – Hinin je alkaloid iz kore China drveta, koje sadrži još dvadesetak alkaloida. Ovaj alkaloid ima jako šizontocidno dejstvo i prekida akutni napad malarije. Potpuno izlečenje samim hininom je teško postići i recidivi se javljaju vrlo često. Upotreba hinina u lečenju malarije danas je znatno ograničena uvođenjem novih sintetskih antimalarika koji su efikasniji i manje toksični od hinina (hlorokin, primakin, pirimetamin).

Pored antimalarijskog, hinin ima izvesno baktericidno dejstvo, slabo lokalno anestetičko i blago antipiretičko i analgetičko dejstvo. Ova dejstva se terapijski retko koriste.

Male doze hinina (100–200 mg oralno) pojačavaju ritmičke kontrakcije uterusa.

Toksična dejstva hinina su vrtoglavica, glavobolja, zbunjenost („hininsko pijanstvo“), zujanje u ušima, a ponekad i potpuna gluvoća.

Meflokin. – Po sastavu i dejstvu meflokin je sličan hininu. To je snažan krvni šizontocid, ali ne deluje protiv gametocita i hepatičnih oblika plazmodijuma. Meflokin je efikasan u profilaksi protiv većine izazivača falciparum malarije, uključujući one koji su rezistentni prema hlorokinu.

Neželjeni efekti su glavobolja, povraćanje, dijareja, vrtoglavica, ekstrasistolija, a u najtežim slučajevima konvulzije.

Artemisinin. – Artemisinin je aktivni princip iz kineske biljke Qing hao (*Artemisia annua*). Ovaj lek, kao i njegovi derivati, primenjuju se oralno. Svi oni deluju kao krvni šizontocidi, sa posebno brzim dejstvom protiv svih parazita malarije kod čoveka. Značajno je da artemisinin deluje i protiv sojeva *Plasmodium falciparum* koji su rezistentni prema hlorokinu i drugim lekovima.

Neželjeni efekti artemisinina su nauzeja, povraćanje i dijareja. Njegova primena je kontraindikovana u graviditetu.

Amebicidni lekovi

Prouzrokovatelj amebijaze je *Entamoeba histolytica*. Amebijaza se može ispoljiti kao teška crevna infekcija (dizenterija), kao blaga do umerena crevna infekcija, kao asimptomatska infekcija creva i kao apsces u jetri (ameboma).

U zavisnosti od toga na kom mestu ispoljavaju svoje amebicidno delovanje, ovi lekovi se mogu podeliti na sledeći način.

1. Tkivni amebicidi: metronidazol, emetin i hlorokin. Ovi lekovi eliminišu entamebu iz zida creva, jetre i drugih ekstraintestinalnih tkiva. Nijedan od ovih lekova ne deluje na entamebu u lumenu creva.

2. Luminalni amebicidi: diloksanid-furoat, halogenovani hidroksihinolini (jodokinol i klorokinol) i neki antibiotici (tetraciklini, paromomicin, eritromicin). Svi ovi lekovi primarno deluju na entamebu u lumenu creva, ali nemaju nikakvog dejstva na ekstraintestinalne oblike entamebe.

Najvažniji amebicidni lekovi

Metronidazol ispoljava snažno dejstvo protiv ameba, trihomonasa i lamblije intestinalis. Ovaj lek se primenjuje oralno, u dozi od 750 mg dnevno u toku pet do deset dana.

Ako se primenjuje u lečenju trihomonijaze, onda se istovremeno moraju lečiti oba seksualna partnera.

Najčešći neželjeni efekti su gastrointestinalne smetnje, vrtoglavica i glavobolja. Metronidazol prouzrokuje preosetljivost na alkohol, koja je istovetna kao posle uzimanja disulfirama.

Emetin je alkaloid iz korena ipekakuane, koja se u Brazilu odavno upotrebljava za lečenje dizenterije. Ako se unese oralno, emetin izaziva povraćanje (otuda i potiče ime ovog alkaloida). Zato se emetin ubrizgava potkožno. Obično se daje 1 mg/kg emetina dnevno, u toku pet dana. Duže davanje emetina može prouzrokovati teško oštećenje srca i drugih organa.

Od posebnog značaja je da emetin i njemu sličan dihidroemetin deluju samo protiv trofozoita i prouzrokuju potpunu eliminaciju amebe. Oba ova leka primenjuju se u terapiji teških intestinalnih oblika amebne dizenterije. Poboljšanje simptoma brzo nastupa, ali se ne postiže potpuno izlečenje. Emetin i dihidroemetin ne treba primenjivati kod blagih i asimptomatskih oblika amebijaze.

Hlorokin je efikasan amebicid, ali ne deluje na amebe u zidu creva, niti u bilo kojem drugom tkivu izvan jetre. Ovaj lek se zbog toga koristi samo u lečenju amebnih apscesa jetre. Dobro mu je svojstvo što je aktivan pri oralnom unošenju, što se koncentriše u jetri i što je malo toksičan. (Ovaj lek je pomenut među antimalarijskim lekovima.)

Diloksanid deluje samo na amebe koje se nalaze u zidu creva. U dozi od 500 mg dnevno primenjuje se u toku deset dana. Najčešći neželjeni efekti su gastrointestinalne tegobe.

Halogenovani hidroksihinolini, kao što su jodokinol i kliokinol, takođe deluju samo na amebe koje se nalaze u crevnom zidu, ali su slabiji od diloksanida. Kliokinol može izazvati oštećenje vida poznato pod imenom SMON (subakutna mijelo-optička neuropatija). Ovi lekovi se primenjuju oralno.

Tetraciklini često poboljšavaju stanje bolesnika sa hroničnom amebnom dizenterijom. Iako tetraciklini delimično deluju direktno na amebu, njihov glavni efekat je najverovatnije posledica supresije saprofitne bakterijske flore u crevu koja je bitna za održavanje ameba. (U odsustvu bakterija teško je kultivisati amebe in vitro.)

Sličan efekat se postiže i drugim antibioticima, kao što su paromomicin, kanamicin i spiromicin.

Hemioterapija lejšmanioza

Od raznih oblika lejšmanioza u našim krajevima sreće se jedino kala-azar, čiji je prouzročivač *Leishmania donovani*. U terapiji ovog oboljenja upotrebljavaju se neka organska jedinjenja antimona. Najjednostavnije od ovih jedinjenja je antimonil-kalijum-tartarat (tartarus emeticus). Mnogo su pouzdaniji i manje toksični derivati petovalentnog antimona kao što je natrijum-stibogluconat. Ovaj lek se primenjuje intramuskularno.

Antivirusni lekovi

Dosad je poznat mali broj lekova koji se mogu uspešno primeniti u profilaksi i terapiji virusnih oboljenja.

Razvoj antivirusnih lekova se suočava sa nizom teškoća. Nasuprot bakterijama i drugim infektivnim agensima, virusi poseduju ograničen enzimski sistem koji bi mogao poslužiti kao napadna tačka za delovanje leka. Ova okolinost objašnjava otpornost virusa na sve antibiotike. Razmnožavanje virusa je potpuno zavisno od živih ćelija i svaki pokušaj da se razmnožavanje virusa spreči nerazdvojno je povezano sa oštećenjem samih ćelija obolelog organizma. Osim toga, da bi bio efikasan, lek mora da dospe u aktivnoj koncentraciji u ćeliju u kojoj se virus razmnožava. Značajno je, takođe, da se virusna infekcija u većini slučajeva klinički manifestuje tek kada je razmnožavanje virusa već pri kraju.

Principi antivirusne hemioterapije. – Postoje tri principa na osnovu kojih se antivirusni lekovi primenjuju u hemioterapiji:

- *primena lekova koji direktno inaktiviraju viruse:* za njih se kaže da imaju direktno virusno dejstvo,
- *primena lekova koji inhibiraju replikaciju virusa na nivou ćelije;* za njih se kaže da imaju antivirusno dejstvo,
- *primena lekova u cilju povećanja ili modifikacije reakcije domaćina prema virusnoj infekciji.* Ovaj postupak se naziva *imunomodulacija*.

Antivirusni lekovi mogu se podeliti u pet grupa:

1. lekovi protiv herpes simplex virusa i varicela zoster virusa:

- aciklovir,
- valaciklovir,
- tamciklovir,
- trifluridin;

2. lekovi protiv citomegalovirusa:

- ganciklovir,
- valganciklovir,
- cidofovir,
- foskarnet,
- fomivirsen;

3. antiretrovirusni lekovi:*prva podgrupa*

- zidovudin,
- didanozin,
- lamivudin,
- zalcitabin,
- stavudin,
- abakavir;

druga podgrupa

- tenofovir;

treća podgrupa

- nevirapin,
- delavirdin;

četvrta podgrupa

- sakvinavir,
- ritonavir,
- indinavir;

peta podgrupa

- enfurvirtid;

4. lekovi protiv influence:

- amantadin,
- zanamivir,
- ribavirin,
- interferoni;

5. lekovi protiv virusnog hepatitisa B i C:

- lamivudin,
- adefovir,
- interferon-alfa,
- peginterferon-alfa,
- ribavirin.

U sledećem tekstu opisani su samo tipični i najviše korišćenih predstavnici pojedinih grupa pomenutih lekova. Postojanje većeg broja ovih lekova nikako ne znači da su njima rešeni svi problemi virusnih infekcija, već, naprotiv, da se o njima vrše intenzivna istraživanja.

Aciklovir

Aciklovir je sintetski analog purin-nukleozida koji ima jako i selektivno dejstvo na virus herpesa simpleksa i varicela-zoster virus.

Mehanizam dejstva. – U ćeliji zaraženoj virusom aciklovir se fosforiliše u aktivni trifosfat koji deluje kao inhibitor virusne DNK polimeraze. Rezultat inhibicije je brzo zaustavljanje replikacije virusa i prekid aktivne infekcije.

Aciklovir-trifosfat je tri hiljade puta toksičniji za virus herpesa nego za normalne ćelije čoveka. Selektivnosti antivirusnog dejstva aciklovira doprinose sledeće okolnosti:

- daleko veća penetracija leka u ćelije zaražene virusom nego u zdrave ćelije;
- intenzivnija aktivacija aciklovira u prisustvu timidin-kinaze koju stvara virus. Otuda je količina stvorenog trifosfata u zaraženoj ćeliji do sto puta veća nego u zdravoj ćeliji;
- dejstvo aktivnog trifosfata na virusnu DNK polimerazu je mnogo jače nego na DNK polimerazu normalne ćelije.

Terapijska primena. – Indikacije za aciklovir su primarne infekcije ili recidivi labijalnog i genitalnog herpesa. Doza od 200 mg, uzeta oralno pet puta u toku dana, skraćuje trajanje simptoma za oko pet dana. Kod recidiva efekt je slabiji. Herpes simplex encephalitis, kao i neonatalne infekcije ovim virusom moraju se lečiti intravenskom primenom aciklovira u dozi od 10 mg/kg na svakih osam sati. Infekcije izazvane Varicella-zoster virusom zahtevaju veće doze aciklovira (dnevno do 800 mg).

Najčešći neželjeni efekti su nauzeja, dijareja i glavobolja. Infuzija većih doza prouzrokuje oštećenje funkcije bubrega.

Ganciklovir

Ganciklovir inhibiše replikaciju sledećih virusa: citomegalovirusa, Herpes simplex virusa, Varicella-zoster virusa i Epstein-Barr virusa. Protiv citomegalovirusa ganciklovir deluje sto puta jače od aciklovira. Glavne indikacije za ganciklovir su citomegalovirusni retinitis, citomegalovirusna pneumonija i citomegalovirusne gastrointestinalne lezije. Neželjeni efekti su leukopenija, neutropenija, trombocitopenija i konvulzije.

Zidovudin

Zidovudin je sintetskim putem dobijen lek koji inhibiše retrovirus HIV, koji je izazivač bolesti stečene imunodeficijencije (AIDS). Ovaj lek se primenjuje oralno u dozi od 200 mg

na svaka četiri sata. Dosadašnja iskustva pokazuju da se lečenjem privremeno smanjuje morbiditet i mortalitet od AIDS-a. Broj i težina propratnih infekcija kod AIDS-a se takođe smanjuju.

Najteži neželjeni efekti su depresija kostne srži, anemija, granulocitopenija i trombocitopenija.

Indinavir

Indinavir deluje na jedan enzim u virusu humane imunodeficijencije (HIV) koji je bitan za produkciju zrelih i infektivnih virusa. Lek se koristi u terapiji AIDS-a, i to obično u kombinaciji sa zidovudinom (ili nekim drugim lekom iz druge grupe antivirusnih lekova). Mogući neželjeni efekti su nefrolitijaza, trombocitopenija, nauzeja, dijareja i razdražljivost.

Po dejstvu i upotrebi indinaviru su vrlo slični ritonavir, sakvinavir i nelfinavir.

Amantadin

Amantadin deluje na virus gripa, naročito tip A₂. Amantadin verovatno sprečava ulazak virusa u ćeliju, ali nije isključena ni mogućnost inhibicije proteinskog omotača (kapsida), koji je odgovoran za specifičnost vezivanja virusa za određeni tip ćelije.

Amantadin se primenjuje oralno u profilaksi azijskog (A₂) gripa. Takva primena smanjuje učestalost i težinu oboljenja i stoga se preporučuje u epidemiji gripa osobama kod kojih grip može dovesti do komplikacija i ozbiljnih posledica (mala deca, stare osobe, teški bolesnici i dr.). Preporučena doza od 100 mg, dva puta dnevno, retko prouzrokuje neželjene efekte.

Najčešći ozbiljniji neželjeni efekti su uznemirenost, vrtoglavica, nesanica i muka. Ovi efekti delom su posledica delovanja amantadina na metabolizam dopamina u ekstrapiramidnom motornom sistemu.

✓ Interferoni i gama-globulini

Organizam stvara dve vrste antivirusnih proteina: interferone i gama-globuline.

Interferoni

Interferoni su mali, rastvorljivi proteini, koje stvaraju ćelije inficirane virusom. Aktivnost interferona nije specifična za virus koji izaziva njegovo stvaranje, već se proteže na mnoge srodne i nesrodne viruse. U tom pogledu interferon ima širok spektar antivirusnog dejstva. Pored virusa, interferon inhibiše razmnožavanje plazmodijuma, toksoplazme i hlamidija.

Način dejstva interferona nije još poznat u pojedinostima. Za sada se zna da oni indukuju više enzimskih sistema pomoću kojih virus može biti inaktivisan.

Interferone produkuju mnogi specijesi životinja, ali sintetisani interferoni deluju samo na specijes u kome su i sintetisani.

Humani interferoni se dele u tri grupe:

- interferon-alfa je humani leukocitni interferon,
- interferon-beta je humani fibroblastni interferon i
- interferon-gama je humani imuni interferon.

Terapijske indikacije. – Interferoni su isprobani u velikom broju indikacija. Danas se sistemski interferon-alfa primenjuje u terapiji hroničnog hepatitisa B i C, Kapošijevog sarkoma u AIDS-u i laringealnih papilomatoza. U terapiji condyloma accminata interferon-alfa se ubrizgava direktno u kondilome.

Za terapiju virusnih infekcija gornjeg respiratornog trakta interferon-alfa se primenjuje u obliku posebnih intranazalnih preparata.

Konačan potencijal interferona kao lekova u humanoj patologiji tek ostaje da se utvrdi.

Doze i način davanja. – Terapijske doze interferona se kreću između 10^6 do 10^9 jedinica dnevno, intravenski.

Neželjeni efekti. – Interferoni mogu prouzrokovati groznicu, osećaj umora, glavobolju, mijalgije, gastrointestinalne i kardiovaskularne poremećaje.

Gama-globulini

Gama-globulini sadrže antitela specifična za virus koji je izazvao njihovo stvaranje. Antitela direktno reaguju sa ekstracelularnim virusom i čine ga neinfektivnim. Virus koji je već dospeo u ćeliju izvan je dohvata antitela.

Intramuskularno ubrizgavanje gama-globulina (imunoglobulina) za vreme ranog perioda inkubacije može značajno modifikovati infekcije virusima morbila, hepatitisa, besnila, poliomijelitisa i još nekih virusnih oboljenja.

Imunofarmakologija

Vakcine i serumi



Imunitet protiv nekih zaraznih bolesti može se steći veštačkim putem, i to:

- unošenjem u organizam već stvorenih antitela i
- podsticanjem organizma na stvaranje antitela.

U prvom slučaju govori se o pasivnoj imunizaciji, a u drugom o aktivnoj imunizaciji. Prva se postiže unošenjem seruma imunizovanih životinja ili transfuzijom krvi osoba koje su preležale bolest, a druga pomoću vakcina.

Vakcine. – Vakcine su suspenzije ubijenih mikroorganizama ili mikroorganizama čija je virulentnost oslabljena toplotom, sušenjem, ultraljubičastim zracima, formalinom i fenolom. Tako ubijeni ili oslabljeni mikroorganizmi nisu u stanju da izazovu bolest, ali su u stanju da aktivno imunizuju organizam.

Najvažnije su sledeće vakcine:

- antivariolična vakcina, koja sadrži žive viruse jedne vrste goveđih boginja. Ovaj virus u čoveku izaziva neznatne lokalne promene, a stvara dugotrajan imunitet protiv velikih boginja;
- vakcina protiv besnila, sadrži oslabljen živi virus besnila (Pasterova vakcina) ili potpuno inaktivisani virus (Hemptova vakcina);
- vakcina protiv tifusa, paratifusa A i paratifusa B (TAB vakcina);
- vakcina protiv velikog kašlja;
- BCG-vakcina, koja sadrži naročito kultivisani soj bacila tuberkuloze (*Bacillus Calmette-Guerin*). Ova vakcina služi za zaštitu od tuberkuloze;
- vakcina protiv poliomijelitisa (Sabinova vakcina), spravljena od živih virusa koji prouzrokuju poliomijelitis. Ova vakcina primenjuje se oralno. Salkova vakcina sadrži ubijene (inaktivisane) viruse;
- vakcina protiv malih boginja, spravljena od oslabljenog virusa malih boginja. Slična zaštita od malih boginja postiže se primenom gama-globulina iz seruma ljudi koji su preležali male boginje. U ovoj frakciji seruma nalaze se antitela protiv malih boginja.

U nekim slučajevima upotrebljavaju se toksini bakterija koji se dodatkom formalina pretvaraju u anatoksin. Uneseni anatoksin nije u stanju da prouzrokuje bolest, ali je u stanju

da podstakne organizam na stvaranje antitela. Na taj način dobija se antidifterični i antitetanusni anatoksin.

Serumi. – Lekoviti serumi sadrže antitela protiv određenih bakterija ili njihovih toksina. Za spravljanje imunih seruma najčešće se koriste konji, kojima se u početku ubrizgavaju male, zatim velike količine suspenzije mikroorganizama ili njihovih toksina, sve dok se u krvi ovih životinja ne stvori velika količina antitela. Iz krvi imunizovanih konja spravlja se serum u tečnom ili suvom stanju. Različitim postupcima otklanjaju se iz ovih seruma belančevine koje nisu nosioci antitela. Ove belančevine strane su čovečjem organizmu i pri ubrizgavanju mogu prouzrokovati anafilaktički šok ili serumsku bolest.

Najvažniji serumi su: serum protiv difterije, tetanusa, zmijskog ujeda, botulizma, gasnog edema i bacilarne dizenterije.

Imunosupresivi i imunostimulansi

Imunosupresivi su lekovi koji inhibišu imunološke reakcije organizma. Nasuprot njima, imunostimulansi pojačavaju imunološki odgovor organizma.

Imunosupresivi

U grupu imunosupresivnih lekova spadaju:

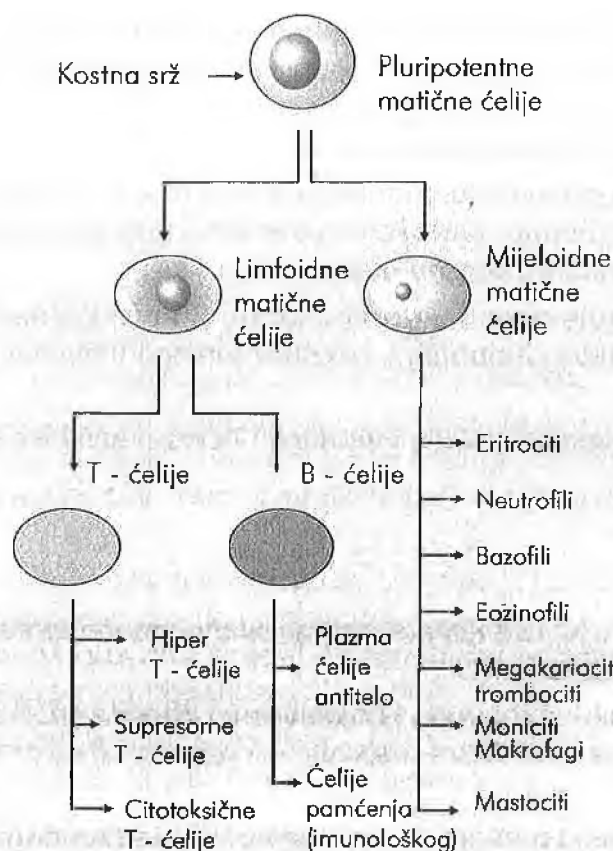
- kortikosteroidi, posebno prednizon,
- ciklosporin,
- takrolimus i sirolimus,
- citotoksični lekovi, najviše azatioprin i ciklofosfamid,
- antilimfocitna i antimonocitna antitela,
- Rh₀ (D)-imuni globulin (Rh₀GAM),
- monoklonska antitela,
- interferoni.

Svi pobražani lekovi mogu delovati na neku od sledećih komponenata imunog sistema.

Ćelije imunog sistema. – Sve one vode poreklo od matične ćelije koštane srži (detalje videti na slici 19).

Organi i tkiva. – Ćelije imunog sistema migriraju iz koštane srži putem krvotoka do sekundarnih limfoidnih organa, limfnih čvorova, slezine i mukoznih tkiva (gastrointestinalni sistem, respiratorni sistem, urogenitalni sistem).

Antitela. – Antitela su primarne efektorne komponente imunog odgovora.



Slika 19. - Ćelije imunog sistema

Kortikosteroidi

Kortikosteroidi smanjuju aktivnost ćelija i tkiva koja su bitna za imuni odgovor. Tako, na primer, oni deluju limfolitički, smanjujući veličinu limfnih čvorova i slezine. Karakteristično je da pri tom kortikosteroidi ne deluju na proliferaciju mijeloidnih i eritroidnih matičnih ćelija kostne srži.

Ovakvim dejstvom kortikosteroidi znatno smanjuju primarni imuni odgovor, a posle produžene primene smanjuju i koncentraciju prethodno već stvorenih antitela.

Od svih kortikosteroida prednizon se najviše koristi kao imunosupresiv, i to u sledećim indikacijama: autoimuna hemolitička anemija, idiopatska trombocitopenijska purpura i lupus eritematozus. Terapijske doze za izazivanje imunosupresije iznose 30–100 mg dnevno.

Osim pobrajanih indikacija, prednizon se koristi i kod osoba sa presađenim organima i tkivima radi blokade odbacivanja transplantata.

Neželjeni efekti ove terapije opisani su kod glikokortikoidnih hormona.

Ciklosporin

Ciklosporin je peptidni antibiotik koji deluje imunosupresivno blokirajući aktivaciju T-ćelija, zbog čega se efikasno koristi u cilju zaustavljanja sindroma odbacivanja kalema u transplantaciji organa i tkiva. U tom pogledu ciklosporin je efikasniji lek od azatioprina, prednizona, pa čak i od antilimfocitnog seruma.

Do sada je ciklosporin korišćen kao imunosupresiv prilikom transplantacije bubrega, pankreasa, jetre i srca. Sindrom odbacivanja kalema još se efikasnije može zaustaviti ako se primena ciklosporina započne pre operacije.

Ciklosporin se primenjuje oralno u dozi od 10 do 25 mg/kg/dan. Najčešći neželjeni efekti jesu oštećenje funkcije bubrega, učestale virusne infekcije i prolazno oštećenje funkcije jetre.

Takrolimus i sirolimus takođe blokiraju aktivaciju T-ćelija i koriste se u istim indikacijama kao i ciklosporin.

✓ Citotoksični lekovi

Od citotoksičnih lekova, koji se koriste radi izazivanja imunosupresije, najčešće se primenjuju azatioprin i ciklofosfamid.

Azatioprin je derivat merkaptopurina i po delovanju pripada grupi antimetabolita. Posle oralnog davanja azatioprin se dobro resorbuje i u organizmu se pretvara u merkaptopurin.

Azatioprin blokira ne samo primarni imuni odgovor već i sekundarnu produkciju antitela u serumu.

Indikacije za azatioprin jesu održavanje presađenog bubrega i drugih organa, idiopatska trombocitopenijska purpura i razne autoimune bolesti (hemolitička anemija, sistemski lupus, reumatoidni artritis).

Neželjeni efekti su depresija kostne srži (leukopenija, trombocitopenija, anemija), nauzeja, povraćanje i melena. Zbog imunosupresije bolesniku preta velika opasnost od infekcija.

Ciklofosfamid deluje sličnim mehanizmom kao azatioprin i takođe se koristi u terapiji autoimunih oboljenja.

✓ Rh₀(D) humani imunoglobulin (Rh₀GAM)

Rh₀GAM je koncentrovani rastvor humanog imunoglobulina koji sadrži vrlo visok titar antitela protiv Rh₀(D)-antigena iz eritrocita. Ovaj imunoglobulin se dobija iz plazme Rh₀(D)-negativnih majki, senzibilisanih ponovljenim Rh-inkompatibilnim trudnoćama.

Indikacija za primenu ovog imunoglobulina je fetalna eritroblastoz, koja je posledica senzibilizacije Rh-negativne majke Rh-pozitivnim eritrocitima iz krvi fetusa. Ovaj lek se daje majci, a ne detetu!

Imunomodulatori

U ovu grupu lekova spadaju supstancije koje mogu povećati imunu reaktivnost bolesnika koji pate od selektivne i generalizovane imunodeficijencije. Moguće indikacije za ove lekove su: imunodeficijencija, hronične infektivne bolesti i karcinom.

Imunomodulatori su: citokini, levamizol i BCG.

Prvi otkriveni citokini bili su interferoni. Citokini novijeg datuma su interleukini. Svi citokini imaju antiproliferativno, antimikrobno i antitumorsko dejstvo. Citokini imaju sve važniju ulogu u imunofarmakologiji.

Levamizol je prvobitno sintetizovan za terapiju infekcija parazitima. Danas se koristi u imunodeficijenciji Morbus Hodgkina jer povećava broj T-ćelija.

BCG (Bacillus Calmette Gueren) je jedan soj mikobakterija koji se koristi za imunizaciju protiv tuberkuloze. Osim toga, BCG se koristi kao imunostimulans u terapiji karcinoma. Indikacije za BCG su melanomi, karcinomi pluća i jajnika, kao i neke maligne neoplazme.

Imunoglobulini. – Čisti imunoglobulini mogu se izolovati iz humane plazme. Za izolaciju se mora koristiti krv skupljena od vrlo velikog broja davalaca, kako bi se dobili imunoglobulini protiv velikog broja izazivača bolesti. Bitan uslov za davanje krvi je da ne smeju biti nosioci virusa HIV ili virusa hepatitisa.

Imunoglobulini sadrže antitela protiv velikog broja virusa (adenovirus, citomegalovirus, influenza A i B, male boginje, zaušci, herpes simpleks, varičela zoster virus), kao i protiv velikog broja bakterija.

Indikacije. – Imunoglobulini su indikovani kod primarne i sekundarne imunodeficijencije, virusnih infekcija, akutne i hronične idiopatske trombocitopenije.

Neželjeni efekti se najčešće manifestuju u obliku reakcija preosetljivosti (ospe po koži, drhtavica).

Hemioterapija malignih oboljenja

Citostatici

Citostatici su lekovi koji koče rastenje malignih ćelija. Iako su hirurški zahvat i jonizujuće zračenje primarni u terapiji malignih oboljenja, citostatici su ipak korisni, naročito kada hirurški zahvat nije moguć. Glavni nedostatak ovih lekova je što su veoma toksični i nedovoljno selektivni.

Idealan antikancerski lek delovao bi samo na kancersku ćeliju, ostavljajući pri tome intaktne ćelije normalnih tkiva. Takav lek, nažalost, još uvek ne postoji.

Podela citostatika. – U grupu citostatika spadaju sledeći lekovi:

- alkilirajući agensi,
- antimetaboliti (strukturni analozi),
- hormoni,
- citotoksični antibiotici,
- biljni alkaloidi i glikozidi,
- radioaktivni izotopi i
- ostali citostatici.

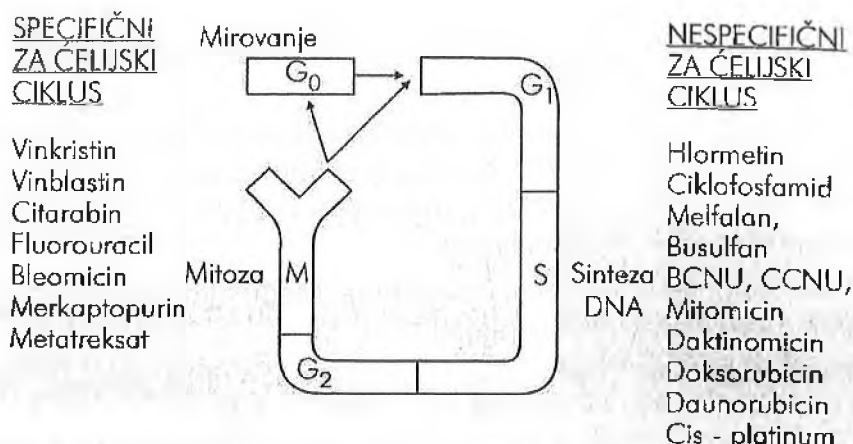
Opšti mehanizam delovanja

Prema mehanizmu delovanja citostatici se dele u dve grupe:

- citostatici koji deluju na ćelije koje se intenzivno dele. Ovi lekovi obično deluju na određenu fazu u ćelijskom ciklusu i
- citostatici koji deluju nespecifično, tj. nezavisno od faze ćelijskog ciklusa (sl. 20).

Prva grupa lekova je posebno efikasna u malignim oboljenjima krvi, kao i kod tumora koji imaju brzu proliferaciju.

Druća grupa lekova je posebno korisna u terapiji tvrdih („solidnih“) tumora sa sporim rastenjem.



Slika 20. – Uticaj citostatika na faze ćelijskog ciklusa. G₁ je faza koja prethodi sintezi dezoksiribonukleinske kiseline (DNA). U fazi S vrši se sinteza DNA za hromosome. Ova faza traje dva časa. U fazi G₂ vrši se sinteza specijalizovanih proteina i ribonukleinske kiseline (RNA), kao i formiranje mitotičkog vretena. Ova faza traje tri časa. Mitoza se izvrši u fazi M, koja traje jedan čas. G₀ je dugotrajna faza mirovanja. Citostatici sa specifičnim delovanjem utiču na pojedine faze ćelijskog ciklusa, ali ne deluju na fazu G₀. Ovi lekovi su nabrojani na levoj strani slike. Nespecifični citostatici (nabrojani na desnoj strani slike) deluju na ćeliju u fazi mirovanja (G₀), ali ne deluju na ćelije koje se već nalaze u nekoj fazi ciklusa. Krajnji efekt dejstva svih ovih lekova je zaustavljanje deobe ćelija.

Alkilirajući agensi

Alkilirajući agensi prenose svoje alkilne grupe na biološki važne sastojke ćelije, prouzrokujući na taj način poremećaj njene funkcije. Najvažniji predstavnici ove grupe lekova su:

- hlormetin,
- hlorambucil,
- melfalan,
- ciklofosamid,
- karmustin,
- lomustin,
- semustin i
- cis-platinum.

Alkilirajući agensi deluju citolitički i mutageno u svim tkivima u kojima postoji snažna mitotska aktivnost: u malignim tkivima, u kostnoj srži, u sluznici gastrointestinalnog trakta, u gonadama i u folikulima dlaka. Samo je prvi efekt terapijski koristan, a svi ostali su neželjeni toksični efekti. Nažalost, ovi efekti se ispoljavaju paralelno: što je jači terapijski efekt, jače su izraženi i toksični neželjeni efekti (leukopenija, trombocitopenija, anemija).

Indikacije za alkilirajuće agense su limfosarkom, mijelom, Morbus Hodgkin i leukemije. Neki od ovih lekova primenjuju se oralno (na primer, hlorambucil i ciklofosamid), dok se drugi primenjuju intravenski (na primer, hlormetin).

Neželjeni efekti ovih lekova su nauzeja, povraćanje, depresija kostne srži, opadanje kose i krvarenje.

Cisplatin

Cisplatin je neorganski kompleks platine koji ubija kancerske ćelije u svim fazama ćelijskog ciklusa i inhibiše sintezu DNA.

Cisplatin ispoljava snažnu antitumorsku aktivnost protiv velikog broja solidnih tumora, kao što su karcinomi pluća, ezofagusa, želuca, glave, vrata, zatim karcinomi genitourinarnog trakta (testis, ovarijum, mokraćna bešika). U praksi se cisplatin često kombinuje sa vinblastinom i bleomicinom.

Najteži neželjeni efekti jesu nauzeja i povraćanje. Među citostaticima cisplatin spada u one sa najjačim emetogenim delovanjem.

Karboplatin i oksaliplatin su i po dejstvu i po neželjenim efektima slični cisplatinu.

Antimetaboliti

Antimetaboliti su strukturni analozi poznatih i značajnih ćelijskih metabolita: folne kiseline, purina i pirimidina. Ovi lekovi se u ćeliji vezuju na mestu normalnog metabolita ili, pak, blokiraju delovanje normalnog metabolita.

Bitna biohemijska promena kancerske ćelije je njena sposobnost da prekomerno sintetiše nukleinske kiseline. Antimetaboliti zaustavljaju ovu biosintezu i tako zaustavljaju rastenje većeg broja malignih ćelija.

Antagonisti folne kiseline. – Najvažniji predstavnik ove grupe lekova je metotreksat. On sprečava korišćenje folne kiseline u biosintezi nukleinskih kiselina.

Ako je potrebno, dejstvo metotreksata može se brzo i efikasno antagonizovati folinskom kiselinom (citrovorum-faktor).

Indikacije za metotreksat su limfoblastne leukemije kod dece, horiokarcinom, meningealna karcinomatosa, teški oblici psorijaze i reumatoidni artritis.

Neželjeni efekti su stomatitis, gastroenteritis, depresija kostne srži i opadanje kose.

Antagonisti purina. – Najvažniji predstavnici ove grupe lekova su:

- merkaptopurin i
- tiogvanin.

Antagonizovanjem purina ovi lekovi zaustavljaju biosintezu nukleinskih kiselina.

Najčešća indikacija za merkaptopurin je akutna dečja leukemija. U toku ove terapije javljaju se neželjeni efekti, kao što su stomatitis, gastroenteritis, žutica i depresija kostne srži.

Antagonisti pirimidina. – Najvažniji predstavnici ove grupe lekova su:

- citarabin (Ara-C) i
- fluorouracil.

Antagonisti pirimidina zaustavljaju biosintezu nukleinskih kiselina, i to samo u ćelijama koje se aktivno dele.

Citarabin se koristi u terapiji raznih tipova leukemija i Hodžkinove bolesti. Fluorouracil se koristi u terapiji raznih vrsta karcinoma, a posebno karcinoma rektuma, kolona i dojke.

Neželjeni efekti ovih lekova su stomatitis, enteritis, leukopenija i krvarenje.

Hormoni

Seksualni hormoni, njihovi antagonisti i glikokortikoidni hormoni koriste se u terapiji više tipova neoplastičkih oboljenja. U fiziološkim uslovima seksualni hormoni stimulišu ili inhibišu funkciju izvesnih tkiva, pa je prirodno očekivati da će to isto činiti i u malignim oboljenjima tih tkiva.

Androgeni (najčešće testosteron) se primenjuju u terapiji karcinoma dojke. Daju se velike doze testosterona (50–100 mg dnevno), što, po pravilu, prouzrokuje simptome maskulinizacije.

Estrogeni (estradiol) i **gestageni** (hidroksi-progesteron) koriste se u terapiji karcinoma prostate.

Medroksi-progesteron se koristi u terapiji karcinoma endometrija i karcinoma dojke, posebno u odmaklim stadijumima sa već izraženim metastazama.

Tamoksifen deluje antiestrogeno, jer kompetitivnim mehanizmom inhibiše delovanje estrogena. Ovaj lek se dobro resorbuje iz digestivnog trakta, pa se primenjuje oralno u terapiji karcinoma dojke u postmenopauzalom dobu.

Glikokortikoidi (prednizon, prednizolon, deksametazon) se koriste u terapiji akutne leukemije, limfoma, mijeloma i drugih malignih krvnih bolesti. Glikokortikoidi prouzrokuju lizu limfocita, regresiju limfnih čvorova, kao i inhibiciju rastanja mezenhimnih tkiva.

Neželjeni efekti u terapiji kortikosteroidima jesu hipertenzija, dijabetes, povećana osetljivost na infekcije i Kušingov sindrom.

Antibiotici

Izvestan broj antibiotika koristi se u terapiji malignih oboljenja. Najpoznatiji među njima su:

- doksorubicin (adriamicin),
- daunorubicin (daunomicin) i
- bleomicin.

Sva tri antibiotika izolovana su iz gljive soja *Streptomyces*, a deluju tako što se jedan deo njihovog molekula ubacuje u sastav nukleinskih kiselina, čime se sprečava transkripcija nukleinskih kiselina.

Doksorubicin i daunorubicin do danas su najaktivniji poznati lekovi u terapiji limfoma, karcinoma dojke, ovarijuma, testisa, endometrija i tireoideje. Još bolji rezultati u terapiji dobijaju se ako se ovi antibiotici kombinuju sa ciklofosfamidom i cis-platinom.

Neželjeni efekti isti su kao i kod drugih citostatika, a najčešći su depresija kostne srži, opadanje kose i oštećenje miokarda.

Bleomicin je antibiotik koji inhibiše sintezu DNA i zaustavlja mitozu. Ovaj antibiotik posebno efikasno deluje protiv karcinoma skvamoznih ćelija i protiv malignih limfoma, ispoljavajući pri tome relativno malu aktivnost na ćelije kostne srži.

Neželjeni efekti bleomicina su hiperkeratoza, anoreksija, nauzeja, groznica, parestezije, stomatitis i alopecija. Daleko najopasniji neželjeni efekt ovog leka je fibroza pluća.

Biljni alkaloidi i glikozidi

Vinblastin i vinkristin su prirodni alkaloidi iz biljke *Vinca rosea* (vrsta zimzelena). Ovi alkaloidi zaustavljaju mitoze time što se vezuju za jedan protein koji je bitan za funkciju mitotičkog vretena.

Indikacija za vinkristin je Hodžkinova bolest, dok se vinblastin koristi u terapiji limfosarkoma, retikulosarkoma, leukemije i kod metastaza tumora testisa.

Neželjeni efekti su nauzeja, povraćanje, stomatitis, opadanje kose i leukopenija.

Podofilotoksini. – Dva jedinjenja, etopozid i tenopozid, polusintetski su derivati podofilotoksina, aktivne materije iz biljke *Podophyllum peltatum*. Etopozid se koristi u terapiji monocitne leukemije, karcinoma testisa i karcinoma pluća. Tenopozid se primenjuje u terapiji raznih limfoma.

Radioaktivni izotopi

Od radioaktivnih izotopa u terapiji malignih oboljenja najviše se koristi radioaktivni jod. Radioaktivni fosfor i radioaktivno zlato retko se koriste.

Radioaktivni jod (^{131}I) ima biološko poluvreme raspadanja od osam dana. Brzo se deponuje u tireoideji, kao i u folikulima. Radioaktivni jod emituje beta-zrake i deluje skoro isključivo samo na tkivo tireoideje. Osim u terapiji karcinoma tireoideje, radioaktivni jod se koristi i za funkcionalno ispitivanje tireoidne žlezde.

Ostali citostatici

L-asparaginaza je enzim bakterijskog porekla koji pretvara asparagin u aspartičnu kiselinu i time malignu ćeliju lišava asparagina koji je inače neophodan za njenu deobu. Normalna ćelija je u stanju da sama sintetiše asparagin. Prema tome, terapijska primena L-asparaginaze bazira se na metaboličkoj razlici između normalne i maligne ćelije. Do sada je ovaj lek korišćen u terapiji leukemije. Zbog mnogobrojnih neželjenih efekata primena ovog leka je sve ređa.

Genska terapija

Genska terapija je prenos humanog gena u cilju zamene nekog gena koji nedostaje, ili u cilju zamene gena koji je inaktivisan mutacijom, pa čak i u cilju unošenja gena koji normalno ne postoji.

Genska terapija je do sada korišćena u imunološkim poremećajima. Za terapiju kancera najbolje mogućnosti se predviđaju kad se radi o:

- transferu gena za faktor tumorske nekroze, i to u efektorne limfocite,
- DNA vakcinama – cilj terapije je da se izazove jači imuni odgovor,

- primeni genski modifikovanih tumorskih ćelija kao vakcina,
- genima samoubicama, koji mogu biti direktno ubrizgani u tumor,
- mnogim tipovima kancera kod čoveka koji imaju mutirani gen za supresiju tumora (P53). Ponovno ubacivanje normalnog oblika ovog gena u tkivo tumora pluća, glave i vrata je još uvek u ispitivanju.

Sa genskom terapijom do sada postoje pozitivna iskustva u terapiji karcinoma pluća, dojki, prostate, bubrega, glave i vrata.

Opšti principi terapijske primene citostatika

Za terapijsku primenu citostatika važe sledeći opšti principi.

Lečenje započeti što pre. – Terapijski efekti su bolji ako se lečenje započne što pre, dok je tumor još lokalizovan i nije metastazirao, dok je broj ćelija u tumoru još relativno mali, dok su ćelije tumora u fazi intenzivnog rastanja, kao i dok je opšte stanje obolelog organizma još uvek očuvano.

Istovremena primena više citostatika. – Klinička iskustva u hemioterapiji malignih tumora pokazuju da se najbolji rezultati dobijaju ako se istovremeno primene tri do četiri citostatika. Ovim se postiže sumacija terapijskih efekata, procent remisija je veći, remisije duže traju, intenzitet neželjenih toksičnih efekata je manji, a odgađa se i pojava rezistencije. Ovakvih kombinacija („protokola“) ima veliki broj, a ovde se navodi samo nekoliko primera:

- COP = ciklofosamid + oncovin (vinkristin) + prednizon,
- CAM = ciklofosamid + ara C (citarabin) + metotreksat,
- MOPP = mehloretamin + oncovin (vinkristin) + prokarbazin + prednizon.

Pažljivo praćenje toksičnih neželjenih efekata. – Citostatici istovremeno deluju na sve ćelije koje se brzo dele, kako na ćelije tumora, tako i na ćelije organizma (kostna srž, ćelije germinativnog epitela, ćelije folikula dlake, epitelne ćelije gastrointestinalnog trakta). Prema tome, svaka remisija bolesti je istovremeno praćena nekim neželjenim efektom koji je posledica inhibicije pomenutih ćelija organizma, a to su: granulocitopenija, trombocitopenija, opadanje kose i krvarenje iz gastrointestinalnog trakta. Bitno je, dakle, pratiti terapijske efekte, ali je isto toliko važno pratiti i toksične neželjene efekte.

Kontinuirana ili intermitentna terapija. – Klinička iskustva pokazuju da je terapija citostaticima podnošljivija za bolesnika ako se velike doze ponavljaju u određenim vremenskim razmacima. Ovako je imunosupresija manja nego ako se lek svakodnevno daje, pa makar i u malim dozama. Sledeći ciklus lečenja pri intermitentnom načinu terapije po pravilu se primenjuje čim se bolesnik oporavi od prethodnog.

Antiseptici i dezinficijensi

Uvod

Antiseptici su supstancije koje ubijaju bakterije ili sprečavaju njihovo razmnožavanje. Ovaj izraz se koristi samo za one supstancije koje se primenjuju na živo tkivo.

Dezinficijensi su takođe supstancije koje ubijaju bakterije. Međutim, dezinficijensi se aplikuju samo na predmete ili bolesničke izlučevine.

Mehanizam delovanja. – Antiseptici i dezinficijensi ubijaju bakterije na tri moguća načina: koagulacijom proteina, inhibicijom enzimskih procesa i površinskom aktivnošću.

Brzina ubijanja bakterija zavisi od koncentracije leka, od temperature sredine, od pH sredine i od rastvarača u kome je lek rastvoren.

Klasifikacija. – Zbog nedovoljnog poznavanja mehanizma delovanja antiseptici i dezinficijensi mogu se klasifikovati samo po hemijskom sastavu, i to kao:

- detergents i sapuni,
- alkoholi,
- fenoli i krezoli,
- aldehidi,
- kiseline,
- halogeni i njihova jedinjenja,
- oksidaciona sredstva,
- teški metali i njihove soli i
- antiseptičke boje.

Detergents i sapuni

Detergents i sapuni su površinski aktivne materije. Oni svojom površinskom aktivnošću menjaju propustljivost membrane bakterijskih ćelija, a time i osnovne energetske mehanizme koji su bitni za život bakterijske ćelije. Smanjivanjem površinskog napona ova sredstva stvaraju penu i pomažu u odstranjivanju nečistoće.

Najpoznatiji detergents su:

- benzalkonijum (Asepsol*) i
- cetrimonijum (Cetavlon*).

Detergenti deluju na veliki broj gram-negativnih i gram-pozitivnih bakterija, kao i na mnoge gljivice i viruse.

Loša svojstva detergenata su što stvaraju tanak sloj na površini kože ispod koga bakterije mogu da nastave da rastu, što su inkompatibilni sa sapunima i što ponekad prouzrokuju senzibilizaciju.

Primena. – Detergenti se koriste za lokalnu antisepsu u hirurgiji (preoperativna priprema kože i dr.), za ispiranje u urologiji i ginekologiji, za lečenje površinskih infekcija na koži i sluznicama, kao i za dezinfekciju gumenih katetera i instrumenata.

Dezinfekcija hirurškog materijala pod dejstvom ovih lekova nije potpuna, pa su zbog toga moguće bolničke infekcije. Uzročnici takvih infekcija su najčešće *Pseudomonas* i *Enterobacter*.

Sapuni su takođe površinski aktivne materije. Po hemijskom sastavu sapuni su natrijume i kalijumove soli viših masnih kiselina. Pranje sapunom predstavlja važnu meru u dezinfekciji ruku u hirurgiji, ali je samo po sebi nedovoljno za potpunu sterilizaciju kože. Pranjem ruku otklanjaju se mnogi patogeni mikroorganizmi, ali ne i stafilokoke. Nedostatak sapuna je što suše kožu i što se u tvrdoj vodi talože.

Alkoholi

Alifatični alkoholi ispoljavaju antimikrobno delovanje. Od svih alkohola najviše se koriste:

- etil-alkohol i
- izopropil-alkohol.

U koncentraciji od 70% etil-alkohol ubija veliki broj bakterija, ali ne deluje na njihove spore. Baktericidna moć apsolutnog alkohola (95%) daleko je slabija. Nerazblažen alkohol prouzrokuje taloženje površinskog sloja proteina u citoplazmi bakterija i na taj način sam sebi ometa dalje prodiranje u unutrašnjost bakterija.

Fenoli i srodna jedinjenja

Fenol je najstarije dezinficijentno sredstvo. U koncentracijama većim od 0,5% fenol deluje brzo i pouzdano. Prisustvo organskih materija ne utiče znatnije na njegovu efikasnost. U manjim koncentracijama fenol ima slabo antiseptičko i lokalno anestetičko dejstvo. Veće koncentracije fenola prouzrokuju nekrozu tkiva sa kojim dolaze u dodir. Posle resorpcije fenol je vrlo toksičan. Osim u zubarstvu, gde se upotrebljava za uništavanje zubne pulpe, i katkad u lečenju svraba, fenol se danas u medicini retko upotrebljava. Međutim, fenol je značajan za opštu higijenu, jer se upotrebljava u dezinfekciji ekskreta.

Heksahlorofen je najčešće korišćeni derivat fenola. Veoma je čest sastojak mnogobrojnih predmeta opšte potrošnje (pasta za zube, kremovi za kožu, sapuni, losioni). Dugotrajna upotreba sapuna sa heksahlorofenom za pranje ruku smanjuje broj stalno nastanjenih bakterija na rukama. To je od posebnog značaja za osoblje u zdravstvenim ustanovama.

Sapuni i detergents koji sadrže 3% heksahlorofena mogu prouzrokovati oštećenje centralnog nervnog sistema. Rutinska profilaksa infekcije ovim preparatima prouzrokuje kod novorođenčadi degeneraciju bele moždane mase. To nastaje zbog toga što se heksahlorofen resorbuje sa velikih površina kože, naročito ako se upotrebe koncentrovani rastvori. Zato se heksahlorofen sme primeniti samo u koncentracijama do 0,1%.

Krezol je manje toksičan od fenola. Rastvor krezolnog sapuna (*Solutio cresoli saponata*, *Lysol**) upotrebljava se za dezinfekciju ruku (1%), instrumenata (1–3%) i izlučevina (5%).

Timol je derivat fenola koji se spravlja sintetički ili se dobija iz etarskih ulja nekih biljaka (na primer, *Thymus vulgaris*). Ovo sredstvo se često u koncentraciji od 0,1% dodaje vodama za ispiranje usta, kao i praškovima i pastama za zube.

Aldehidi

Formaldehid efikasno ubija bakterije, uključujući i spore nekih bakterija. Za ovakav efekat potrebne su koncentracije formaldehida 1–10%, u vremenu od jednog do šest časova. Formaldehid deluje tako što dovodi do taloženja proteina bakterija.

Zbog svog snažnog nadražajnog dejstva na sluznice i druga tkiva formaldehid se skoro isključivo koristi za dezinfekciju instrumenata i prostorija.

Heksameten-tetramin (metenamin) je sredstvo iz koga se u kiselj sredini oslobađa formaldehid. Ovaj lek se koristi za dezinfekciju mokraćnih puteva.

Kiseline

Mnoge organske i neorganske kiseline ubijaju bakterije.

Benzojeva kiselina (0,1%) se koristi kao konzervans za industrijski pripremljenu hranu. Estri ove kiseline koriste se u raznim lekovitim preparatima kao antiseptici.

Borna kiselina (3–5%), u vodenom rastvoru, u mastima, ili kao prašak, koristi se kao antiseptik u dermatologiji, oftalmologiji i pedijatriji. Primena borne kiseline na veću površinu kože, naročito kod male dece, može prouzrokovati trovanje, jer se u takvim slučajevima znatna količina borne kiseline resorbuje preko kože. Zbog toga se primena borne kiseline kod male dece izbegava.

Sirćetna kiselina (0,25–1%) koristi se u hirurgiji i urologiji. Dragocena karakteristika sirćetne kiseline je što deluje i protiv *Pseudomonasa aeruginosa*.

Salicilna i undecilenska kiselina se koriste kao fungicidi u dermatologiji.

Halogeni i njihova jedinjenja

Rastvor elementarnog joda u alkoholu najčešće se upotrebljava za dezinfekciju kože u predelu u kome se vrši hirurška intervencija. Na nepovređenoj i suvoj koži jod ima vrlo jako baktericidno delovanje. Za dezinfekciju rana jod je manje podesan, jer se u dodiru sa tkivom brzo preobraća u neaktivne jodide.

Povidon-jod je preparat u kome je jod kompleksno vezan za polivinilpirolidon. U vodenom rastvoru iz ovog kompleksa oslobađa se jod. Povidon-jod se koristi za lokalnu antisepsu u hirurgiji.

Hlor u obliku gasa, čak i u koncentraciji od 0,25 delova na milion, ubija skoro sve bakterije (izuzev mikobakterija). Hlor je vrlo podestan za dezinfekciju vode, naročito većih količina vode (na primer, pijaće vode u vodovodima, vode u bazenima za plivanje i dr.). U praksi se, međutim, mnogo više upotrebljavaju izvesna sredstva koja, u rastvoru, oslobađaju hlor. Takva jedinjenja su kalcijum-hipohlorit (sastojak hlornog kreča) i natrijum-hipohlorit (sastojak Dakinovog rastvora). Hlorni kreč služi za dezinfekciju izlučevina, dok se Dakinov rastvor upotrebljava za ispiranje gnojnih rana. Prisustvo organskih materija u znatnoj meri ometa dezinficijentno dejstvo hlora.

Hloramin je organsko jedinjenje hlora koje sporo oslobađa hlor, te ima dugotrajno dejstvo. Tablete hloramina upotrebljavaju se za dezinfekciju vode za piće. U obliku 0,25%-nog rastvora hloramin se upotrebljava za ispiranje vagine i za dezinfekciju ruku i instrumenata.

Oksidaciona sredstva

Od hemijskih supstancija koje lako oslobađaju nascentni kiseonik za terapijske svrhe upotrebljavaju se vodonik-peroksid i kalijum-permanganat.

Rastvor vodonik-peroksida u vodi je bistra tečnost koja u dodiru sa tkivom penuša, jer se razlaže na vodu i slobodni kiseonik. Oslobođeni kiseonik deluje oksidativno i ubija bakterije. Osim toga, stvoreni gas svojim pritiskom razara nekrotično tkivo i potpomaže čišćenje rane. Dezinficijentno dejstvo vodonik-peroksida je vrlo jako, ali kratkotrajno. Za ispiranje rana upotrebljava se 3%-ni rastvor vodonik-peroksida. Jači rastvori od ovoga prouzrokuju lokalni nadražaj.

Slično vodonik-peroksidu deluje i kalijum-permanganat. U rastvoru 1:5 000 kalijum-permanganat se upotrebljava za ispiranje rana i sluznica, kao i za ispiranje želuca u slučaju trovanja morfinom, arsenom i fosforom.

Teški metali i njihove soli

Soli teških metala. – Jedinjenja žive, srebra, bakra i cinka ubijaju bakterije čak i ako se upotrebe u vrlo malim količinama. Ova jedinjenja deluju na taj način što se jedine sa proteinima citoplazme bakterije. Međutim, dezinficijentno dejstvo ovih jedinjenja nastupa vrlo sporo, čak i ako se upotrebe u velikim koncentracijama.

Razblaženi rastvor srebro-nitrata ima jako antiseptičko dejstvo. Rastvori srebra-nitrata, u koncentraciji 0,5–1%, upotrebljavaju se naročito u oftalmologiji.

Od jedinjenja žive najbrže dejstvo ima sublimat, a zatim živin cijanid. Razblaženi rastvori ovih soli (1:1 000–1:10 000) upotrebljavaju se za dezinfekciju ruku i za ispiranje sluznica. Soli žive koje se rastvaraju sporije, ili su nerastvorljive (žuti živin oksid, aminohlorid žive i dr.), upotrebljavaju se u obliku masti za dezinfekciju kože i konjunktive.

Antiseptičke boje

Derivati akridina (Rivanol*, Proflavin* i dr.) vrlo su jaka antiseptička sredstva, čija je toksičnost veoma mala. U malim koncentracijama ove boje deluju kao i teški metali. Serum i krv ne ometaju njihovo antiseptičko dejstvo.

I mnoge druge boje, hemijski vrlo različite, deluju antiseptički. Od svih su najvažnije gencijana-violet (metil-rozanilin-hlorid) i metilensko plavilo.

Bitan nedostatak antiseptičkih boja je što prljaju rublje i što ponekad ostavljaju trajan trag na koži i tkivu.

Dezinfekcija HBV i HIV

HBV (hepatitis B virus) i HIV (virus humane imunodeficijencije) mogu se uništiti dezinfekcijom.

Kod HBV je od posebnog značaja mogućnost dezinfekcije tekstila i drugog poroznog materijala zagađenog krvlju bolesnika u kojoj se nalazi veliki broj virusa. Za dezinfekciju se mogu koristiti: 0,5%-ni natrijum-hipohlorit (u kome se nalazi hlor u količini od 500 mg/l) u toku 10 minuta na temperaturi od 24°C. Isti efekt se dobija i posle primene 2%-nog glutaraldehida (pH 8,6) i nekog od jodnih jodoformata sa visokim sadržajem joda (75 mg/l) u 70%-nom izopropanolu za 10 minuta. Sigurna dezinfekcija se dobija i autoklaviranjem materijala.

Pouzdanost se zna da HIV perzistira još tri dana na osušenoj površini ili čak do 15 dana u dovoljno vlažnoj sobnoj sredini. Za dezinfekciju HIV-a važe iste procedure kao i za HBV. Ovome treba dodati da se HIV inaktiviše za 2–10 minuta pomoću mnogih dezinficijensa, kao što su, na primer, derivati fenola i vodonik-peroksid. Natrijum-hipohlorit u razblaženju 1:10, zatim etanol i izopropanol u koncentraciji od 70% inaktivišu HIV za jedan minut. Povoljna je okolnost da su HBV i HIV osetljivi prema istim dezinficijensima jer su mnogi bolesnici nosioci oba virusa istovremeno.

Toksikologija

Uvod

U širem smislu reči, toksikologija je nauka o otrovima. ⁴⁰ Otrov je svaka supstancija koja unesena u organizam u srazmerno malim količinama, delujući hemijski, može da pro-uzrokuje smrt ili ozbiljno oštećenje zdravlja. Za lekara i lekarskog pomoćnika važno je poznavanje simptoma trovanja da bi se na osnovu toga utvrdila prava priroda trovanja i preduzelo odgovarajuće lečenje. Otkrivanje i dokazivanje otrova je posao hemičara.

Vrste trovanja. – Trovanje može biti:

- slučajno (zadesno),
- samoubilačko i
- kriminalno.

Slučajna (zadesna) trovanja dešavaju se vrlo često kod dece. Izvestan broj lekova sa vrlo jakim dejstvom nalazi se u prometu u obliku dražeja. Nepažnjom roditelja deca mogu doći do ovih dražeja i, zbog slatkog ukusa, uzeti ih u većim količinama koje su katkad dovoljne da izazovu akutno trovanje. U ovu grupu spadaju i trovanja radnika koji po prirodi svog posla dolaze u kontakt sa otrovnim supstancijama (radnici u hemijskoj industriji i dr.).

Samoubilačka trovanja se naročito često vrše barbituratima, ugljen-monoksidom (koji se nalazi u gasu za osvetljenje) i kamenom sodom.

Kriminalna trovanja su danas znatno ređa nego ranije, jer je napredak toksikologije omogućio brzo otkrivanje ⁴⁰ otrova.

Dijagnoza trovanja. – Na akutno trovanje treba pomisliti u sledećim slučajevima:

- ako su simptomi bolesti nastupili iznenada, iz punog zdravlja;
- ako su simptomi bolesti nastupili neposredno posle uzimanja hrane, pića ili leka;
- ako se istovetni simptomi jave jednovremeno kod više osoba koje su uzimale istu hranu ili piće.

Postoje, međutim, mnoge bolesti koje su slične akutnom trovanju, na primer: perforacija peptičkog ulkusa, akutni gastroenteritis, meningitis, uremija i dr. Zbog toga je u slučajevima sumnjivim na akutno trovanje najbolje što pre pozvati lekara.

Toksičnost, pouzdanost, rizik i opasnost

Razlika u toksičnosti između pojedinih lekova i otrova može biti vrlo velika. Tako, na primer, smrtne doze nekih otrova se mere pikogramima (botulinus toksin), dok se kod drugih otrova doze mere miligramima i gramima.

Prema tome, izuzetno je teško razgraničiti šta je toksično, šta je pouzdano (sigurno), šta je rizično, a šta je opasno. Za toksikologiju su i danas aktuelne reči Paracelsusa da su „sve supstancije otrovi... Samo se po dozi otrov razlikuje od leka“. S druge strane, sva organizovana društva (države) u svetu traže od toksikologa da se sve supstancije kategorizuju kao pouzdane (sigurne) i toksične. U praksi je ovo nemoguće ostvariti, ali se zato može govoriti o stepenu rizika ili stepenu opasnosti posle unošenja hemijskih supstancija. U zavisnosti od količine otrova koja se može naći u čovekovoj okolini, moguće je da i vrlo toksična supstancija bude manje opasna od neke druge, relativno netoksične supstancije.

Na današnjem stepenu razvoja toksikologije od posebnog interesa je rizik od izloženosti supstancijama za koje je nađeno da prouzrokuju pojavu karcinoma kod eksperimentalnih životinja. Za najveći broj ovih supstancija nije poznato da li prouzrokuju karcinom kod čoveka. Pa ipak, smatra se da takve supstancije ne smeju da se nađu u životnim namirnicama čak ni u tragovima. Ako se karcinogena supstancija nađe u čovekovoj okolini, onda se smatra da učestalost pojave karcinoma pod dejstvom te supstancije ne sme da pređe jedan slučaj na milion stanovnika.

Akutna i hronična ekspozicija. – Efekti akutne i hronične ekspozicije delovanju otrova mogu se znatno razlikovati. U akutnoj ekspoziciji otrov se unosi odjednom ili za vrlo kratko vreme u toksičnim dozama. O hroničnoj ekspoziciji govori se kada je organizam čoveka izložen dejstvu malih doza otrova u toku dužeg vremenskog perioda. U ovakvim slučajevima moguće je nagomilavanje otrova u organizmu i pojava kumulativnih toksičnih efekata.

Opšti principi u lečenju akutnog trovanja

U lečenju akutnog trovanja sprovode se sledeće mere:

- odstranjivanje otrova iz organizma,
- primena antagonista i antidota i
- sprovođenje simptomatske terapije.

Odstranjivanje otrova iz digestivnog trakta postiže se:

- ispiranjem želuca,
- izazivanjem povraćanja i
- davanjem sredstava za čišćenje.

Pri ispiranju želuca bolesnika treba postaviti tako da mu glava bude niža od nogu. Ako bolesnik leži horizontalno, glavu treba iskrenuti u stranu. Ove mere sprečavaju aspiraciju

sadržaja iz želuca, što bi moglo prouzrokovati ugušenje ili bronhopneumoniju. Želudac se ispira vodom ili, još bolje, suspenzijom medicinskog uglja u vodi. Po završenom ispiranju kroz istu sondu ubrizgava se rastvor magnezijum-sulfata, ili neke druge laksantne soli, da bi se ubrzalo odstranjivanje otrova iz creva.

Ispiranje želuca, iako predstavlja najpouzdaniju meru za odstranjivanje otrova, nije indikovano u trovanju korozivnim otrovima, jer postoji opasnost od perforacije jednjaka i želuca.

Izazivanje povraćanja postiže se mehaničkim draženjem sluznice ždrela (na primer, kašičicom). Ako to ne uspe, povraćanje se može sigurno izazvati potkožnim ubrizgavanjem 5 mg apomorfina, ili oralnim davanjem 0,5 g bakar-sulfata rastvorenog u vodi, ili oralnim davanjem 1 g kuhinjske soli rastvorene u pola litra mlahe vode.

Ako je otrov dospeo na kožu, odstranjuje se najbolje pranjem kože vodom ili alkoholom.

Detoksikacija otrova u crevu postiže se primenom antidota koji inaktivišu otrove hemijskim putem. Tako, na primer, slabe kiseline su antidoti u slučaju trovanja alkalijama, i obratno. U nedostatku specifičnih antidota mogu se upotrebiti i neke životne namirnice. Mleko i jaja se koriste kao antidoti u slučaju trovanja metalima; brašno i skrob su naročito efikasni u trovanju jodom, dok se jaka kafa ili jak čaj daju u slučaju trovanja alkaloidima.

Odstranjivanje resorbovanog otrova iz organizma postiže se ubrzavanjem njegove eliminacije. Najveći broj otrova izlučuje se preko bubrega i stoga se njihova eliminacija može ubrzati davanjem obilne količine tečnosti, a po potrebi nekog diuretičkog sredstva. Udisanjem karbogene, koji produbljuje disanje, ubrzava se eliminacija štetnih gasova preko pluća.

Pojedina dejstva otrova u organizmu mogu se sprečiti primenom fizioloških antagonista. Tako, na primer, barbiturati sprečavaju delovanje konvulzivnih otrova, kofein suzbija efekte alkohola, a atropin suzbija delovanje muskarina (u trovanju gljivama).

Toksični efekti nekih supstancija mogu se uspešno suzbiti primenom specifičnih antidota, kao što su:

- nalokson (u trovanju morfinom, petidinom i sličnim lekovima),
- dimerkaptopropanol (u trovanju arsenom, živom i bizmutom) i
- pralidoksim (u trovanju organofosfornim insekticidima).

Simptomatska terapija je važna koliko i primena antidota. Svrha ove terapije je održavanje funkcije disanja i krvotoka u što je moguće boljem stanju. Time se dobija u vremenu koje je potrebno za izlučivanje otrova iz organizma ili njegovo razlaganje. Bolesnika treba držati u toploj postelji i pod stalnim nadzorom. Ako je bolesnik u šoku, treba preduzeti odgovarajuće mere za njegovo lečenje.

Podela otrova. – Na osnovu simptoma koje prouzrokuju, kao i na osnovu mesta na kome pretežno deluju otrovi se mogu podeliti na sledeći način:

- krvni otrovi,
- konvulzivni otrovi,
- depresivni otrovi,

- korozivni otrovi i
- vegetativni otrovi.

Iako ova podela (kao i svaka druga) nije savršena, ona ipak pomaže da se shvate osnovne karakteristike raznih otrova.

Krvni otrovi

Od trovanja izazvanih krvnim otrovima najčešće je trovanje ugljen-monoksidom. Ovo trovanje može nastati na razne načine. Gas za grejanje sadrži oko 40% ugljen-monoksida. Velike količine ovog gasa stvaraju se pri radu automobilskih motora, zatim pri eksploziji mina u rudnicima i tunelima, kao i pri eksploziji metana u rudnicima uglja. Pri sagorevanju uglja u pećima sa zatvorenim ventilom stvaraju se, takođe, velike količine ugljen-monoksida.

Ovaj gas vezuje se sa hemoglobinom, pri čemu se stvara karboksihemoglobin. Ovaj oblik hemoglobina nije u stanju da prenosi kiseonik kao hemoglobin. Otuda u trovanju ugljen-monoksidom tkiva pate od anoksije. Ako ona dugo traje, može nastupiti trajno oštećenje nervnih ćelija, koje su najosetljivije na nedostatak kiseonika.

Prva pomoć. – 1) Što pre izneti osobu iz zatrovane atmosfere i dati joj da udiše karbogen (95% O_2 + 5% CO_2). Ova mešavina ubrzava ponovno pretvaranje karboksihemoglobina u hemoglobin i time omogućuje odstranjivanje ugljen-monoksida iz krvi. Udisanje čistog kiseonika je manje efikasno.

2) Ako je disanje prestalo, indikovano je veštačko disanje sa davanjem karbogena.

3) Što pre transportovati bolesnika u veću zdravstvenu ustanovu gde je moguće sprovesti dalju terapiju.

Velike doze nitrata i nekih drugih lekova (fenacetin, kalijum-hlorat, sulfonamidi i dr.) prouzrokuju pretvaranje hemoglobina u methemoglobin. I ovaj oblik hemoglobina nije u stanju da prenosi kiseonik do tkiva, usled čega nastaje anoksija. U trovanju ovim supstancijama kao antidoti koriste se metilensko plavo i vitamin C, koji ubrzavaju preobraćanje methemoglobina u hemoglobin.

Namerno izazivanje methemoglobinemije nitritima koristi se u lečenju akutnog trovanja cijanovodoničnom kiselinom i cijanidima. Stvoreni methemoglobin se vezuje sa cijan-jonom, dajući neotrovni cijan-methemoglobin. Stvaranje ovog kompleksa sprečava toksično delovanje cijan-jona na enzime koji učestvuju u tkivnom disanju.

Konvulzivni otrovi

U konvulzivne otrove se ubrajaju:

- strihnin,
- pikrotoksin,
- pentazol i dr.

U grupu konvulzivnih otrova takode spadaju i DDT, Lindan, Aldrin i niz drugih sredstava koja se koriste u poljoprivredi kao insekticidi.

Osnovni simptomi trovanja ovim otrovima jesu generalizovani grčevi skeletnih mišića, koji nastaju kao rezultat prekomernog nadražaja centralnog nervnog sistema.

Trovanje strihninom izaziva grčeve koji po svojoj kliničkoj slici liče na tetanusne konvulzije. U napadu grčeva bolesnik se oslanja samo na pete i potiljak (opistotonus). Zbog grča mimičnih mišića bolesnik daje utisak kao da se smeje. Svaki, pa i vrlo slab spoljni nadražaj (dodir kože, jaka svetlost, glasan govor itd.), prouzrokuje napad grčeva kod otrovane osobe. Ovi grčevi mogu da zahvate i dijafragmu, usled čega nastaje prestanak disanja.

Prva pomoć. – 1) Smestiti bolesnika u zamračenu i tihi sobu.

2) Anestetisati bolesnika, a zatim isprati želudac.

3) Ubrizgati intravenski (polako) tiopenton-natrijum ili diazepam. Injekcija barbiturata može se ponoviti nekoliko puta u toku dana i daje se do prestanka grčeva. U toku ubrizgavanja barbiturata naročita pažnja mora se obratiti na disanje.

Depresivni otrovi

U ovu grupu otrova spadaju:

- etilni alkohol,
- barbiturati,
- morfin i njegovi derivati.

Sva ova sredstva, unesena u većim količinama, prouzrokuju izrazitu depresiju centralnog nervnog sistema koja se ispoljava dubokom nesvešću (koma). Disanje je površno i isprekidano. Zenice su najčešće sužene.

Prva pomoć. – 1) Isprati želudac ako je otrov unesen oralno. (Primena sredstava za izazivanje povraćanja u slučaju trovanja depresivnim otrovima je bez efekta.)

2) Održavati po svaku cenu disanje, a po potrebi sprovesti i veštačko disanje.

3) Ubrizgati odgovarajući antagonist (na primer, nalokson u trovanju morfinom).

4) Utopliti bolesnika i preneti ga u zdravstvenu ustanovu gde je moguće sprovesti dalju simptomatsku terapiju.

Korozivni otrovi

Korozivni otrovi su supstancije koje razaraju tkiva. To su:

- jake alkalije (natrijum-hidroksid, kalijum-hidroksid i amonijak),
- jake kiseline (sumporna, azotna i hlorovodonična),
- fenol i krezol,
- soli metala (sublimat, živin oksicijanid),

- jaka oksidativna sredstva (kalijum-permanganat) i
- jod i preparati koji ga sadrže (tinktura joda, Lugolov rastvor).

U većini slučajeva ovi otrovi se unose oralno. Usled toga nastaje obimno razaranje tkiva u ustima, jednjaku i želucu, što prouzrokuje vrlo jake bolove (opasnost od šoka). Istovremeno postoji povraćanje krvavog sadržaja, a katkad i krvavi prolivi. Usled oštećenja bubrega nastaje hematurija ili anurija.

Prva pomoć. – 1) Dati bolesniku da popije dva jajeta razmučena u jednom litru mleka. (Ispiranje želuca je kontraindikovano zbog opasnosti od perforacije jednjaka i želuca.)

2) Ubrizgati morfin radi otklanjanja bolova.

3) Što pre pozvati lekara koji će primeniti potrebni antidot (magnezijum-oksidi u slučaju trovanja kiselinama, razblaženo sirće ili limunov sok u slučaju trovanja alkalijama, dimerkaptopropanol (BAL) u slučaju trovanja sublimatom ili živinim oksicijanidom, skrob ili natrijum-tiosulfat u slučaju trovanja jodom).

Vegetativni otrovi

Najpoznatiji vegetativni otrovi jesu:

- atropin,
- *Secale cornutum* (ražna glavnica),
- nikotin (alkaloid iz duvana),
- muskarin (alkaloid iz otrovnih pečuraka).

Simptomi trovanja atropinom i plodovima velebilja jesu: psihička uznemirenost, proširene zenice, paraliza svih sekrecija i crvenilo kože. Prva pomoć sastoji se u ispiranju želuca i davanju pilokarpina, koji inače deluje antagonistički prema atropinu.

Trovanje ražnom glavnicom, koja sadrži alkaloid ergotamin, ergotoksin i ergometrin, danas je vrlo retko. U prošlosti, kada se koristilo neprečišćeno brašno od raži, ova trovanja su bila vrlo česta.

Simptomi akutnog trovanja nikotinom su poremećaji rada srca, proliv, grčevi skeletnih mišića i otežano disanje. Ovo trovanje nastaje najčešće prilikom upotrebe nikotina za uništavanje biljnih štetočina. Prva pomoć sastoji se u izvođenju veštačkog disanja i ispiranju želuca. Hronično trovanje duvanom (prekomerno pušenje) može prouzrokovati karcinom bronhija i kardiovaskularne poremećaje.

Simptomi trovanja gljivama jesu: pojačana sekrecija svih žlezda, jako suženje zenica, bolovi u trbuhu i proliv. Prva pomoć sastoji se u ispiranju želuca i davanju atropina, koji deluje antagonistički prema aktivnom sastojku gljiva (muskarinu).

Prilog 1 – Odabrani primeri interakcije među lekovima

Lek	lekovi sa kojima je moguća interakcija	Posledica interakcije
Aminoglikozidi (svil)	Amfotericin	Povećan rizik od nefrotoksičnosti
	Cefalosporini	Povećan rizik od nefrotoksičnosti
	Cisplatin	Povećan rizik od nefrotoksičnosti i ototoksičnosti
Antiaritmijski lekovi	Kombinacija dva ili više antiaritmika	Pojačanje depresije miokarda
Antiepileptici	Fenotiazinski lekovi	Prestanak antiepileptičkog dejstva
Antihistaminici	Depresori centralnog nervnog sistema	Pojačanje depresivnih efekata na centralni nervni sistem
Aspirin	Heparin	Pojačanje antikoagulantnog efekta
	Varfarin	Povećan rizik od krvarenja
CNS depresori (svi!)	Opioidi, antihistaminici, fenotiazini	Pojačana depresija CNS
Diuretici	Kardiotonički glikozidi	Povećanje toksičnosti glikozida ako nastane hipokaliemija
	Kortikosteroidi	Antagonizovanje diuretičkog efekta
Fenobarbiton	Kardiotonički glikozidi	Smanjenje dejstva glikozida
	Varfarin	Smanjenje antikoagulantnog efekta
Gvožđe	Tetraciklini	Smanjenje resorpcije tetraciklina
	Penicilamin	Smanjenje resorpcije tetraciklina
Hloramfenikol	Barbiturati	Smanjenje koncentracije hloramfenikola u plazmi
	Varfarin	Pojačanje antikoagulantnog efekta
Kardiotonički glikozidi	Kalcijumove soli	Mogućnost pojave aritmija
	Fenobarbiton	Smanjenje dejstva digoksina
	Hinidin	Pojačanje efekta digoksina
	Diuretici	Pojačanje toksičnosti ako nastane hipokaliemija
Metronidazol	Fenobarbiton	Pojačanje metabolizma metronidazola
	Varfarin	Pojačanje antikoagulantnog efekta
Tetraciklini	Kalcijumove soli, soli gvožđa, soli magnezijuma i soli cinka	Smanjenje resorpcije tetraciklina
	Antacidi, mlečni proizvodi	Smanjenje resorpcije tetraciklina
	Varfarin	Pojačanje antikoagulantnog efekta
Vitamin K	Varfarin	Smanjenje antikoagulantnog efekta
Varfarin	Aspirin	Povećan rizik od krvarenja
	Barbiturati, grizeofulvin, fenobarbiton, vitamin K	Smanjenje antikoagulantnog efekta
	Hloramfenikol, cimetidin, eritromicin, ketokonazol, metronidazol, neomicin, paracetamol, tetraciklini, aspirin, fenilbutazon	Pojačanje antikoagulantnog efekta

Prilog 2 – TRIGONICI ▲ (sa punim trouglom)

Spisak gotovih lekova sa snažnim dejstvom na psihofizičke sposobnosti („šoferska lista“ prema Registru lekova, 2005).

Osoba koja je pod dejstvom ovih lekova nije sposobna da korektno upravlja motornim vozilom ili bilo kojom drugom mašinom koja zahteva punu psihofizičku spremnost.

Anafranil injekcije	Karbamazepin	Rissar
Apaurin injekcije	Karbapin	Rivotril
Apilepsin	Kodein-fosfat	Rovotril Roche
Artane	Lamictal	Seroquel
Azot-suboksid	Largactil	Seroxat
Baralgetas injekcije	Lendormin	Sevorane
Bensedin injekcije	Leponex	Sintradon
Clopixol	Litijum-karbonat	Stilnox
Closapine	Lorazepam injekcije	Sufenta
Diazepam injekcije	Lyogen retard	Sulirid
Disoprivan	M-Eslon	Sulpigut tablete
Dolantin 100	Melleril	Suxinutin
Doltard	Metoten	Synopen injekcije
Dormicum	Miansan	Taxilan
Durogesic	Moditen	Tegretol
Eftil	Moradol	Tegretol CR
Eglonyl tablete i injekcije	Morphini hydrochloridum	Tetrazepam-MIP
Fenobarbiton	Myolastan	Tramadol
Fentanyl	Nipam	Trileptal
Flormidal	Phenergan	Trittico
Flufenazin	Phenobarbiton	Trixifen
Forane	Phenobarbiton-natrijum	Trodon
Fortral	Propofol	Ultiva
Haldol	Protradon	Valoron
Haloperidol	Rapifen	Zeldox
Halothan	Recofol	Zyprexa
Hypnomidate	Rispolept	

Prilog 3 – TRIGONICI Δ (sa praznim trouglom)

Spisak gotovih lekova sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (Registar lekova, 2005).

Osoba pod dejstvom ovih lekova može, ali ne mora, biti onespособljena za upravljanje motornim vozilom ili nekom komplikovanom mašinom koja zahteva psihofizičku spremnost.

Akineton	Diovan	Metildopa
Amigren	Ebrantil	Minipress
Anafranil dražeje	Efectin ER	Mirapexin
Androcure	Eglonyl kapsule i sirup	Nakom
Anxiron	Flunirin	Neurontin
Apaurin film tablete	Flunisan	Nitrepin
Arava	Flusetin	Nofocin
Atropin sulfat	Fluxilan	Nolicin
Avil	Folkodin	Pholcodin
Baralgetas tablete	Galltifen	Physiotens
Bensedin tablete	Gemzar	Prajmalin
Bromazepam	Helex	Procipar
Bromokriptin	Huberdoxina	Prograf
Bymaral	Imigran	Refloksetin
C Flox	Indometacin	Reglan
Cifran	Iressa	Relpax
Cinarizin	Ketotifen	Remeron
Cinedil	Klometol	Renosept
Ciprinol	Klomifen	Ritutek
Ciprobay	Ksalol	Rinasek
Ciprocinal	Lentostamin	Sedabenz
Ciprofloksacin	Lexaurin	Sinemet
Cital	Lexilium	Stugeron forte
Clarínase	Loram	Sulpigut kapsule
Clomifene	Lorazepam tablete	Sulpirid
Co-Diovan	Madopar	Tranex
Coaxil	Madopar HBS	Uricin
Demetrin	Madopar Roche	Visiren
Detrusitol	Maprotilin	Xanax
Diazepam dražeje i mikroklizme	Maprotilin	Xeloda
	Marocen	Zaxan
Dimigal	Methyldopa	Zolarem

Prilog 4 – § PARAGRAFICI

Spisak zaštićenih naziva lekova koji spadaju u grupu opojnih droga
(Registar lekova, 2005)

Artane , Hemofarm	M-Eslon , Grunenthal
Dolantin 100 , Aventis Intercontinental	Metadon , Hemofarm
Doltard , Nycomed	Morphinl hydrochloridum , Alkaloid
Durogesic , Janssen-Cilag	Phenobarblton , Panfarma
Fenobarbiton , Galenika	Phenobarbiton natrijum , Panfarma
Fentanyl , Janssen-Cilag	Rapifen , Janssen-Cilag
Fortral , Krka	Sufenta , Janssen-Cilag
Kodeinfosfat , Alkaloid	Ultiva , GlaxoSmithKline
Kodeinfosfat , Fampharm	Valoron , Hemofarm

Za propisivanje lekova iz grupe paragrafika obavezno je pisanje receptata u duplikatu, vođenje evidencije i o propisivanju i o izdavanju. Duplikat recepta mora biti označen sa „kopija“, a recept ne sme biti stariji od sedam dana.

Opojne droge moraju da se čuvaju u posebnim prostorijama. Izuzetno apoteke ih mogu čuvati u metalnim ormarima, odvojeno od drugih lekova.

Dr MILENKO P. MILOŠEVIĆ, dr VLADISLAV M. VARAGIĆ, FARMAKOLOGIJA za II razred medicinske škole, četрнаesto, dopunjeno izdanje, 2008. godina • Izdavač: ZAVOD ZA UDŽBENIKE, Beograd, Obilićev venac 5, www.zavod.co.yu • Likovni urednik: AIDA SPASIĆ • Ilustracije: VUGA RADULOVIĆ • Dizajn: GORAN SKAKIĆ • Lektor: OLGA MINIĆ • Grafički urednik: MILAN MRKOBRAĐ • Korektori: BILJANA LONČAR, DUŠANKA TORBICA • Obim: 16 štamparskih tabaka • Format: 16,5×23,5 cm • Rukopis predat u štampu juna 2008. godine. • Štampanje završeno jula 2008. godine. • Štampa: „CICERO“, Beograd
