

**ФАРМАКОЛОГИЈА И ТОКСИКОЛОГИЈА  
ЗА СТОМАТОЛОГЕ: скрипта**

**Слободан М. Јанковић**

**Крагујевац, 2015.**



## МОДУЛ БР. 1

### 1. НЕДЕЉА

## ОПШТА ФАРМАКОЛОГИЈА

### ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакологија је наука која проучава интеракције хемијских супстанци са живим организмом. Сачињавају је два велика дела: фармакодинамика и фармакокинетика. Фармакодинамика проучава дејства лека на организам, а фармакокинетика судбину лека у организму (апсорпцију, дистрибуцију, метаболизам и екскрецију).

Лек је свака супстанца која унета у организам доводи до побољшања или излечења болести, спречава је или помаже у дијагностици болести. Отров је супстанца која унета у организам у релативно малој дози изазива његово оштећење или смрт. Граница између отрова и лека је некада врло нејасна: једна иста супстанца може бити и лек и отров, зависно од употребљене дозе. На пример, кардиотонички гликозиди су у терапијским дозама врло ефикасни лекови који могу много да помогну код срчане инсуфицијенције; али ако им се доза повећа само неколико пута, могу довести до поремећаја ритма срца, па чак и смрти. Чак и обична **вода** може бити отров: описани су случајеви *психогене полидипсије*, када су особе за неколико сати попиле 6-7 литара воде, после чега су настали едем плућа и мозга, са смртним исходом. Нејасну границу између лека и отрова је уочио још Парацелзус, лекар из 16. века, рекавши: “Све супстанције су отрови, нема ни једне која то није. Само од **дозе** зависи да ли ће нешто бити лек или отров”.

Највећи број лекова делује тако што се у организму везује за специфично место које називамо **рецептор**. Рецептор је увек макромолекул, најчешће протеин, за кога се у физиолошким условима везује нека природна, ендогена супстанца, изазивајући промене у облику рецептора (тзв. конформационе промене). Такву супстанцу називамо **ендогени лиганд**. Промене облика рецептора изазване везивањем

---

ендогеног лиганда најчешће започињу низ реакција у ћелијама на којима или у којима се рецептор налази, које резултују одређеним ефектом ендogene супстанце. Рецептор је заправо везивањем лиганда прешао у активирано стање. Лекови који се везују за рецепторе су по хемијској грађи слични ендogenим лигандима. Ако лек изазива промене облика рецептора сличне променама које настају после везивања ендogenог лиганда (тј. рецептор пређе у активно стање), такав лек називамо **агонистом**. Ако пак лек после везивања за рецептор не изазове никакве промене облика (тј. рецептор остаје у инактивном стању), већ само омета везивање (а тиме и дејство) ендogenог лиганда, такав лек називамо **антагонистом**. На пример, ендogenи лиганд мускаринских рецептора у парасимпатичком нервном систему је ацетилхолин; он мускарински рецептор преводи у активно стање, и изазива одређене ефекте. Исти ефекат као ацетилхолин има алкалоид мускарин, активни принцип отровних печурака из рода *Inocybe*, тако да га називамо *агонистом* мускаринских рецептора. С друге стране, атропин, активни принцип велебиља, се везује за мускаринске рецепторе и задржава их у инактивном стању, па се назива *антагонистом* мускаринских рецептора.

У погледу активности, рецептори се могу сврстати у две врсте: рецепторе који су неактивни док се за њих не веже ендogenи лиганд, и рецепторе који су активни када за њих није везан ендogenи лиганд.
--

Неки рецептори су и без ендogenог лиганда у активираном стању, тј. конституционално су активни. Ендogenи лиганд такве рецепторе инактивира, тј. изазива конформациону промену у њима која им прекида активност. Лекове који се везују за такве рецепторе, и који као и ендogenи лиганди изазивају конформациону промену која рецептор преводи у инактивно стање, називамо **инверзним агонистима**. Пример конституционално активних рецептора су рецептори за меланостимулирајући хормон, тип МЦ<sub>4</sub>, који смањују осећај глади. Њихов ендogenи лиганд, тзв. агути-сродан пептид, делује као *инверзни агонист*, тј. рецептор преводи у инактивно стање, чиме се осећај глади повећава.

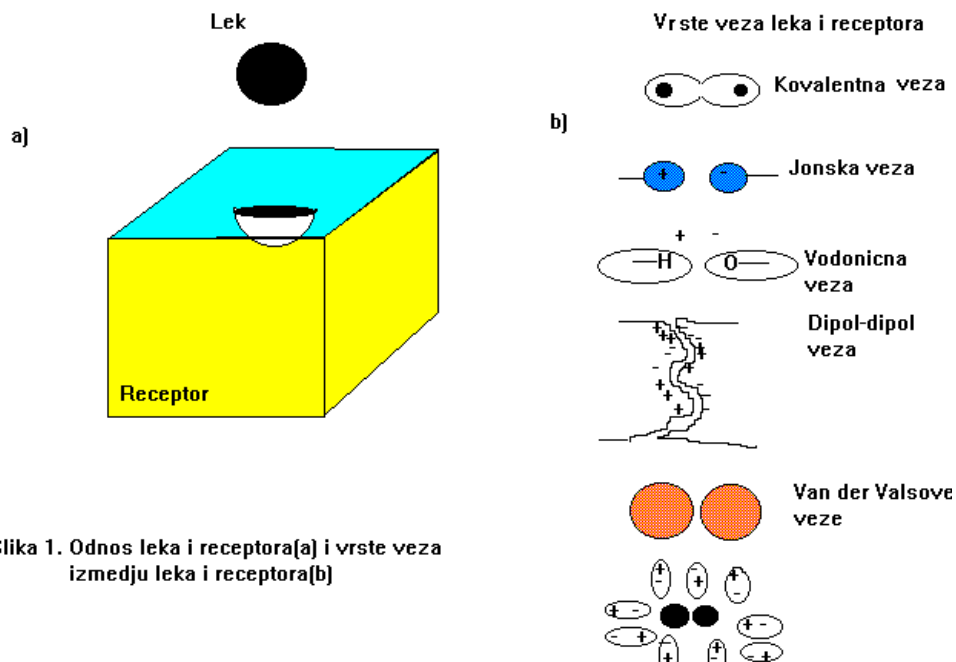
Постоји један мањи број лекова који не делују рецепторским механизмом, већ на друге начине. На пример, осмотски диуретик

манитол потпомаже излучивање воде из организма јер ствара високу осмоларност примарног урина и тиме спречава реапсорпцију воде. Такви су и антациди, лекови који као слабе базе директно неутралишу хлороводоничну киселину у желуцу после оралног уношења. Ипак, везивање за рецептор остаје далеко најраспрострањенији механизам дејства лекова.

## ВЕЗЕ ЛЕКА СА РЕЦЕПТОРОМ

Лек се за рецептор може везати на различите начине (слика 1). Не тако чест начин представља **ковалентно** везивање лека за рецептор, када два атома деле пар електрона. Ковалентне везе су изузетно јаке, богате енергијом, тако да их је тешко раскинути. Зато рецептор најчешће бива ирверзибилно измењен, и дејство лека престаје тек када се синтетишу нови рецептори. На овај начин делују алкилирајући цитостатици.

Веома често су лекови јонизовани, зависно од pH средине у којој се налазе. У таквом случају они се за рецептор, који такође поседује јонизоване делове, везују **јонским везама** које су електростатске природе. Ове везе су знатно слабије од ковалентних и зато реверзибилне.



Slika 1. Odnos leka i receptora[a] i vrste veza izmedju leka i receptora[b]

Лек се за рецептор може везати и *водоничним везама* које су такође електростатске природе, а настају услед неравномерне дистрибуције електронског облака у вези водоника са јако електрофилним атомом као што су кисеоник или азот. Водоник постаје релативно позитиван, а електрофилни атом релативно негативан. Тако добијамо дипол који се привлачи (везује) са диполом на рецептору. Понекад лек и рецептор индукују диполе један другом и због тога се привлаче. Такву везу називамо *дипол-дипол веза*.

Ако ни лек ни рецептор нису ни на који начин јонизовани, између њих се може успоставити *Ван дер Валсова веза* која је још слабија од претходних и узрокована је интеракцијом електронских облака суседних молекула. Она је најјача на одређеном растојању између молекула; ако је растојање мање, молекули се одбијају, а ако је растојање веће јачина везе опада са седмом потенцијом растојања! Ван дер Валсове везе су најзначајније за *специфичност* деловања лекова. Оне се могу успоставити само ако су место за везивање лека на рецептору и лек просторно одговарајући, тј. ако су им тродимензионалне структуре такве, да одговарају једно другом као брава и кључ (тако да лек може доћи у довољно близак контакт са рецептором). Захваљујући Ван дер Валсовим везама, лекови делују само на „своје“ рецепторе, тј. само на оне којима одговарају по хемијској грађи.

На крају, лек и рецептор који су јако хидрофобни могу доћи у контакт јер их диполи воде истискују из себе. Тај ефекат називамо *хидрофобном везом*.

У везивању лека за рецептор, често улогу игра више врста веза. Лек обично бива *привучен* до рецептора јонским везама, које делују на највећем растојању. Када се приближи рецептору, ако његова тродимензионална структура одговара тродимензионалној структури места за везивање на рецептору, лек прилази довољно близу да се успоставе Ван дер Валсове везе, и да рецептор буде активиран или инактивиран.

## СУПЕРФАМИЛИЈЕ РЕЦЕПТОРА

Рецептори за већину лекова и ендогених супстанци се могу сврстати у неколико група на основу сличног механизма по коме функционишу. Пошто се сматра да је свака од ових група настала током еволуције од једног заједничког претка - могло би се условно рећи "примитивног рецептора" - називамо их рецепторским фамилијама. За сада знамо за четири велике фамилије, тзв. суперфамилије: ***рецептори јонски канали, рецептори мембрански ензими, рецептори везани за G-протеине и интрацелуларни рецептори.***

Рецептори који представљају јонске канале налазе се у мембрани ћелије и у стању мировања су затворени. Када се агонист (лек или нека ендогена супстанца) веже за овакав рецептор, долази до конформационих промена у њему и настаје отвор (канал) кроз који могу да прођу јони. Пошто се са обе стране мембране јони налазе у различитим концентрацијама, они сада пролазе кроз канал са места веће на место мање концентрације. Зависно од врсте јона, последица оваквог кретања ће бити деполаризација или хиперполаризација мембране ћелије. Најпознатији рецептори јонски канали су никотински рецептори (канал за јоне натријума) и рецептори за ексцитаторне (аспартат, глутамат) и инхибиторне (гама-аминобутерна киселина-ГАБА) аминокиселине.

Друга суперфамилија рецептора се такође налази у мембранама ћелија, функционишући као мембрански ензим. Рецептор премештава липидни слој мембране, тако да поседује два функционална дела: један са спољашње стране мембране за који се везују лекови (или ендогене супстанце) и други са унутрашње стране који функционише као ензим. У мировању ензимски део рецептора је неактиван; међутим, после везивања лека за спољашњи део рецептора активира се и катализује одређену биохемијску реакцију. Рецептор за хормон инсулин спада у ову групу. Његов ензимски део се понаша као тирозин-киназа, тј. фосфорилише амонокиселину тирозин у интрацелуларним ензимима, доводећи до њихове активације.

Једна подврста рецептора трансмембранских ензима су рецептори за цитокине (хормон раста, еритропоетин, интерферони и други). Код њих део рецептора са унутрашње стране мембране није

---

ензим, али је у блиском контакту са ензимом; најчешће је тај ензим тирозин киназа, из породице такозваних „Јанус-киназа“, која постаје активна када рецептор утиче на њу. Ова тирозин киназа фосфорилише једну групу протеина која се назива „преносиоци сигнала и активатори транскрипције“ (ПСАТ). ПСАТ после фосфорилације одлази у једро и тамо регулише транскрипцију одређених гена.

Рецептори везани за Г-протеине су веома бројни. Ту спадају: адренергички  $\alpha$  и  $\beta$  рецептори, мускарински рецептори, допамински рецептори и многи други. Они се структурно карактеришу тиме што њихов пептидни ланац седам пута пролази с краја на крај ћелијске мембране. Лекови или ендogene супстанце (зовемо их још и ендogenи лиганди) се везују за део рецептора са спољашње стране мембране и изазивају конформационе промене тако да се активира интраћелијски део. Тако активиран интраћелијски део рецептора ступа у интеракцију са Г-протеином. Г-протеини се налазе са унутрашње стране мембране и састоје се од три подјединице,  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ . Називају се Г-протеинима зато што после интеракције са интраћелијским делом рецептора везују гуанозин-трифосфат (ГТП) за  $\alpha$  подјединицу, док  $\beta$  и  $\gamma$  подјединица дисосују. Овако активирана  $\alpha$  подјединица може имати различите функције унутар ћелије, зависно од врсте Г-протеина. Код неких Г-протеина она стимулише, а код неких инхибира ензим аденилат-циклазу који иначе ствара циклични аденозин-монофосфат (цАМП), важан интраћелијски секундарни гласник. Код треће групе Г-протеина  $\alpha$  подјединица активира ензим фосфолипазу Ц који од мембранског фосфолипида фосфатидил-инозитола ствара два секундарна интраћелијска гласника: диацил-глицерол и инозитол-трифосфат. Сви секундарни гласници даље активирају или инхибирају разне интраћелијске функционалне протеине што у крајњем доводи до реакције ћелије (ако је у питању мишићна ћелија, она се контрахује или релаксира, а ако је у питању ћелија егзокрине или ендокрине жлезде, она секретује свој производ). Да би испољила свој ефекат,  $\alpha$  подјединица је потребна енергија. Она је добија разградњом ГТП-а на гуанозин-дифосфат (ГДП) и фосфорну киселину. После испољеног ефекта,  $\alpha$  подјединица се инактивира под дејством ГДП-а, поново се везује за  $\beta$  и  $\gamma$  подјединицу и цео Г-протеин прелази у стање мировања које траје до новог везивања лека за рецептор.

За интраћелијске рецепторе (неки од њих су у цитоплазми а неки у једру) могу да се вежу само супстанце које су липосолубилне, тј. које



могу слободно да дифундују кроз липидни слој мембране ћелије. То су пре свега стероидни хормони (гlikоокортикоиди, естрогени, андрогени, прогестерон), хормони тироиде и липосолубилни витамини А и Д. Везивање ових супстанци за рецептор доводи до стварања комплекса лек-рецептор који регулише експресију гена: повећава транскрипцију једних, а смањује транскрипцију других гена. Крајњи резултат је повећана синтеза ензима и других функционалних протеина ћелије. Пошто за синтезу протеина треба времена, ови лекови испољавају своје дејство клинички тек после латентног периода (први ефекти се виде после једног часа, а пун ефекат тек после 24 часа).

## ОДНОС ДОЗЕ И ЕФЕКТА ЛЕКА

Ефекат неког лека на организам ће бити утолико већи уколико је он присутан у већој мери у близини места свог дејства (најчешће су то рецептори). Пошто лекови до свог места деловања у ткиву доспевају из крви пацијента, они ће на месту свог деловања бити више присутни уколико им је концентрација у крви виша; наравно, концентрација лека у крви ће бити виша уколико је доза лека већа, тј. уколико је пацијент узео већу количину лека. То значи да је ефекат лека у организму утолико већи уколико је доза лека већа, односно уколико је концентрација у крви већа. Оваква законитост се назива **дозна зависност ефекта**, и ми на њој базирамо одређивање потребне дозе лека за сваког пацијента.

Под дозом лека подразумевамо количину лека коју је пацијент примио односно унео у себе. Доза која се примени једнократно се назива **„појединачна доза“**, а укупна доза коју неко прими за 24 сата се назива **„дневна доза“**. Ако постепено повећавамо дозу неког лека, појачаваће се и његов ефекат. На пример, ако повећавамо дозу неког антихипертензива, крвни притисак ће бити све нижи. Међутим, после извесне дозе, даље повећање не повећава више ефекат: таква доза се назива максималном ефективном дозом, и у пракси је никада не треба прелазити. Ако ипак пређемо максималну ефективну дозу, може се догодити да лек почне да изазива штетне ефекте у организму, који често немају директне везе са ефектом због кога се лек примењивао. На пример, примена неких антихипертензива у већим дозама од максималних може изазвати оштећење функције бубрега, што називамо **токсичним ефектом**. Дозе лека које изазивају токсичне ефекте у организму се називају **токсичним дозама**.

## ТЕРАПИЈСКА ШИРИНА И ТЕРАПИЈСКИ ИНДЕКС

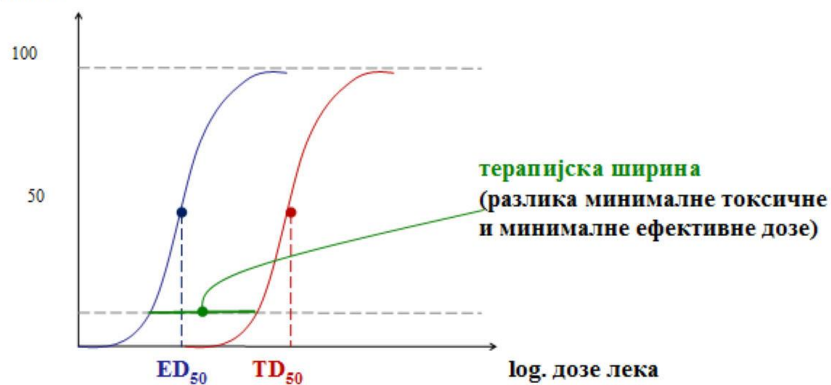
Селективност лека је особина лека да делује само на једном месту у организму, а да не утиче на функцију осталих ткива и органа. На жалост, ни један лек није апсолутно селективан, већ мање или више делује и на друга места у организму. Често су та друга дејства неповољна по организм, па их називамо **нежељена дејства**. Ако она подразумевају значајно оштећење ткива организма и ако настају када се лек примени у дозама *већим од препоручених*, називамо их **токсична дејства**. Распон између минималне дозе лека која изазива повољни ефекат у организму и минималне дозе лека која изазива токсични ефекат називамо **терапијска ширина лека**. Лек је утолико погоднији за примену уколико му је терапијска ширина већа.

Друга мера селективности дејства лека је **терапијски индекс**. То је однос дозе лека која код 50% болесника изазива токсични ефекат ( $TD_{50}$ ) и дозе лека која код 50% болесника изазива жељени ефекат ( $ED_{50}$ ). Математички израз за терапиј-ски индекс ( $TI$ ) је:

$$TI = \frac{TD_{50}}{ED_{50}}$$

( $ED_{50}$ ) и ( $TD_{50}$ ) можемо лако одредити помоћу кривих доза-одговор, ако на апсциси прочитамо концентрације лека које доводе до жељених тј. токсичних ефеката код 50% болесника, као што се види на слици.

% броја пацијената



Терапијска ширина је бољи показатељ безбедности (примене) лека од терапијског индекса.

### *Слика. Терапијски индекс и терапијска ширина*

Уколико лек има већи терапијски индекс (слично као кад је у питању терапијска ширина), његова примена је једноставнија и безбеднија. Пошто један лек може имати више нежељених дејстава, он ће имати и више терапијских индекса: онолико колико нежељених ефеката има. Понекад се терапијски индекс за неки од блажих нежељених ефеката назива *протективни индекс* (на пример, однос ЕД<sub>50</sub> фенобарбитона за седативно дејство и ЕД<sub>50</sub> фенобарбитона за антиконвулзивни ефекат (спречавање настанка конвулзија)).

## **ПОДЕЛА ЛЕКОВА ПО ПОРЕКЛУ И НАЧИНУ ЧУВАЊА**

### *Подела по пореклу*

Лекови се могу синтетисати хемијским путем, а могу се добити и прерадом делова животиња, биљака или минерала. Зато се каже да лекови могу бити синтетског, биљног, животињског или минералног порекла. Већина лекова који се данас користе је синтетског порекла. Један од првих синтетских лекова је ацетилсалицилна киселина којом се лечи повишена температура, слабији болови и асептична запаљења у организму. Корен јагорчевине (*Primula officinalis*), осушен и исецкан, представља лек биљног порекла од кога се кувањем добија екстракт веома ефикасан у лечењу продуктивног кашља. Животињског порекла су многобројни серуми који се користе у лечењу инфективних болести; свињска маст се користи као подлога многих медицинских масти. На крају, један од лекова минералног порекла је бела глина (каолин) која представља благо антидијароично средство због своје способности да везује токсине у дигестивном тракту.

## **ЧУВАЊЕ И ОЗНАЧАВАЊЕ ЛЕКОВИТИХ ПРЕПАРАТА**

Лекови се чувају и означавају на више начина који су у зависности од потенцијала лека да изазове нежељена дејства код

---

болесника. Све лековите препарате делимо према начину чувања на следеће групе:

1. Лековити препарати **врло јаког** дејства (**Remedia claudenda, Venena** = отрови). Супстанце које спадају у ову групу се морају чувати у апотеци одвојено од осталих лекова и под кључем. Посуде у којима се ови лекови чувају морају бити означене именом дотичног лека исписаним белим словима на црној подлози и знаком двоструког крста (††). Такође, на посуди морају бити исписане највећа појединачна и највећа дневна доза лека. Пример лека из ове групе је кардиотонички гликозид дигоксин.
2. Лековити препарати **јаког** дејства (**Remedia separanda** = одвојени лекови). Лекови из ове групе се не морају закључавати у апотеци, већ је довољно само да се чувају одвојено од других лекова. Означавају се једним крстом (†), а име лека, највећа дневна и највећа појединачна доза морају бити исписани црвеним словима на белом пољу. Пример лека из ове групе је стимулатор централног нервног система кофеин.
3. **Опојне дроге** су лековити препарати који испољавају снажно дејство на психичке функције човека. Због тога постоји изражена тенденција ка злоупотреби ових лекова. Опојне дроге се морају чувати под кључем, у посебној просторији која је такође закључана. Посуде са опојним дрогама се означавају на исти начин као лекови врло јаког или јаког дејства, с тим што се додаје и знак двоструког параграфа (§). У опојне дроге спадају морфин, петидин, фенотарбитон и др. Детаљна листа свих опојних дрога се наводи актима Министарства здравља или владе. Када лекар прописује неку од опојних дрога он мора да изда болеснику рецепт, а његову копију задржи код себе; такође, све податке о болеснику и издатој количини лека мора да убележи у посебан протокол који се чува у лекарској ординацији.
4. **Радиоактивни лекови** се морају чувати закључани, у посебним оловним кутијама које апсорбују зрачење. Означавају се црвено обојеним знаком за радиоактивност на жутом пољу:



## 5. Тригоници

То су супстанце које смањују психомоторну способност болесника. Називају се тригоници зато што се означавају црвеним троуглом на белом пољу:



Чувају се заједно са осталим лековима у апотеци (није потребно да се закључавају). Када лекар прописује неки од тригоника, дужан је да упозори болесника да не сме да управља моторним возилом нити да ради са уређајима који захтевају добру моторну координацију. У противном, болесник може доживети незгоду за коју је лекар који му је прописао лек директно одговоран. У тригонике спадају антихистаминици, неуролептици, анксиолитици и др.

## 6. Остали лекови (лекови слабог дејства)

Сви остали лекови се чувају у апотеци и посебно се не закључавају. Натписи на посудама у којима се налазе лекови из ове групе морају бити исписани црним словима на белој подлози. Већи део ових лекова се може купити у апотеци и без рецепта лекара, јер се због слабог дејства пацијент практично њима не може отровати. Листу лекова, са максимално дозвољеним дозама, који се могу купити без рецепта, утврђује својим актом Министарство здравља или влада. Такве лекове називамо **ОТС препарати**, што је скраћеница њиховог назива у англо-саксонским земљама: **Over The Counter** лекови (лекови који се издају “преко касе”, тј. за новац, а без рецепта).

---

## РЕЦЕПТ

Рецепт је писано упутство на латинском језику за справљање и издавање лека које лекар шаље апотекару. Пошто од рецепта зависи шта ће апотекар издати болеснику и какво упутство за примену ће му дати, рецепт мора бити написан **прецизно** (према свим важећим правилима) и **читко**. Назив рецепт потиче од латинске речи **praeceptum** што значи пропис. Само лекови слабог дејства се могу издати у апотеци без лекарског рецепта; сви остали лекови се могу издати **само** уз рецепт. Рецепт може да напише само лекар (али и стоматолог или ветеринар) који је положио државни испит (дакле има право да обавља праксу на територији Србије).

На једном рецепту се може написати само један лек! Изузетно се на једном рецепту могу прописати и лек и његова подлога (нпр. растварач), али се тада они морају одвојити следећим знаком: # . Ако је рецепт дуг, па се при његовом писању мора прећи на полеђину формулара, на дну прве стране треба да се напише латинска реч **verte!** (= окрени!). Рецепт се може писати само плавим или црним мастилом (перо, "хемијска" оловка), а никако графитном оловком, бојицом или слично.

Сваки правилно написан рецепт мора имати следеће делове, наведене по редоследу:

### 1. **Inscriptio** (лат. = натпис)

Инскрипција је први део рецепта који садржи податке о болеснику и лекару. Морају бити јасно наведени: име и презиме болесника, његова старост, његова адреса, здравствена организација у којој се лек прописује, матични број болесника, регистарски број болесника (при Заводу за здравствено осигурање) и број здравствене књижице (ако је здравствено осигуран), шифра дијагнозе, шифра лекара и број амбулантног протокола. Ако се рецепт прописује у приватној здравственој установи, довољно је навести само име и презиме болесника, старост, адресу, назив установе, адресу установе и име и презиме лекара. Овај део рецепта обично попуњавају медицинска сестра или техничар пошто

лекар напише остале делове. Ипак, лекар **мора** да провери да ли је инскрипција написана коректно, јер може доћи до грешке са фаталним последицама (замена болесника)!

## 2. **Invocatio** (лат. = призивање)

Овај део рецепта сачињава само скраћеница "**Rp.**" (од латинске речи **recipe** = узми!). Као што се види, "Rp" је скраћеница од речи у императиву, што значи да њом лекар **налаже** апотекару да узме састојке лековитог препарата (или готов лек), да од њих справи лековити препарат и да лековити препарат изда болеснику. На рецептима у античко доба је уместо скраћенице "**Rp.**" стајао цртеж Асклепијевог (лат. = *Eskulap*) штапа (слика 4). Асклепије је био грчки бог медицине. Цртеж Асклепијевог штапа је временом поједностављен и почео да личи на латинско слово R, па је у средњем веку настало схватање по коме је "**Rp.**" скраћеница од речи *recipe*.



Слика 4. Асклепијев штап.

## 3. **Ordinatio** (лат. = налог издат од власти)

Ординација је део рецепта који чине име лековитог препарата, облик лековитог препарата и количина активне супстанце (главног лека) у том облику. У имену лековитог препарата именице се пишу са великим почетним словом, а придеви са малим. Облик лековитог препарата (нпр. капсула, таблета и сл.) се увек пише са малим почетним словом. Када не постоји латински назив за облик лековитог препарата (јер је тај облик од скора у употреби) може се написати српски назив. Количина лековитог препарата у облику лека се увек пише у грамима или деловима грама, арапским бројевима. Ако, на пример, у таблети неког лека има 10мг активне супстанце, у ординацији се пише 0,01 не уносећи ознаку за граме.

## 4. **Subscriptio** (лат. = забелешка, примедба)

---

Субскрипција је кратко упутство апотекару о справљању и/или издавању лека. У њој се мора написати **колико** лековитог препарата наведеног у ординацији апотекар треба да изда болеснику, **у чему** ће га издати и (ако се ради о магистралним препаратима) **какав облик** лековитог препарата да направи од састојака наведених у ординацији.

#### 5. **Signatura** (лат. =ознака)

Сигнатура увек почиње латинском речју у императиву: **Signa.** (= означи). Тиме се апотекару налаже да на посуди у којој лек издаје болеснику напише на српском (тј. матерњем) језику упутство за примену лека. Апотекар заправо треба само да препише упутство које је, такође на српском језику, лекар написао иза речи "Signa.". Ради уштеде у времену, често се од речи Signa пише само почетно велико слово S са тачком (**S.**). Упутство на српском језику треба написати разумљиво, читко и без нејасних скраћеница. Ако лекар жели да на посуди у којој се издаје лек (тј. на паковању лека) буде написано име лека, онда треба да уместо речи "Signa." напише "**Signa suo nomine.**" што значи "Означи лек његовим именом". Ако пак лекар жели да на паковању лека буде исписан цео састав лековитог препарата, онда уместо речи "Signa." треба да напише "**Signa cum formula.**" што значи "Означи лек његовим саставом.".

Сигнатура може цела бити написана на латинском језику у следећим случајевима:

а) ако лекар прописује лековити препарат за парентералну примену (ињекције, инфузије и сл.). Тада се иза речи "Signa." пише: **Ad manum medici** (= У руке лекару). Тиме се налаже апотекару да лековити препарат изда болеснику и да га упути да поново оде лекару како би му он применио лек.

б) ако лекар прописује лековити препарат за сопствену употребу. Тада иза реченице "Signa suo nomine." треба написати једну од следећих синтагми: "**Pro me.**" што значи "За мене.", или "**Ad rationem meam.**" што значи "За мој рачун." или "**Ad usum proprium.**" што значи "За сопствену употребу".

б. **Потпис лекара**, печат са именом лекара и печат установе у којој је рецепт издат.

Осим ових обавезних делова, на рецепту се могу написати још неке речи или синтагме на латинском језику. Ако лек треба издати што пре, на рецепту се са стране може дописати "**Cito!**" што значи "Брзо!",



**"Statium!"** што значи **"Хитно!"** или **"Periculum in mora!"** што значи **"Опасност је у одлагању!"**. Апотекар мора лек прописан на таквом рецепту да изда одмах, без обзира на све остале послове.

Код свих лековитих препарата инскрипција, инвокација и сигнатура се пишу на сличан начин. Међутим, у писању ординације и супскрипције постоје значајне разлике између магистралних и готових лековитих препарата.

## 2. НЕДЕЉА

### *Прописивање готових лекова*

Готови лекови су лековити препарати које производе фармацеутске компаније. Они у апотеке доспевају под заштићеним именом, у својим оригиналним паковањима. Зато када прописујемо готов лек у ординацији пишемо његово *заштићено* име. Заштићено име увек пишемо у *номинативу једнине*, тј. онако како је оно написано на паковању лека. Облик лека пишемо такође у номинативу, с тим што можемо изабрати између једнине и множине. Ако лековити препарат има само један главни лек, онда његову количину у облику лека (таблети, капсули и др.) пишемо у ординацији. Ако пак у лековитом препарату има више главних лекова, онда се у ординацији не пише количина лека у његовом облику.

Готови лекови се издају у својим оригиналним паковањима, тако да у супскрипцији треба да напишемо колико оригиналних паковања апотекар треба да изда болеснику. Супскрипција увек почиње речју **"Da"** у императиву, што значи **"Издај"**. Ако је лек пакован у оригиналној кутији, пише се **"Da scatulam originalem N° I (unam)"**

---

(Издај једну оригиналну кутију) ако болеснику прописујемо само једну кутију, а "**Da scatulas originales N° II (duas)**" (Издај две оригиналне кутије) ако болеснику прописујемо две кутије лека.

Именица "**scatula**" и придев "**originalis**" се увек пишу у акузативу, и то у једнини ако се прописује једна кутија, а у множини ако се прописују две или више кутија. "**N°**" је скраћеница од латинског глагола "**Numero**" што значи "Бројати". Број кутија који прописујемо болеснику се пише *римским* бројевима, с тим што увек у загради морамо и словима написати име броја (како би се спречило дописивање). Само имена бројева један, два, три и стотина се мењају по падежима, па их треба писати у акузативу (унам, дуас, трес и центум), док су имена осталих бројева непроменљива. Ако је лек пакован у туби, онда користимо у супскрипцији латински назив "**tuba originalis**", ако је пакован у бочици, онда се пише назив "**lagna originalis**", а ако је у питању картонска цевчица, онда се пише "**phiola originalis**". Наравно, све ове називе треба написати у акузативу, по истом принципу као назив "**scatula originalis**". Ако нам није познато у чему је лек пакован, може се у супскрипцији писати "**Da oclusionem praeformatam N° I (unam)**" или "**Da oclusiones praeformatas N° II (duas)**" што значи "Издај једно оригинално паковање" односно "Издај два оригинална паковања". Латинска имена бројева су наведена на крају књиге, у одељку "Додатак".

Како прописивање готових лекова изгледа у пракси, може се видети на примеру ацетилсалицилне киселине. Један од произвођача ацетилсалицилне киселине је и предузеће "Панфарма" које ацетилсалицилну киселину пакује у оригиналним кутијама под називом "Acetisal", у виду таблета од 500 мг. Ако желимо да пропишемо једну кутију таблета "Acetisal"-а, онда треба да напишемо следећи рецепт:

Rp.

Acetisal tablettae            0,5

Da scatulam originalem N° I (unam)

S. Четири пута дневно размутити једну таблету у чаши воде и попити је.

Како се прописују остали готови лекови, може се видети у одељку "Примери".

### *Прописивање магистралних лекова*

Магистрални лекови су лековити препарати које апотекар израђује према рецепту лекара. Када прописујемо неки магистрални препарат, у рецепту морамо написати све: састојке препарата и њихове количине; начин справљања препарата; у чему треба да се изда лековити препарат. У ординацији рецепта треба навести, једну испод друге, све супстанце које сачињавају лековити препарат. Прво треба написати име главног лека, затим имена ађуванса и коригенса (ако их има) и на крају име конституенса. Имена свих ових супстанци се пишу у генитиву, а иза њих следе њихове количине изражене арапским бројевима. У супскрипцији прво треба написати како се лековити препарат справља од поменутих састојака. Како се састојци најчешће мешају, обично сигнатура почиње изразом "**Misce fiat**", што значи "Помешај да буде". Ако лекар не напише "**Misce fiat**" апотекар би могао да погрешно схвати да треба да изда састојке лека *одвојено*! Иза овог израза следи облик лека: маст (**Misce fiat unguentum**), раствор (**Misce fiat solutio**), емулзија (**Misce fiat emulsio**) или друго. Уколико се прописује препарат за парентералну примену, обавезно треба написати "**Sterilisa**" што значи "Стерилиши". У следећем реду супскрипције треба написати у чему апотекар мора да изда лековити препарат. Најчешће је то кутија (**Da ad scatulam**), али може бити бочица (**Da ad lagenam**), боца (**Da ad vitrum**) или кесица (**Da ad sacculum**). Испод субскрипције следи сигнатура која се пише као што је уобичајено, на српском језику. Како изгледа рецепт са магистрално прописаним леком може се видети на примеру бизмут-субгалата, корисног адстрингенса за спољашњу употребу.

Rp.

Bismuti subgallatis                      10,0

Talci    ad   100,0

Misce fiat pulvis.

Da ad scatulam.

S. Споља, посути оболела места три пута дневно.

### ГАЛЕНСКИ ПРЕПАРАТИ

---

Галенски препарати су лековити препарати које справља апотекар у апотеци из дрога и хемијских препарата различитим поступцима (мешањем, екстраковањем, растварањем и сл.). Да би апотекар справио лековити препарат, прво мора да има главни лек - супстанцу која је носилац фармаколошког дејства (због које се препарат и прави). Главни лек се назива **Remedium cardinale** (remedium = лек, лат.). Други неопходни састојак галенског препарата је индиферентна супстанца која омогућава да се препарату да неки облик - **Remedium constituens (Vehiculum)**. Без конституенса многе главне лекове не би било могуће практично применити: замислите таблету која садржи само дозу главног лека и чија маса је само 10мг?! Такву таблету би болесник морао да тражи уз помоћ лупе и никада не би био сигуран да ли ју је заиста прогутао! Уз помоћ конституенса (скроб, сахароза, лактоза и сл.) све таблете и остали лековити препарати имају сличну масу и запремину, без обзира колика је доза главног лека.

Лековити препарат може осим главног лека и конституенса садржавати помоћно лековито средство које потпомаже или употпуњава дејство главног лека (**Remedium adjuvans**). Тако се, на пример, у неким лековитим препаратима уз пеницилине проширеног спектра дејства (ампицилин, амоксицилин) налази и ађувантна супстанца (квалуланска киселина) која инхибирајући бактеријске ензиме (пеницилиназу) спречава прерану разградњу главног лека. На крају, апотекар може поправити укус или мирис свог лековитог препарата додавањем супстанце пријатног мириса и укуса. Такву супстанцу називамо **Remedium corrigens**.

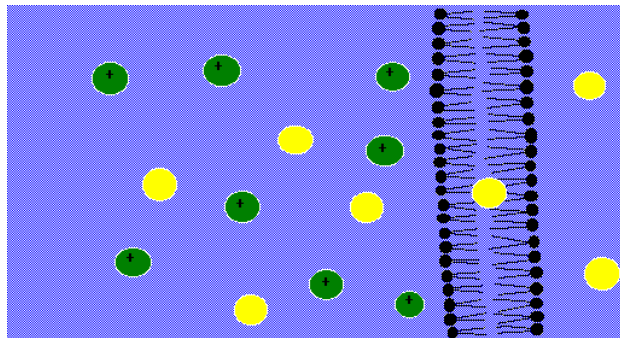
Апотекар је некада лековите препарате могао справљати и на основу упутстава из фармакопеје (за такве препарате смо говорили да су официнални), а данас само на основу упутства које му пошаље лекар и које се назива **рецепт** (за такве препарате кажемо да су магистрални јер их је прописао лекар који се некада звао **Magister medicinae**).

## ФАРМАКОКИНЕТИКА

### АПСОРПЦИЈА И ДИСТРИБУЦИЈА ЛЕКОВА

#### *Апсорпција*

Кретање лекова у организму започиње процесом апсорпције. Апсорпција лека представља процес кретања лека од места примене до крвотока. На том путу једину праву препреку представљају липидне мембране кроз које лек може проћи на један од два најзначајнија начина: дифузијом, под условом да је довољно липофилан, и специфичним транспортом (активним или олакшаним), уз помоћ специфичног носача и уз утрошак енергије. Други начин је знатно ређи, тако да се већина лекова може апсорбовати само ако постану довољно липофилни. Како је већина лекова у хемијском смислу или слаба киселина или слаба база, они ће бити утолико више липофилни уколико су мање јонизовани, тј. мање дисосовани. На степен њихове јонизованости највише утиче  $pH$  средине у којој се лекови налазе. Ако је средина више кисела (низак  $pH$ ), онда ће лекови који су слабе киселине бити углавном нејонизовани, а тиме и липофилни, што значи да ће лако пролазити кроз липидне мембране. Насупрот томе, лекови који су слабе базе ће бити јако јонизовани и врло слабо ће пролазити кроз липидне мембране. Супротно се дешава ако је средина више базна (висок  $pH$ ): тада ће лекови слабе киселине бити јонизовани, а лекови слабе базе ће бити нејонизовани.



Samo nejonizovana forma leka moze prolaziti kroz telesne lipidne membrane difuzijom. Jonizovani oblici ostaju uvek samo sa jedne strane membrane.

● Nejonizovan molekul leka ● Pozitivno naelektrisan molekul leka

Према томе,  $pH$  средине је један од најважнијих фактора који утиче на апсорпцију лекова мењајући њихову јонизованост, односно липофилност. Утицај  $pH$  средине на јонизованост лекова није линеаран,

већ **сигмоидалан**: **мале** промене  $pH$  доводе до **великих** промена јонизованости лекова, а тиме и њихове апсорпције.

Осим дифузијом или специфичним транспортом, мање количине лека могу проћи кроз липидну мембрану **ендоцитозом**. На тај начин пролазе углавном лекови чији су молекули протеинске природе. Само лекови са молекуларном тежином испод 100 далтона могу да користе још један начин проласка кроз липидне мембране: **филтрацију**, тј. слободан пролазак кроз поре за воду у мембранама. Таквих лекова има мало (нпр. етанол, уреа), тако да овакав начин проласка кроз мембране нема велики значај.

Апсорпцију лека можемо заобићи ако лек применимо у виду **интравенске ињекције**. Тада преко игле која је уведена у вену лек директно уносимо у крв. Овакав начин примене лекова омогућава брзо и потпуно доспевање лека у крв и брз почетак дејства, што је веома важно у ургентним стањима. Међутим, тај начин примене је и веома ризичан: лек морамо давати довољно споро (увек интравенску ињекцију треба давати дуже од два минута), иначе концентрација лека у крви може тренутно толико порасти да достигне токсичан ниво. Код лекова који имају дејство на срчани ритам, може доћи до тешких поремећаја ритма и готово тренутне смрти. Интравенска примена лекова носи висок ризик од инфекције стафилококом, вирусом хепатитиса или проузроковачем АИДС-а. Треба увек имати на уму и чињеницу да се емулзије и суспензије лекова не смеју примењивати интравенски због настанка липидне емболије; сем тога, свако ињицирање ваздуха или гаса интравенозно доводи до ваздушне емболије. Један од начина да се смање ризици интравенске ињекције лекова јесте примена лекова у виду **интравенске инфузије**: лек се раствори у више од 100 мл простог физиолошког раствора и примењује се кап по кап кроз иглу уведену у вену болесника. Тако се обезбеђује постепено доспевање лека у крв и избегава могућност појаве високих, токсичних концентрација лекова. Интравенска инфузија може бити **континуирана**, када траје без прекида, или **интермитентна**, када се после истицања одговарајуће дозе, прекида до примене следеће дозе.

Све путеве примене лекова сем оралног и ректалног пута називамо једним именом парентерална примена лекова. Интравенска примена лекова је један од видова парентералне примене. Остали начини парентералне примене лекова су супкутана ињекција, интрамускуларна

ињекција, интратекална и епидурална ињекција, трансдермална примена и примена преко респираторног тракта.

**Супкутана и интрамускуларна ињекција** лекова представљају примену лека кроз иглу у поткожно односно мишићно ткиво. Са места примене лек мора да се апсорбује да би доспео до крви. Како капилари у поткожном и мишићном ткиву имају велике поре (пропуштају протеинске молекуле до 60.000 Д молекуларне масе), сви лекови се апсорбују простом дифузијом, без обзира на то да ли су јонизовани или не. Апсорпција првенствено зависи од растворљивости лека и од брзине крвотока у ткиву. Због боље прокрвљености мишићног ткива, лекови се знатно брже апсорбују после интрамускуларне, него после супкутане примене. Овим путевима се могу примењивати и јако јонизовани лекови који се иначе уопште не апсорбују из дигестивног тракта.

Често се лекови за супкутану или интрамускуларну ињекцију намерно припреме тако да је апсорпција лека јако успорена, како би се дуго времена (понекад недељама) одржавале довољне концентрације лека у крви. То се обично ради или тако да се формирају естри лека са дуголанчаним масним киселинама који се споро разграђују, или се лек стави у медијум који се тешко апсорбује.

**Интратекална примена лека** подразумева ињичирање лека у субарахноидални простор, тј. у цереброспиналну течност. **Епидурална примена лека** представља ињичирање лека у епидурални простор, тј. споља од тврде можданице. Обе врсте ињекције се примењују у лумбалном пределу, између Л<sub>3</sub> и Л<sub>4</sub> пршљена. Интратекална примена је некада била доста коришћена за лечење бактеријских менингитиса и енцефалитиса антибиотцима који слабо продиру у централни нервни систем (пеницилини, аминогликозиди). Међутим, показало се да је таква примена антибиотика скопчана са великом учесталošћу арахноидитиса и епилептичких напада, па се одустало од такве праксе. Данас се ови облици примене лекова користе доста за лечење јаких болова код малигних обољења, јер се морфин може применити у веома малим дозама, а дејство му траје много дуже него после конвенционалног начина примене.

**Трансдермално** можемо примењивати само лекове који су јако липосолубилни, јер епидермис можемо посматрати као вишеструку липидну мембрану. Лек се раствори у одговарајућем медијуму и уз помоћ адхезивне траке доведе у контакт са кожом. Апсорпција лека је спора, тако да се у крви дуго одржавају високе концентрације лека. Још је важније да се оваквом применом избегава да лек одмах прође кроз

јетру, чиме се продужава живот у крви оних лекова који се веома брзо у њој метаболишу. Данас се на овај начин најчешће примењује нитроглицерол, органски нитрат са повољним дејством на ангину пекторис.

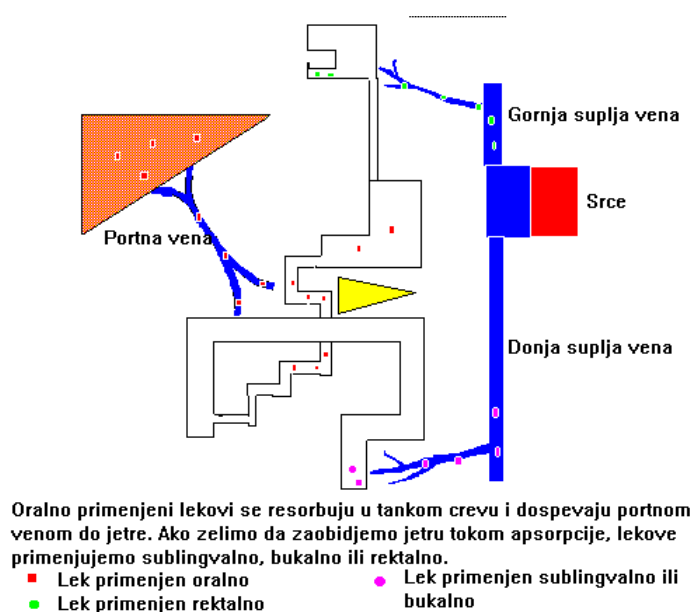
Лекове можемо примењивати и *преко респираторног тракта*. Најчешће се тако користе бета-адренергички агонисти због свог локалног дејства у лечењу напада астме (релаксирају бронхијалну мускулатуру). Анестетичке гасове и паре примењујемо такође преко респираторног тракта, али због њиховог дејства на централни нервни систем. Овај пут примене је веома брз и ефикасан (површина алвеоларне мембране плућа износи чак око  $70\text{m}^2$ , а њена дебљина свега 0.2 микрометра), али га је тешко контролисати, па је скопчан са опасношћу од предозирања.

Далеко најчешћи начин примене лекова остаје *орална примена*. Она је најједноставнија и најлакша за болесника - потребно је само да прогута лек. Орална примена је и најсигурнија, јер је апсорпција лека у поређењу са другим начинима примене знатно спорија, тако да лек ретко достиже високотоксичне концентрације у крви. У желуцу се лекови практично не апсорбују изузев: (1) малих количина лекова који су слабе киселине (нпр. ацетилсалицилна киселина, парацетамол, аскорбинска киселина и др) и (2) алкохола. Желудац се међутим може понашати као „отпад“ лекова слабих база, чак иако се они примењују парентерално. Лекови слабе базе су у крви већим делом недисосовани, па лако дифундују из крви, кроз зид желуца, у његов лумен. Због велике киселости желудачног сока, молекули лека који су доспели у лумен желуца дисосују, и тако постају поларни, тј. не могу се више вратити кроз зид желуца назад у крв (то се популарно назива и „хватање јона у замку“). Тиме један део лека слабе базе бива повучен из системске циркулације у лумен желуца, па слаби укупан ефекат лека на циљном ткиву.

Највећи део апсорпције лекова се одвија у танком цреву, које се одликује веома великом апсорпционом површином и одличном прокрвљеношћу (лекови се апсорбују пре свега у прва 1-2 метра јејунума). Епител црева се понаша као липидна мембрана кроз коју лекови пролазе или дифузијом (ако су довољно липофилни) или активним транспортом (ако поседују специфичног преносиоца). На апсорпцију лекова из дигестивног тракта утичу многи фактори. Прво, брзина пражњења желуца одређује брзину којом ће лек доспети на место



апсорпције, тј. у танко црево. Лек узет пре јела брзо доспева у танко црево, већ после 10 до 15 минута. Али, ако се узме после оброка, цела количина лека ће доспети у танко црево тек када се желудац потпуно испразни, што значи после 3 до 5 часова. Друго, брзина перисталтике танког црева може имати значајног утицаја на апсорпцију. Ако је брзина превелика (као код свих облика дијареје) лек ће доспети у дебело црево пре но што се изврши значајнија апсорпција. Треће, храна коју болесник узима за време примене лека може значајно утицати на апсорпцију. На пример, ако за време примене тетрациклина болесник узима млечне производе, добар део тетрациклина ће са калцијумом из млека изградити нерастворљиве комплексе који ће бити елиминисани столицом. На тај начин ће апсорпција тетрациклина бити значајно смањена.



Слика 7. Апсорпција из гастроинтестиналног тракта

На апсорпцију лекова у танком цреву утичу још два посебна процеса. Пошто лекови приликом апсорпције заправо пролазе **кроз** епителне ћелије, на њих делују и механизми детоксикације којима ове ћелије располажу.

*Први механизам* детоксикације је метаболизам лекова у ендоплазматском ретикулуму епителних ћелија, на цитохрому П450. До сада су у епителним ћелијама танког црева откривене изоформе **3A4**,

**3A5, 2Ц9 и 2Ц19** овог цитохрома, које могу инактивирати велики део лека који се апсорбује, и тако спречити његов улазак у крв. На пример, због ових ензима у епителним ћелијама, свега 20% оралним путем примењеног имуносупресива циклоспорина доспева до крви непромењено. *Други механизам* који отежава апсорпцију лекова у танком цреву су пумпе (транспортери) на луминалној мембрани епителних ћелија, који лек који је ушао у ћелију избацују назад у лумен. Најзначајнија од ових пумпи је **гликопротеин II**. Интересантно је да постоји велики број лекова, који су истовремено супстрати за цитохром 3A4 и гликопротеин II, па им је тако по два основа отежана апсорпција у танком цреву.

Сви лекови који се апсорбују у дигестивном тракту доспевају путем порталног крвотока прво до јетре. Ако се лек у јетри екстензивно метаболише, онда ће до системске циркулације доспети само мали проценат унете количине. За такве лекове кажемо да се *метаболишу при првом пролазу кроз јетру*. Најпознатији пример таквих лекова јесу органски нитрати, код којих је метаболизам тако брз да је орални пут примене могућ само ако удесетостручимо дозу лека.

Једино ако се лек примени интравенски, цела доза доспева до системске циркулације. Код свих осталих начина примене само део дозе лека доспе до системске циркулације (то је посебно изражено код оралне примене, где добар део дозе не буде апсорбован или се разгради при првом проласку кроз јетру). **Биоискористљивост** лека представља фракцију (или проценат) лека која доспе до системске циркулације. На пример, биоискористљивост опиоидног аналгетика морфина је око 25%, што значи да ће од 40 мг оралне дозе овог лека само 25%, тј. 10 мг доспети до системске циркулације одакле може да пређе у централни нервни систем и испољи своје дејство. Биоискористљивост лека одређујемо тако што лек применимо и орално и интравенски; затим меримо концентрације лека у серуму на сваки сат по примени лека, и формирамо криве серумска концентрација лека/време за оба начина примене (у координатном систему где се на икс-оси наноси време протекло од примене лека, а на ипсилон-оси концентрација лека у серуму). Када израчунамо површину испод криве серумска концентрација лека/време после оралне примене и површину испод криве серумска концентрација лека/време после интравенске примене, и поделимо једну са другом (ПИК орално/ПИК интравенски), добијамо тзв. **апсолутну биоискористљивост** лека. *Релативна*

биоискористиљивост се израчунава када упоређујемо два различита лековита препарата са истом активном супстанцом, после истог пута примене – оралног.

Да би избегли ефекат првог проласка кроз јетру, многе лекове примењујемо сублингвално, букално или ректално (слика 7). **Сублингвално** примењујемо лекове тако што посебно припремљену таблету коју називамо лингвалета болесник стави испод језика и сачека да се растопи у устима. **Букална примена** се врши по истом принципу, само се букалета стави у сулкус између десни и слузокоже образа. У оба случаја ресорпција лека је веома брза и заобилази се јетра, јер лекови преко система горње шупље вене доспевају директно у системску циркулацију. Међутим, услов за овакву примену је **висока липосолубилност** лека. Органски нитрати се најчешће примењују на овај начин за лечење напада ангине пекторис.

**Ректалном** применом такође можемо заобићи јетру. Лек примењен у облику супозиторијума ће се ресорбовати у доње две трећине ректума. Како се доње и средње хемороидалне вене које одводе крв из доње две трећине ректума уливају директно у систем доње шупље вене, лек неће морати да одмах прође кроз јетрену циркулацију. Такође, ректално примењујемо лекове који иритативно делују на слузокожу желуца код болесника који већ имају неко обољење желуца (гастритис, улкус); ако болесници не могу да узимају лекове орално због дуготрајног повраћања, ректална примена такође остаје као алтернатива. Пример ректалне примене лекова је коришћење супозиторијума са парацетамолом, код деце које имају високу температуру праћену повраћањем.

### **Дистрибуција**

Пошто доспеју у крв, лекови се даље у организму крећу ка свим ткивима. Тај процес називамо дистрибуција лека. Колико ће далеко лек dospети у организму, тј. у која ће све ткива продрети зависи највише од његових физико-хемијских карактеристика, тј. од његове молекуларне грађе. Ако знамо структурну формулу лека можемо му веома лако предвидети кретање у организму. Најважнија молекуларна карактеристика лека која одређује његово кретање у организму јесте поларизованост молекула при физиолошким вредностима  $pH$  у телесним течностима. На сваки хидросолубилни лек можемо гледати као на слабу киселину или базу, тако да ће његов степен јонизованости зависити од  $pH$  средине у којој се тренутно налази. С друге стране, липосолубилни

лекови се могу сматрати практично недисосованим при било ком  $pH$  средине.

Хидросолубилни лекови су највећим делом јонизовани при  $pH=7.36 - 7.40$ , што представља нормалну концентрацију водоникових јона у крви и екстрацелуларној течности. Ако такви лекови имају веће молекуле од 100 далтона (што је случај са већином лекова), они кроз телесне мембране (које заправо представљају непрекинути липидни слој) могу проћи само на два начина: постепеном дифузијом нејонизованих молекула (који су тада липосолубини) кроз мембрану или уз помоћ специфичног протеинског транспортног система у мембрани. Пошто специфични транспортни систем постоји само ретко, већина хидросолубилних лекова врло споро и недовољно пролази кроз мембране. Нас нарочито интересује пролазак лекова кроз хематоенцефалну баријеру, коју такође можемо сматрати непрекинутим липидним слојем (ендотелне ћелије у капиларима мозга су чврсто спојене једне са другима тако да између њих нема слободног пролаза). У централни нервни систем (ЦНС) продиру у значајној мери само липосолубилни лекови и они хидросолубилни лекови за које постоје специфични транспортни системи. Јасно је да ће то бити они лекови који по својој хемијској грађи личе на ендogene хидросолубилне супстанце (нпр. аминокиселине) за које су током еволуције створени транспортни системи јер су неопходне за нормално функционисање ЦНС-а. Један од таквих лекова је  $\alpha$  - метилдопа, антихипертензив са централним дејством. Интересантно је да се у тестисима налази хемато-тестикуларна мембрана која има сличне карактеристике као хематоенцефална мембрана.

Инфламација мозга или његових овојница (енцефалитис или менингитис) значајно повећава пропустљивост хемато-енцефалне мембране, тако да антибиотици лакше продиру и могу да испоље своје дејство. На пример, пеницилин код здраве особе продире кроз хемато-енцефалну баријеру са свега 1-2%, али када дође до менингитиса или енцефалитиса, продирање овог лека се повећа на 10%.

У осталим ткивима лекови углавном слободно продиру из крвних судова у интерцелуларне просторе. Између ендотелних ћелија капилара постоје велики отвори кроз које лако пролази већина лекова, изузев оних са великом молекуларном тежином (протеини). И плацента се понаша слично, тако да практично не можемо говорити о плаценталној баријери у трудноћи. Можемо рачунати да ће скоро сваки

лек који дамо мајци доспети и у крвоток плода. Када је у питању млечна жлезда, такође се не може рачунати на озбиљнију баријеру проласку лекова. Лекови у млеко могу доспети дифузијом или активним транспортом. Пошто је млеко благо кисело (pH 6.5), лекови који су слабе базе имају тенденцију да се накупљају у млеку. Сличну тенденцију накупљања имају и лекови који се везују за састојке млека (нпр. тетрациклини за калцијум, липосолубилни лекови за масноће у млеку).

Ако говоримо о липосолубилним лековима, за њих практично не постоје баријере нигде у организму. Не само да лако продиру у сва ткива, они имају и тенденцију да се накупљају у ткивима, посебно масном ткиву. Сем тога, пошто их диполи воде теже да истисну, они се увек у високом проценту везују за протеине плазме (најчешће албумине) који обилују хидрофобним доменима. Лек који је везан за протеин плазме не испољава своје фармаколошко дејство јер није у близини свог рецептора; зато на онај део лека који је везан за албумине можемо гледати као на својеврстан депо. Наравно, он је у равнотежи са слободним леком у плазми: чим се концентрација слободног лека смањи, везани лек се ослобађа своје везе са протеинима, и обратно. За протеине плазме се везују и лекови који су слабе киселине, или слабе базе. Лекови слабе киселине се везују првенствено за албумине, док се лекови слабе базе везују за алфа1-кисели гликопротеин и липопротеине. И за њих важи исто што и за липосолубилне лекове: део лека који је везан за протеине је у динамичкој равнотежи са делом лека који је слободан у плазми.

Везивање лекова за протеине плазме је неспецифично, тако да велики број лекова може да се веже на истом месту. То значи да, када се истовремено примене, два или више лекова могу истискивати један другог са места везивања на протеинима плазме, и тиме мењати концентрацију слободног дела лека у плазми (што значи да се мења и интензитет ефекта лека). На пример, ако пацијенту који месецима узима антикоагуланс варфарин дамо фуросемид, диуретик Хенлеове петље, новопримењени лек ће истиснути варфарин са протеина плазме, и повећати концентрацију слободног варфарина у плазми. Због веће концентрације слободног варфарина у плазми, његов антикоагулантни ефекат ће се појачати, и код пацијента могу настати крвављења у многим органима (нпр. крварење у мозгу).

На везивање лекова за протеине плазме могу утицати и нека патолошка стања. На пример, код пацијената са уремијом, смањује се

везивање лекова слабих киселина за протеине плазме (пеницилин, салицилати, барбитурати, сулфонамиди).

Неки лекови имају велики афинитет за хидрокси-апатит коштаног ткива, па се накупљају у костима у значајној количини. То је такође врста депоа лека у организму, али се равнотежа између њега и слободног лека у плазми и интерстицијалној течности изузетно споро успоставља. Зато лекови који се једном вежу за кости остају тамо више година, па и деценија. Такав је случај са бифосфонатима, тетрациклинама, оловом, стронцијумом и цисплатином.

Одавно је познато да се у бубрезима накупљају метали, који постепено могу довести до губитка функције овог виталног органа. Разлог за накупљање метала у бубрезима је протеин **металотионеин**, који има висок афинитет за олово, живу и кадмијум.

И око може бити место накупљања лекова, који имају афинитет за пигмент ретине, меланин. Хлорпромазин и хлорокин су такви лекови, који због накупљања у ретини могу довести до оштећења вида.

### ***Феномен редистрибуције***

Неки лекови после примене мигрирају из једних ткива у друга: ***редистрибуирају*** се. То се дешава обично после интравенске примене липосолубилних лекова. Пошто је проток крви кроз мозак изузетно велики (1200 мл у минути) ови лекови после убризгавања (када м је концентрација у крви висока) доспевају у великој количини у мождане капиларе, дифундују кроз хематоенцефалну баријеру и постижу високу концентрацију у можданом ткиву. Зато им и ефекат на ЦНС наступа врло брзо по примени (нпр. барбитурат тиопентон-натријум још док траје његово убризгавање у вену изазове губитак свести код болесника). Међутим, када се заврши убризгавање и када протекне још неколико минута, липосолубилни лекови дифундују све више и у остала ткива (мишићно и масно), тако да им концентрација у крви пада. То има за последицу да сада лек дифундује назад из можданог ткива у крв; концентрација лека у можданом ткиву нагло пада и ефекат лека на ЦНС престаје (болеснику се враћа свест после 5-6 минута од примене тиопентон-натријума). Лек се, заправо, ***сели*** из можданог ткива у мишићно и масно. Клиничка последица редистрибуције тиопентон-натријума је кратко трајање анестезије после његове интравенске примене.

***Појам волумена дистрибуције***

Волумен дистрибуције ( $V_d$ ) је виртуелна величина која се израчунава као количник између дозе у којој је лек примењен ( $D$ ) и његове концентрације у крви ( $C_p$ ):

$$V_d = \frac{D}{C_p}$$

Он представља запремину у којој би се лек дистрибуирао под условом да је у свим деловима те запремине концентрација лека иста, тј. једнака концентрацији лека у крви. Иако виртуелна, ова величина нам може доста рећи о понашању лека у организму. Ако је  $V_d$  око 5л, може се претпоставити да се лек дистрибуирао само у интраваскуларном простору и да није могао да изађе из крвних судова (нпр. плазма-експандер дехтран 70). Ако је  $V_d$  око 15л, може се претпоставити да се лек дистрибуирао у оквиру екстрацелуларне течности (јер ње има око 15л), да није липосолубилан и да не продире унутар ћелија нити у ЦНС. Ако је волумен дистрибуције око 40л, лек је продро у све ћелије организма ( $V_d$  је једнак волумену укупне воде у организму), а ако је  $V_d$  веће од 40л (некад и неколико стотина литара), то значи да се лек негде и депоновао у организму (највећи део дозе лека се налази у депоу, концентрација лека у крви је ниска, па је количник  $\frac{D}{C_p}$  висок).

---

## БИОТРАНСФОРМАЦИЈА ЛЕКОВА

Када су у питању хидросолубилни лекови, они се из организма релативно лако елиминишу. После филтрације у гломерулима бубрега они, будући да су углавном јонизовани, заостају у лумену тубула и излучују се напоље у урину. Са липосолубилним лековима се то не дешава. Они се такође филтрују у гломерулима, али се из лумена тубула поново враћају у крв слободно дифундујући кроз мембране тубуларних ћелија. Када се ништа друго не би десило са липосолубилним леком, он би једном унет у организам у њему остао вечно, без могућности да се елиминише. Управо из тог разлога током еволуције је створен одбрамбени механизам који липосолубилне супстанце претвара у хидросолубилне и тиме омогућава њихову елиминацију. Тај механизам хемијске измене лека ми данас називамо процесом биотрансформације.

Биотрансформација се највећим делом одиграва у јетри, на глатком ендоплазматском ретикулуму. Ту се налази велики број ензима који имају врло ниску специфичност, тако да могу деловати на супстрате веома разнолике хемијске грађе. Међу њима су најзначајнија два једињења: цитохром П450 који омогућава инсерцију атома кисеоника у молекул супстрата (чиме га оксидише јер супстрат предаје своје електроне кисеонику) и цитохром П450-редуктаза која регенерише оксидисани цитохром П450 и омогућава му деловање на следећи молекул супстрата. Зато је оксидација најзаступљенија реакција биотрансформације лекова. Оксидисани лек сада у свом молекулу има атом кисеоника који привлачи себи електроне из везе са водониковим атомима; то се завршава дисосовањем водоничног јона који је позитивно наелектрисан, док молекул лека у себи садржи кисеоник који носи једно негативно наелектрисање. Крајњи резултат је стварање јонизованог, дакле хидросолубилног лека. Процесом оксидације се биотрансформишу катехоламини, неуролептици, бензодиазепини и многи други лекови. Иако се далеко највећи број лекова оксидише под дејством цитохрома П450, на неке лекове (нпр. на антидепресиве десипрамин и нортриптилин) делују друге оксидазе ендоплазматског ретикулума или цитоплазме.

Мањи број лекова се биотрансформише другим врстама хемијских реакција. **Редукација** представља увођење електрона у молекул лека (редукцијом се инактивирају венски вазодилатори нитрати), а



**хидролиза** цепање молекула лека на два дела увођењем молекула воде (нпр. хидролиза локалних анестетика прокаина, лидокаина и других).

Некада ове основне реакције биотрансформације (оксидација, редукација и хидролиза), које често називамо реакцијама прве фазе, не доведу до стварања довољно јонизованог лека који би се лако елиминисао из организма. Тада је потребно већ измењеном леку додати неки поларни радикал и повећати му хидрофилност. За ову намену еволуција је створила ензиме који врше **коњугацију**, тј. спајање измењених молекула лекова са поларним радикалима. Радикали који се најчешће "каче" на молекуле лекова су глукуронска киселина, сирћетна киселина, сулфатна група, метилна група и аминокиселина глицин. На пример, са глукуронском киселином се коњугују дигоксин и парацетамол, а са сирћетном киселином сулфонамиди и изониазид. Реакције коњугације ми називамо реакцијама друге фазе биотрансформације. Понекад лекови не пролазе кроз реакције прве фазе, већ се директно коњугују са радикалима. Пример за овакво понашање је опиоидни аналгетик морфин који се само коњугује са глукуронском киселином.

**Индукција и инхибиција цитохрома P450.** И број и активност протеина цитохрома P450 се може мењати у зависности од присуства хемијских супстанци у телу човека. Неке супстанце путем утицаја на експресију гена повећавају (индукују) синтезу и активност овог ензима и тако убрзавају своју биотрансформацију али и биотрансформацију других супстанци. Познати индуктори цитохрома P450 су фенотимол, многи антиепилептици, гликокортикоиди и многи отрови који загађују човекову околину (полициклични ароматични угљоводоници, диоксин и др). Други пак лекови инхибирају активност цитохрома P450 тако што се везују за његов хем. То су: лекови који садрже у себи имидазолску групу (циметидин, кетоконазол), еритромицин, естроген етинил-естрадиол, спиронолактон, хлорамфеникол, норетиндрон, анестетик флуороксен, растварач угљен дисулфид и пропилтиоурацил и други. Било да се ради о индукторима или инхибиторима цитохрома P450, они могу изазвати озбиљне интеракције са лековима које користимо у пракси. Индуктори могу убрзати метаболизам неког лека који болесник узима хронично и довести до пада концентрације тог лека у крви испод терапијског нивоа (а тиме и до престанка ефекта лека). То некада може бити врло драматично и довести до озбиљних последица (на пример, код болесника са вештачким срчаним валвулама који је на доживотној терапији оралним антикоагулантним средствима). С друге стране,

инхибитори могу довести до пораста концентрације других лекова у крви све до токсичног нивоа. Најбољи начин да се избегну овакве непријатне интеракције између лекова јесте избегавање непотребне примене више лекова истовремено или, када је комбинована терапија баш неопходна, смањење или повећање дозе другог лека када је први лек инхибитор, односно индуктор цитохрома П450.

Инхибиција цитохрома П450 може бити реверзибилна (компетитивна) или иреверзибилна (тзв. **самоубилачка инактивација**). Код реверзибилне инхибиције, после одласка инхибитора са ензима, ензим остаје активан. Код самоубилачке инактивације лек-инхибитор се сам метаболише на цитохрому П450, и прелази у облик са реактивним радикалима, тако да се потом иреверзибило веже за ензим. Такав ензим остаје трајно неактиван, а његова изгубљена функција се може једино надокнадити синтезом новог ензима. Пример лека који врши самоубилачку инактивацију цитохрома П450 је еритромицин.

## ИЗЛУЧИВАЊЕ ЛЕКОВА

Излучивање лекова је процес којим се лекови из унутрашње средине организма избацују у спољашњу средину.

### *Излучивање лекова путем урина*

Најважнији пут елиминације лекова из организма иде преко бубрега. Кроз оба бубрега сваког минута протекне око 1200 мл крви, а од тога се око 120 мл у гломерулима издвоји у ултрафилтрат који даље тече низ тубуле. Сви лекови чија је молекуларна тежина мања од 60 000 далтона се филтрирају у гломерулима. Уколико су у јонизованом стању, не могу дифундовати кроз зид тубула назад у крв. Остају у лумену тубула и бивају елиминисани урином. У којој мери ће неки лек бити јонизован зависи пре свега од његове молекуларне грађе а затим и од pH тубуларне течности. Липосолубилни лекови (који у себи имају мало атома кисеоника, азота или сумпора) су минимално јонизовани без обзира на pH средине. Међутим, већина лекова је бар у извесној мери хидросолубилна, па се може схватити као слаба киселина или слаба база (нпр. лекови који имају COOH групу су слабе киселине, а лекови који имају NH<sub>2</sub> групу су слабе базе). Ако је лек слаба киселина, биће утолико више јонизован (дисосован) уколико је тубуларна течност више базна

(виши pH), што значи да ће се више излучивати урином. С друге стране, ако је лек слаба база, биће више јонизован (дисосован) у киселом урину (низак pH) и више ће се излучивати. Променом pH урина можемо повећати или смањити излучивање неког лека. На пример, код тровања барбитуратима или ацетилсалицилном киселином (оба лека су слабе киселине) елиминација отрова се може убрзати применом  $\text{NaHCO}_3$  који доводи до алкализације урина.

Осим филтрацијом, лекови могу доспети у лумен тубула (а тиме и у урин) процесом секреције из тубуларних ћелија. Секреција се одвија у проксималном тубулу помоћу два неспецифична транспортна система, смештена у луминалној мембрани тубулоцита. Један систем транспортује слабе киселине ("анјонски" систем) а други слабе базе ("катјонски" систем). Оба система у физиолошким условима транспортују ендogene супстанце; на пример, анјонски систем транспортује мокраћну киселину. Капацитет ових секреторних система је веома велики, тако да се лекови који подлежу тубуларној секрецији елиминишу врло брзо. Пример за то је пеницилин (секретује се анјонским системом), код кога се половина унете дозе елиминише већ после 30 минута. Анјонским системом се осим пеницилина секретују многи диуретици, индометацин и салицилати. Катјонским системом се у урин секретују атропин, морфин, неостигмин, хинин, циметидин и други лекови.

Лекови који се секретују могу ометати секрецију ендogenих супстанци и тиме проузроковати нежељено дејство. Тако диуретици (који користе анјонски систем) често изазивају хиперурикемију јер интерферирају са секрецијом мокраћне киселине.

Транспортни системи се могу блокирати и тиме успорити елиминација неких лекова. Тако *пробенецид* блокира анјонски транспортни систем и успорава елиминацију пеницилина.

Тубуларна секреција је веома важан механизам излучивања лекова који су јако везани за протеине плазме, јер се они практично не могу филтровати у гломерулима. Овај механизам је знатно слабије развијен код новорођенчади и веома старих особа.

Неке природне супстанце и ретки лекови се после филтрације у примарни урин могу у тубулима активно реапсорбовати, нпр. глукоза, аминокиселине и јони. Мокраћна киселина се и активно реапсорбује и активно секретује, дакле креће се у оба смера. Лековима које називамо урикозурици (пробенецид, сулфинпиразон), можемо блокирати активну реапсорпцију мокраћне киселине, и тиме повећати њено излучивање. С

друге стране, антитуберкулотик пиразинамид блокира тубуларну секрецију мокраћне киселине, и тиме повећава њену концентрацију у крви.

### ***Излучивање лекова путем жучи***

Осим урином лекови се могу елиминисати и путем жучи. У квантитативном смислу екскреција путем жучи за већину лекова има мали значај. Међутим, присуство лека у жучи може имати терапијски значај; на пример, антибиотици који се екскретују у жучи се могу корисно употребити за лечење билијарних бактеријских инфекција (ампицилин, цефтриаксон, рифампицин). Ретки лекови који се скоро у целини излучују путем жучи могу се употребити безбедно код болесника са оштећеном функцијом бубрега. То су кардиотоник дигитоксин, тетрациклин доксициклин, опиоид морфин и други.

Мада лекови у жуч могу доспети дифузијом, тај механизам излучивања је мање значајан, јер се њиме не може лек концентрисати у жучи, чији укупни дневни волумен није претерано велики (око 1,5 л). Хепатоцити на својој мембрани окренутој жучним каналићима имају најмање три система **активног транспорта**, који лекове избацују у жуч. Два од три система *активне билијарне секреције* су веома слична анјонском и катјонском систему тубуларне секреције у бубрезима, док је трећи систем сасвим другачији и још недовољно изучен. Системи активне билијарне секреције су тако направљени, да најпре излучују лекове који су претходно коњуговани са глукуронском киселином или неким другим радикалом. Као и код реналне тубуларне секреције, запажено је да новорођенчад и јако старе особе имају смањену активност транспортних система у жучним каналићима. Такође, болести јетре могу ослабити системе активне билијарне секреције, и тако успорити елиминацију неких лекова који користе ове системе, нпр. пробенецида, диетилстилбестрола и дигоксина.

Додатни проблем код излучивања лекова путем жучи је могућност да они буду поново апсорбовани у танком цреву, тј. да подлежу ентеро-хепатичкој рецикулацији. Пример лека који се после излучивања у жучи поновно апсорбује у танком цреву је антибиотик хлорамфеникол.

### ***Излучивање лекова преко плућа***

Преко плућа и издахнутог ваздуха елиминишу се гасови и јако испарљиве супстанце. Елиминација се обавља простом дифузијом, и не постоје специјализовани транспортни системи. Анестетски гасови и паре се уносе и елиминишу преко плућа. Мањи део унетих алкохола (етил-алкохол, метанол, етилен-гликол) се такође елиминише преко плућа. Повећањем брзине и дубине респирација може се повећати у извесној мери и елиминација ових супстанци.

Гасови, паре и друге супстанце које су слабо растворљиве у крви се брзо елиминишу преко плућа (нпр. азот-субоксид), док се добро растворљиве супстанце јако споро елиминишу (нпр. халотан, етанол).

#### ***Излучивање лекова у пљувачци, зноју, лоју и сузама***

Скоро сви лекови се могу наћи у пљувачци, зноју, лоју и сузама; количина лека која се овим путевима може елиминисати је незнатна. Поменути путеви елиминације могу имати једино дијагностички значај јер концентрације лекова у овим течностима директно корелирају са концентрацијама у крви. Такође, сматра се да горак укус на који се понекад жале пацијенти који примају интравенску ињекцију долази од брзог излучивања лека у пљувачци.

#### ***Излучивање лекова у млеку***

Већина лекова које мајка узима доспева у млеко. Концентрација лека која се постиже у млеку зависи пре свега од концентрације лека у крви мајке, његове липосолубилности, везивања за протеине плазме (велико везивање значи слабије излучивање у млеку) и постојања механизма активне секреције. Млеко је благо кисело (pH 6.5), па се у њему нешто више накупљају лекови - слабе базе.

У млеку се могу концентрисати лекови са великим афинитетом за протеин млека лакталбумин, затим липосолубилни лекови који се растварају у мастима млека, и лекови који се понашају као хелирајући агенси, тј, везују калцијум из млека (нпр. антибиотици тетрациклини).

Када мајка узима неки лек, треба да избегава подој непосредно после узете дозе лека, јер је тада највећа количина лека у млеку. Лекови који су растворљиви у мастима ће бити присутнији у млеку које дете сиса, ако је подој јутарњи и ако подој траје дужи, јер је тада садржај масти у млеку већи.

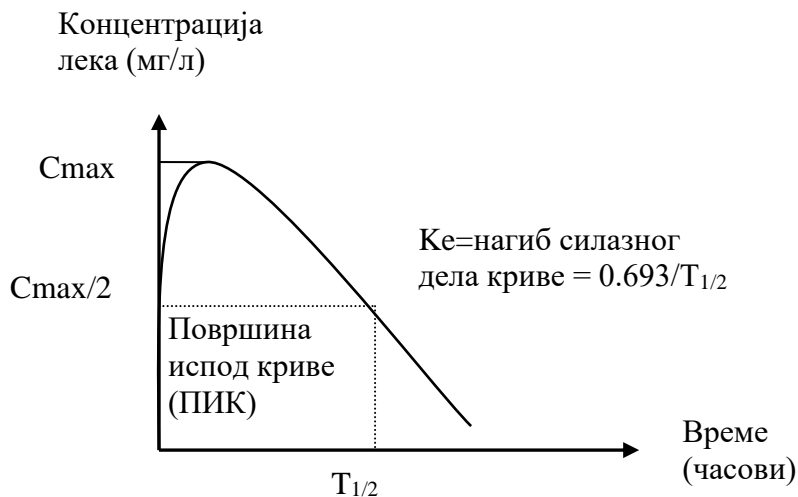
#### ***Фармакокинетски параметри елиминације лекова***

Математичке величине које нам говоре о брзини елиминације лекова из организма су клиренс (Cl), константа елиминације ( $K_e$ ) и време

---

полуелиминације ( $T_{1/2}$ ). Све три величине се могу израчунати са криве која описује кретање серумске концентрације лека у времену (види слику).

Слика . Концентрација лека у крви после једне оралне дозе.



**Клиренс лека** представља количину крвне плазме која се ослободи лека у јединици времена. Укупни клиренс лека обухвата све путеве елиминације и може се изразити као збир бубрежног, јетреног, плућног и других клиренса. Израчунава се као количник укупне количине лека која је елиминисана у јединици времена и концентрације лека у плазми. У пракси се **укупни** клиренс лека одређује са криве серумска концентрација лека/време (види горњу слику), као количник дозе лека и површине испод криве (ПМК). Ако би хтели да израчунамо само *бубрежни* клиренс лека, онда би укупну количину лека која се излучила преко бубрега у јединици времена поделили са површином испод криве. **Време полуелиминације ( $T_{1/2}$ )** је време за које се половина унете количине лека елиминише из организма. У пракси се време полуелиминације одређује са графика серумска концентрација лека/време, тако што се очита време потребно да се концентрација лека на силазном делу криве смањи на половину. Јасно је да нагиб силазног дела криве заправо одређује брзину елиминације: што је нагиб већи, елиминација је бржа, и обратно. Нагиб се математички изражава као тангенс угла под којим је силазни део криве нагнут у односу на икс-осу, и назива се још константом елиминације лека ( $K_e$ ). Између константе

елиминације (нагиба криве) и времена полуелиминације постоји једноставна математичка релација:  $T_{1/2} = 0.693/K_e$ .

Већина лекова се елиминише по тзв. **кинетици првог реда** (или линеарној кинетици, што је синоним). То значи да је брзина елиминације утолико већа уколико је већа концентрација лека у крви. Неки лекови се опет метаболишу ензимима чији је укупан број мали, тј. тотални капацитет за елиминацију је ограничен. При нижим концентрацијама у крви се и овакви лекови елиминишу по кинетици првог реда; међутим, при вишим концентрацијама ензими који обављају елиминацију се засите тако да пораст концентрације лека у крви није праћен адекватним порастом брзине елиминације. За такав вид елиминације кажемо да се врши по **сатурационој кинетици**. Сатурациону кинетику елиминације имају етанол, фенитоин, флуоксетин, ацетилсалицилна киселина, дикумарол и други. Ако се лекови са сатурационом кинетиком предозирају, елиминациони путеви (ензими) се одмах потпуно засите, тако да се у јединици времена елиминише увек иста количина лека - онолика колики је капацитет ензима који врше елиминацију. Тада кажемо да сатурациона кинетика прелази у тзв. кинетику нултог реда.

Клинички важна последица сатурационе кинетике елиминације је појава да **мало** повећање дозе лека који има такву кинетику елиминације мође довести до **екстремног повећања** концентрације лека у серуму, а тиме и до појаве токсичних ефеката. Лекар треба да зна када прописује лек са сатурационом кинетиком, и да веома опрезно повећава дозе у току лечења болесника, ако је то потребно.

### ***Равнотежно стање***

Када су у питању лекови са кинетиком првог реда, после поновљеног давања исте дозе долази до успостављања равнотежног стања у коме **је количина лека која се елиминише између две дозе лека једнака тој дози**. После прве дозе у дозном интервалу се елиминише само део дозе, тако да следећа доза знатно повиси концентрацију лека у крви. Повећана концентрација лека у крви доводи до убрзања елиминације, тако да се у другом дозном интервалу елиминише већи део дозе него у првом. Трећа доза лека даље повећава концентрацију лека у крви, па се у трећем дозном интервалу елиминише још већи део дозе. После 4-5 дозних интервала (под условом да су они приближно једнаки полувремену елиминације лека) успоставља се равнотежно стање. Тада се концентрација лека у крви одржава на

сталном нивоу, осцилирајући око одређене вредности. У пракси, наш циљ је да давањем лека болеснику у правилним размацама (дозним интервалима) постигнемо равнотежно стање у коме ће концентрација лека у крви бити довољно висока да се испољи терапијски ефекат лека, а опет не превисока, како се не би испојили токсични ефекти лека.

Равнотежно стање се може достићи и брже од 4-5 времена полуелиминације, ако применимо као прву **ударну** дозу лека, која је неколико пута већа од обичне појединачне дозе (дозе одржавања). То чинимо, на пример, када применимо ударну дозу кардиотоника дигоксина, за којом следе дозе одржавања (такав поступак се зове „брза дигитализација“). При примени ударне дозе лекар треба да буде опрезан, и да је добро прорачуна, јер се лако може претерати и изазвати озбиљна нежељена дејства.

За успешну терапију веома је важно да болесник узима свој лек редовно, тј. да не пропусти ни једну дозу. Уколико се то ипак деси, равнотежно стање се ремети и концентрација лека у крви пада. Потребно је да прође неколико дозних интервала да би се поново успоставило првобитно равнотежно стање са жељеном концентрацијом лека у крви.

## АЛЕРГИЈА НА ЛЕКОВЕ

Сваки лек може изазвати алергијску реакцију код болесника, па чак и они који се користе за лечење алергија. Наравно, неки лекови то чине чешће (нпр. пеницилин), а неки веома ретко (нпр. лидокаин). Лек који изазове алергију се заправо понаша као антиген, и то сам по себи или тек у вези са неким састојком организма (најчешће протеинске природе). После првог контакта са леком имунолошки систем организма ствара слободна антитела на лек или клонове Т-лимфоцита који могу да (преко специфичних антитела на својој мембрани) препознају лек. У зависности од места (врсте ћелија, ткива) за које је лек везан и од доминантног начина реакције имунолошког система (стварањем слободних антитела или Т-лимфоцита) приликом следећег контакта са леком организам може реаговати алергијски на 4 различита начина (четири типа алергијске реакције):



### ***1. тип (анафилактичка реакција)***

Код овог типа реакције организам после првог контакта са леком ствара ИгЕ антитела на лек која се везују својим Фц делом за мембрану мастоцита. Када лек следећи пут доспе у организам (најраније после 5-7 дана од првог контакта) он се везује за ИгЕ антитела на мастоцитима и проузрокује дегранулацију ових ћелија. Из гранула мастоцита се ослобађа низ медијатора (хистамин, хемотактички фактори, хепарин, арилсулфатаза Б, итд.) који изазивају вазодилатацију, хипотензију и едем (услед повећане пропустљивости капилара). Клинички се то може манифестовати шоком (тзв. анафилактички шок) или отоком меких ткива врата и душника који проузрокује гушење болесника (Квинкеов едем). Блаже реакције се манифестују само оспом - уртиком (копривњача).

Анафилактичка реакција се лечи престанком примене лека који ју је изазвао а затим моменталном применом адреналина (0.5 мг супкутано или 0.3 мг интрамускуларно или 0.2 мг интравенски). Пошто је адреналин већ примењен, болеснику треба дати ињекцију кортикостероида и Х<sub>1</sub> антихистаминика. Ако се анафилактичка реакција манифестује само копривњачом, тада је довољно применити само Х<sub>1</sub> антихистаминике.

### ***2. тип (директна цитотоксичност)***

Код 2. типа реакције после првог уношења лека у организам имуни систем ствара ИгГ или ИгМ антитела на лек. Када се лек поново унесе у организам, он се веже за мембрану неке врсте ћелија крви. Антитела се затим везују за лек и активирају комплемент који разара мембрану крвне ћелије. Резултат је лиза ћелије, тј. хемолитичка анемија, леукопенија или тромбоцитопенија, зависно од врсте ћелија за које је лек везан.

### ***3. тип (стварање имуних комплекса)***

И код овог типа реакције организам ствара ИгГ или ИгМ антитела, али се лек не везује за мембрану ћелија. Најпре код поновљеног уношења лека дође до везивања лека и антитела (тј. настају такозвани имуни комплекси), а затим се комплекси антиген-антитело таложе у ткивима и зидовима крвних судова. Ови комплекси у ткивима

---

изазивају активацију инфламаторних ћелија (лимфоцита, полиморфонуклеара, макрофага) и настанак запаљења.

#### ***4. тип (касна преосетљивост)***

Касна преосетљивост је везана за стварање клонова Т-лимфоцита који препознају лек као антиген. Пошто је за имуну реакцију Т-лимфоцита потребно извесно време, реакција на поновно уношење антигена настаје тек после латентног периода од 48-72 часа. Отуда и назив касна преосетљивост. Контактни дерматитис који може настати после локалне примене лекова заснован је на механизму касне преосетљивости. Истим механизмом настају алергијски хепатитиси и нефритиси после примене лекова.

#### ***Укрштена алергија***

Лекови сличне хемијске грађе могу изазвати исту алергијску реакцију иако је само један од њих претходно дошао у контакт са организмом. Због сличне хемијске грађе имуни систем их препознаје као исту супстанцу, исти антиген, и због тога долази до алергијске реакције. Најпознатији пример за укрштену алергију јесу пеницилини и цефалоспорини. Особа која је алергична на пеницилин може алергијски реаговати и на цефалоспорине (око 8-15% пацијената), иако претходно никада није примала ту врсту антибиотика. Наиме, пеницилини и цефалоспорини имају један идентичан део молекула - бета-лактамски прстен - због кога их имуни систем препознаје као исту врсту антигена.

### **ИНТЕРАКЦИЈЕ ИЗМЕЂУ ЛЕКОВА**

Два лека која истовремено примењујемо могу утицати један на другог тако да се њихово укупно дејство смањује или повећава. Тај утицај једног лека на други се може одиграти током њихове апсорпције, дистрибуције, метаболизма или излучивања, када говоримо о **фармакокинетским интеракцијама**, или на самом месту њиховог деловања на циљно ткиво или орган (тада говоримо о **фармакодиманским** интеракцијама). Ако два лека заједно делују тако да им се укупно дејство не смањује или се повећава, онда такве лекове

зовемо синергисти. **Синергизам** може бити *адитиван* (када је укупно дејство оба лека једнако простом збиру дејстава оба лека засебно) или *потенцирајући* (када је укупно дејство оба лека веће од простог збира дејстава оба лека засебно). Адитивно се понашају нестероидни антиинфламаторни лекови, док потенцирајући синергизам показује нпр. комбинација два хемиотерапеутика, сулфаметоксазола и триметоприма.

С друге стране, ако два лека заједно делују тако да им је укупни ефекат мањи од збира њихових појединачних ефеката, кажемо да се ради о **антагонизму** (обратите пажњу: овде се ради о антагонизму *између два лека*, а не о антагонистичком дејству лека на рецептор, о чему је било речи у претходном поглављу). Антагонизам може бити *хемијске природе*, када се два лека хемијски везују један за другог и тако се инактивирају. Пример за то јесу пеницилин и гентамицин које никада не смемо применити у истој бризгалици. Лекови могу антагонизовати дејство једни другима у свим фазама њиховог кретања у организму: у току апсорпције, дистрибуције, метаболизма и излучивања, смањујући расположиву количину лека у близини рецептора. О примерима таквих интеракција, које називамо фармакокинетске интеракције, говори се у поглављима о биотрансформацији и излучивању лекова.

Лекови могу деловати на исти орган у супротном смеру. На пример, адренергички лекови дилатирају бронхијално стабло док холинергички лекови доводе до бронхоконстрикције. Такви лекови су *физиолошки антагонисти*. Ако се лекови везују за исти рецептор, па један од њих поседује унутрашњу активност а други не, већ само може да омете везивање првог за рецептор, онда кажемо да се ради о *фармаколошком антагонизму*. Први лек, који поседује унутрашњу активност, назива се агониста, а други, који је нема, антагониста.

Ако се антагониста за рецептор веже нековалентним везама, онда повећавајући концентрацију агонисте можемо антагонисту истиснути са рецептора и поново постићи исти ефекат са агонистом. Такав антагонизам називамо *компетитивни* или *реверзибилни антагонизам*.

С друге стране, ако се антагониста за рецептор веже ковалентним везама, без обзира колико повећавамо концентрацију агонисте не можемо постићи исти ефекат као пре примене антагонисте. Разлог за то је чињеница да су они рецептори за које се везао антагониста иреверзибилно измењени и избачени из функције. Такав антагонизам називамо *некомпетитивни* или *иреверзибилни антагонизам*.

---

Постоје лекови који поседују унутрашњу активност после везивања за рецептор (значи изазивају неки ефекат), али је она знатно мања од унутрашње активности других лекова који се везују за исти рецептор. Такве лекове називамо **парцијални агонисти**. Ако их применимо заједно са лековима који имају пуну унутрашњу активност (**пуну агонисти**), онда ће парцијални агонисти умањити ефекат пуних агониста јер ће заузети један број рецептора а изазваће мањи ефекат него пуну агонисти. Зато парцијалне агонисте често називамо и парцијалним антагонистима. Пример парцијалног агонисте је налорфин. Ако се примени сам, он поседује слаб аналгетички ефекат, али ако се примени заједно са морфином (пуним агонистом), он ће умањити ефекат морфина и понашати се као парцијални антагониста.

## НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА ЛЕКОВА

Нежељено дејство лека (НДЛ) је одговор организма на лек који је штетан и непланиран, и који се јавља при дозама нормално коришћеним за профилаксу, дијагнозу или терапију болести, или измену неке физиолошке функције. Осим поменутог, у нежељена дејства спадају: неповољне интеракције између лекова, изостанак терапијског ефекта лека и промене које прате прекид примене лека на који се организам претходно навикао.

Не постоји лек који нема нежељених дејстава; постоје само лекови са тежим или лакшим нежељеним дејствима, зависно од њихове способности да реагују са различитим ткивима и органима. Зато на нежељена дејства треба мислити увек када се примењују лекови; тада ћемо бити у прилици да нека нежељена дејства предвидимо, а тиме и избегнемо.

Нежељена дејства лекова представљају велико оптерећење за здравствени систем. Студије су показале да се око 6 одсто свих болничких пацијената тамо налази због нежељених дејстава лекова. Чак 10 до 20 одсто болничких пацијената доживи бар неко нежељено дејство лека док борави у болници. Међутим, постоји велика могућност да се нежељена дејства избегну, ако се мисли на њих: таквих је чак 50 одсто нежељених дејстава.

Сва нежељена дејства се могу сврстати у три велике групе:

- А – НДЛ која се могу предвидети на основу механизма дејства лека (нпр. сувоћа уста код примене трицикличних антидепресива, због њиховог антимукаринског дејства);
- Б – бизарна НДЛ која су непредвидива, ретка, не зависе од дозе, обично су озбиљна (нпр. агранулоцитоза код бета-лактамских антибиотика);
- Ц – НДЛ која имитирају обољења (нпр. синдром сличан системском лупусу еритематодесу код примене прокаинамида или хидралазина).

Учесталост нежељених дејстава неког лека варира: нека се јављају чешће од других. Да бисмо имали оријентацију, колико је вероватно да ли ће се појавити неко нежељено дејство одређеног лека, она се могу *по учесталости* сврстати у:

- врло честа: јављају се код више од 10 одсто болесника;
- честа: јављају се код 1 – 10 одсто болесника;
- нису честа: јављају се код 0.1 – 1 одсто болесника;
- ретка: јављају се код 0.01 одсто - 0.1 одсто болесника, и
- врло ретка нежељена дејства: јављају се код мање од 0.01 одсто болесника.

Од нежељених дејстава највише нас брину тзв. *озбиљна* нежељена дејства. То су нежељена дејства која доводе до неке од следећих последица:

- смрт
- хоспитализација
- продужетак хоспитализације
- инвалидитет
- опасност по живот
- малигна болест или
- урођене аномалије.

За сваки лек који издајемо пацијенту, потребно је да познајемо озбиљна нежељена дејства која може изазвати, да упозоримо пацијента на њих и упознамо га са начинима њихове превенције (нпр. пацијенти

---

који примају сулфонамиде треба да узимају доста течности, како би се спречила кристализација сулфонамида у тубулима бубрега и њихово оштећење).

Када запазимо неку нежељену појаву код пацијента који узима лек, ми нисмо одмах сигурни да је баш тај лек проузроковао примећену појаву. Зато у почетку такве појаве називамо „**нежељеним догађајима**“, и можемо их назвати „нежељеним дејствима“ тек када утврдимо узрочно-последичну везу између лека и појаве. При утврђивању *узрочно-последичне везе* посебно обраћамо пажњу на следеће елементе:

1. Временски интервал од примене лека до појаве НДЛ? Ако је нежељени догађај настао за време примене лека, или ускоро после престанка примене, вероватније је последица примене лека, него неког другог фактора.
2. Dechallenge – Шта се дешава по престанку примене лека? Ако се нежељени догађај повлачи после престанка његове примене, вероватно се ради о нежељеном дејству.
3. Rechallenge – Шта се дешава после поновне примене лека? Ако после поновне примене лека опет уочимо нежељени догађај, веома је велика вероватноћа да је њиме проузрокован.
4. Да ли постоје алтернативни узроци НДЛ? Ако нема другог објашњења за појаву нежељеног догађаја, лек остаје највероватнији узрочник.
5. Да ли је такво нежељено дејство већ описано? Искуства других са применом лека кога прати нежељени догађај су нам увек од користи за утврђивање узрочности.
6. Да ли постоји лабораторијска потврда? На пример, пораст аминотрансфераза у крви болесника који је добио мучнину и повраћање за време примене лека, значајно сугерише да је дошло до хемијског хепатитиса).
7. Да ли постоји одговарајуће биолошко објашњење настанка нежељеног дејства лека, тј. да ли можемо наслутити механизам настанка нежељеног дејства

Обавеза је и фармацеута и лекара да сваки примећени нежељени догађај пријави нашем Националном центру за нежељена дејства лекова при Агенцији за лекове и медицинска средства Србије, на посебном формулару који се може преузети са веб-сајта Агенције. Дакле,

довољна је само сумња да се ради о нежељеном дејству, да би се попунила и послала пријава. За нове лекове пријављују се сва нежељена дејства у току првих 5 година од момента када буду регистровани у Србији. За лекове који су дуже од 5 година на тржишту, пријављују се само озбиљна нежељена дејства и до тада непозната нежељена дејства. Национални центар је у обавези да свакоме ко је нежељени догађај пријавио и потражи објашњење, пружи процену узрочно-последичне везе нежељеног догађаја и лека, уз помоћ својих експерата.

Редовно пријављивање свих примећених нежељених догађаја важно је за свеукупну безбедност примене лекова у земљи. Оно омогућава да се рано примете опасни лекови, који изазивају много озбиљних нежељених дејстава, и да се брзо забрани њихова даља примена. На жалост, фармацеути и лекари веома ретко пријављују нежељена дејства лекова, и процењује се да је број пријављених случајева свега 1 – 10 одсто стварног броја. У Србији је тај број још мањи – свега неколико стотина пријава годишње. Зашто се нежељена дејства лекова слабо пријављују још увек је нејасно, али се претпостављају неколики разлози:

- самозадовољство и веровање да су само сигурни лекови на тржишту;
  - страх од тужбе болесника;
  - осећај кривице, јер је лек узроковао тегобе болеснику;
  - жеља да се публикују нежељена дејства;
  - непознавање начина пријављивања;
  - устручавање да се пријави само сумња, и
  - летаргија.
-

### 3. НЕДЕЉА

## СПЕЦИЈАЛНА ФАРМАКОЛОГИЈА

### АУТОНОМНИ НЕРВНИ СИСТЕМ

Нервни систем се може поделити на централни (мозак и кичмена можина) и периферни, који има два дела: соматски и аутономни. Соматски нервни систем омогућава контролу вољних покрета, док аутономни нервни систем одржава сталност унутрашње средине, тј. хомеостазу. Аутономни нервни систем има два дела: симпатикус и парасимпатикус. Оба дела контролишу функције унутрашњих органа без учешћа свести, тј. регулишу рад кардиоваскуларног система, гастроинтестиналног тракта, метаболизма, температуру тела и секрецију егзокриних жлезда.

Центри симпатикуса се налазе у бочним роговима кичмене мождине (од 8. вратног до 2. лумбалног сегмента). Њих сачињавају такозвани преганглијски неурони чији аксони излазе из кичмене мождине и долазе до ганглија. Симпатичке ганглије чине два ланца са по 22 ганглије, смештене са бочне стране кичменог стуба. На завршецима ових аксона излучује се неуротрансмитер ацетилхолин. Он се везује за никотинске рецепторе на неуронима ганглија и активира их. Неурони ганглија затим шаљу своје аксоне до периферних органа (срца, гастроинтестиналног тракта, итд). На завршецима ових аксона излучује се неуротрансмитер норадреналин који се везује за алфа или бета рецепторе на мембрани ћелија периферних органа (глатке мишићне ћелије, ћелије егзокриних жлезда и др). Везивање за алфа или бета рецепторе резултује активацијом или инхибицијом ових ћелија (на пример, глатке мишићне ћелије се контрахују или релаксирају, ћелије егзокриних жлезда повећавају или смањују своју секрецију, итд).

Активација једног преганглијског неурона симпатичког нервног система као последицу има активацију већег броја ганглијских ћелија, што у крајњем доводи до активације још већег броја ефекторних ћелија периферних органа. Симпатички систем је тако устројен, да његова активација изазива *широку физиолошку активност*.

Норадреналин се синтетише у завршецима постганглијских нервних влакана симпатичког нервног система, из аминокиселине



тирозина. Тирозин улази у завршетак активним транспортом, а затим се у цитосолу под дејством тирозин хидроксилазе претвара у дихидроксифенилаланин (ДОПА). ДОПА се даље под дејством ДОПА-декарбоксилазе претвара у допамин. Допамин затим активним транспортом бива унет у синаптичке везикуле, где се под дејством допамин-бета-хидроксилазе претвара у норадреналин.

Када се активира ганглијска ћелија симпатичког нервног система, она шаље акциони потенцијал дуж свог аксона до његовог завршетка. Када се завршетак аксона деполярише, калцијум из екстраћелијског простора улази у завршетак, и доводи до егзоцитозе везикула са норадреналином. Норадреналин се ослобађа у синаптичку пукотину, и делује на своје рецепторе на постсинаптичкој и пресинаптичкој мембрани.

Дејство норадреналина престаје услед његовог преласка (преузимања) у пресинаптички завршетак (тај процес се назива "преузимање 1") или у околне ћелије ("преузимање 2"). Норадреналин преузет у пресинаптички завршетак инаktivира ензим моноамино-оксидаза (МАО), а норадреналин преузет у околне ћелије ензим катехол-О-метил трансфераза (ЦОМТ). МАО отклања аминок групу из амина, и уводи кисеоник уместо ње. ЦОМТ додаје метил групу на хидроксилну групу катехолског нуклеуса.

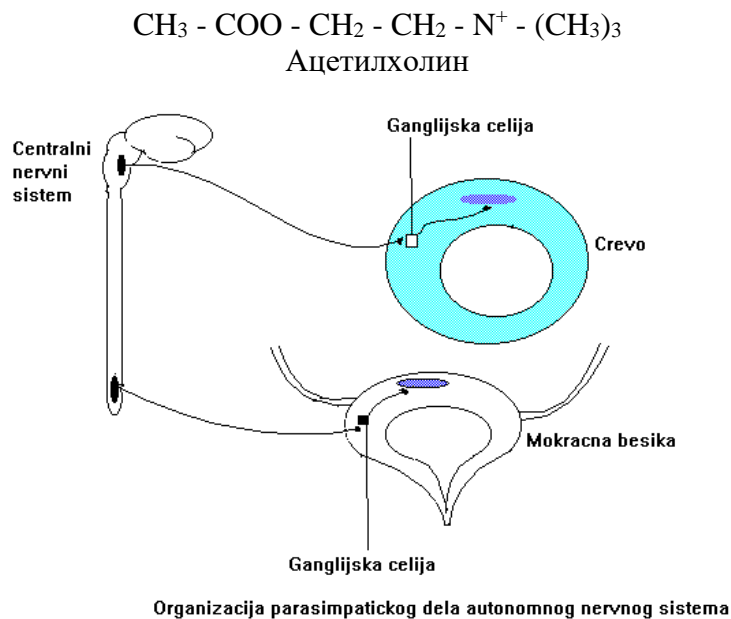
Део симпатичког система представља и медула надбубрежне жлезде, коју условно можемо схватити као измењену симпатичку ганглију. Преганглијска влакна симпатикуса која долазе у медулу надбубрега ослобађају ацетилхолин на својим завршецима; ацетилхолин се затим везује за никотинске рецепторе на ћелијама медуле и активира их. Ћелије медуле одговарају секрецијом свог хормона у крв: адреналина.

Адреналин се од норадреналина хемијски разликује само по једној метилној групи више. Оба једињења, као и њихов прекурсор допамин, у свом молекулу имају катехол (бензолов прстен са две ОХ-групе), па се називају једним именом *катехоламини*.

Центри парасимпатикуса се налазе у једрима неких кранијалних нерава (3., 7., 9. и 10.) и у бочним роговима сакралног дела кичмене мождине (сегменти С<sub>2</sub>-С<sub>4</sub>). Неурони из центара шаљу своје аксоне до самих периферних органа (слика 8). У зидовима периферних органа (желудац, црева, бронхије, мокраћна бешика и др) се налазе ганглијске ћелије, са којима ступају у синаптички контакт аксони неурона из

центара парасимпатикуса. На завршецима ових аксона излучује се ацетилхолин, који затим активира никотинске рецепторе на ганглијским ћелијама. Ганглијске ћелије пружају кратке аксоне који се завршавају на ефекторним ћелијама: ћелијама миокарда, глатким мишићним ћелијама и ћелијама егзокриних жлезда. На завршецима аксона ганглијских ћелија ослобађа се неуротрансмитер ацетилхолин, који се затим везује за мускаринске рецепторе на ефекторним ћелијама. Дејство ацетилхолина на рецепторе престаје релативно брзо, јер га разграђује ензим ацетилхолинестераза који се налази тик уз рецепторе.

Ацетилхолин се синтетише у цитоплазми нервног завршетка, из холина и ацетил-коензима А, под каталитичким деловањем холин-ацетилтрансферазе. Синтетисани ацетилхолин затим активним транспортом улази у пресинаптичке везикуле, одакле се ослобађа после деполаризације нервног завршетка и уласка калцијума.



Слика . Парасимпатички нервни систем

### *Никотински рецептори*

Никотински рецептори се налазе на ганглијским ћелијама и симпатичког и парасимпатичког нервног система. Спадају у групу рецептора-јонских канала. Име су добили по никотину, алкалоиду из дувана, који их може активирати. У физиолошким условима њих активира ацетилхолин који се ослобађа са завршетака преганглијских нервних влакана. Дејство ацетилхолина резултира активацијом ганглијске ћелије и трансмисијом импулса до ефекторних ћелија у периферним органима. Никотински рецептори се налазе и на ћелијама медуле надбубрега где њихова стимулација доводи до ослобађања адреналина.

### ***Локализација, функција и врсте алфа и бета рецептора***

И алфа и бета рецептори спадају у групу рецептора везаних за G-протеине. Постоје две основне врсте алфа рецептора: алфа<sub>1</sub> и алфа<sub>2</sub>. Алфа<sub>1</sub> рецептори се налазе на мембрани глатких мишића артерија и вена које опскрбљују унутрашње органе. Њихова активација норадреналином доводи до пораста концентрације инозитол трифосфата и јона калцијума унутар глатке мишићне ћелије, вазоконстрикције и пораста крвног притиска. Осим тога, алфа<sub>1</sub> рецептори се налазе у сфинктеру мокраћне бешике где њихова активација резултира отежаним мокрењем. Алфа<sub>2</sub> рецептори се налазе на пресинаптичким завршцима влакана аутономног нервног система и њихова активација доводи до инхибиције ензима аденилил-циклазе и смањења ослобађања неуротрансмитера.

Бета рецептори постоје у три облика: бета<sub>1</sub>, бета<sub>2</sub> и бета<sub>3</sub>. Сви ови облици рецептора су повезани са стимулацијом интраћелијског ензима аденилил-циклазе који ствара цАМП из АТП-а. Бета<sub>1</sub> рецептори се налазе у срцу и на ћелијама јукстагломеруларног апарата бубрега; њихова активација доводи до убрзања рада срца, повећања снаге контракције, повећања брзине спровођења и повећања раздражљивости срчаних ћелија. Активација бета<sub>1</sub> рецептора у бубрегу доводи до повећања секреције ренина, што има за последицу пораст крвног притиска. Бета<sub>2</sub> рецептори се налазе на глатким мишићним ћелијама бронхија где доводе до релаксације и бронходилатације. Осим тога, има их на мишићу утеруса, мокраћне бешике (релаксирају их) и у крвним судовима који исхрањују екстремитете (довode до вазодилатације). Бета<sub>3</sub> рецептори се налазе на ћелијама масног ткива; њихова активација је праћена повећањем интензитета липолизе.

---

### ***Рецептори парасимпатичког нервног система***

На ефекторним ћелијама периферних органа (срце, гастроинтестинални тракт, бронхије, мокраћна бешика и др.) налазе се мускарински рецептори које активира ацетилхолин. Мускарински рецептори спадају у групу рецептора везаних за Г-протеине. Име су добили по алкалоиду печурке *Amanita muscaria*, мускарину, који их активира. Постоји 5 типова мускаринских рецептора ( $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$ ,  $M_4$ ,  $M_5$ ). Стимулација  $M_1$ ,  $M_3$  и  $M_5$  рецептора повећава концентрацију инозитол-трифосфата и диацил-глицерола у цитоплазми (што доводи до пораста концентрације калцијума у цитоплазми), и активира аденилат циклазу, док стимулација  $M_2$  и  $M_4$  рецептора инхибира активност аденилат циклазе (стимулација  $M_2$  рецептора додатно отвара канале за јоне калијума).  $M_1$  рецептори се налазе у мозгу, на аутономним ганглијама, на паријеталним ћелијама у слузокожи желуца и на глатким мишићним ћелијама гастроинтестиналног тракта. Њихова стимулација под дејством ацетилхолина доводи до повећања секреције хлороводоничне киселине и до контракције глатких мишића.  $M_2$  рецептори се налазе пре свега у срцу где њихова стимулација доводи до успорења срчаног рада, смањења снаге срчане контракције, успорења спровођења и смањења раздражљивости срчаних ћелија. Осим у срцу,  $M_2$  рецептори се налазе у мозгу и аутономним ганглијама.  $M_3$  рецептори се налазе на глатким мишићним ћелијама респираторног, гастроинтестиналног и генитоуринарног тракта; њихова стимулација доводи до контракције. Осим на глатким мишићним ћелијама,  $M_3$  рецептори се налазе на егзокриним жлездама, у мозгу и на ендотелним ћелијама.  $M_4$  рецептори су присутни у мозгу и на аутономним ганглијама, а  $M_5$  рецептори само у мозгу.

### ***Клинички значајни лекови који делују преко симпатичког нервног система***

Лекови који имитирају ефекте активације симпатичког нервног система се називају **симпатомиметици**. Они могу деловати директно на алфа и бета рецепторе, када се називају **директним симпатомиметцима**, или пак могу изазивати ослобађање норадреналина из симпатичких нервних завршетака (**индиректни**

*симпатомиметици*). **Индиректни симпатомиметици** или непосредно ослобађају норадреналин из синаптичких завршетака, или инхибирају његово отклањање из синаптичке пукотине. Амфетамин изазива ослобађање норадреналина из нервних завршетака, и због таквог деловања изазива тахикардију и хипертензију. Пошто продире кроз хематоенцефалну баријеру у ЦНС, поседује и централна стимулаторна дејства: еуфорија, губитак апетита, повећана будност, а у токсичним дозама конвулзије. Слично амфетамину делује и ефедрин; само је његово дејство знатно дуже јер се спорије метаболише.

Ефедрин је познат по томе да после једнодневне примене губи на ефекту, тј. да се депои норадреналина испразне из нервних завршетака. Такав вид толеранције, који настаје брзо (за 1 дан), се назива *тахифилаксија*.

**Кокаин** блокира процес преузимања норадреналина у пресинаптички завршетак ("преузимање 1") и тако доводи до нагомилавања норадреналина у близини рецептора. Осим тога блокира  $\text{Na}^+$  канале у мембрани неурона и тиме спречава преношење импулса дуж аксона. Због ових дејстава се користи као површински локални анестетик у оториноларингологији: успешно анестетише слузокожу и доводи до њене деконгестије услед вазоконстрикторног ефекта.

**Агонисти  $\alpha$  и  $\beta$  рецептора су директни симпатомиметици.** Према хемијској грађи, могу се сврстати у катехолаmine (који имају катехолски прстен: бензолов прстен са две хидрокси групе у мета-положају) и не-катехолаmine. Адреналин (епинефрин) је природна супстанца која се ствара у медули надбубрега, метилацијом норадреналина. Спада у катехолаmine. Активира и  $\alpha$  и  $\beta$  рецепторе, али је ефекат на  $\beta$ -рецепторе изразитији. Доводи до стимулације срца (појачање снаге контракције, пораст фреквенције рада срца, пораст брзине спровођења у срцу и пораст раздражљивости), вазодилатације у скелетним мишићима ( $\beta_2$ -ефекат) и вазоконстрикције у кожи и унутрашњим органима ( $\alpha_1$ -ефекат). Као резултанта ових ефеката јављају се тахикардија и пораст систолног крвног притиска. Због поменутих дејстава адреналин се користи у терапији анафилактичког шока и застоја срца (пошто се у дигестивном тракту разграђује, примењује се само парентерално - 0,3 мг интрамускуларно или 0,2 мг интравенски, разблажен физиолошким раствором у односу 1:10). Пошто активацијом  $\beta_2$  - рецептора адреналин делује бронходилататорно, може се употребити за лечење напада астме. Адреналин се у малој количини додаје растворима локалних анестетика како би успорио њихову ресорпцију са места примене и тиме им продужио дејство.

Приликом примене адреналина треба знати да се он изузетно брзо метаболише, па дејство примењене дозе брзо пролази; већ после 10-20 минута треба дати нову дозу!

**Агонисти  $\alpha$ -рецептора су такође директни симпатомиметици.** Од природних супстанци највећи афинитет за  $\alpha$ -рецепторе има катехоламин норадреналин. Он, међутим, није сасвим селективан: у мањој мери активира и  $\beta$ -рецепторе. Норадреналин појачава снагу контракције миокарда (уз повећање потрошње кисеоника) директним дејством на срце, и повећава и систолни и дијастолни артеријски крвни притисак, дејством на алфа1 рецепторе на глатким мишићним ћелијама крвних судова (што доводи до вазоконстрикције и повећања периферног отпора протицању крви). Услед скока крвног притиска, долази до активације барорецептора, па се рефлексним путем активирају парасимпатичка влакна за срце, изазивајући успорен рад срца, тј. брадикардију.

Има доста синтетских супстанци које селективно активирају  $\alpha$ -рецепторе: фенилефрин, нафазолин, метоксамин, метараминол и др. Од  $\alpha$ -агониста у пракси се употребљавају само норадреналин (као интравенска инфузија, за сузбијање хипотензије током спиналне анестезије или других стања где је периферни отпор протицању крви мали; више се не користи у терапији шока, јер је тада симпатички нервни систем већ максимално активиран, па би додатне количине адреналина само погоршале перфузију виталних органа), фенилефрин и нафазолин (у виду капи за нос, јер доводе до вазоконстрикције и деконгестије носне слузокоже). Фенилефрин се користи и у офталмологији, ради изазивања мидријазе; међутим, треба знати да је његова примена код глаукома са затвореним углом (акутни глауком) контраиндикована, јер може додатно отежати отицање очне водиче, и тиме повећати интраокуларни притисак. Основни разлог за употребу  $\alpha$ -агониста је њихово вазоконстрикторно деловање. Главна опасност код њихове примене лежи у могућности предозирања које доводи до опасног скока крвног притиска и крвављења у мозгу. Осим тога, норадреналин може изазвати аритмије услед стимулације  $\beta$ -рецептора у срцу.

Док ефекат норадреналина и адреналина траје кратко, јер их брзо разграђују МАО и ЦОМТ, дејства метараминола и метоксамина трају знатно дуже, и преко 1 часа, јер они не подлежу каталитичком дејству ова два ензима.

**Блокатори  $\alpha$ -рецептора.** Блокатори  $\alpha$ -рецептора могу блокирати и  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$  рецепторе (фентоламин, феноксibenзамин) или само  $\alpha_1$  (празосин, теразосин, доксazosин, тамсулосин) односно  $\alpha_2$  рецепторе (јохимбин).  $\alpha_2$  селективан блокатор јохимбин се у медицинској пракси не користи, али се злоупотребљава због својих стимулативних дејстава на централни нервни систем (иритабилност, повећана моторна активност, тремор) јер се погрешно сматра да поседује афродизијачно дејство. Фентоламин и феноксibenзамин се користе само за лечење и преоперативну припрему болесника са феохромоцитомом (тумором медуле надбубрега). У крви болесника са овим тумором се налази велика концентрација адреналина и норадреналина због чега болесник има изразито висок крвни притисак који може довести до крвављења у мозгу. Применом фентоламина интравенским путем може се брзо (али краткотрајно) контролисати крвни притисак и свести на нормалне вредности. То се користи у току хируршке интервенције којом се тумор одстрањује (1х пре операције примени се 10 мг фентоламина интравенски). Током дужег временског периода, док се припрема за операцију, болесник може да узима феноксibenзамин орално (почетна доза је 10 мг/12 часова, постепено се повећава до 1-2 мг/кг/дан). Он има дуготрајно дејство (преко 24 часа) јер иреверзибилно блокира  $\alpha$ -рецепторе. Фентоламин и феноксibenзамин се не користе за лечење есенцијалне хипертензије јер имају изразито нежељено дејство - рефлексну тахикардију. Оба лека доводе до изразитог пада крвног притиска (ортостатска или постурална хипотензија) што активира барорецепторе у аортном луку и каротидном синусу и рефлексним путем изазива убрзање рада срца. Ову тешкоћу превазилазе делимично  $\alpha_1$ -селективни блокатори празосин и теразосин. Празосин не блокира пресинаптичке  $\alpha_2$  рецепторе, тако да висок ниво ослобођеног норадреналина услед блокаде постсинаптичких  $\alpha_1$ -рецептора слободно активира  $\alpha_2$  рецепторе и инхибира даље ослобађање норадреналина. Услед тога, рефлексна тахикардија је много мање изражена него код неселективних  $\alpha$ -блокатора.

Поред селективне блокаде алфа<sub>1</sub> рецептора, у већим дозама празосин делује директно вазодилаторно: у глатким мишићним ћелијама крвних судова инхибира фосфодиестеразу, повећава ниво цикличних нуклеотида и релаксира ћелије. Празосин се са успехом користи за лечење есенцијалне хипертензије, али и за третман Рејноове

болести (хиперактивност симпатичког нервног система која резултира вазоконстрикцијом на прстима руку).

С обзиром да блокада  $\alpha_1$ -рецептора у мишићној капсули простате доводи до релаксације, празосин олакшава мокрење код болесника са хипертрофијом простате. И празосин, и остали селективни  $\alpha_1$ -блокатори, се могу користити за симптоматско лечење опструкције код хипертрофије простате; блокадом алфа<sub>1</sub> рецептора у унутрашњем сфинктеру уретре они олакшавају мокрење. Посебно је за ову индикацију користан тамсулосин, који селективно блокира алфа<sub>1A</sub> рецепторе (који доминирају у унутрашњем сфинктеру уретре), док му је ефекат знатно мањи на алфа<sub>1B</sub> рецепторе, доминантне на глатким мишићним ћелијама крвних судова.

Доза празосина за лечење хипертензије је обично 1 мг/8 часова орално, али се може повећати до 20 мг/дан уколико се са мањим дозама не постигне задовољавајући ефекат. Веома је важно знати да после прве дозе празосина може доћи до изузетно великог пада крвног притиска; да би се то избегло, прву дозу празосина болесник треба да узме непосредно пре одласка на спавање.

И празосин може изазвати постуралну хипотензију као нежељено дејство (појава да се при заузимању усправног положаја крвни притисак додатно смањује, па услед смањене перфузије мозга пацијент осећа вртоглавицу и нестабилност; ретко може доћи и до губитка свести), али се она јавља знатно ређе и у блажем облику него код примене феноксibenзамина или фентоламина. Постурална хипотензија се знатно чешће јавља ако пацијент има дефицит натријума (нпр. код дуготрајне примене диуретика или дуготрајне дијете без соли).

**Агонисти  $\beta$  рецептора.** Агонисти  $\beta$ -рецептора могу бити неселективни (активирају и  $\beta_1$ , и  $\beta_2$  и  $\beta_3$  рецепторе: изопреналин и орципреналин), могу активирати само  $\beta_1$  (добутамин) или само  $\beta_2$  рецепторе (салбутамол, фенотерол, хексопреналин, ритодрин). Неселективни  $\beta$ -агонисти су некада били много коришћени за лечење астматског напада јер стимулацијом  $\beta_2$  рецептора на глатким мишићима бронхија доводе до бронходилатације. Међутим, због своје неселективности они активирају и  $\beta_1$  рецепторе који се налазе у срцу, доводећи до његове стимулације (убрзање срчаног рада, повећање снаге срчане контракције, убрзање спровођења и повећање раздражљивости ћелија срца). Стимулација срца захтева већу потрошњу кисеоника у



миокарду коју треба да задовољи повећан проток крви кроз коронарне артерије. Ако болесник има сужене коронарне артерије услед атеросклерозе, после примене изопреналина или орципреналина може доћи до исхемије, па чак и некрозе миокарда. Због овог нежељеног дејства неселективни  $\beta$ -агонисти се сада ретко користе за ову индикацију; њихово место у лечењу астме су заузели селективни  $\beta_2$  агонисти код којих је стимулација срца много мање изражена (али је ипак има!). Салбутамол и фенотерол се могу примењивати у виду инхалације (аеросола) или оралним путем. У пракси су нашли велику примену и друга два  $\beta_2$  селективна агониста, ритодрин и хексопреналин. Они поседују посебан афинитет за  $\beta_2$  рецепторе који се налазе у миоетријуму. Стимулацијом ових рецептора изазивају релаксацију утеруса, посебно у гравидитету. Такав ефекат је од огромног значаја за спречавање и сузбијање превремених контракција утеруса током гравидитета; ритодрин или хексопреналин могу да зауставе претећи побачај и да одложе превремени порођај. Примењују се орално или интравенски. Орална доза ритодрина је 10 мг / 4-6 часова, а интравенска 0.15-0.3 мг/мин, до прекида контракција утеруса; после 24 часа се прелази на оралну примену лека.

Осим нежељене стимулације срца, сви  $\beta$ -агонисти изазивају тремор у мировању (који некада може ометати нормалне активности), нервозу, вртоглавицу и мучнину.

Добутамин, као селективан агониста бета<sub>1</sub>-рецептора, се данас користи за лечење **кардиогеног шока**. Његова предност у односу на допамин је у чињеници да он мање повећава потрошњу кисеоника у миокарду, па је тиме мања могућност да услед снажне стимулације срца настане хипоксемија миокарда. Добутамин, као и допамин, дилатира реналне и мезентеричне крвне судове.

**Блокатори  $\beta$ -рецептора.** Бета-блокатори компетитивно блокирају бета-рецепторе, спречавајући дејство природних трансмитера, норадреналина и адреналина. Неки од бета-блокатора поседују и извесну унутрашњу активност на бета-рецепторима, тј. понашају се као парцијални агонисти. Осим тога, бета-блокатори смањују ексцитабилност ћелијске мембране, тј. делују као *стабилизатори мембране*, слично локалним анестетичима.

Неселективни  $\beta$ -блокатори (пропранолол, пиндолол) смањују рад срца (смањују снагу контракције, смањују фреквенцију, брзину

---

спровођења и раздражљивост), делују антиаритмички и доводе до снижења крвног притиска. Хипотензивном дејству доприноси и смањено стварање ренина у јукстагломеруларним ћелијама бубрега које нормално контролишу  $\beta_1$ -рецептори. Хипотензивно дејство се не испољава одмах по примени лека (акутно), јер рефлексно долази до пораста периферног отпора протицању крви. Међутим, постепено се периферни отпор смањује, тако да је ефекат **хроничне** примене ових лекова снижење крвног притиска. Осим као антиаритмици и антихипертензиви, ови лекови се користе и у терапији ангине пекторис; мада бета-блокатори смањују проток крви кроз коронарне артерије (што би могло да има штетан ефекат код ангине пекторис), много више смањују укупан рад срца и тиме потрошњу кисеоника у миокарду, што има позитиван ефекат. Клиничке студије су показале да примена  $\beta$ -блокатора после инфаркта миокарда значајно смањује ризик од ре-инфаркције.

Бета-блокатори се користе за дуготрајно лечење пацијената са **благом до умереном инсуфицијенцијом срца**. У том стању, симпатички нервни систем је претерано активан, покушавајући на нецелисходан начин да повећа перфузију виталних органа (мозга, бубрега и јетре). Миокард тада троши више кисеоника, јер мора да пумпа крв са већом учесталостју, против повећаног периферног отпора. Применом бета-блокатора смањује се претерана стимулација миокарда, снижава крвни притисак, и омогућава боља перфузија органа и ткива са истом потрошњом енергије.

Веома је корисно применити бета-блокаторе код пацијената са хипертироидизмом, јер они смањују исцрпљујућу хиперактивацију срца и тремор. Посебно су корисни у лечењу тиреотоксичне кризе, у припреми пацијената за тироидектомију, као и у почетном периоду примене антитироидних лекова.

Осим свих наведених, бета-блокатори имају још неколико индикација за употребу. Пошто смањују стварање очне водиче у цилијарном телу, бета-блокатори се успешно користе код глаукома, пре свега хроничног. За ову индикацију користе се тимолол и бетаксоллол, у виду капи за очи. Бета-блокатори такође могу сузбити периферне манифестације анксиозности (лупање срца, тремор) и бити од користи у превенцији напада мигрене.

Нежељена дејства ових лекова су продужетак њиховог основног фармаколошког дејства. Пошто успоравају спровођење импулса у срцу, могу довести до А-В блока, па треба избегавати њихову истовремену

примену са другим лековима који депримирају спровођење у срцу (нпр. блокатори канала за калцијум). Услед блокаде  $\beta_2$ -рецептора у крвним судовима екстремитета (који иначе после стимулације изазивају вазодилатацију) може доћи до погоршања исхемичне болести, а услед блокаде  $\beta_2$ -рецептора на  $\beta$  - ћелијама панкреаса (који иначе после стимулације доводе до ослобађања инсулина) долази до погоршања контроле гликемије у дијабетесу. Осим тога, код особа са тешком, компензованом срчаном инсуфицијенцијом блокада  $\beta$ -рецептора у срцу може довести услед негативног инотропног дејства до декомпензације. Ови лекови су контраиндиковани код болесника са бронхијалном астмом, јер блокада  $\beta_2$ -рецептора у бронхијама може довести до настанка бронхоспазма.

Бета-блокатори ометају гликогенолизу која се јавља као реакција на хипогликемију, јер блокирају бета<sub>2</sub>-рецепторе на ћелијама јетре. Пошто је гликогенолиза важна за корекцију хипогликемије, посебно код пацијената са дијабетесом који примају инсулин, бета-блокаторе треба веома опрезно примењивати код дијабетичара, иначе могу **погоршати хипогликемију** и повећати њено погубно дејство на централни нервни систем.

Они бета-блокатори који су више липосолубилни, па боље продиту у централни нервни систем, могу изазвати ноћне море, депресију, несаницу и халуцинације. Примена бета-блокатора код мушкараца ствара и додатни проблем: појаву импотенције.

У покушају да се избегну ова нежељена дејства, синтетисани су лекови који селективно блокирају само  $\beta_1$ -рецепторе: атенолол, метопролол и др. Међутим, њихова селективност није апсолутна - и они (мада ређе) могу изазвати исте нежељене ефекте. Други покушај да се избегну нежељена дејства је био синтеза  $\beta$ -блокатора који су парцијални агонисти, тј. осим што блокирају дејство ендогених катехоламина на  $\beta$ -рецепторе, они у извесној мери и активирају ове рецепторе. Клиничка примена ових лекова (пиндолол, алпренолол) није међутим потврдила ову претпоставку, тако да њихова предност над класичним бета-блокаторима није доказана.

**Лекови који блокирају и алфа и бета рецепторе.** Прототип ове групе лекова је лабеталол, који блокира бета и алфа рецепторе у односу 3-7 : 1. При томе је његово бета-блокаторско дејство 3 пута слабије од пропранолола, а алфа-блокаторско дејство 10 пута слабије од фентоламина. Лабеталол је и парцијални агониста бета-рецептора, а

---

поседује и стабилизаторско дејство на мембране. Поред свих поменутих ефеката, лабеталол може блокирати поновно преузимање норадреналина и допамина у нервне завршетке, због чега понекад парадоксално изазове скок крвног притиска при првој примени.

Лабеталол после апсорпције из црева подлеже метаболизму у јетри при првом проласку, и трансформише се у инактивне глюкуронидске коњугате.

Лабеталол сумарно смањује периферни отпор протицању крви и снижава крвни притисак, уз минимално смањење фреквенције срца, знатно мање него после примене других бета-блокатора. Користи се за лечење хипертензије орално, али и за лечење хипертензивне кризе интравенски.

Поред постуралне хипотензије, немогућности ејакулације, замора, погоршања бронхијалне астме и погоршања тешке срчане инсуфицијенције, лабеталол може изазвати појаву анти-нуклеарних антитела код малог броја болесника, а веома ретко и стање слично системском лупус еритематодесу.

По ефектима, лабеталолу је веома сличан **карведилол**, лек са комбинованим алфа и бета блокаторским дејством, који се данас веома много користи за лечење хроничне, благе до умерене, срчане инсуфицијенције.

**Лек који смањује синтезу катехоламина.** Метирозин је лек који инхибира тирозин хидроксилазу, ензим који од тирозина ствара ДОПА-у. Користи се за преоперативну припрему као и лечење оболелих од феохромоцитома (ако из било којих разлога не могу бити оперисани).

### ***Клинички значајни лекови који делују преко парасимпатичког система***

**Никотин.** Никотин је алкалоид који се налази у листу дувана. Он се везује за никотинске рецепторе које прво активира, а затим блокира (зато што доводи до трајне деполаризације ћелије која више не може да реагује на нове стимулусе). Дејство никотина који се уноси пушењем у организам представља збир ефеката активације вегетативних ганглија и централних ефеката. Услед активације симпатичких ганглија долази до убрзања рада срца и скока крвног притиска. Услед активације

парасимпатичких ганглија долази до пораста секреције егзокриних жлезда и до убрзања мотилитета дигестивног тракта.

Деловањем на централни нервни систем долази до побољшања памћења, смањења агресивности, смањења апетита и повећаног ослобађања антидиуретског хормона. Овакви пријатни централни ефекти су главни разлог за уживање дувана. Код особа које нису навикнуте на дуван, никотин може изазвати повраћање директном стимулацијом центра за повраћање у možданом стаблу. У већим дозама, никотин може изазвати тремор и конвулзије.

Мале дозе никотина стимулишу дисање кроз активацију хеморецептора у посебним телашцима, која се налазе близу лука аорте и каротидног синуса. У већим дозама, никотин такође стимулише дисање, али директним дејством на респираторни центар.

Никотин је иначе једна од најотровнијих супстанци. Летална доза је свега 50-60 мг. Болесник умире због парализе респираторне мускулатуре (делом због депресије респираторног центра, а делом због блокаде неуромишићне трансмисије).

Никотин је липофилна супстанца, која се лако апсорбује са места примене, и продире кроз хемато-енцефалну и плаценталну баријеру (из удахнутог дима дувана, апсорбује се 98% никотина!). Метаболише се у јетри, бубрезима и плућима; метаболити никотина се излучују урином.

**Директни агонисти мускаринских рецептора (директни холиномиметици).** То могу бити природне супстанце (нпр. пилокарпин) и синтетски естри холина: метанехол, бетанехол и карбахол. Све ове супстанце делују на мускаринске рецепторе као и ацетилхолин, али су отпорније на дејство ацетилхолинестеразе; могу се употребити клинички јер им дејство траје довољно дуго (дејство ацетилхолина траје само неколико минута). Док су пилокарпин, метахолин и бетанехол селективни агонисти мускаринских рецептора, карбахол активира и никотинске и мускаринске рецепторе.

Синтетски естри холина су, као и ацетилхолин, кватернерна једињења азота, што значи да не продиру кроз хемато-енцефалну баријеру. Пилокарпине је напротив терцијерни амин.

После системске примене у мањим дозама, естри холина изазову вазодилатацију, пад крвног притиска и рефлексну тахикардију (услед активације барорецептора). У већим дозама, доминира њихов директан ефекат на М<sub>2</sub> рецепторе у СА и АВ чвору, што резултује брадикардијом и успорењем спровођења импулса у АВ чвору. Услед стимулације

мускаринских рецептора у другим органима, ове супстанце поред осталог изазивају: појачану саливацију и секрецију киселине, појачану перисталтику црева, бронхоконстрикцију и олакшано мокрење.

Пилокарпин се користи у офталмологији, за лечење акутног глаукома. После локалне примене на коњуктиву, пилокарпин се апсорбује и доводи до контракције цилијарног мишића и сфинктера пупиле.

**Инхибитори ацетилхолинестеразе.** Блокадом ензима ацетилхолинестеразе спречава се разградња ацетилхолина и он се накупља у синаптичкој пукотини, у близини својих рецептора. Тиме рецептори бивају дуже и снажније стимулирани, па се испољавају клинички значајни ефекти. Код здравих особа они се огледају у знацима стимулације парасимпатичког нервног система (убрзање перисталтике у дигестивном тракту, појачање секреције егзокриних жлезда, бронхоконстрикција, миоза, грч акомодације, знојење) и централног нервног система, али само под условом да блокатор холинестеразе пролази кроз крвно-мождану баријеру (у терапијским дозама благо повећање будности а у токсичним дозама долази до конвулзија, затим коме и парализе респираторног центра). На мишићима се у почетку виде фасцикулације, да би потом дошло до парализе, услед *десензитизације* никотинских рецептора под константним дејством ацетилхолина (десензитизација: активација рецептора више не даје исти ефекат у ћелији).

Блокатори ацетил-холинестеразе су селективнији у свом дејству од директних хилиномиметика, јер они активирају мускаринске и никотинске рецепторе *само у активним* холинергичким синапсама. Они такође не стимулишу мускаринске рецепторе на ендотелним ћелијама, јер тамо *нема* синапси.

Инхибитори ацетилхолин-естеразе се могу сврстати у четири групе, које се разликују по начину инхибиције ензима, и клиничком значају. **Кватернерна амонијумова једињења** (едрофонијум и амбенонијум) се везују за анјонско место на ензиму, на које се иначе везује ацетилхолин, и тако компетитивно спречавају разградњу ацетилхолина. Дејство едрофонијума траје свега 5-10 минута, а амбенонијума чак 4-8 часова. Оба ова лека имају и извесно директно агонистичко дејство на никотинске рецепторе. **Карбамати** (естри карбамичне киселине: неостигмин, физостигмин, пиридостигмин, ривастигмин) врше карбамилацију естеразног места на ензиму

ацетилхолин-естераза и инактивирају га; карбамино радикал затим *споро* спонтано хидролизира са естеразног места, тако да ензим опет постане активан. **Органофосфати** (инсектициди паратион и малатион, изофлуорофат, ехотиофат, нервни бојни отрови сарин, соман, табун и ве-икс) врше иреверзибилну инактивацију естеразног места ацетилхолин-естеразе, тако што се ковалентно везују за то место. **Инхибитори ацетилхолин-естеразе у централном нервном систему** (такрин, донепезил, алкалоид зеленкаде галантамин) су хемијски разнородна једињења, која донекле специфично реверзибилно инхибирају ацетилхолин-естеразу у ЦНС-у.

Блокатори холинестеразе се много користе као инсектициди и, на жалост, као бојни отрови. То су једињења из групе карбамата (нпр. карбарил) која реверзибилно блокирају ацетилхолинестеразу и једињења из групе органофосфата (инсектициди: паратион, малатион; бојни отрови: сарин, соман, табун, ве-икс) која овај ензим блокирају иреверзибилно. Због велике употребе, честа су тровања овим супстанцама које изазивају знаке ексцесивне стимулације парасимпатикуса, конвулзије, кому, парализу дисања и неуромишићну парализу услед продужене стимулације и десензитизације никотинских рецептора. Тровање се лечи применом **атропина** (у појединачним дозама од 1мг, све док се не изгубе клинички знаци ексцесивне стимулације парасимпатичких нерава) који блокира мускаринске ефекте и **оксима** (нпр. пралидоксим) који деблокира ацетилхолинестеразу и оспособљава је за нормално функционисање. Оксими су утолико више делотворни уколико се раније примене, јер с временом долази до „старења“ ковалентне везе отрова са ензимом, па лек више није у стању да је раскине. Пошто је пралидоксим кватернерно амонијумово једињење, не продире у ЦНС, па не може деблокирати ацетилхолин-естеразу у централним синапсама. Доза пралидоксима је 1-2 г, интрамускуларно или интравенски. Оксими повољно делују само код тровања органофосфатима; ако је у питању тровање карбаматима, ефекат је раван нули.

Неки органофосфати (бојни отрови) могу да годинама после уласка у организам човека изазову неуропатију, са мишићном слабошћу, која прогредира постепено до млитаве или спастичне парализе. Тај ефекат је запажен код америчких ветерана „заливског рата“ између САД и Ирака.

**Блокатори мускаринских рецептора.** Алкалоиди из велебиља и татуле, атропин и скополамин, компетитивно блокирају мускаринске

рецепторе и изазивају ефекте супротне активацији парасимпатикуса: тахикардију, релаксацију гастроинтестиналне мускулатуре, отежано мокрење, мидријазу и парализу акомодације, бронходилатацију, смањење секреције пљувачних и бронхијалних жлезда. Осим тога, они продире у ЦНС и изазивају прво амнезију, слабљење концентрације и поспаност, а касније конфузно стање, атаксију, асинергију, делиријум и врло ретко кому (скуп ових симптома се назива „централни антихолинергички синдром“). Због блокаде мускаринских рецептора у вестибуларним једрима и центру за повраћање, спречавају повраћање при вожњи (кинетозе) ако се узму пре поласка на пут. Антихолинергички лекови не утичу на крвне судове значајније (осим благог црвенила лица и горњег дела груди), јер мускарински рецептори на ендотелним ћелијама нису део холинергичке синапсе, већ се ту самостално налазе.

Атропин је терцијерни амин, али и рацемат, смеша Д- и Л-хиосциамина. Атропин се користи у лечењу брадикардије или застоја срца због претеране активације парасимпатикуса /приликом ендоскопије, увођења у анестезију/ и у премедијацији опште анестезије јер смањује секрецију у бронхијалном стаблу. Такође се атропин може употребити за постављање дијагнозе дисфункције СА чвора у срцу: ако је синусна брадикардија последица екстракардијалних узрока, атропин ће убрзати рад срца, а ако је проблем у самом СА чвору, промене неће бити. И особе са синкопом због преосетљивости каротидног синуса могу имати користи од узимања атропина, који спречава екстремну рефлексну брадикардију. Скополамин се примењује трансдермално, помоћу фластера са кога се ресорбује кроз кожу (захваљујући високој липосолубилности); спречава повраћање услед вожње, али само уколико се фластер залепи пре поласка.

Због свог фармаколошког дејства блокатори мускаринских рецептора се не смеју примењивати код особа са глаукомом (болест ока проузрокована повишеним интраокуларним притиском) и код старијих мушкараца са отежаним мокрењем услед хипертрофије простате. Код глаукома ови лекови даље повећавају интраокуларни притисак, а код хипертрофије простате могу болесника увести у потпун прекид мокрења (ретенција урина). Код старих особа антихолинергички лекови могу ослабити меморију.

**Стимулатори и блокатори никотинских рецептора на ганглијским ћелијама (тзв. ганглијски стимулатори и блокатори).**



Никотински рецептори се у аутономном нервном систему налазе на ганглијским ћелијама и разликују се од никотинских рецептора на попречнопругастим мишићима. Њихова активација ганглијским стимулансима (никотин, лобелин, диметил-фенил-пиперазинијум /ДМПП/, триметиламонијум) доводи до комплексних одговора, који представљају мешавину активације симпатичког и парасимпатичког нервног система. У већим дозама, међутим, ови лекови доводе до десензитизације никотинских рецептора, и заправо блокаде ганглијских ћелија.

С друге стране, примена лекова који само блокирају никотинске рецепторе (мекамиламин, хексаметонијум, триметафан) доводи одмах до прекида активности и симпатичког и парасимпатичког дела вегетативног система. Главни ефекти у организму су: тахикардија, ортостатска хипотензија /хипотензија која настаје када болесник из седећег положаја пређе у стојећи; због ганглијске блокаде барорецепторски рефлекс не функционише/, ретенција урина, опстипација, смањење секреције пљувачке, мидријаза и циклоплегија. С обзиром на тако слабу селективност блокатора никотинских рецептора (хексаметонијум, мекамиламин, итд), они се ретко користе у пракси. Једино је клиничку примену нашао ганглијски блокатор триметафан који се користи за изазивање контролисане хипотензије у току неурохируршких интервенција. Изузетно кратко полувреме елиминације триметафана (мери се минутима) омогућава прецизну контролу крвног притиска једноставном регулацијом брзине интравенске инфузије.

Ипак, ни примена триметафана није без ризика. Код неких пацијената он може потенцирати неуромишићну блокаду, а код неких довести до ослобађања хистамина и анафилактичних реакција.

## **ПРАШКОВИ**

(Pulveres)

Прашкови су чврсти облици лекова који се добијају ситњењем дрога и хемијских супстанци и њиховим просејавањем кроз прописана сита. Према начину примене, све прашкове делимо на прашкове за спољашњу примену и прашкове за унутрашњу примену.

---

**Прашкови за спољашњу примену**  
(*Pulveres pro usu externo seu Pulveres ad usum dermicum*)

Прашкови се могу употребити за посипање коже или рана (conspergentia), за удубљавање у природне отворе тела (нос, спољашњи ушни канал, грло и др.) и за справљање раствора за спољашњу употребу. Као конституенс за прашкове за спољашњу употребу се користи обично талк (talcum - пречишћена природна мешавина магнезијумхидросиликата и алуминијум силиката; то је бео, фин прах, под прстима мастан, без мириса и укуса.). Обично се прописују у количини од 20 до 100г и издају у кесици (sacculum) или у кутији (scatula). Ако је прашак хигроскопан, онда се издаје у кесици која је импрегнирана воском (charta cerata).

Прашкови који се удувавају у природне отворе тела се примењују уз помоћ распршивача - стаклене цевчице која на једном крају има балон од гуме. Ако се прашак примењује на коњуكتиву, онда се болеснику уз прашак мора прописати и посебна четкица којом се прашак наноси. Тада се у супскрипцији рецепта пише: **Da cum penicillo** (Издај са четкицом).

Сигнатура рецепта којим се прописује прахак за спољашњу употребу увек почиње речју "Споља," како би апотекар нагласио болеснику да издати прахак не сме прогутати. У виду прашка за посипање болесницима се може прописивати бизмут-субгалат, благи антисептик и адстрингенс (одлично средство за лечење оједа коже).

Rp.  
Bismuti subgallatis                      5,0  
Talci                                  ad        50,0  
Misce fiat pulvis.  
Da ad sacculum.

S. Споља, два пута дневно посути оједену кожу.

*Прашкови за унутрашњу употребу*  
(*Pulveres pro usu interno seu Pulveres peroralia*))

Прашкови за унутрашњу употребу се примењују орално. Као конституенс се користе сахароза или лактоза (лактоза се користи увек када је главни лек хигроскопан, јер не везује воду из ваздуха). Могу се

прописивати **"неподељено"** (апотекар тада болеснику изда целу количину прашка па болесник сам одмерава појединачну дозу) и **"подељено"** (апотекар мора прописати прашак прво да издели на појединачне дозе и тек тада да га изда болеснику). Лекови слабог дејства се могу прописивати **"неподељено"**, јер чак иако болесник погрешно прогута одједном целу количину прашка, неће доћи до озбиљног оштећења организма. Сви остали лекови се морају прописивати као **"подељени прашкови"**.

### ***Прописивање неподељених прашкова***

Ако прописујемо прашак за унутрашњу употребу **"неподељено"**, онда у ординацији напишемо укупну количину састојака, а у супскрипцији наложимо апотекару да састојке помеша и изда прашак болеснику у кутији (*scatula*) или папирној kesici (*sacculum*). У *signaturi* се мора написати прецизно упутство болеснику како да сам дозира прашак. Обично се за дозирање користе предмети које сваки болесник има у кући: мала (кафена) кашичица или нож. Написаћемо, на пример: *"Tri puta dnevno uzeti jednu punu kašičicu (malu kašiku) praška"* или *"Dva puta dnevno uzeti jednu ravnu kašičicu praška"* или *"Tri puta dnevno uzeti na vrh noža praška"* или нешто слично. Запремина прашка која стане на *"vrh noža"* је два пута мања од *"ravne kašičice (male kašike, kafene kašike)"* а три пута мања од *"pune kašičice"*. Лекар треба увек да има на уму да иста запреминска јединица мере (пуне кашичице, равна кашичица или врх ножа) садржи *различиту масу* различитих лекова, зависно од њихове специфичне тежине. Тако, на пример, једна равна кашичица (мала кашика, кафена кашичица) садржи само 0.3 g магнезијум оксида, а натријум хлорида чак 4 g! Зато се при писању *signature* мора знати колико *grama* лека (тј. коју масу лека) садржи *"мера"* којом ће болесник доzirати себи прашак. Као *nepodeljen* прашак може се прописати врло ефикасан осмотски лаксани (средство за прањњење creva) магнезијум сулфат.

Rp.

Magnesii sulfatis

40,0

Da ad sacculum.

S. Tri pune kafene kašičice rastvoriti u čaši vode i popiti odjednom\*.

\* једна пуне кашичице има 5 g магнезијум sulfata.

### ***Propisivanje podeljenih praškova***

---

(Dosipulveres)

Lekovi sa jakim ili vrlo jakim dejstvom se mogu propisivati samo kao podeljeni praškovi. Lekar u receptu mora naložiti apotekaru da prašak izda bolesniku već izdelfjen na pojedinačne doze. Time se otklanja mogućnost greške u odmeravanju pojedinačne doze koju bi bolesnik mogao da napravi. Jedna doza praška obično ima masu od 0,3 g do 0,5 g, a izuzetno do 1g. Podeljeni praškovi se mogu propisivati na dva načina:

a) prema **divizionoj** metodi - U ordinaciji se propišu **ukupne** količine sastojaka praška. U supskripciji se apotekaru naloži da sastojke pomeša, zatim da ih izdelfi na određen broj jednakih doza i izda bolesniku. Mešani prašak magnezijum-oksida i natrijum-bikarbonata (koristi se kao antacid - za neutralizaciju želudačne kiseline) se može propisati magistralno po divizionoj metodi na sledeći način:

Rp.

Magnesium oxydi

Natrii hydrogencarbonatis                      aa    10,0

Misce fiat pulvis.

Divide in doses aequales N° XX (viginti)

S. Tri puta dnevno popiti jedan prašak između obroka.

aa = ana partes aequales (u jednakim delovima - znači da treba uzeti iste količine oba sastojka navedena u ordinaciji: 10 g magnezijum-oksida i 10 g natrijum-bikarbonata).

Divide in doses aequales N° XX (viginti) = Podelfi na dvadeset jednakih doza

b) prema **dispensionoj** metodi - U ordinaciji se napišu količine sastojaka koje ulaze u *jednu* dozu praška. U supskripciji se nalaže apotekaru da prvo pomeša sastojke, a zatim da izda bolesniku izvestan broj doza. Isti mešani prašak magnezijum-oksida i natrijum-bikarbonata se može propisati magistralno po dispensionoj metodi:

Rp.

Magnesium oxydi

Natrii hydrogencarbonatis                      aa    0,5

Misce fiat pulvis.

Da tales doses N° XX (viginti)

S. Tri puta dnevno popiti jedan prašak između obroka.

\*Da tales doses N° XX (viginti) = Izdaj dvadeset takvih doza.

## ЕФЕКТИ АДРЕНЕРГИЧКИХ И АНТИАДРЕНЕРГИЧКИХ ЛЕКОВА У УСНОЈ ДУПЉИ

Од адренергичких лекова у стоматологији се највише користи адреналин. Адреналин се може применити само парентерално, јер после оралне примене бива брзо разграђен од стране моноамино-оксидаза у дигестивном тракту. Обично **је адреналин помешан у истом препарату са неким локалним анестетиком**, тако да када се та мешавина убризга у близину зуба који треба да се поправља или екстрахује (инфилтрациона анестезија) или у близину нерва који улази у мандибулу или максилу (спроводна анестезија) адреналин због вазоконстрикције коју изазива успорава отклањање локалног анестетика са места убризгавања. Тиме се дејство локалног анестетика продужава помоћу адреналина. Адреналин се обично даје заједно са локалним анестетиком лидокаином, бупивакаином или артикаином.

Код овакве примене адреналина треба бити опрезан ако је пацијент стара особа или особа са болесним срцем. Адреналин се са места ињекције ипак апсорбује и крвљу допрема до срца, где може активирати бета<sub>1</sub> рецепторе, и довести до убрзања рада срца и појачања снаге његове контракције. Такав ефекат појачаве потрошњу кисеоника у срцу, па ако особа има сужене коронарне артерије, због недовољног допремања кисеоника у срце може настати инфаркт миокарда.

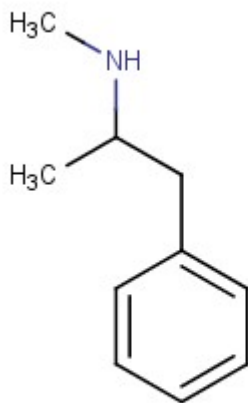
Адреналин се такође убризгава у ткиво усне дупље код хируршких интервенција са **обилним крварењем**. Због вазоконстрикције коју изазива адреналин дејством на алфа рецепторе долази до смањења крварења, па хирург има времена да ушије рану или обави жељену интервенцију.

Ако особи која је под дејством кокаина или амфетамина убризгамо адреналин у ткиво усне дупље, он ће се апсорбовати и доспети до срца и крвних судова, где ће потенцирати дејство ових двају супстанци. Доћи ће до изузетно снажне бета и алфа рецептора, тј. до убрзања рада срца, појачања његове контракције и скока крвног притиска. Ако пацијент одраније има коронарну болест (сужење коронарних артерија), ова претерана стимулација срца ће довести до инфаркта.

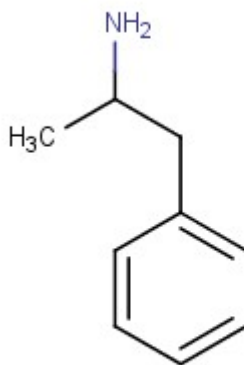
**Метамфетамин** је дериват амфетамина који се илегално справља „кувањем“ од псеудоефедрина. Том приликом настаје „прљав“ препарат метамфетамина са пуно примеса корозивних супстанци:

---

сумпорна киселина, црвени фосфор, литијум и друго. Када особа ужива метамфетамин пушењем, ове корозивне материје се нађу у диму и депонују на зубима и деснима, нагризајући их.



**МЕТАМФЕТАМИН**



**АМФЕТАМИН**

Адреналин треба *опрезно примењивати код особа које су на хроничној терапији са неселективним бета-блокаторима*. Пошто су код њих блокирани између осталих и бета-2 рецептори у артеријама екстремитета, адреналин неће моћи да изазове вазодилатацију у тим артеријама, већ само вазоконстрикцију у другим артеријама, доводећи до знатно већег пораста крвног притиска него код особа које не користе бета блокаторе.

Такође треба избегавати примену адреналина у комбинацији са локалним анестетикама у стоматологији код пацијената који су на хроничној терапији са МАО инхибиторима (моклобемид, транилципромин, ипрониазид и други). МАО инхибитори су лекови који блокирају ензим моноамино-оксидазу и тиме ометају разградњу катехоламина, међу којима је и адреналин. Услед ове блокаде, адреналин и норадреналин се накупљају, па може доћи до скока артеријског крвног притиска.

Пацијенти који узимају алфа блокаторе (нпр. празосин) или централне антихипертензиве алфа-метилдопу или клонидин понекада пате од **постуралне хипотензије**, јер симпатички нервни систем не може да се прилагоди наглом паду крвног притиска приликом устајања. Такве особе при наглом устајању могу због пада крвног притиска да

доживе смањен проток крви кроз мозак, што резултује краткотрајним губитком свести и падом (тзв. синкопа). Зато особе на хроничној терапији овим лековима морају постепено да устају са зубарске столице: прво да седну и остану седећи 15-так секунди, а онда да устану.

## ЕФЕКТИ ХОЛИНЕРГИЧКИХ И АНТИХОЛИНЕРГИЧКИХ ЛЕКОВА У УСНОЈ ДУПЉИ

Холинергички лекови у усној дупљи стимулишу лучење пљувачке, што је од значаја код пацијената код којих је лучење пљувачке смањено, тј. који имају ксеростомiju („сува уста“). Ксеростомија може настати у склопу аутоимуних болести везивног ткива, када долази до пропадања ткива пљувачних жлезда (тзв. Сјегренов синдром), и тада болесник отежано говори и гута чврсту храну. Пацијентима се може помоћи применом **пилокарпина**, директног агонисте мускаринских рецептора, који ће повећати лучење пљувачке. Пилокарпин се користи у виду таблета од 5 мг, које се гутају са чашом воде.

Лекови и отрови који **инхибирају ацетилхолин-естеразу** (органофосфатни инсектициди малатион и паратион, нервни бојни отрови сарин, соман и табун, лекови неостигмин и физостигмин) доводе до накупљања ацетилхолина и претеране стимулације пљувачних жлезда, што резултује хиперсаливацијом, тј претераним лучењем пљувачке.

С друге стране, **лекови који блокирају мускаринске рецепторе** доводе до смањења лучења пљувачке и ксеростомије. То су пре свега атропин и скополамин, али слично дејство имају и лекови који се користе за неке посебне индикације, а као узгредно, нежељено дејство блокирају и мускаринске рецепторе. По споредном антимускаринском дејству и „сувим устима“ познати су трициклични антидепресиви, неки типични антипсихотици, антихистаминици, дигоксин, дизопирамид, фуросемид, дифеноксилат и неки антипаркинсонци (бипериден, трихексифенидил).

Атропин се због блокаде мускаринских рецептора и смањења секреција пљувачке користи у лечењу ексцесивне хиперсаливације у случају када треба обавити неку реконструктивну интервенцију у усној

---

дупљи, а претерано лучење пљувачке омета рад. Тада је довољно дати пацијенту таблету од 0.4 мг атропина 1 сат пре интервенције, и секреција пљувачке ће скоро сасвим престати.

#### 4. НЕДЕЉА

##### НЕУРОМИШИЋНИ БЛОКАТОРИ

Моторни нерви на својим завршцима ослобађају трансмитер ацетилхолин. Ацетилхолин се везује за никотинске  $H_2$  рецепторе на мембрани попречно-пругастих мишићних ћелија ( $H_1$  никотински рецептори се налазе на мембранама ганглијских ћелија и симпатикуса и парасимпатикуса) и доводи до деполаризације мембране. За сваки никотински рецептор се везује по два молекула ацетилхолина. На деполарисаној мембрани се отварају канали за  $Ca^{++}$  и овај јон улази у цитоплазму. Тамо се везује за тропонин-тропомиозин комплекс који дисосује са миозина; интеракција актина и миозина тада постаје могућа, тј. настаје контракција мишићне ћелије. Дејство ацетилхолина прекида ацетилхолин-естераза, ензим који се налази у непосредној близини рецептора, и који разграђује ацетилхолин на ацетат и холин.

Неуромишићни блокатори се везују за никотинске рецепторе, онемогућавају дејство ацетилхолина и тако привремено паралишу попречно-пругасте мишиће. Постоје две врсте блокатора. **Сукцинил-холин** прво активира никотинске рецепторе и доводи до деполаризације мембране (на болеснику се могу видети ситне фасцикулације), а затим мембрану одржава у деполарисаном стању око 20 минута, што резултује парализом мишића. Такав тип неуромишићног блокатора се назива деполаризирајућим. После 20-так минута ипак долази до делимичне реполаризације мишићних ћелија, тако да постоји тзв "двоврсна блокада": део мишићних ћелија је деполарисан, па се таква блокада не



може сузбити применом блокатора ацетилхолин-естеразе, а део мишићних ћелија је реполарисан, па се таква блокада може сузбити применом блокатора ацетилхолин-естеразе.

Другу врсту неуромишићних блокатора чине супстанце које се везују за никотинске рецепторе, али их не активирају. То су **недеполаризирајући блокатори**: панкуронијум, векуронијум, рокуронијум, мивакуријум, атракуријум и цисатракуријум, који такође доводе до мишићне парализе.

Неуромишићни блокатори најпре доведу до парализе ларингеалних мишића и других мишића главе и врата, па тек потом наступа парализа осталих мишића. Најпосле долази до парализе дијафрагме. Опоравак од неуромишићне парализе иде истим редоследом којим је наступала парализа.

Сви неуромишићни блокатори су сличне хемијске грађе са ацетил-холином, што значи да имају **кватернерни азот** у својој молекули. Због наелектрисаности кватернерног азота, неуромишићни блокатори не могу простом дифузијом проћи кроз телесне мембране, тако да се не апсорбују из гастроинтестиналног тракта, не продиру кроз хемато-енцефалну баријеру и не улазе у већину ћелија. Ови лекови се из тих разлога примењују само интравенским путем, и дистрибуирају се само у екстраћелијском простору.

После интравенске ињекције, дејство најбрже почиње сукцинил-холину (после пола до једног минута) и рокуронијуму (после 2 минута), док осталим неуромишићним блокаторима за ефекат треба 3 до 5 минута. Дејство сукцинил-холина траје најкраће, свега 5-10 минута, јер га брзо разграђује псеудохолин-естераза из крви. Дужина дејства недеполаризирајућих неуромишићних блокатора се креће од 30 минута (рокуронијум) до 90 минута (панкуронијум); њихово дејство се завршава због редистрибуције, услед које концентрација у близини никотинских рецептора опадне. Тек касније се они спонтано распадају (атракуријум и цисатракуријум), метаболишу у јетри (векуронијум) или излучују неизмењени у урину (рокуронијум, панкуронијум). То значи да се у случају предозирања трајање неуромишићне блокаде вишеструко продужава.

Код једне особе од око 3000, јавља се наследни недостатак псеудохолин-естеразе у крви, тако да оне не могу разградити сукцинил-холин и мивакуријум, ако им се примене. Код њих неуромишићна парализа изазвана сукцинил-холином или мивакуријумом траје 2-3 часа, све док се ови лекови не излуче путем урина.
---

Сукцинил-холин се даје болесницима при уводу у општу инхалациону анестезију како би се лакше извела ендотрахеална интубација. За исту индикацију се може употребити и рокуронијум, због брзог почетка дејства. Недеполаризирајући блокатори се додају у току опште инхалационе анестезије како би се обезбедила довољна релаксација мишића, неопходна за обављање трбушних и грудних операција. Осим тога, уз њихову помоћ се врше електрошокови у психијатријским установама: тада нема мишићних спазма који су некад били праћени чак и преломима костију! Понекада је потребно применити недеполаризирајуће неуромишићне блокаторе за прекид конвулзија код статуса епилептикуса или тетануса, или у ситуацијама када се пацијент вештачки вентилира.

Дејство недеполаризирајућих блокатора траје око 1 сат. Уколико је потребно раније прекинути њихово дејство, примењује се инхибитор ацетилхолин-естеразе неостигмин. Неостигмин доводи до нагомилавања ацетилхолина који истискује блокаторе са рецептора и прекида парализу мишића.

Нежељена дејства недеполаризирајућих неуромишићних блокатора нису много изражена, и настају углавном због блокаде мускаринских рецептора у срцу (тахикардија се јавља код панкуронијума, рокуронијума, атракуријума и мивакуријума) и ослобађања хистамина из мастоцита (црвенило лица, хипотензија и бронхоспазам се јављају код атракуријума и мивакуријума). Сукцинил-холин има више нежељених дејстава: постоперативни бол због фасцикулација које изазива, хиперкалемију, брадикардију због стимулације мускаринских рецептора, и врло ретко малигну хипертермију (пораст телесне температуре, укоченост мишића, тахикардија и ацидоза).

## ЛОКАЛНИ АНЕСТЕТИЦИ

За настанак акционог потенцијала у нервним влакнима неопходно је отварање канала за натријум у мембрани влакна. Локални анестетици блокирају канале за натријум са цитоплазматске стране и тако онемогућавају настанак акционог потенцијала, тј. прекидају ширење информација дуж нерава. Локални анестетици прво блокирају

немијелинизирана и слабо мијелинизирана нервна влакна (Ц и Аδ), а тек касније дебела, потпуно мијелинизирана влакна (Аβ и Аα влакна). Зато се после примене локалних анестетика првенствено губе осећај бола и топлоте, док осећај додира и функција моторних нерава остају најчешће очувани.

Постоје две врсте локалних анестетика: естри (прокаин, тетракаин) и амиди (лидокаин, бупивакаин, левобупивакаин, ропивакаин). Дужина дејства локалних анестетика првенствено зависи од брзине којом се отклањају са места дејства, на шта веома утиче степен вазодилатације: додавањем вазоконстриктора (нпр. адреналина) локалном анестетику дејство се може значајно продужити. Дејство естара траје краће (око 45 минута) и јер их разлаже псеудохолинестераза из крвне плазме, а дејство амида нешто дуже (око 1-1.5 час), јер се разлажу у јетри.

Да би се постигла неосетљивост за бол, локални анестетици се прскају или се укапавају на површину слузокоже (површинска анестезија), убризгавају у ткиво (инфилтрациона анестезија), убризгавају у близину нервних стабала (спроводна анестезија), у субарахноидални простор (спинална анестезија) или у епидурални простор (епидурална анестезија). Неосетљивост се постиже око 10 минута по убризгавању (зато увек после примене анестетика треба сачекати тих 10 минута пре него што се почне интервенција!) и траје око 1 час. За то време је могуће обавити мању хируршку интервенцију.

За површинску анестезију се највише користе бензокаин (у виду ориблета, за анестезију слозокоже усне дупље и ждрела), кокаин (осим што делује локално анестетски, он изазива и вазоконстрикцију у слузокожи) и тетракаин (за анестезију рожњаче).

### ***Последице предозирања локалних анестетика***

Уколико се локални анестетици предозирају (више од 600 мг прокаина или 400 мг лидокаина), изазивају промене на ЦНС-у (вртоглавица, анксиозност, конфузија, тремор, чак и конвулзије) и кардиоваскуларном систему (тахикардија, хипотензија, аритмије). Док естри могу да изазову алергијске реакције, са амидима се то дешава изузетно ретко. На сву срећу, између амида и естара не постоји укрштена алергија; ако је неко алергичан на локални анестетик из групе естара, може безбедно да прими локални анестетик из групе амида, и обрнуто.

---

Посебну токсичност међу локалним анестетикима показује бупивакаин, који се са великим афинитетом везује за спроводни систем срца, и изазива озбиљне коморске аритмије. Зато се данас уместо бупивакаина све више користе мање токсични лекови, као што су његов оптички изомер левобупивакаин или његов хемијски аналог ропивакаин.

## ОПШТА АНЕСТЕЗИЈА

Општа анестезија је стање депресије ЦНС-а које се карактерише губитком свести и престанком централне обраде сензорних информација са периферије (нема одговора на бол, не могу се изазвати тетивни рефлекси). Она се може постићи инхалаторним или интравенским анестетикима. Анестезија има више фаза кроз које пролази болесник, зависно од дозе анестетика. Прва фаза (фаза аналгезије) се јавља на почетку, док су концентрације анестетика у крви још ниске. Болесник је потпуно свестан, али се изгубио осећај за бол. Са даљом применом анестетика наступа друга фаза - фаза делиријума. Тада је болесник немиран, напетих мишића, конфузан, способан да устане са операционог стола. У модерној општој анестезији брзом применом лекова се практично елиминише ова фаза. Трећа фаза анестезије се назива хируршком, јер се у њој обављају хируршке интервенције. Она се дели на 4 подфазе које се међусобно разликују по дубини депресије ЦНС-а. Када се изгуби корнеални рефлекс, болесник је доспео у трећу подфазу, и тада су заправо постигнути оптимални услови за хируршку интервенцију. Већу дубину анестезије не желимо да постигнемо, јер у четвртој фази долази до депресије дисања и рада срца што резултира леталним исходом.

Када пацијента уводимо у општу анестезију ради какве хируршке интервенције, желимо да постигнемо следеће: (1) брз губитак свести; (2) довољну дубину анестезије да се спрече рефлексне реакције на бол (нпр. рефлексна брадикардија приликом манипулације цревима болесника на операционом столу); (3) минимални и реверзибилни утицај на виталне физиолошке функције (дисање и рад срца); (4) релаксацију скелетних мишића; (5) брз опоравак од анестезије, и (6) безбедност у примени анестетика (да нема ризика од експлозије или пожара). Пошто ниједан од данас познатих анестетика не може испунити све поменуте

захтеве, обично се користи комбинација више анестетика и других лекова; такву општу анестезију називамо *балансираном анестезијом*.

## ОПШТА ИНХАЛАЦИОНА АНЕСТЕЗИЈА

Неки гасови (азот-субоксид,  $N_2O$ ) и паре лако испарљивих течности (етар, халотан, енфлуран, изофлуран, севофлуран, десфлуран) који путем инхалације и алвеоло-капиларне мембране доспевају у крвоток, а затим у ЦНС, доводе до депресије активности неурона и анестезије. Молекуларни механизам њиховог деловања још увек није јасан. Гасови и паре се и уносе и елиминишу преко плућа; само неки од њих (нпр. халотан) се једним делом метаболишу у јетри.

Којом брзином ће анестезија почети после примене лека и којом брзином ће се болесник пробудити после престанка примене лека, зависи пре свега од растворљивости анестетика у крви и масном ткиву. Анестетици који су слабо растворљиви у крви и масном ткиву (азот-субоксид) брзо почињу да делују и брзо престају са дејством, јер лако доведу до засићења ових медијума. С друге стране, анестетици јако растворљиви у крви и масном ткиву (нпр. халотан) споро почињу да делују, споро им престаје дејство (јер се велика количина лека растворила па треба више времена за елиминацију) и изазивају дуготрајан "мамурлук" после престанка анестезије (јер се јако споро повлаче из масног ткива у коме су се нагомилали у великој количини за време анестезије).

Према **Хенријевом** закону, концентрација гаса који се раствори у течности је директно пропорционална парцијалном притиску гаса и афинитету гаса за молекуле течности (растворљивости). Анестезиолог примењује анестетски гас или пару тако што мења њихов парцијални притисак у ваздуху који се помоћу респиратора на машини за анестезију убацује у плућа болесника. На почетку анестезије парцијални притисак се повећа, тако да гас или пара прелазе у крв (а из њих у ткива); када треба прекинути анестезију, довод анестетског гаса или паре се прекине, па они из ткива прелазе у крв, а из крви у алвеоларни ваздух и затим напоље. Парцијални притисак гаса или паре, при коме 50% пацијената неће реаговати покретом на инцизију коже, се назива **минимална алвеоларна концентрација (МАК)**. Она се обично не изражава у јединицама притиска, већ као проценат од свих гасова у смеси коју анестезиолог помоћу машине убацује у плућа болесника. МАК је показатељ јачине дејства анестетика. На пример, МАК севофлурана је

2%, а МАК азот-оксида више од 100%. То значи, да анестезију можемо постићи са свега 3-4% севофлурана у удахнутом ваздуху, док ни са 100% азот-субоксида то не можемо учинити (зато се азот-субоксид никада не користи сам, него у комбинацији са другим анестетикима).

**Азот-субоксид** дакле није довољно јак анестетик, тако да сам не може да обезбеди потребну дубину анестезије; његово дејство мора да се појача истовременом применом другог инхалационог анестетика (на пример 40% азот-субоксида и 0.5% халотана), опијатних аналгетика (обично фентанила), неуролептика (најчешће дроперидола) или комбинације ових лекова (комбинација фентанила и дроперидола, позната под именом Таламонал<sup>Р</sup>, је посебно у честој употреби). Општа анестезија у којој се као додатак користе неуролептици се назива "неуролепт-анестезија".

Азот-субоксид се обично користи у концентрацијама од 25% до 40%, јер тада има најјачи аналгетски ефекат, и депримира ЦНС без непожељних ексцитаторних појава које се јављају при вишим концентрацијама (повраћање, немиран пацијент). Пошто не доводи до депресије дисања и рада срца, сматра се релативно безбедним општим анестетиком, па се користи сам у стоматологији за изазивање аналгезије. Исувише честа примена азот-субоксида није пожељна, јер омета функционисање витамина Б<sub>12</sub>, па може довести до мегалобластне анемије и леукопеније.

Азот субоксид популарно називају „гас-смејавац“, јер у почетку примене, при мањим концентрацијама, доводи до дезинхибиције и неконтролисаног кикотања особе која га удише. Бржом применом гаса, та се појава може избећи.

Халотан, десфлуран, севофлуран, изофлуран и енфлуран су халогенизовани угљоводоници, који на собној температури лако испаравају. **Халотан** депримира респираторни центар и кардиоваскуларни систем (директна депресија миокарда, инхибиција барорецепторског рефлекса, хипотензија), сензибилише миокард на катехолаmine и смањује проток крви кроз коронарне артерије. Такође смањује проток крви кроз бубреге (тима смањује диурезу), а повећава проток крви кроз мозак и интракранијални притисак. То је изузетно јак анестетик (МАК=0.5%), али га треба примењивати опрезно код особа са обољењима срца, бубрега или повредама ЦНС-а.

Халотан се у јетри оксидише, при чему настају токсични метаболити: трифлуоросирћетна киселина, и слободни јони брома и

хлора. Поновљене анестезије са халотаном повећавају ризик од настанка хепатитиса, који је редак (1:35.000), али има тешку форму.

**Етар** је анестетик који се данас готово не користи јер је експлозиван, јер иритира дисајне путеве и изазива изражену делирантну фазу анестезије. Ипак, то је веома безбедан анестетик са којим је лако регулисати дубину анестезије и који се може применити у импровизованим условима, без посебне опреме. Зато га већина армија света има у својим ратним резервама.

**Енфлуран** слично халотану депримира кардиоваскуларни систем (директна депресија миокарда, хипотензија, али без блокаде барорецепторског рефлекса) и сензибилише миокард на катехоламинне. Понекад може изазвати тоничко-клоничке нападе код пацијената у анестезији. Пошто се током његовог метаболизма ослобађа јон флуора, који делује токсично на тубуле бубрега, понекад може доћи до пролазног општећења функције бубрега.

**Изофлуран** је данас најпопуларнији од свих халогенизованих угљоводоника који се користе као анестетици. Разлог лежи у његовој доброј ефикасности, а малој токсичности: не депримира кардиоваскуларни систем, шири коронарне артерије и не сензибилише миокард на катехоламинне. Такође, приликом његовог метаболизма се ослобађа далеко мање јона флуора него код енфлурана. Једина лоша страна изофлурана је што изазива пролазну, благу тахикардију, због директне стимулације симпатикуса; треба бити опрезан код особа са коронарном болешћу.

**Севовфлуран** је мање растворљив у крви од осталих анестетика из ове групе, тако да му дејство почиње брже. Доводи до вазодилатације и смањења минутног волумена, повећава проток крви кроз мозак и подиже интракранијални притисак. Постоји сумња да у контакту са адсорбенсима за угљен-диоксид, који се налазе у машинама за анестезију, настају материје са нефротоксичним дејством.

**Десфлуран** је по растворљивости у крви и брзини деловања сличан севовфлурану. Депримира кардиоваскуларни систем као и остали халогенизовани угљоводоници, и стимулише симпатикус, због чега долази до изненадне, али пролазне, тахикардије. Лоша страна десфлурана је у томе што изазива иритацију респираторног тракта.

Данас се општа анестезија никад не изводи само са једним инхалационим анестетиком. Анестезија се сада обично започиње интравенском применом ултракратко-делујућег барбитурата тиопентон-натријума или неког другог интравенског анестетика; болесник готово

тренутно изгуби свест и доспе у другу фазу анестезије. То омогућава да се уведе ендотрахеални тубус и затим примени инхалациони анестетик који надаље одржава постигнуту дубину анестезије (често се комбинују два инхалациона анестетика под мањим парцијалним притиском, да би се избегла њихова нежељена дејства). Ради боље релаксације мишића (која је неопходна за успешан рад хирурга), болеснику се дају неуромишићни блокатори; они омогућавају анестезиологу да смањи дубину анестезије (то значи да ће ризик од депресије кардиоваскуларног система бити мањи), а да не отежа рад хирурга. Да би се спречила рефлексна активација вегетативног нервног система због бола, пацијенту у анестезији се додају опиоидни аналгетици (нпр. фентанил). Као што је речено на почетку овог поглавља, таква анестезија код које се комбинује инхалациони анестетик са другим лековима назива се "балансирана анестезија".

**Малигна хипертермија** представља једно од нежељених дејстава општих инхалационих анестетика. Сматра се да је њен узрок неконтролисано ослобађање  $\text{Ca}^{++}$  из саркоплазматског ретикулума који доводи до контракције мишићних ћелија, велике потрошње енергије, стварања топлоте и лактацидозе. Ово опасно стање се лечи применом дантролена, лека који спречава прекомерно ослобађање  $\text{Ca}^{++}$  из саркоплазматског ретикулума, као и другим, неспецифичним мерама против ацидозе и шока.

## ОПШТА ИНТРАВЕНСКА АНЕСТЕЗИЈА

Општу интравенску анестезију постижемо лековима који се примењују интравенским путем, и поседују анестетички ефекат на централни нервни систем. Заједничко својство свих интравенских анестетика је липосолубилност, тако да они после убризгавања у вену већ у наредним секундама доспевају до ЦНС-а и постижу високе концентрације у možданом ткиву, које због одличне прокрвљености прима чак  $\frac{1}{4}$  минутног волумена срца. Зато интравенски анестетици веома брзо доводе до губитка свести. Међутим, дејство интравенских анестетика траје **кратко** (пацијенти се пробуде после 15-так минута), јер долази до **редистрибуције**, тј. враћања лека из možданог ткива у крв, а затим преласка из крви у слабије прокрвљена ткива (мишићно и масно).



Иако им дејство траје кратко, већина интравенских анестетика се дуго задржава у организму, јер се споро метаболишу у јетри. Та чињеница није од значаја ако се ови лекови примењују у једној дози, или краткотрајно, само за увођење болесника у општу анестезију; али, ако би се користили у виду интравенске инфузије, дуже, за увођење и одржавање анестезије током целе хируршке интервенције, постоји могућност нагомилавања у организму и одложеног буђења пацијента по престанку примене лекова. Ипак, прецизним дозирањем интравенских анестетика путем интравенске инфузије (данас постоје рачунарски програми који могу тачно израчунати потребну дозу и брзину примене), могуће је избећи претерано нагомилавање ових лекова, и одржати анестезију довољно да се обаве краће хируршке интервенције или болне и непријатне процедуре. Такав вид анестезије се назива тотална интравенска анестезија, које је данас посебно популарна за обављање амбулантних хируршких интервенција.

#### **Барбитурати са ултра-кратким дејством**

У барбитурате са ултракратким дејством спадају тиопентон натријум, метохекситал натријум и тиамилал натријум. Они се користе највише за **увођење** болесника у општу анестезију, а знатно ређе за одржавање анестезије код кратких интервенција, или за продубљивање анестезије изазване другим средствима. Добре особине барбитурата са ултра-кратким дејством су: брз и пријатан увод у анестезију, ретко изазивање повраћања, и чињеница да не долази до сензибилизације миокарда на катехоламин, нити до повећања секреције у респираторним путевима. Нежељена дејства ових лекова обухватају депресију миокарда и ширење венског система (због чега се смањује минутни волумен срца), депресију дисања и понекад ларингоспазам.

Од три поменута барбитурата са ултра-кратким деловањем, издваја се само метохекситал, због упола краћег дејства од осталих, и мање тенденције да се нагомилава у организму код дуже примене.

#### **Бензодиазепини**

Од свих бензодиазепина, за интравенску анестезију се највише користи **мидазолам**, пре свега због кратког дејства и растворљивости у води (интравенски препарат као растварач садржи воду, па не иритира зид вене приликом ињекције). Мидазолам се, за разлику од осталих

---

интравенских анестетика, брзо метаболише у јетри, тако да му је време полу-елиминације свега 1-2 часа.

Мидазолам се користи пре свега за *свесну седацију*, потребну код краћих, непријатних интервенција. Пацијент не губи свест потпуно, и може реаговати на вербалне команде, док истовремено добро подноси непријатне и болне процедуре (нпр. бронхоскопију, превијање, итд.). Мидазолам уз правилно дозирање не доводи до депресије рада срца или дисања, што уз антероградну амнезију (пацијент се касније не сећа непријатне процедуре којој је био подвргнут) чини додатну повољност.

### **Пропофол**

Пропофол је интравенски анестетик који кратко делује и брзо се метаболише у јетри и другим ткивима до инактивних метаболита. Користи се за увођење пацијената у анестезију, за одржавање анестезије заједно са опиоидима, за свесну седацију и као додатак општој инхалационој анестезији. Добра страна пропофолa је антиеметичко дејство.

Пропофол депримира рад срца и дисање, доводећи до хипотензије; међутим, рефлексна тахикардија се не јавља, јер су инхибирани и барорецептори. Поред тога, примена пропофолa може бити (додуше врло ретко) удружена са појавом конвулзија. Приликом интравенске примене лек може изазвати надражај зида вене и бол, тако да треба избегавати примену преко мањих вена.

### **Етомидат**

У односу на барбитурате и пропофол, етомидат је *безбеднији* лек за примену, јер не доводи до значајније депресије рада срца или дисања, уз благо ширење коронарних артерија. И он се, као пропофол, релативно брзо метаболише у јетри (време полу-елиминације око 3 часа), па нема тенденцију нагомилавања код дуже примене. Користи се за увођење пацијената у анестезију, и као додатак анестезији изазваној другим средствима.

Лоше стране етомидата су појава миоклоничких напада код око 42% пацијената, иритација вене на месту примене и пролазна супресија надбубрежне жлезде, која не може одговорити на стрес ослобађањем довољне количине хормона.

### **Кетамин**

Кетамин је интравенски анестетик сродне хемијске грађе са психотомиметиком фенциклидином, који нема депресивно дејство на рад срца и артеријски притисак. Чак долази до пролазног пораста крвног притиска и убрзања срчаног рада, због стимулације симпатикуса. Депресија дисања се јавља тек при употреби врло високих доза.

Анестезија коју изазива кетамин личи на стање транса (нпр. пацијент изгледа будан, са отвореним очима, а не реагује на стимулусе) и праћена је порастом мишићног тонуса (личи на кататонију). Такође су очувани фарингеални и ларингеални рефлекси. Посебно је значајно изразито аналгетско дејство кетамина.

Његова примена је индикована код деце и старих, чији кардиоваскуларни систем је посебно осетљив на примену депресора ЦНС-а. Доза од 2 мг/кг телесне тежине примењена интравенски доводи до стања анестезије за око 60 секунди, у трајању од 5-10 минута. Предност кетамина је и у могућности интрамускуларне примене.

Кетамин се због кардиоваскуларне стабилности и очуваности ларингеалних и фарингеалних рефлекса користи као анестетик код краћих интервенција ван операционих сала.

Када су у питању нежељена дејства, кетамин изазива кошмарне снове и непријатан осећај одвојености од сопственог тела после буђења. Зато се анестезија кетамином назива "дисоцијативна анестезија" ("одвојена"). Понекад су пацијенти немирни, плачу и вичу. На сву срећу, овакви ефекти су ређи код деце и старих него код осталих старосних категорија.

### **Интравенска анестезија са опиоидима**

Фенилпиперидински опиоиди (фентанил, суфентанил, алфентанил и ремифентанил) се такође користе за увођење пацијената у општу анестезију, али и за одржање опште анестезије код краћих процедура. За ове сврхе они се користе у високим дозама, око 10 пута већим од аналгетских.

Опиоиди не доводе до депресије миокарда и хипотензије, али значајно депримирају дисање. Дело је то последица депресије респираторног центра у продуженој мождини, а делом укочености мишића грудног коша и трбуха. Зато је после њихове примене неопходно вештачки вентилирати пацијента.

Посебан проблем код примене опиоида је могућност да се код неких пацијената не постигне довољна дубина анестезије, па се они могу пробудити у току операције или чути разговор хируршке екипе.

---

## ПРИМЕНА ЛОКАЛНИХ АНЕСТЕТИКА У СТОМАТОЛОГИЈИ

### *Инервација зуба, вилица и оралне мукозе*

Сензорна инервација зуба, вилица и оралне мукозе потиче од максиларне и мандибуларне гране тригеминалног нерва.

Максиларни нерв има само сензорна влакна. Он излази из лобање кроз овални отвор и улази у птериго-палатиналну јаму. Део влакана из максиларног нерва одлази у сфенопалатинални ганглион, а из њега излазе три мања нерва: (1) **назо-палатинални нерв**, који путује дуж носног септума и излази у усну дупљу кроз инцизивни отвор на тврдом непцу, инервишући слузокожу предњег дела тврдог непца; (2) **већи палатинални нерв**, који пролази кроз велике отворе, и инервише периост и слузокожу од средине тврдог непца до кутњака; (3) **мањи палатинални нерв**, који пролази кроз мање отворе и инервише меко непце и увулу.

Из максиларног нерва излази и **задњи горњи алвеоларни нерв**, који инервише букалну гингиву, периодонцијум и пулпу горњих кутњака, изузев дела првог кутњака. Следећа грана максиларног нерва је **средњи горњи алвеоларни нерв**, који инервише горње преткутњаке. Последња грана овог нерва је **предњи горњи алвеоларни нерв**, који инервише горње секутиће и гингиву око њих.

Мандибуларни нерв такође излази из овалног отвора и улази у инфратемпоралну јаму, делећи се на предњу и задњу грану. Из **предње** гране излази **дуги букални нерв**, који инервише слузокожу образа и гингиву око доњих кутњака и другог преткутњака. Из предње гране излазе и тања влакна која инервишу кожу образа. Из **задње гране** излазе **лингвални нерв**, који инервише две предње трећине језика, под усне дупље и гингиву са лингвалне стране доње вилице, као и **доњи алвеоларни нерв**. Доњи алвеоларни нерв инервише све кутњаке и преткутњаке. Близу менталног отвора, доњи алвеоларни нерв се дели на инцизивни нерв и менталне нерв. **Ментални нерв** инервише букалну гингиву и слузокожу од менталног отвора па напред, укључујући кожу доње усве и браде. **Инцизивни нерв** инервише први преткутњак, очњак и доње секутиће.

### ***Принципи примене локалних анестетика***

Локални анестетици се убризгавају у близину поменутих нерава, зависно од зуба на којем се врши поправка, или који се вади. После 5-10 минута анестетик почиње да делује, и може се почети са интервенцијом. Обично се локални анестетик налази у истој ампули са адреналином, који изазива вазоконстрикцију, успорава апсорпцију анестетика са места примене, и тиме продужава дејство анестетика. Ампуле тада морају да садрже и натријум мета-бисулфит, редукционо средство које спречава оксидацију адреналина и губитак његовог дејства. Дејство локалних анестетика обично траје 30 – 60 минута.

Ако се локални анестетик убризга у близину неког од горе наведених нерава, то се зове спроводна анестезија (јер ће постати неосетљива цела област коју инервише тај нерв, тј. из које *спроводи* информације о болу до мозга); ако се примени у ткиво или уз сам зуб који се поправља, то се зове инфилтрациона анестезија. Најзад, примена анестетика у виду спреја или размазивањем по слузокожи се зове површна анестезија.

Могуће компликације локалне анестезије у стоматологији су: ширење инфекције (зато се не користе у инфицираном ткиву), хематом (ако се повреди артеријски крвни суд иглом), повреда нерва, блокада фацијалног нерва грешком, ендокардитис (због уласка бактерија у крв приликом примене ињекције) и настанак аритмија код особа са болесним срцем.

### **ТАБЛЕТЕ** (Tabletæ)

Таблете су **чврсти лековити препарати у виду плочица**, округлог или овалног облика, глатких, равних или испупчених површина, оштрих или заобљених ивица, који садрже појединачну дозу једне или више лековитих супстанци, а настају компримовањем одређене запремине прашка, микрокристала или гранулата.

Осим главног лека, таблете увек садрже конституенс (прости шећери, скроб или нешто друго) и средство за бубрење (агар или скроб) које омогућава да се таблета после додира са водом распадне и тако ослободи лековиту супстанцу. Поред тога, у таблетама се могу наћи и

---

средства за везивање, клизање, корекцију мириса и укуса, за облагање, бојење и друго.

Добро направљена таблета мора да испуни следеће механичке услове: (1) да буде чврста (да се не поломи при паду са висине од 1-1,5 м на дрвену подлогу), (2) да буде **распадљива** (две таблете у чаши с водом од 50 мл на 37°C треба да се потпуно распадне до 15 минута). Она у свим деловима мора имати исту концентрацију активне супстанце, која се мора за увек исто време растворити у води (тест **растворљивости**).

Добра особина таблета је што садрже тачну дозу лековите супстанце, а лоша што их не могу узимати деца млађа од 8 година и особе са помућеном свешћу. Промена боје таблете указује да је истекао рок употребе лековите супстанце. Таблете се чувају у добро затвореним посудама, како би се избегло ломљење.

Све таблете се могу сврстати у неку од следећих група:

1. **Необложене** таблете
2. **Обложене** таблете. Постоји неколико посебних врста обложених таблета. **Дражеје** (dragees, франц.) су таблете обложене заштитним слојем (шећер, чоколада, желатин) ради корекције непријатног мириса или укуса и ради одлагања распадања таблете док не доспе у танко црево. Дражеје у води треба да се распадне за 60 минута. **Филм-таблете** су таблете обложене врло танким филмом, који треба да спречи распадање таблете док не стигне у дуоденум. У виду филм-таблета најчешће се израђују лековити препарати који делују наддражајно на слузокожу желуца (нпр. орални препарати гвожђа).
3. **Ефервете** (effervetae, "шумеће таблете") се не гутају, већ се користе за брзо справљање напитака. Осим осталих неопходних састојака сваке таблете, ефервете садрже и лимунску киселину и натријум-бикарбонат. У додиру са водом лимунска киселина и натријум-бикарбонат реагују тако да настаје нестабилна угљена киселина која се распада на угљен-диоксид и воду. Створени угљен-диоксид се ослобађа у виду мехурића и тако механички убрзава распадање таблете.
4. **Дисперзибилне** таблете су таблете које се пре употребе диспергују у води и дају хомогену суспензију

- 
5. **Таблете са модификованим ослобађањем активне супстанце** или *ретардне таблете* (дурулае, двослојно обложене таблете) садрже језгро прекривено материјалом који је релативно отпоран на дигестивне сокове и омотач. И у језгру и у омотачу се налази активна супстанца; омотач се распада већ у дуоденуму, а језгро у танком цреву, тек после извесног времена (неколико сати). Применом дурула се обезбеђује континуирана апсорпција активне супстанце у дигестивном тракту што је неопходно за лекове који се брзо метаболишу у организму (нпр. нитрати). Посебна подврста ове врсте таблета су **гастро-резистентне** таблете, које су или обложене гастро-резистентним слојем, или настале компримовањем гранулата претходно обложеног гастро-резистентним слојем
6. **Таблете за примену у устима** су необложене таблете, које се не гутају, већ се распадају у усној дупљи. Намене су за локалну или за системску примену лекова. **Ориблете** (oriblettae) су таблете које се не гутају, већ само сисају. Оне се распадају у усној дупљи где лековита супстанца испољава локално дејство. **Лингвалете** (lingualettae) и **букалете** (bucalettae) се такође не гутају већ се стављају под језик (лингвалете) или између гингиве и слузокоже образа (букалете). Оне се распадају у устима и лековита супстанца се апсорбује у крв кроз слузокожу усне дупље. На тај начин лек доспева у крв брзо (па му деловање брзо почиње) и заобилази приликом апсорпције јетру јер се крв из усне дупље улива у срце преко горње шупље вене. У облику лингвалета или букалета се примењују само лекови који су липосолубилни (па могу да се ресорбују кроз плочастослојевити епител усне дупље) и који се метаболишу у јетри већ при првом проласку, тако да њихова примена у виду обичне таблете не би довела до значајних концентрација лека у крви (нпр. нитроглицерол). У ову групу спадају и **таблете за жвакање**.
7. **Пуферете** (pufferettae) су обичне таблете које осим осталих неопходних састојака садрже супстанцу са пуферским својствима. Та супстанца делимично неутралише киселину из желудачног сока чиме се смањује желудачна апсорпција слабих киселина (нпр. ацетилсалицилне киселине) које
-

постају више јонизоване. Смањивањем продирања оваквих лекова у желудачну слузокожу смањује се њихово токсично дејство (нпр. ацетилсалицилна киселина код 10-15% болесника изазива ерозивни гастритис, понекад праћен крвавлеењем) па се такви прапарати лакше подносе.

Већина лекова који се примењују у облику таблета су готови лекови. Када у ординацији рецепта прописујемо таблете, дозвољено је да се пише скраћено "tabl." уместо "tablettae". Ево како изгледа рецепт којим би прописали таблете аналгетика парацетамола од 500 мг (заштићен назив - „Febricet“):

Rp.

Febricet tablettae 0,5

Da scatulam originalem N° I (unam)

S. Uzeti jednu tabletu na 6 sati.

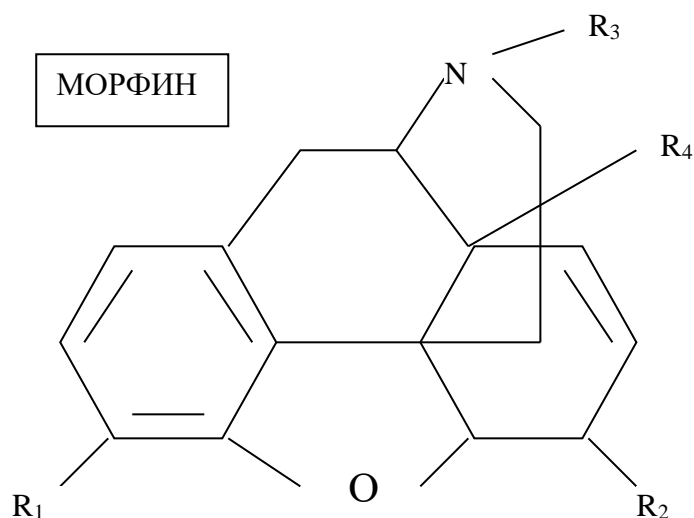
## 5. НЕДЕЉА

### ОПИОИДИ

Вековима је опијум, сок добијен засецањем незреле чауре мака, коришћен за умиривање болова. Још у "Одисеји" се помиње коришћење аналгетског напитка "νελενθε", вероватно опијума. У деветнаестом веку је из опијума изолован алкалоид морфин (алкалоидима се називају супстанце које дају базну реакцију у раствору), који заправо поседује аналгетичко дејство. Морфин делује на опиоидне рецепторе у централном нервном систему којих има више типова, а најважнији су  $\mu$ ,  $\kappa$  и  $\delta$ . Опиоидни рецептори спадају у суперфамилију рецептора везаних за Г-протеине. Морфин се посебно снажно везује за  $\mu$ -рецепторе, који су најраспрострањенији и имају највећи значај за контролу бола. Постоје две подврсте  $\mu$ -рецептора:  $\mu_1$ , чијом активацијом се постижу аналгетски и еуфоријски ефекти, и  $\mu_2$ , чијом активацијом се постиже респираторна депресија и брадикардија.  $\kappa$ -рецептори (којих има 3 подврсте) се предоминантно налазе у кичменој мождини; њиховом активацијом се постижу миоза, седација, спинална аналгезија и повећање ослобађања



антидиуретског хормона из задњег режња хипофизе.  $\delta$ -рецептори се налазе пре свега у периферним органима, а у мањој мери у централном нервном систему (модулирају спиналну аналгезију). Опиоидни рецептори који регулишу бол су лоцирани на путевима који преносе информацију о болу (посебно у желатинозnoj супстанци задњих рогова кичмене мождине и дуж спино-таламичког пута) и на структурама у великом мозгу које врше обраду те информације (лимбичке структуре, таламус и хипоталамус). Активација опиоидних рецептора резултира смањењем активности ових путева и умањењем значаја бола у свести болесника.



Назив „опиоиди“ се користи да означи све супстанце које се везују за опиоидне рецепторе, и делују слично морфину, деривату опијума. Поред ендогених опиоида ендорфина, енкефалина и дајнорфина (о којима је било речи у поглављу о неуротрансмисији у ЦНС-у), за опиоидне рецепторе се могу везати многе егзогене супстанце, које незивамо егзогеним опиоидима.

Егзогени опиоиди се углавном добро апсорбују из дигестивног тракта, и продиру у сва ткива, укључујући ЦНС. Опиоиде, посебно морфин, треба веома опрезно примењивати код трудница, јер јетра фетуса има веома мали капацитет за метаболисање тих супстанци; опиоиди зато имају тенденцију да се накопљају у ткивима фетуса.

Егзогени опиоиди који делују као агонисти испољавају низ **фармаколошких ефеката**. Пре свега, они делују аналгетски (смањују осећај бола и емоционалну реакцију на њега) и изазивају еуфорију

(снажно осећање благодети). Код особа које по први пут примају морфин, уместо еуфорије може се јавити дисфорија (дејство на к рецепторе). Смањују фреквенцију дисања и осетљивост респираторног центра у продуженој моздини на концентрацију угљен-диоксида у крви, што може довести и до потпуног престанка дисања (респираторна депресија). Опиоиди дезинхибирају парасимпатичко једро окуломоторног нерва (3. кранијални нерв), услед чега долази до миозе. Преко дејства на хипоталамус, ови лекови повећавају ослобађање пролактина и антидиуретског хормона из хипофизе. У гастроинтестиналном и уринарном тракту, опиоидни агонисти повећавају тонус сфинктера и смањују активност глатких мишића у зидовима црева односно мокраћне бешике, што резултује опстипацијом и ретенцијом урина (код особа које иначе отежано мокре). Опиоидни агонисти делују имуносупресивно (смањују ћелијску имуност), и могу изазвати ослобађање хистамина из мастоцита (понекад се јавља осећај свраба, а код особа са астмом може настати бронхоконстрикција). Коначно, опиоиди сузбијају кашаљ, односно делују антитусички.

После дуже примене опиоида са великим афинитетом за  $\mu$ -рецепторе, особе постају **толерантне** на њихово дејство (то значи да је потребно повећавати дозу супстанце да би се одржао ефекат) и долази до **зависности** болесника, која је *и психолошког и физичког* карактера. Мождане структуре се "прилагоде" на стално присуство лека, тако да при наглom прекиду примене лека долази до поремећаја који се испољава следећим симптомима: ширење зеница, грозница, презнојавање, мучнина, повраћање, најеженост коже, несаница и скок крвног притиска. Скуп ових симптома називамо једним именом: апстиненцијални синдром. Апстиненцијални синдром почиње 6-12 часова по престанку употребе лека, најјачи је после два дана и пролази за мање од недељу дана.

Ако особа постане толерантна на један од опиоида, она је истовремено толерантна и на остале. Ту појаву називамо „укрштеном толеранцијом“. Ипак, после појаве толеранције на опиоиде са мањом унутрашњом активношћу (ефикасношћу), као што је морфин, особа још увек може реаговати на опиоиде са веома великом унутрашњом активношћу (нпр. на фентанил), јер је таквим лековима потребан мањи апсолутни број рецептора за деловање.

Ако је особа зависна од опиоида, може се од зависности ослободити заменом лека од кога је зависна са опиоидом који има дуго време полу-елиминације, тј. дуго

дејство, а затим постепеним укидањем тог другог лека. Тиме се спречава појава јако израженог апстиненцијалног синдрома, јер се организам постепено прилагођава стању без примене егзогенног опиоида. У циљу ослобађања од опиоидне зависности, користе се опиоиди са дугим временом полумелиминације: метадон или његов дериват Л- $\alpha$ -ацетил-метадол (ЛААМ), који има око два пута дуже време полу-елиминације од метадона.

Када се примењују опиоидни агонисти за лечење бола, треба их доzirати континуирано, у утврђеним временским размацима, тако да се не дозволи да пацијент поново осети бол у пуном интензитету. Погрешна је пракса примењивати опиоиде „по потреби“, тј. када пацијент тражи (боље речено јауче) јер више не може да трпи бол; тада пацијент трпи, а лекар мора да примени веће дозе од уобичајених да би отклонио бол.

#### *Карактеристике појединих егзогенних опиоида*

**Морфин** претежно активира ми- опиоидне рецепторе. Користи се за лечење умереног до тешког бола, код плућног едема (смањује диспнеју), код инфаркта миокарда и као премедикација великим хируршким интервенцијама. Може се примењивати интравенски, интрамускуларно, супкутано, епидурално или орално. Када се примењује орално, због брзе коњугације у јетри и ефекта „првог проласка кроз јетру“, потребно је давати знатно веће дозе, у облику ретардних таблета или капсула.

Морфин и други опиоиди су контраиндиковани код пацијената који имају повреду мозга, јер услед вазодилатације повећавају интракранијални притисак. Такође, морфин треба избегавати за време порођаја, јер га продужава и доводи до респираторне депресије код новорођенчета. За време коришћења морфина треба избегавати примену алкохола, седатива, неуролептика и других лекова са седативним дејством, јер долази до потенцирања депресивног дејства на дисање. Такође треба избегавати истовремену примену кортикостероида, због потенцијације имunosупресивног ефекта.

**Кодеин** је такође природни алкалоид, који се заједно са морфином налази у чаурама опијумског мака. Далеко је слабијег дејства од морфина, па се користи за лечење благог до умереног бола, и као антитусик. Често се користи у комбинацији са неопијатним аналгетичима. Један део унетог кодеина се метаболише до морфина. Пошто кодеин ретко изазива еуфорију, не злоупотребљава се.

*Хидрокодон, оксикодон, дихидрокодеин и оксиморфон* су деривати кодеина или морфина који се користе у комбинацији са неопиоидним аналгетичима за лечење благог до умереног бола.

**Оксикодон** је интересантан због чињенице да нема антитусивно дејство, па се може користити као аналгетик и код плућних болесника, који морају да задрже способност да кашљу.

**Меперидин** (синоними: петидин, петантин) осим аналгетског дејства има и снажно антихолинергичко деловање. У односу на морфин, он има пет пута мању јачину дејства, које брже почиње и краће траје (2 часа) него код морфина. Метаболит меперидина, нормеперидин, има ексцитаторне ефекте, изазива уместо седације лаку узнемиреност, а ако се предозира јављају се конвулзије или халуцинације. Не сме се давати заједно са инхибиторима МАО, јер су конвулзије онда чешће. Меперидин се често користи за аналгезију током порођаја јер краће делује и брже се елиминише од морфина из организма новорођенчета; сем тога он појачава контракције утеруса. Такође, меперидин је користан као аналгетик код плућних болесника, јер мање сузбија кашаљ од морфина.

*Дифеноксилат, његов метаболит дифеноксин, и лоперамид су деривати меперидина који се користе као антидијареици.*

**Фентанил** је опиоидни аналгетик око 100 пута веће јачине дејства од морфина. Пре свега се користи као додатак општој анестезији. Као аналгетик код хроничног бола се примењује у виду трансдермалног фластера, јер се због велике липосолубилности лако апсорбује кроз кожу. Фластер се налепи на кожу, и мења се на 3 дана. Фентанил и њему слични лекови (суфентанил, алфентанил) су контраиндиковани у трудноћи, јер делују тератогено. Такође их не треба никада давати у току или непосредно пре порођаја, јер изазивају снажну респираторну депресију код мајке и новорођенчета; описан је синдром изненадне смрти новорођенчета после употребе фентанила.

Фентанил, суфентанил и алфентанил такође имају значајне ефекте на кардиоваскуларни систем, па их треба опрезно примењивати код особа са болестима тог система. Изазивају брадикардију и хипотензију због вазодилатације.

**Метадон** има дуже дејство од морфина (~12 часова за метадон, а ~4 часа за морфин) и акумулира се у организму (у масном ткиву). Захваљујући томе, престанак примене метадона је праћен блажим апстиненцијалним синдромом него престанак примене морфина. Метадон се данас највише користи баш за ублажавање апстиненцијалног синдрома код морфиномана. Такође, показало се да је код труднице која

узима хероин, корисно исти заменити метадоном, јер су последице по будући развој когниције код детета мање.

У жељи да се превазиђу лоше стране  $\mu$ -агониста, синтетисани су тзв. **парцијални агонисти**, тј. лекови који се везују за, али врло слабо стимулишу  $\mu$ -рецепторе, а истовремено показују велики афинитет за  $\kappa$ -рецепторе и снажну стимулацију истих. У односу на морфин и њему сличне опиоиде, парцијални агонисти се разликују по томе што изазивају слабу физичку зависност, активирају симпатички нервни систем (отуда стимулација срца) и изазивају екситацију и халуцинације код болесника. У ову групу лекова спадају пентазоцин, буторфанол, налбуфин, бупренорфин и дезоцин. Ако се дају заједно са морфином или неким другим снажним  $\mu$ -агонистом, парцијални агонисти блокирају њихово дејство, а када се дају сами, показују снажне  $\kappa$ - и слабе  $\mu$ - ефекте.

**Пентазоцин** изазива респираторну депресију као морфина, али зато знатно ређе изазива затвор. Користи се за сузбијање бола умерене јачине, и као премедикација опште анестезије. Специфична нежељена дејства пентазоцина су седација, психотомиметски ефекти (халуцинације, ноћне море, анксиозност) и стимулација срца због активације симпатичког нервног система. Зато је пентазоцин контраиндикован код пацијената са психозама, епилепсијом, повредама главе и инфарктом миокарда.

**Буторфанол** је јачи антагониста  $\mu$ -рецептора и јачи агониста  $\kappa$ -рецептора од пентазоцина. Користи се за сузбијање умереног до тешког бола. Има веома слична нежељена дејства као пентазоцин. Примењује се парентерално или у виду спреја за нос.

Постоје и лекови који само блокирају дејство  $\mu$ -агониста: налоксон, налтрексон и налмефен. Они се везују за  $\mu$ -рецепторе, али их не активирају. Називају их **опиоидним антагонистима**. **Налоксон** се користи за лечење тровања морфином и другим опиоидима. Он може отрованог болесника пробудити из коме и успоставити спонтано дисање. Ако се примени код болесника који су зависни од  $\mu$ -агониста, може провоцирати појаву апстиненцијалног синдрома. Налоксон се даје само интравенски; због брзе глукуронидације у јетри и елиминације преко бубрега, налоксон има кратко време полуетелиминације, свега 1 час, па се мора давати више пута отрованима опиоидима.

**Налтрексон** се примењује орално, и после апсорпције се интензивно метаболише у јетри. Међутим, његов главни метаболит 6-бета-налтрексол је активан, тако да дејство налтрексона траје 2-3 дана.

---

Налтрексон се користи за одржавање апстиненције код зависника од хероина: они га континуирано примају, тако да уколико посегну за хероином, налтрексон неће дозволити доживљај еуфорије. Налтрексон може да помогне одржавање апстиненције и код зависности од алкохола. За разлику од налоксона, који готово да нема нежељених дејстава, налтрексон делује хепатотоксично, изазива главобољу, несаницу, пораст крвног притиска, повећан апетит, замућење вида и одложено ејакулацију.

**Налмефен** се примењује само парентерално. Због спорог метаболизма у јетри глукуронидацијом, налмефен има дуго време полумелиминације, око 11 часова. Користи се за отклањање респираторне депресије у постоперативном периоду.

Опиоиди који се користе превасходно као антитуници су декстрометорфан, носкапин и левопропосифен. **Декстрометорфан** је д-изомер леворфанола. Нема централна дејства леворфанола, већ делује само на центар за кашаљ у продуженој мождини и депримира га. Не сме се давати заједно са инхибиторима МАО, јер потенцира њихове нежељене ефекте: хипертензију и кому. Сличне карактеристике имају носкапин и левопропосифен.

Табела. Дозе највише коришћених опиоида  
(прерачунато на одраслу особу тежине око 70кг)

ОПИОИД	НАЧИН ПРИМЕНЕ	ПОЈЕДИНАЧНА ДОЗА	ДОЗНИ ИНТЕРВАЛ
Морфин	парентерално	10 мг	6 часова
Метадон	орално	5 мг	12 часова
Меперидин	интрамус-куларно	50 мг	6 часова
Буторфанол	интрамус-куларно	2 мг	4-6 часова
Налоксон	интравенски	0.4 мг	*

\* Даје се у случају тровања морфином или другим  $\mu$ -агонистима. Доза се може поновити после неколико минута уколико се болесник не пробуди из коме (до максималне дозе од 10 мг). Дејство му траје кратко (1-2 часа), па га треба поново применити и после 1-2 часа.

## НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Осим гликокортикоида, стероидних хормона који између осталог поседују и антиинфламаторно дејство, постоје супстанце са другачијом хемијском грађом и сличним антиинфламаторним дејством. Називају се "нестероидни антиинфламаторни лекови" и могу се поделити на препарате који инхибирају циклооксигеназу и на препарате који делују другим механизмима (остали антиинфламаторни лекови).

### ***Инхибитори циклооксигеназе***

Инхибитори циклооксигеназе спречавају настанак простагландина, тромбосана и простациклина. Како су све ове супстанце медијатори у процесу запаљења, примена инхибитора доводи до смиривања и повлачења свих знакова запаљења. Инхибитори циклооксигеназе се користе за лечење акутних и хроничних запаљења чији узрок није инфективне природе (реуматоидни артритис, реуматска грозница, анкилозирајући спондилитис, бурзитис и слично). Нажалост, ови лекови делују само симптоматски; немају утицаја на прогресију саме болести. Осим антиинфламаторног дејства, сви лекови из ове групе поседују аналгетско и антипиретичко дејство. Антипиретичко дејство се може објаснити блокадом стварања простагландина Е (ПгЕ) у хориоидном плексусу можданих комора под утицајем интерлеукина 1 из леукоцита; ПгЕ иначе доводи до пораста телесне температуре тако што подешава терморегулациони центар у хипоталамусу на вишу температуру.

### ***Циклооксигеназа***

Ензим циклооксигеназа постоји у две форме: циклооксигеназа 1 (ЦОКС 1) и циклооксигеназа 2 (ЦОКС 2). ЦОКС 1 се налази у свим ткивима и њена активност се врло мало мења током живота јединке. ЦОКС 2 се налази пре свега у ћелијама које учествују у процесима запаљења (леукоцити, макрофази, итд) и њена активност се значајно повећава у току запаљења. Сматра се да инхибицијом ЦОКС 2 постижемо терапијске ефекте код запаљења, док инхибицијом ЦОКС 1 добијамо нежељена дејства. ЦОКС 1 селективно инхибира индометацид, и ЦОКС 1 и ЦОКС 2 инхибира ибупрофен, а ЦОКС 2 селективно инхибирају целекоксиб, рофекоксиб и набуметон.

Први представник ове групе лекова је ***ацетилсалицилна киселина***, позната под популарним заштићеним именом ***аспирин***. Аспирин се добро апсорбује из дигестивног тракта, и брзо по апсорпцији бива разграђен под дејством неспецифичних естераза у гастроинтестиналном тракту и јетри до ацетата и салицилне киселине.

Салицилна киселина се везује у великој мери за протеине плазме и метаболише у јетри коњугацијом са глукуронском киселином или глицином (главни метаболички пут) и оксидацијом до гентизинске киселине (споредни метаболички пут). Салицилна киселина дифузијом продире у сва ткива. Метаболити се излучују урином; брзина излучивања зависи од пХ урина – што је пХ виши, лек се брже излучује. При великим дозама аспирина долази до засићења метаболичких путева у јетри; тако линеарна кинетика елиминације прелази у сатурациону кинетику, и на крају у кинетику нултог реда. Тако је време полуживања салицилне киселине 3-6 часова при примени малих доза ацетил-салицилне киселине, а чак 15-30 часова при примени великих доза.

Ацетилсалицилна киселина ирreverзибилно инхибира ЦОКС 1 и ЦОКС 2, док салицилна киселина исте ензиме инхибира реверзибилно. Аспирин се користи за лечење благог и умереног бола, за снижавање повишене телесне температуре, као антиинфламаторно средство код неких реумарских обољења и, у малим дозама, као антиагрегационо средство.

Ако се примене екстремно велике дозе аспирина (више од 4-5 г дневно), лек се накупља у ткивима и долази до тровања. У почетку се јављају зујање у ушима и хипервентилација, да би затим услед ометања оксидативних процеса у ћелијама дошло до накупљања угљен-диоксида, ацидозе и депресије дисања. Елиминација аспирина и његових метаболита се може убрзати повећањем диурезе и алкализацијом урина (форсирана алкална диуреза).

Пошто су простагландини (чију синтезу смањују ови лекови) неопходни за нормално функционисање свих ткива, нежељена дејства аспирина (и осталих инхибитора циклооксигеназе) су бројна:

- ерозивни гастритис са крварењем преко столице (због блокаде синтезе простагландина Е<sub>1</sub>, који одржава добар проток крви кроз слузокожу);
- мале дозе аспирина погоршавају гихт, јер отежавају излучивање мокраћне киселине у бубрегу. Велике дозе парадоксално повећавају излучивање мокраћне киселине;
- погоршање функције бубрега (јер су простагландини потребни за регулацију протока крви у кори бубрега), праћено задржавањем течности;



- код мале деце аспирин може изазвати Рејов синдром (енцефалопатија и инсуфицијенција јетре) ако се примени у току неке вирусне инфекције (инфлуенца, овчије богиње). Зато је примена аспирина код деце млађе од 8 година, и код старије деце са вирусним инфекцијама, контраиндикована;
- погоршање астме (јер се услед блокаде синтезе простагландина повећава синтеза леукотриена, главних бронхоконстриктора у астми);
- ако се ови лекови примене код трудница у последњем тромесечју трудноће, могу одложити почетак порођаја и повећавају ризик од мртворођености; деца која се роде имају ниску тежину на рођењу и већи ризик од интракранијалних крварења.

Салицилати (ацетилсалицилна и салицилна киселина) ступају у озбиљне интеракције са другим лековима, које имају значајне последице. Пре свега, салицилати истискују антикоагулансе и деривате сулфонилуреа са протеина плазме; тиме повећавају слободну фракцију ових лекова у плазми, и доводе до појачања њиховог ефекта, тј. до крвављења, односно хипогликемије. Салицилати такође појачавају дејство инсулина, и смањују ефекат диуретика Хенлеове петље. Пацијенте треба упозорити да са аспирином не узимају заједно алкохол, јер се повећава ризик од настанка акутних улкуса желуца.

Сем аспирина, у ову групу лекова спадају деривати сирћетне киселине (индометацид, диклофенак, кеторолак, толметин), деривати пропионске киселине (ибупрофен, флурбипрофен, кетопрофен, напроксен), оксиками (пироксикам), фенамати (меклофенамат, мефенамична киселина), пиразолони (фенилбутазон и оксифембутазон) и остали (сулиндак, кеторолак, и др). У погледу ефикасности и нежељених дејстава, ови лекови се у извесној мери разликују од аспирина.

**Деривати сирћетне киселине** чине релативно хетерогену групу у фармакодинамском погледу. **Индометацин** је најпотентнији инхибитор циклооксигеназе, али се због изразите токсичности (тешка главобоља, гастроинтестинално крвављење, оштећење костне сржи, вазоконстрикција коронарних артерија, замућење вида, таложјење у рожњачи) користи тек када други лекови из ове групе нису ефикасни: код тешких реуматских обољења и акутног напада гихта. Такође, користи се код превремено рођене деце, за изазивање затварања дуктуса артериозуса „Ботали“. Индометацин је контраиндикован у трудноћи, код астматичара и особа са депресијом (јер је може

погоршати, за сада непознатим механизмом). У функционалном погледу, индометациду су веома слични *сулиндак* и *етодолак*. Сулиндак је про-лек, који се метаболише до активног сулфидног метаболита; мање оштећује слузокожу желуца од индометацида, јер када се прогута, као про-лек, не инхибира синтезу простагландина у слузокожи.

**Диклофенак** се не одликује неким посебним карактеристикама, али је **кеторолак** изузетан по снажном аналгетском деловању (које можда укључује ослобађање ендогених опиоида), због чега се користи за лечење постоперативног бола.

**Деривати пропионске киселине** имају већу јачину дејства од аспирина, уз мању учесталост нежељених дејстава. У ту групу лекова спадају ибупрофен, кетопрофен, фенопрофен, флурбипрофен и напроксен. Основна разлика између лекова ове групе лежи у дужини трајања ефекта: напроксен има дуго време полу-елиминације, а кетопрофен, фенопрофен и ибупрофен кратко.

**Фенамати** (меклофенамат и мефенамична киселина) су ефикасни блокатори циклооксигеназе, али код деце изазивају више нежељених ефеката од осталих инхибитора циклооксигеназе. Такође, ако се ови лекови предозирају, могу провоцирати конвулзије. Зато се користе само код пацијената који су резистентни на дејство других лекова из групе нестероидних антиинфламаторних лекова.

**Пиразолони** (фенилбутазон и његов активни метаболит оксифенбутазон) су веома ефикасни антиинфламаторни лекови, али често изазивају озбиљне нежељене реакције (анемија, инсуфисијенција бубрега, оштећење јетре). Зато су резервисани само за најтеже болове, када други инхибитори циклооксигеназе немају ефекта. **Оксиками** (пироксикам) се одликују дугортајном задржавањем у организму човека, што омогућава једнодневну примену.

Табела . Дозе најчешће коришћених инхибитора циклооксигеназе

ЛЕК	ИНДИКАЦИЈА	ПОЈЕДИНАЧНА ДОЗА	ДОЗНИ ИНТЕРВАЛ
Ацетилсалицил на киселина	Аналгезија	500 мг, орално	4-6х
	Антиинфламаторно дејство	2 г, орално	8-12х
	Антиагрегационо дејство	300 мг, орално	48-72х
Ибупрофен	Антиинфламаторно дејство	400 мг, орално	6х

Пироксикам	Антиинфламаторно дејство	20 мг, орално	24x
------------	--------------------------	---------------	-----

**Селективни инхибитори циклооксигеназе 2** су целекоксиб и рофекоксиб, лекови који се због слабе растворљивости користе само оралним путем. Пошто мање инхибирају конститутивну циклооксигеназу 1 од неселективних инхибитора циклооксигеназе, целекоксиб и рофекоксиб *ређе изазивају гастричне улцерације и крвављења*, тако да их особе са обољењима желуца лакше подносе. У погледу ефикасности, не разликују се од неселективних инхибитора циклооксигеназе, изузев што немају антиагрегациони ефекат.

Целекоксиб и рофекоксиб су се широко користили последњих година, што је указало и на њихове лоше стране. Примећено је да се при примени ових лекова неколико пута **повећава ризик од хипертензије и инфаркта миокарда**. Зато треба избегавати примену целекоксиба и рофекоксиба код особа са кардиоваскуларним обољењима.

## ПАРАЦЕТАМОЛ

Парацетамол (синоним: ацетаминофен) је аналго-антипиретик. Води порекло од фенацетина који је због високе нефротоксичности избачен из употребе. Ацетаминофен поседује аналгетичко и антипиретичко дејство, али нема значајно антиинфламаторно и антиагрегационо деловање. За разлику од инхибитора циклооксигеназе нема наддражајно дејство на гастроинтестинални тракт. Он је антипиретик избора (доза је 500 мг/4-6 часова орално). Његова примена у трудноћи је сасвим безбедна.

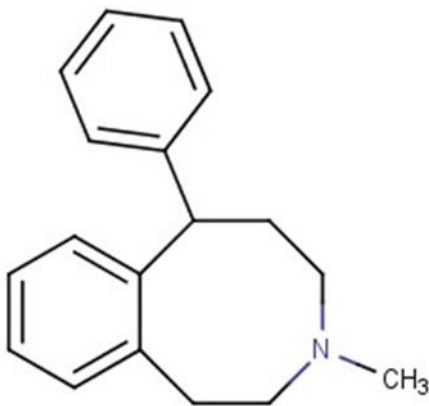
У мањим дозама парацетамол се добро подноси, али веће дозе могу довести до накупљања врло токсичног споредног метаболита Н-ацетил-п-бензохинона који изазива централобуларну некрозу јетре. Када у јетри понестане глутатиона, који се везује за токсични метаболит и неутрализује га, настаје поменута централобуларна некроза. Од момента оралног уношења токсичне дозе парацетамола, треба да прође латентни период од 12-24 часа да би се испољили први симптоми тровања (мучнина, повраћање), и чак 72 часа до појаве знакова оштећења јетре. Тровање ацетаминофеном се лечи донором сулфхидрилних група, ацетилцистеином, који се уместо глутатиона везује за бензохинон и

спречава његово токсично деловање. Ацетилцистеин се примењује оралним путем.

### НЕФОПАМ

Нефопам је не-опиоидни анагетик са централним дејст-вом, који спречава поновно преузимање норадреналина, допа-мина и серотонина, и блокира НМДА рецепторе за глутамат. Он не изазива респираторну депресију, али има симптоми-метске и антимукаринске нежељене ефекте. Примењује се орално (60 милиграма три пута дневно) или интравенски (20 милиграма по дози), што има еквивалентан анагетски ефекат као 6-12 милиграма морфина примењеног интравенским путем.

Нефопам се користи када нестероидни антиинфламаторни лекови не могу да контролишу бол, а још није неопходно применити опиоидне анагетике.



НЕФОПАМ

### ПРИМЕНА АНАГЕТИКА У СТОМАТОЛОГИЈИ

После престанка дејства локалне анестезије (око сат до два после интервенције) треба омогућити пацијенту отклањање бола помоћу анагетика. Најбоље је да пацијент попије анагетик одмах по завшетку интервенције, док локална анестезија још делује, јер ће онда

по престанку дејства анестезије његов ефекат на смањење бола бити пун, па пацијент неће осетити бол

Најбоље је за аналгезију у стоматологији користити неки од нестероидних антиинфламаторних лекова (нпр. ибупрофен у дози од 600 мг на 8 сати) или парацетамол (уколико пацијент има неко обољење желуца, у дози од 500 мг на 6-8 сати). Ове лекове треба користити **најдуже три дана**. После тог периода, ако бол и даље постоји, то значи да је дошло до компликације, коју треба решавати на неки други начин, а не аналгетикама. Даља примена аналгетика само ће маскирати неко потенцијално опасно стање, које се мора хитно решавати.

Код зубобоље која је узрокована неким процесом на зубу аналгетике дајемо само привремено, док пацијент чека на интервенцију и прима антибиотике, на пример. У таквим ситуацијама избор аналгетика је исти као и за сузбијање бола после интервенција.

### ***Нежељена дејства аналгетика у усној дупљи***

Од нестероидних антиинфламаторних лекова једино аспирин треба избегавати у стоматологији. Разлог за то је његово јединствено својство да омета агрегацију тромбоцита, и тиме повећава склоност крвављењу. После неке интервенције која је праћена крвављењем, оно може бити појачано уколико је пацијент под дејством аспирина. Зато аспирин не треба користити као аналгетик у стоматологији, а ако га пацијент већ користи, треба му саветовати да прекине примену дан пре операције (наравно, уколико се ризик од тромбозе не повећава претерано по укидању аспирина).

Веома ретко нежељено дејство које се може јавити после примене било ког аналгетика је појава пликова на уснама и површинских улкуса у усној дупљи. Те промене су део Стивен-Џонсоновог синдрома, што обухвата још и појаву великог броја пликова по читавој кожи, који лако прскају, остављајући огољену површину са које се цеди лимфа. Стоматолог треба да зна да је такво стање потенцијално опасно по живот, и да пацијента треба одмах да упути лекару.

---

## КАПСУЛЕ (Capsulae)

Капсуле су чврсти лековити препарати у виду чаура испуњених чврстим, пастозним или течним лековитим супстанцијама који служе за оралну примену. Постоје две основне врсте капсула: капсуле из једног дела и капсуле из два дела који се увлаче један у други (Capsulae operculatae = капсуле са поклопцем).



*Capsula operculata*

Капсуле из једног дела су увек сачињене од меког материјала, па се називају и **меке капсуле**. Оне су увек испуњене течним или пастозним лековитим супстанцама. Капсуле из два дела су увек сачињене од тврдог материјала, па се називају и **тврде капсуле**.

Некада су се, у зависности од врсте материјала од којих су направљене, капсуле делиле на:

- а) capsulae amylaceae - капсуле направљене од скроба. То су беле чаурице, обично из два дела. Ослобађају лековиту супстанцу већ у желуцу јер их разлаже амилаза из пљувачке.
- б) capsulae gelatinosae - капсуле направљене од смесе желатина, глицерола и воде. То су провидне или жућкасте чауре, мекане, обично из једног дела. Ако садрже више глицерола, постају врло еластичне (capsulae gelatinosae еластицае). Оне су отпорније од скробних капсула тако да њихова разградња почиње у желуцу, а заврши се у танком цреву.
- с) capsulae geloduratae - беле или жућкасте чауре које се распадају тек у танком цреву, у алкалној средини. Добијале су се потапањем желатинозних капсула у 1% раствор формалдехида у етанолу у трајању од једног сата. За лекове који надражују желудачну слузокожу раније се користила ова врста капсула.

Данас, захваљујући савременој технологији, све капсуле се израђују од желатина, и тврде и меке. Ако се желатинске капсуле превуку слојем који је отпоран на желудачни сок, или се испуне гранулама или пелетама које су превучене слојем отпорним на

желудачни сок, такве капсуле називамо **гастро-резистентним**. Оне лековиту супстанцу ослобађају тек у танком цреву. Ако се пак желатинске капсуле превуку специјалним слојем, или се испуне специјално обрађеним садржајем, оне могу одложено ослобађати активну супстанцу; такве капсуле се називају **“капсуле са модификованим ослобађањем лековите супстанце”**.

Капсуле омогућавају да болесник не осети непријатан мирис или укус лековите супстанце и смањују оштећење желудачне слузокоже. Болесника треба упозорити да се капсуле не жваћу и не отварају.

Хлорамфеникол је антибиотик који делује и на грам-негативне и на грам-позитивне бактерије; то је антибиотик са најширим спектром дејства. Осим на бактерије, делује на микоплазме и рикеције. Због изразите токсичности (апластична анемија, синдром сиве бебе) користи се само за лечење тешких инфекција централног нервног система (јер добро продире у централни нервни систем) и за лечење трбушног тифуса. Доза хлорамфеникола за лечење трбушног тифуса је 50 мг/кг дневно; терапију треба наставити још осам дана после нормализације телесне температуре. Може се прописати као готов лек "Chloramphenicol<sup>R</sup>" кога је производила фабрика "Galenika" из Београда:

Rp.

Chloramphenicol capsulae 0,25

Scatulam originalem N° I (unam)

D. S. Na svakih 6 sati uzeti po dve kapsule.

---

## МОДУЛ БР. 2

### 6. НЕДЕЉА

#### ХОРМОНИ КОРЕ НАДБУБРЕЖНЕ ЖЛЕЗДЕ

Кора надбубрега има три слоја, од споља пут унутра: зона гломерулоса (у којој се синтетише алдостерон), зона фасцикулата (где се синтетише кортизол) и зона ретикуларис (где се синтетишу андрогени).

Алдостерон је минералокортикоид који у дисталним тубулима бубрега повећава реапсорпцију јона натријума и истовремено секрецију јона калијума. Секреција алдостерона је највећим делом под контролом ангиотензина 2; виши ниво овог пептида у крви значи већу секрецију алдостерона. Наиме, појачани губитак натријума у тубулима бубрега доводи до ослобађања ренина, који затим доводи до стварања ангиотензина 1; ангиотензин 1 се под дејством пептидил-дипептидазе у плућима претвара у ангиотензин 2, а он опет повећава секрецију алдостерона. Само мали део секреције алдостерона је под контролом АЦТХ хормона хипофизе. Недовољна секреција алдостерона (Адисонова болест) се лечи применом синтетског стероида са минералокортикоидним деловањем: флудрокортизона (доза: 0.1 мг/24 часа, орално).

Кортизол и остали гликокортикоиди као липофилне супстанце лако дифундују кроз мембрану ћелија на које делују. У њиховој цитоплазми налази се рецептор за кортизол који је у стању мировања везан за два молекула тзв. heat-shock протеина (протеин врелина-шок) који се означава са Хсп90. Доласком кортизола, Хсп90 дисосује са рецептора, и кортизол се везује за њега. Комплекс кортизол-рецептор затим одлази у једро и везује се за промотере једног броја гена. Везивањем за промотере ови комплекси заправо активирају транскрипцију тих гена, тј. њихову експресију. Пошто делује кроз експресију гена и де ново синтезу протеина, клинички се ефекти кортизола испољавају тек после латентног периода од око 30 минута; за пуно испољавање ефеката потребно је и до 24 часа.

Кортизол инхибира гликолизу, повећава синтезу гликогена у фази гладовања, интензификује гликонеогенезу у јетри и повећава ниво



глукозе у крви. Такође поспешује липолизу и протеолизу у мишићном и масном ткиву повећавајући допремање слободних масних киселина и аминокиселина до јетре. Сврха деловања кортизола у периоду између два obroка је да обезбеди довољне количине глукозе у крви потребне за исхрану мозга. Осим метаболичких ефеката, кортизол испољава и следећа дејства:

а) **антиинфламаторно** (блокира фосфолипазу  $A_2$  која омогућава синтезу простагландина и леукотриена; смањује експресију (синтезу) циклооксигеназе 2) која је неопходна за синтезу простагландина; инхибира ослобађање инфламаторних медијатора из мастоцита и еозинофила; инхибира активност адхезивних молекула на ендотелним ћелијама помоћу којих леукоцити излазе из капиlara)

б) **антиедематозно** (смањује пропустљивост капиlara тако што смањује ослобађање хистамина из базофила и мастоцита)

ц) **имуносупресивно** (инхибира активност Т-помоћничких лимфоцита, спречава синтезу и ослобађање интерлеукина 1 до 6, у великим дозама смањује стварање антитела)

д) **антинеопластично** (смањује број патолошких лимфоцита)

е) смањење броја лимфоцита, еозинофила, базофила и моноцита, а пораст броја неутрофила, тромбоцита и еритроцита у крви

ф) **катаболички** делује на везивно ткиво, кожу, коштану ткиво, мишиће и масно ткиво

г) повећана концентрација кортизола у крви у почетку доводи до **несанице и еуфорије**, а касније до депресије; изузетно велике дозе гликокортикоида могу довести до пораста интракранијалног притиска

х) кортизол је неопходан за нормално сазревање сурфактанта у плућима фетуса, за време последњих недеља гестације.

Мада се и кортизол користи као лек (хидрокортизон), синтетисан је велики број препарата са гликокортикоидним деловањем. Највише се користе: преднизолон (4 пута јачи од кортизола) орално, метилпреднизолон (5 пута јачи од кортизола) орално и парентерално, дексаметазон (40 пута јачи од кортизола, нема минералокортикоидно дејство) орално и парентерално, беклометазон и флунизолит (само у виду аеросола, за лечење астме).

Кортикостероиди се користе за лечење адреналне инсуфицијенције, астме, аутоимуних болести, алергијских реакција, едема мозга (дексаметазон), лимфатичких леукемија и за спречавање одбацивања трансплантата. Такође се кортизол користи у лечењу урођене хиперплазије коре надбубрега; хиперплазија настаје због

дефицитарне синтезе кортизола и следствене веће секреције АЦТХ. Пред крај трудноће кортикостероиди могу да убрзају сазревање плућа (повећавају синтезу сурфактанта) и спрече појаву респираторног дистрес синдрома код детета ако дође до превременог порођаја.

Кортизол је у крви највећим делом везан за алфа<sub>2</sub>-глобулин (90%), а остатак је делом везан за албумин, а делом слободан. Само слободни кортизол је активан, док се везани део понаша као депо кортизола, који је у равнотежи са слободним. Време полу-елиминације кортизола је 60-90 минута; највећи део кортизола се у јетри редукује до тетрахидрокортизола и тетрахидрокортизона, затим коњугује и излучује у урину. Кортизол се у бубрегу под дејством 11 бета-хидроксистероид дехидрогеназе претвара у кортизон, који не делује на рецепторе за алдостерон; када тај ензим не би био активан, онда би кортизол испољавао јако минералокортикоидно деловање и доводио до ретенције натријума. Неки биљни лекови (нпр. препарати направљени од сладића, *Glycyrrhiza glabra*) могу да инхибирају овај ензим, чиме постижу минералокортикоидни ефекат.

Примењени у великим (фармаколошким) дозама кортикостероиди имају доста нежељених дејстава. Повећавају секрецију киселине у желуцу, доводе до остеопорозе, атрофије коже, психотичних манифестација, хипертензије, катаракте и атрофије надбубрега (због супресије ослобађања АЦТХ). Расте ризик од инфекција гљивицама, вирусима и микобактеријама. Нежељена дејства се јављају после дуже примене кортикостероида; примена до 7 дана није удружена са значајним нежељеним дејствима. Када се кортикостероиди примењују дуже, престанак терапије мора бити постепен, иначе може доћи до испољавања симптома и знакова инсуфицијенције коре надбубрега.

Андростендион и дихидроепиандростерон који се лучше у зони ретикуларис нормално чине мали део укупних андрогена мушкарца и жене. У постменопаузи они постају главни извор из кога се ароматизацијом у масном ткиву стварају естрогени.

Синтеза свих хормона надбубрега може се потпуно блокирати аминоклутетимидом, блокатором ензима који врши конверзију холестерола у прегненолон, први корак у синтези стероида. Овај ефекат се користи за терапију неких хормон-зависних тумора простате или дојке. Митотан је лек који разара ћелије коре надбубрега; користи се за палијативно лечење иноперабилних карцинома коре надбубрега. Многи лекови као нежељено дејство имају блокаду синтезе стероидних хормона у надбубрегу. Међу њима се посебно истичу лекови са имидазолном групом: фунгицид кетоконазол, блокатор Х<sub>2</sub> рецептора циметидин и блокатор протонске пумпе омепразол.

Табела . Доза кортикостероида према индикацијама

ЛЕК	ИНДИКАЦИЈА	НАЧИН ПРИМЕНЕ	ДОЗА
Кортизол (хидрокортизон)	Адисонова болест	орално	10 мг/12 часова
Хидрокортизон-На сукцинат	Адисонска криза (акутна инсуфицијенција коре надбубрега)	и.в.	50 мг/6 часова
Преднизон	Бронхијална астма	орално	30 мг/дан
	Системски лупус еритематодес	орално	30 мг/дан
Метилпреднизолон - На сукцинат	Анафилактички шок	и.в.	40 мг
Дексаметазон	Едем мозга	и.м.	20 мг/дан

### ПРИМЕНА КОРТИКОСТЕРОИДА КОД БОЛЕСТИ ЗУБА И УСНЕ ДУПЉЕ

**Афтозни стоматитис.** Афтозни стоматитис представља упалу слузокоже усне дупље са појавом болних улкуса (чирева) прекривених белим слојем фибрина. Пошто је афтозни стоматитис последица упале без инфекције, примена кортикостероида због њиховог антиинфламаторног дејства доводи до брзог излечења. Најчешће се кортикостероиди примењују локално на саме афте, у виду гела који садржи флуоцинонид, триамцинолон или клобетазол. Гел се примењује између оброка, 2 до 3 пута дневно.

**Примена после денто-алвеоларних операција.** Свака операција у усној дупљи је праћена отоком и трансудацијом течности кроз отворе на слузокожи. Да би се смањили оток и трансудација, после операције пацијентима се одмах даје неки од кортикостероида парентерално, у виду интрамускуларне ињекције. Најчешће се користи дексаметазон, али се у његовом недостатку може применити и метилпреднизолон. Оваква примена кортикостероида је веома ефикасна, и без значајнијих нежељених дејстава.

**Мукоцеле.** Мукоцеле су цисте које настају испод слузокоже у усној дупљи, највише на непцу. Оне се могу успешно лечити убризгавањем кортикостероида.

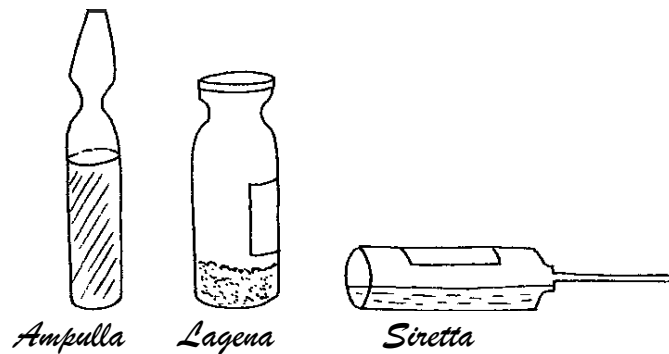
**Ендодонтски бол.** После инструменталног или хемијског лечења канала у корену зуба, због јаке инфламације пацијенти трпе изузетно јак бол. Ако се приликом интервенције на корену у сам канал корена зуба убризга мала количина триамцинолон ацетонида, он ће смањити упалу и спречити настанак јаког боле после интервенције.

**Артритис темпоромандибуларног зглоба.** Упала зглоба којим је доња вилица спојена са слепоочном кости може настати као део неке системске инфламаторне болести (нпр. реуматоидног артритиса) или као последица дегенеративног оштећења хрскавице зглоба. Пацијенти онда имају проблема са жвакањем, које је болно. Кортикостероиди се тада могу убризгати директно у зглоб; после једног убризгавања повољни ефекти трају и до годину дана. Најчешће се убризгавају бетаметазон ацетат, триамцинолон ацетонид или метилпреднизолон ацетат.

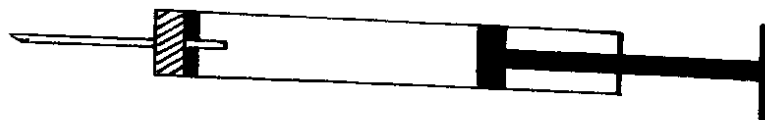
**Булозни пемфигид.** Булозни пемфигид је аутоимуна болест код које долази до настанка огромних пликова (була) у усној дупљи. Ови пликови прскају и стављају рањаву и болну површину. Булозни пемфигид се са успехом може лечити системском или локалном применом кортикостероида.

## ИЊЕКЦИЈЕ (Injectiones)

Ињекције су стерилни течни лековити препарати, максималне запремине до 100 мл, који се примењују парентерално. По свом карактеру, ињекције могу бити раствори, емулзије или суспензије. Ако је подлога ињекције вода, она мора бити стерилна (**Aqua pro injectione**). Када је главни лек липофилан, подлога је обично неутрализовано маслиново уље (**Oleum olivae neutralisatum**) које се такође мора стерилисати.



Ињекције се пакују у ампулама (*ampulla, ampullae*), боцама (*vitrum, vitri*), бочицама (*lagena, lagenae*), сиретама (*siretta, sirettae*) или карпулама (*carpula, carpulae*). **Ампуле** су стаклене бочице без отвора; боце и бочице су затворене гуменим чеповима. **Сирете** су пластичне бочице које на једном крају имају ињекциону иглу; болесник сам убоде иглу у поткожно ткиво или мишић, а затим стисне пластични резервоар и ињицира садржај. **Карпуле** су стаклени цилиндри који на једном крају имају клип, а на другом гумени чеп. Кроз гумени чеп се уведе један крај ињекционе игле, и цела карпула се стави у специјалну бризгалицу која потискује клип. Једним притиском на бризгалицу се кроз иглу ињицира одређен волумен лека који смо претходно подесили. Инсулински препарати се често пакују у карпулама јер омогућавају једноставну примену више доза лека у кућним условима.



*Carpula*

Све ињекције морају да испуне следеће услове:

- 1) да буду стерилне;
- 2) да буду апирогене (да не изазивају пораст температуре после убризгавања)

3) да им је пХ од 5 до 8

4) да у њима нема хипотензивних материја

Ако је главни лек стабилан у раствору, онда се ињекције производе и издају у течном облику. Ако је лек нестабилан у раствору, онда се он **лиофилизује** (прво се замрзне, а затим му се одузме вода стварањем вакуума: на крају се добија прах који се пакује у херметично затворене ампуле или бочице) па се раствара тек непосредно пред примену додавањем стерилне дестиловане воде. Ињекције се примењују помоћу бризгалице са иглом. Место примене може бити под кожом (субкутане ињекције, сц.), у мишићу (интрамускуларне ињекције, им.), у вени (интравенске ињекције, ив.), у субарахноидалном простору (интратекалне ињекције), у шупљини зглоба (интраартикуларне ињекције), у перитонеалној дупљи (интраперитонеалне ињекције), у плеуралној дупљи (интраплеуралне ињекције), у перикардијалној дупљи (интраперикардијалне ињекције), у коморама срца (интракардијална ињекција) и другде. Када је у питању интравенска ињекција, треба знати да се лек (без обзира који је у питању) **не сме убризгати за краће време од 2 минута!** Када се каже да се неки лек примењује у виду болус-интравенске ињекције, мисли се на то да се цела доза лека примењује одједном, без прекида; али то не значи да се може дати за краће време од 2 минута! Ињекције су најчешће готови лекови, па их као такве прописујемо. Као пример, прописаћемо 10 ампула антибиотика амикацина, чије заштитено име које му је дао произвођач је такође Амикацин:

Rp. Amikacin ampullae 0,5  
Da tales ampullas No X (decem)  
S. Ad manum medici.

Цефотаксим је цефалоспорински антибиотик треће генерације који се користи само парентерално. Делује на грам-позитивне бактерије слабије од цефалоспорина прве генерације, али има проширен спектар деловања у области грам-негативних бактерија. На њега су осетљиви *E. coli*, *Proteus* (i indol-pozitivan), *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Providencia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Serratia*, *Yersinia*, *Haemophilus*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseriae meningitidis et gonorrhoeae*, *Brucella melitensis*. Користи се за леčenje тежких инфекција abdomena и male karlice које су компликације

hirurških intervencija. Doza cefotaksima je 2-6g dnevno i.m. ili i.v.,  
podeljeno u dve ili tri doze.

Rp.  
Tolycar liobočice 1,0  
Da tales doses No XX (viginti)  
S. Ad manum medici.  
#

Rp.  
Aqua pro injectione 10,0  
Da tales ampullas N° XX (viginti)  
S. Ad manum medici.

Ceftriakson je cefalosporinski antibiotik treće generacije koji se  
primenjuje parenteralno. Spektar dejstva je sličan cefotaksimu pa mu je i  
upotreba slična. Dobro prodire u centralni nervni sistem i ima dugo  
poluvreme eliminacije (6-8h), pa se može primenjivati samo jednom dnevno  
u vidu intramuskularne ili intravenske injekcije od 1g. Za intravensko  
davanje se ne sme koristiti kao rastvarač rastvor lokalnog anestetika  
lidokaina koji se inače može koristiti kod intramuskularne primene (zbog  
smanjenja lokalnog bola). U terapiji gonoreje daje se u jednoj dozi od 2g.

Longacef liobočice 1,0  
Da tales doses No XX (viginti)  
S. Ad manum medici.  
#

Rp.  
Aqua pro injectione 10,0  
Da tales ampullas N° XX (viginti)  
S. Ad manum medici.

---

## 7. НЕДЕЉА

### АНТИМИКРОБНА ТЕРАПИЈА

#### АНТИБИОТИЦИ

Антибиотици су хемијска једињења која стварају живи организми и која могу у малим концентрацијама да заустављају животне процесе микроорганизама (бактерија, рикеција, хламидија, гљивица, протозоа и вируса). Они се деле на бактериостатике (антибиотици који спречавају раст бактерија, али их не уништавају) и бактерициде (антибиотици који убијају бактерије).

Табела. Бактерицидни и бактериостатски антибиотици

БАКТЕРИЦИДИ	БАКТЕРИОСТАТИЦИ
Пеницилини	Тетрациклини
Цефалоспорини	Еритромицин (ниске концентрације)
Имипенем	Спектиномицин
Аминогликозиди	Линкомицин
Еритромицин (високе концентрације)	Клиндамицин
Комбинација триметоприм-сулфаметоксазола	
Ванкомицин	Сулфонамиди
Хинолони	Хлорамфеникол

Приликом примене антибиотика у стоматолошкој пракси **треба се придржавати извесних принципа** који су од великог значаја за успешан исход лечења: (1) Антибиотике не треба примењивати уколико нису неопходни; (2) Пре отпочињања примене антибиотика на основу клиничке дијагнозе увек треба узети узорке гноја, ексудата или инфицираних ткива и послати их у микробиолошку лабораторију; (3) Лек треба примењивати у довољној дози; (4) Једном започету терапију не треба мењати бар пре истека 3 дана, колико је потребно да би се уочили први ефекти лечења; (5) Примену антибиотика треба да прати дренажа гнојних колекција, ексцизија девитализованих ткива и



отклањање страних тела; (6) Када дође до клиничког излечења, терапију треба наставити још бар три дана да би се спречио рецидив; (7) Контраиндикована је истовремена примена бактерицидног и бактериостатског антибиотика, јер бактерицидни антибиотици делују само на бактерије које се деле, а бактериостатици баш спречавају деобу бактерија.

### **ПРИМЕНА КОМБИНАЦИЈЕ АНТИБИОТИКА**

Постоји неколико индикација за примену комбинације антибиотика. То су:

1. Лечење мешовитих бактеријских инфекција. У таквим случајевима се примењују два или више антибиотика са различитим антибактеријским спектром, тако да се постигне дејство на све узрочнике.
  2. Појачање антибактеријског дејства на одређеног узрочника. Ово се може постићи комбинацијом антибиотика који делују синергистички. Комбинација пеницилина са стрептомицином или гентамицином показује изузетну ефикасност у лечењу инфекција проузрокованих *Enterococcus faecalis*-ом или *Staphylococcus aureus*-ом. Такође, пеницилини са проширеним спектром дејства (или цефалоспорини) и аминогликозиди делују синергистички против *Pseudomonas aeruginosa*. Ефекат комбинације сулфонамида и триметоприма (котримоксазол, *Bactrim*®) је већи од простог збира ефеката појединачно примењених сулфонамида тј. триметоприма. Амфотерицин Б и флуцитозин синергистички делују у лечењу гљивичних инфекција.
  3. Превенција појаве резистенције код узрочника. Вероватноћа појаве резистенције на два антибиотика истовремено је неупоредиво мања од вероватноће појаве резистенције на сваки од њих посебно.
  4. Лечење тешких инфекција код којих узрочник није познат. Комбинација антибиотика омогућава широк антибактеријски "покривач" који нам гарантује ефикасно дејство на проузроковача.
-

Комбинације антибиотика имају и своје лоше стране. Повећава се ризик од токсичних дејстава, расту трошкови лечења, а може да се појави и антагонизам између примењених антибиотика ако је један бактериостатик а други бактерицид. Класичан пример антагонизма јесте лечење пнеумококног менингитиса комбинацијом пеницилина и тетрациклина. Таква терапија је знатно неуспешнија од лечења само пеницилином.

## **ПРОФИЛАКТИЧКА ПРИМЕНА АНТИБИОТИКА**

Антибиотике можемо да користимо како за лечење већ постојећих инфекција, тако и за њихову профилаксу. Профилактичка употреба антибиотика је дуго била под знаком питања, али су новија клиничка испитивања доказала њену оправданост у прецизно дефинисаним индикацијама. Основна идеја код профилактичке примене антибиотика је да се постигне бактерицидна концентрација антибиотика у крви болесника у тренутку када се очекује продор бактерија у ткива. Изложене тако високој концентрацији антибиотика, релативно малобројне бактерије које су продрле у ткива неће моћи тамо и да се одрже.

Најважније индикације за профилактичку примену антибиотика су:

### **1. Преоперативна примена**

- a. Антибиотике не треба профилактички примењивати код свих оперативних захвата, већ само у специфичним ситуацијама. Оне обухватају: све операције којима се врши уградња страног материјала (васкуларни графтови, протезе и др), операције гнојних процеса, операције на дебелом цреву, трауме са великом девитализацијом ткива, опекотине и дуготрајне хируршке интервенције.
- b. Антибиотик треба применити један сат пре почетка операције, а затим му одржавати терапијску концентрацију у крви за време операције и у току првих 24 часа. Парентерални пут примене практично једини долази у обзир.
- c. Један од примера профилактичке примене антибиотика је припрема за операције на глави и врату са отварањем усне дупље, фаринкса, езофагуса или трахеје (операције у

максилофацијалној и ОРЛ хирургији). Код болесника који се излажу некој таквој интервенцији треба применити клиндамицин 600 мг и.в. 30 минута пре почетка анестезије, а затим још 300 мг и.в. после 12 часова од почетка анестезије.

2. Дугогодишња примена депо-препарата бензилпеницилина (бензатин-бензилпеницилин) код деце која су прележала напад реуматске грознице како би се спречила поновна појава напада услед колонизације фаринкса стрептококом.
3. Примена пеницилина или еритромицина пре вађења зуба или чишћења каменца код особа које су прележале реуматски ендокардитис (да се не би бактерије из уста населиле на раније оштећеним залисцима).
4. Дугогодишња примена депо-препарата бензилпеницилина (бензатин-бензилпеницилин) код деце код које је одстрањена слезина услед трауматске руптуре (јер је код њих велики ризик од пнеумококних инфекција).
5. Профилактичка примена изониазида код невакцинисаних особа које живе у домаћинству са туберкулозним болесником.
6. Профилактичка примена рифампицина код свих чланова затвореног колектива (нпр. чета војника) ако један од њих оболи од менингококног менингитиса.

Сем ових индикација, профилактичка примена антибиотика је оправдана и код болесника са потхрањеношћу, дефектом имуног система или код болесника под стероидном, хемио- или радио-терапијом.

## **ИЗБОР АНТИБИОТИКА**

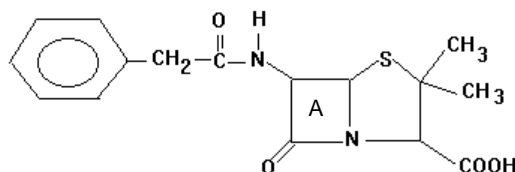
Увек када стање болесника захтева примену антибиотика без одлагања, избор лека вршимо на основу нашег клиничког искуства. Ипак, лечење антибиотиком се не сме започети а да се претходно не узму узорци инфицираних ткива, прегледају под микроскопом и засеју на хранљиве подлоге. То не захтева много времена, а од огромног је значаја за наставак терапије, посебно ако се после неколико дана покаже да примењени антибиотик није био делотворан.

## **БЕТА-ЛАКТАМСКИ АНТИБИОТИЦИ**

---

У бета-лактамске антибиотике спадају пеницилини, цефалоспорини, монобактами и карбипеними. Сви они садрже бета-лактамски прстен у свом молекулу и делују бактерицидно тако што спречавају синтезу ћелијског зида бактерија. Беталактамски прстен има 4 атома и може се видети на слици молекуле пеницилина Г.

**Пеницилини.** Делују ефикасно претежно на грам-позитивне бактерије. У терапијским концентрацијама пеницилини делују бактерицидно. Резистенција једног дела бактерија на пеницилине је базирана на стварању ензима бета-лактамазе који разграђује бета-лактамски прстен.



PENICILIN G (BENZIL PENICILIN)

A = beta-laktamski prsten

Пеницилини се могу класификовати у четири групе:

1. Природни пеницилини Г (бензилпеницилин) и В (феноксиметилпеницилин). Они су јако активни против грам-позитивних и грам-негативних кока, али их бета-лактамаза лако разлаже.
2. Пеницилиназа-резистентни пеницилини (нафцилин, оксацилин, клоксацилин, диклоксацилин). Они имају мању јачину дејства од прве групе, али делују и на резистентне сојеве.
3. Пеницилини са широким спектром дејства (ампицилин, амоксицилин, бакампицилин). Они делују и на грам-негативне бактерије, али их пеницилиназа инактивира.
4. Пеницилини са проширеним спектром дејства (карбеницилин, тикарцилин, азлоцилин, мезлоцилин, пиперацилин). Они делују и на *Pseudomonas*, *Proteus*, *Enterobacter* и *Klebsiella*-y.

Пеницилин Г је активан против следећих врста бактерија: стрептокока, пнеумокока, стафилокока који не стварају бета-лактамазу, гонокока, менингокока, клостридија, трепонема, актиномицета и бактериоидеса (изузев *Bacteroides fragilis*). Делимичну активност показује према *Corynebacterium diphtheriae* и *Bacillus anthracis*. Спектар дејства пеницилина В је сличан спектру пеницилина Г, али је овај последњи 10 пута активнији према менингококу и гонококу. Пеницилин В се примењује орално, а пеницилин Г само парентерално.

Клоксацилин и диклоксацилин су погодни за лечење лакших инфекција проузрокованих стафилококом који продукује бета-лактамазу јер се примењују орално. Оксацилин и нафцилин се користе парентерално за лечење тежих инфекција истом овом бактеријом.

Ампицилин и амоксицилин, као и остали из исте групе, су активни против салмонела, шигела, *H. influenzae*, неких сојева *E. coli* и *Proteus*-а. Такође делују и на *Streptococcus faecalis*. Ови лекови су ацидореизистентни, па се могу примењивати и орално.

Карбеницилин и тикарцилин делују и на Протеус и Псеудомонас. Разлика је само у већој јачини дејства тикарцилина. Примењују се парентерално, често (посебно тикарцилин) у комбинацији са инхибитором бета-лактамазе клавуланском киселином. Азлоцилин је још активнији од тикарцилина када је у питању Псеудомонас.

Мезлоцилин и пиперацилин су у односу на остале пеницилине активнији против Псеудомонас-а и Клебсиеле.

Табела 44. Дневне дозе пеницилинских препарата

(прорачунате за здравог, младог човека тешког 70кг) су:

ЛЕК	ОРАЛНА ДОЗА	ПАРЕНТЕРАЛНА ДОЗА
Пеницилин Г	-	6- 20.000.000 ИЈ и.в.
Прокаин- пеницилин Г	-	600.000 ИЈ/12 часова и.м.
Бензатин- пеницилин Г	-	1.200.000 ИЈ и.м.
Пеницилин В	500 мг/6 часова	-
Оксацилин	500 мг/6 часова	1,5 г/6 часова и.в., и.м.
Клоксацилин	250- 500 мг/6 часова	-
Диклоксацилин	250 мг/6 часова	-
Нафцилин	1 г/6 часова	1 г/6 часова и. м., и. в.
Ампицилин	500 мг- 1г/6 часова	6- 12 г (подељено у четири дозе) и.м. и.в
Амоксицилин	250- 500 мг/8 часова	-
Карбеницилин	-	5 г/6 часова и.м., и.в.
Тикарцилин	-	200- 300 мг/кг и.в.
Азлоцилин	-	4 г/6 часова и.в.
Пиперацилин	-	4 г/6 часова и.в.

Нежељена дејства пеницилина. Најчешће нежељено дејство је алергија на пеницилине. Она може бити по било ком од 4 типа алергијских реакција, али је најчешћи први тип, анафилактичка реакција. Ампицилин у 5% болесника изазива макулопапуларни раш који не представља алергијску реакцију. Интратекална примена пеницилина је контраиндикована јер у већим концентрацијама изазива конвулзије (делује као антагонист глицина и ГАБА-е). Код примене већих доза пеницилина Г интравенски могућа је појава хипернатремије или

хиперкалемије, зависно од тога да ли је примењени препарат у виду соли натријума или калијума.

Ако после примене пеницилина настане анафилактички шок, њега треба лечити прво применом адреналина (0,3 мг и.м. или 0.2 мг и.в., разблажен 1:10 са физиолошким раствором; ињекција адреналина се може поновити после 10-так минута), а затим кортикостероида (нпр. метилпреднизолон 80 мг) и антихистаминика.

Пеницилини се у организму углавном не метаболишу, и излучују се неизмењени преко бубрега, путем тубуларне секреције и филтрације. Кроз интактну крвно-моздану баријеру пеницилини продиру слабо, али им се пролазак довољно повећа у току инфекција централног нервног система да се могу користити за њихово лечење.

**Цефалоспорици.** Према времену увођења у клиничку праксу, цефалоспорици се деле на четири генерације. Генерације се међусобно разликују пре свега према спектру деловања.

**Прва генерација цефалоспорина.** Антибиотици из ове групе делују на стрептокок групе А, Б, Ц и Г, на *S. viridans*, на пнеумокок, на *S. aureus* и *epidermidis*, на *E. coli*, *Proteus mirabilis* и *Klebsiella*-y. Најкориснији у клиничкој пракси цефалоспорици прве генерације су: цефазолин и цефадроксил за парентералну примену, а цефалексин и цефрадин за оралну примену. Сви ови лекови изузев цефадроксила имају кратак полу-живот, тако да захтевају примену у размацима не дужи од 6 сати. Цефазолин је показао одличне резултате у преоперативној антибиотској профилакси. Остале препарате из ове групе не треба никада користити као лекове избора јер увек постоји неко ефикасније или јефтиније решење.

**Друга генерација цефалоспорина.** Ови лекови имају шири спектар од цефалоспорина прве генерације, тако да делују и на: *Citrobacter*, *Enterobacter*, већи број сојева *E. coli*, *Klebsiella*-e и *Proteus mirabilis*-a. Осим цефахлора, сви остали цефалоспорици друге генерације се примењују само парентерално. У односу на прву генерацију, лекови из ове групе се одликују већом отпорношћу према бета-лактамазама. У другу генерацију цефалоспорина спадају: цефахлор, цефамандол, цефокситин, цефуроксим, цефотетан и др. Цефахлор је веома користан за лечење отитис медије, синуситиса, респираторних инфекција изазваних *Haemophilus influenzae* и уринарних инфекција у трудноћи. Остали лекови из 2 генерације се користе за лечење хируршких инфекција у абдомену и за преоперативну профилаксу.

**Трећа генерација цефалоспорина.** Цефалоспорини из ове генерације имају још шири спектар дејства на грам-негативне микробе (врло су активни против *H. influenzae* и против резистентних сојева осталих грам-негативних бактерија који се најчешће налазе у болничкој средини), али слабије делују на стафилокок од лекова из претходних генерација. Осим цефподоксима и цефиксима, сви се примењују само парентерално. С обзиром да слабо делују на анаеробне бактерије, ако се сумња на њихово присуство, цефалоспорине 3. генерације треба примењивати у комбинацији са леком ефикасним против анаероба (клиндамицин, метронидазол). Већина ових лекова добро продире кроз крвно-мождану баријеру, па се могу са успехом користити за лечење инфекција централног нервног система. У ову групу спадају: цефподоксим, цефиксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон и моксалактам. Цефотаксим и цефтриаксон се са успехом користе за лечење тешких инфекција у абдомену и малој карлици, док је цефтазидим данас лек избора за инфекцију са *Pseudomonas aeruginosa*.

**Цефалоспорини 4. генерације.** Последњих година синтетисан је цефалоспорин цефепим који има још шири спектар у грам-негативној области од цефалоспорина 3. генерације, а по свом ефекту на грам-позитивне бактерије се приближава цефалоспоринима II генерације. Посебно добро делује на *P. aeruginosa* и *S. aureus*, па се користи за тешке интрахоспиталне инфекције резистентним бактеријама (пнеумонија, сепса, менингитис). Продире кроз хемато-енцефалну баријеру у истој мери као цефалоспорини 3. генерације.

Цефалоспорини углавном нису лекови првог избора. Њих треба оставити као "златну резерву" за лечење резистентних грам-негативних инфекција и тешких мешовитих хируршких инфекција, и то најчешће у комбинацији са другим антибиотикима. Не треба заборавити ни изузетно високу цену ових препарата.

Табела . Дневне дозе неких цефалоспорина

(прорачунате за здравог, младог човека тешког 70кг):

ЛЕК	ОРАЛНА ДОЗА	ПАРЕНТЕРАЛНА ДОЗА
Цефазолин		1- 1,5 г/6 часова и.м., и.в.
Цефадроксил		1 г/12 часова и.в., и.м.
Цефалексин	1 г/6 часова	
Цефрадин	1 г/6 часова	1 г/6 часова и.в., и.м.
Цефамандол		1 г/6 часова и.в., и.м.
Цефокситин		2 г/6 часова и.в., и.м.
Цефуроксим		1,5 г/8 часова и.в., и.м.

Цефотаксим		2 г/12 часова и.в., и.м.
Цефтриаксон		2 г/24 часова и.в., и.м.
Цефоперазон		2 г/12 часова и.в., и.м.
Цефтазидим		1 г/8 часова и.в., и.м.

Нежељена дејства цефалоспорина. Најчешће нежељено дејство цефалоспорина јесте алергија. Утврђено је да 20% болесника алергичних на пеницилине показује исте алергијске манифестације после примене цефалоспорина. То је довољан разлог да код болесника алергичних на пеницилине избегавамо примену цефалоспорина. Нешто ређе цефалоспорини 2. и 3. генерације показују нефротоксично дејство. Зато треба избегавати њихову примену заједно са аминокликозидима.

Неки од цефалоспорина, који у свом молекулу имају и прстен од 4 азотова атома (моксалактам, цефоперазон), имају специфична нежељена дејства. Ометају синтезу фактора коагулације у јетри, па могу довести до крварења. Осим тога, на метаболизам алкохола делују слично дисулфираму: инхибирају алдехидну-деhidрогеназу и изазивају непријатне вазомоторне симптоме. Зато се болесници морају упозорити да за време терапије не узимају алкохол.

**Остали бета-лактамски антибиотици.** У последње време су синтетисани антибиотици који имају бета-лактамски прстен, али не спадају ни у пеницилине ни у цефалоспорине.

**Карбипенеми.** За разлику од цефалоспорина и пеницилина, карбипенеми (имипенем, меропенем, ертапенем) у својој молекули поред бета лактамског прстена имају још један циклус сачињен само од Ц-атома (отуда карби- у називу). Имипенем и карбипенем су отпорни на већину бета-лактамаза. Делују на већину грам-позитивних (меропенем слабије) и грам-негативних (меропенем јаче) бактерија укључујући и Псеудомонас и неке сојеве метицилин-резистентних стафилокока. Такође су врло делотворни против анаеробних неспорулишућих бактерија укључујући *Bacteroides fragilis*. Имипенем се примењује само парентерално и то у комбинацији са циластатином, супстанцом која инхибира бубрежне ензиме дипептидазе (оне иначе разграђују имипенем). Циластатин обезбеђује високе концентрације активног лека у урину. Најчешће нежељене реакције су мука и повраћање, а код 1% болесника се јављају конвулзије. Доза имипенема је 500 мг/6 часова и. в. За разлику од имипенема, меропенем није осетљив на дејство дипептидаза, па се примењује сам, без циластатина. Доза меропенема је 0.5-1 г/8 часова и.в. Нежељена дејства су: мука и повраћање, оспа,



тромбоцитопенија и поремећаји функције јетре. Пошто меропенем не изазива конвулзије, он је карбипенем избора за лечење бактеријских инфекција централног нервног система.

**Ертапенем** се од меропенема и имипенема разликује по споријој елиминацији, што омогућава дозирање једном дневно. Спектар деловања је сличан као код осталих карбипенема, али слабије од њих делује на псеудомонас и ацинетобактер. Користи се код лакших инфекција у трбуху и малој карлици.

**Монобактами.** Монобактами у свом молекулу такође имају бета-лактамски прстен, али осим њега немају никакав други циклус (отуда назив моно). Главни представник монобактама је **азтреонам**. Резистентан је на бета-лактамазе грам-негативних бактерија. Не делује на грам-позитивне и анаеробне бактерије, али је врло активан против скоро свих ентеробактерија. Примењује се само парентерално, у лечењу тешких инфекција грам-негативним бактеријама (сепса, перитонитис, интраперитонеални апсцеси и др). Доза азтреонама је 2 г/6 часова и.м. или и.в.

Интересантно је да не постоји укрштена алергија између монобактама и осталих бета-лактамских антибиотика. То значи да се у случају алергије на пеницилине или цефалоспорине азтреонам може дати без опасности.

### Резистенција бактерија на бета-лактамске антибиотике

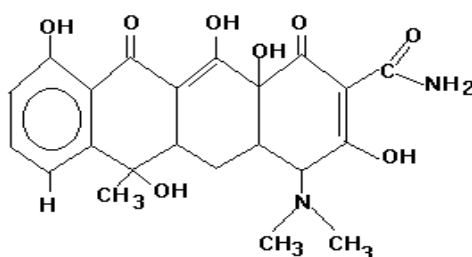
Постоји више механизма којим бактеријске ћелије постају отпорне на деловање бета-лактамских антибиотика: (1) смањено продирање антибиотика кроз **порине**, отворе на спољашњој липидној мембрани грам-негативних бактерија; (2) појачано избацавање антибиотика из периплазме помоћу транспортних система у спољашњој липидној мембрани грам-негативних бактерија; (3) измена протеина који везују пеницилине у ћелијском зиду бактерија, тако да се њихов афинитет за бета-лактамске антибиотике смањује; (4) стварање специфичних ензима, тзв. бета-лактамаза, који разграђују бета-лактамски прстен ових антибиотика. Свакако најзначајнији механизам резистенције је стварање бета-лактамаза. Њих има више од 100 врста, које су или врло специфичне (тако да разграђују само пеницилине или само цефалоспорине или само неке друге бета-лактамске антибиотике) или имају широк спектар, тако да разграђују готово све бета-лактамске антибиотике. Ове потоње бета-лактамазе се називају "бета-лактамазе са

проширеним спектром", и стварају их најтврдокорније бактерије, а пре свега клебсијела и ешерихија коли. Инфекције изазване таквим бактеријама не реагују на цефалоспорине и пеницилине, и имају веома високу смртност (до 45%). Једини антибиотици који су отпорни на дејство бета-лактамаза са проширеним дејством су карбапенеми, тако да се на њих ослањамо у најтежим инфекцијама.

Резистенција бактерија на бета-лактамске антибиотике се може спречити добрим избором антибиотика и његовом применом у довољним дозама. Такође, примена комбинације бета-лактамских антибиотика са аминогликозидима смањује могућност настанка резистенције. Веома је важно специфичним тестовима утврдити присуство бета-лактамаза са проширеним спектром дејства; у таквим случајевима треба применити карбапенеме у максималним дозама од почетка лечења.

## ТЕТРАЦИКЛИНИ

Тетрациклини инхибирају синтезу протеина везујући се за 30С подјединицу рибозома у бактеријској ћелији. Они су бактериостатици. Врло су делотворни против златног стафилокока, пнеумокока и гонокока, али нису ефикасни против стрептокока групе Б и Д. Од грам-негативних бацила на тетрациклине су осетљиви *H. Influenzae*, *Campylobacter*, *Brucella*, *V. cholerae*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Yersinia enterocolitica* и *H. dyscrei*. Тетрациклини супримирају раст *Actinomyces*-а, рикеција, хламидија, микоплазми и већине спирохета. Данас се највише користе за лечење рикецијалних инфекција (пегави тифус, Q-грозница и др), инфекција гениталних органа хламидијама и за лечење пнеумонија узрокованих микоплазмама. Такође, корисни су за лечење тежих облика акни јер инхибирају раст *Propionbacterium acnes* за кога се сматра да мења конзистенцију лоја и доводи до зачепљења отвора лојних жлезда.



TETRACIKLIN

Тетрациклини се међусобно значајно разликују само по фармакокинетским карактеристикама. На једној страни су хлортетрациклин, окситетрациклин, демеклоциклин и метациклин који се слабије апсорбују из дигестивног тракта (од 30% до 80% оралне дозе) и излучују се већим делом преко бубрега. На другој страни су **миноциклин и доксициклин** који се апсорбују у потпуности из дигестивног тракта (100% и 95% оралне дозе), а преко бубрега се излучују мало (миноциклин) или нимало (доксициклин). Апсорпцију тетрациклина ометају алуминијум хидроксид, калцијум, магнезијум, соли гвожђа и бизмут субсалицилат јер се тетрациклини хелирају са дво- и тро-валентним катјонима. Сви тетрациклини добро продире у свак ткива и телесне течности. Сви се барем делом излучују преко жучи подлежући ентерохепатичкој циркулацији. Ово последње посебно важи за доксициклин, чији је полуживот најдужи.

Табела 46. Дневне дозе тетрациклина код одрасле особе су:

ЛЕК	ОРАЛНА ДОЗА	ПАРЕНТЕРАЛНА ДОЗА
Тетрациклин	250- 500 мг/6 часова	500 мг/12 часова и.в.
Доксициклин	100 мг/24 часова	200 мг/24 часова и.в.

**Нежељена дејства** тетрациклина произилазе делом из њихових директних дејстава на хумане ћелије, а делом из њиховог широког антибактеријског спектра. Изазивају иритацију желудачне слузокоже и дијареју услед прерастања резистентне микробне флоре у колону. Доводе до фотосензибилизације, а ретко и до токсичних ефеката на јетри и бубрезима. Не смеју се примењивати код трудница и деце млађе од 8 година јер се депонују у зубима и костима. Зуби добијају жућкасто-браон боју, а глеђ им је слабије развијена. Минерализација костију се ремети па су оне мање отпорне на механички стрес.

Однедавно је у клиничкој употреби и полусинтетски дериват Миноциклина, **тигациклин**. Тигациклин се примењује само интравенски,

због слабе апсорпције после оралне примене. Делује на велики број грам-позитивних, грам-негативних и анаеробних бактерија, *изузев на протеус и псеудомонас*. На тигециклин ређе настаје резистенција него на остале тетрациклине, па је овај антибиотик нашао место у лечењу полимикробних абдоминалних инфекција, као и инфекција коже. Пошто се излучује само преко жучи, његова доза се не мора смањивати код пацијената са инсуфицијенцијом бубрега. Као и остали тетрациклини, изазива мучнину и повраћање после дуже примене.

### ЕРИТРОМИЦИН

Еритромицин је један од макролидних антибиотика (има велики лактонски прстен везан за један или више деокси-шећера). У мањим дозама делује бактериостатски, а у већим бактерицидно. Реверзибилно се везује за 50S подјединицу рибозома и тако спречава синтезу бактеријских протеина.

Инхибира раст и размножавање пиогеног стрептокока, пнеумокока, осетљивих стафилокока, *Cl. perfringens*-a, *Corynebacterium diptheriae*, *Listeria monocytogenes*. На грам-негативне бациле углавном не делује, изузев на *H. influenzae*. Одлично делује на гонокок, а умерено на *Borrelia*-y, *B. pertussis*, *P. multocida*-y, *B. fragilis*, *Campylobacter jejuni*, *M. scrofulaceum* и *M. kansasii*. Посебно је важно добро дејство еритромицина на микоплазме, хламидије и *Legionella pneumophila* -y.

Примењује се орално и парентерално, зависно од тежине инфекције. Излучује се у активном облику у жучи где постиже високе концентрације. Недовољно продире кроз крвно-мождану баријеру, па се не може користити за лечење инфекција централног нервног система.

Еритромицин је лек избора за обољења проузрокована микоплазмама, хламидијама и за легионарску болест. Даје се болесницима алергичним на пеницилин који пате од пнеумококне или стрептококне инфекције. Такође, врло је ефикасан у отклањању дифтеричног бацила из фаринкса клицоноша.

Орална доза еритромицина је 250-500 мг сваких 6 часова код здраве, одрасле особе.

**Нежељена дејства.** Еритромицин естолат може понекад да изазове холестатски хепатитис бенигног тока. Код примене свих препарата еритромицина, често се јављају бол у епигастријуму, трбушни

грчеви и дијареја. Посебно га тешко подносе деца, која после оралне примене еритромицина обично повраћају.

**Новији макролидни антибиотици.** После еритромицина синтетисан је велики број макролидних антибиотика од којих се неки данас користе у пракси: **рокситромицин, азитромицин и мидекамицин**. Осим што се дуже задржавају у организму, па се могу примењивати само једном или два пута дневно, и што изазивају мање гастроинтестиналне тегобе, ови лекови немају суштинске предности над еритромицином.

### КЛИНДАМИЦИН И ЛИНКОМИЦИН

Клиндамицин и линкомицин спадају у групу линкозамидних антибиотика. Клиндамицин се боље апсорбује из дигестивног тракта, има већу ефикасност и мање нежељених дејстава од линкомицина.

Они делују на исти начин као еритромицин (везивањем за 50S подјединицу бактеријског рибозома и инхибицијом синтезе протеина), против пнеумокока, пиогеног стрептокока, *S. viridans*-а и стафилокока. Изразито су активни против *Bacteroides fragilis*-а и других анаеробних бактерија. Инхибирају раст *Actinomyces israelii*, *Nocardia asteroides* и *Toxoplasma gondii*.

Примењују се и орално и парентерално. Дневна доза клиндамицина за одраслог човела је 150-300 мг/6 часова орално, а 300-600 мг/12 часова и.в. или и.м. Продиру у све телесне просторе, сем у централни нервни систем. Посебно добро продиру у коштаном ткиву и зидове апсцеса.

Највише се употребљавају за инфекције анаеробним бактеријама у абдомену и малој карлици и за лечење апсцеса плућа. Одличне ефекте клиндамицин је показао у лечењу периодонталних инфекција и фарингеалних инфекција. Комбинација клиндамицина са неким од аминогликозида се показала оправданом кад год се сумња на мешовиту инфекцију и анаеробима и грам-негативним бактеријама. Пошто добро делују на стафилококе и постижу високу концентрацију у коштаном ткиву, клиндамицин и линкомицин се много користе у терапији стафилококних остеомијелитиса и артритиса. С обзиром на слабија својства линкомицина, уместо њега увек треба применити клиндамицин.

**Нежељена дејства.** У 1-10% болесника могу да изазову псеудомембранозни колитис који је у неким случајевима леталан. Узрок

колитиса је размножавање у лумену колона клостридијума дифициле који је резистентан на клиндамицин и линкомицин. Зато чим се појави дијареја, треба прекинути са применом линкомицина и клиндамицина, а затим дати болеснику **орално** ванкомицин или метронидазол.

## ХЛОРАМФЕНИКОЛ

Хлорамфеникол спречава синтезу протеина у бактеријској ћелији тако што се реверзибилно везује за 50С подјединицу рибозома. Делује бактериостатски.

Хлорамфеникол има изразито широк спектар дејства. Делује на скоро све грам-негативне аеробне бактерије (али слабо на Псеудомонас), на анаеробе, на грам-позитивне аеробне бактерије (али слабо на златни стафилокок), на рикеције и микоплазме. Не треба га давати код инфекција хламидијама, јер чак потпомаже њихов раст!

Примењује се интравенски и орално (некада се примењивао и интрамускуларно). Дистрибуира се у свим ткивима, тако да постиже у централном нервном систему око 70% концентрације у крви. У јетри се инактивира везивањем са глукуронском киселином, и у том облику се излучује преко бубрега. Интересантно је да хлорамфеникол постиже више концентрације у крви после оралне примене, него после интрамускуларне примене!

Употребу хлорамфеникола због велике токсичности треба ограничити на инфекције које се не могу поуздано излечити другим антибиотикима. То су: абдоминални тифус; менингитис изазван Х. инфлуензае резистентним на ампицилин; менингитис изазван менингококом или стрептококом резистентним на пеницилин; апсцес мозга; тешке анаеробне инфекције; инфекције рикецијама када не можемо применити тетрациклине. Дневна доза хлорамфеникола код одрасле особе је 500 мг/6 часова, орално или интравенски.

**Нежељена дејства.** Код неколико процената болесника који примају хлорамфеникол долази до појаве дозно-зависне анемије, која је на срећу реверзибилна после прекида примене лека. Међутим, код малог броја болесника (1 на 30.000), хлорамфеникол изазива идиосинкратску реакцију која доводи до оштећења свих лоза коштане сржи. Резултат је аплазија коштане сржи са панцитопенијом. Учесталост панцитопеније

није повезана са дозом лека, али је већа код болесника који виšekратно примају хлорамфеникол.

Уколико се хлорамфеникол примени код новорођенчета у великим дозама, долази до појаве "**синдрома сиве бебе**". Болест почиње око 4. дана од почетка примене лека. Јављају се повраћање, тахипнеја, метеоризам, цијаноза и ретке зелене столице. После 24 часа новорођенче постаје млитаво, телесна температура му пада и настаје ацидоза. У око 40% малих болесника долази до смртог исхода. Узрок овог синдрома је незрелост метаболичких и екскреционих механизма новорођенчета, што доводи до нагомилавања хлорамфеникола. У случају преке потребе, хлорамфеникол се може применити и код новорођенчади, али само у малим дозама и уз стално праћење концентрације лека у крви.

## АМИНОГЛИКОЗИДИ

Аминогликозиди су бактерицидни антибиотици. Инхибирају синтезу протеина у бактеријској ћелији тако што ометају везивање мРНК за рибозоме. Најчешће се употребљавају: гентамицин, амикацин, стрептомицин, тобрамицин, канамицин, нетилмицин и неомицин.

Превасходно делују на аеробне грам-негативне бациле. Од грам-позитивних бактерија на њих су изразитије осетљиви само *Staphylococcus aureus* и *epidermidis*. На анаеробне бактерије не делују.

Примењују се само парентерално јер се не апсорбују из дигестивног тракта. Не пролазе кроз хематоенцефалну баријеру. Излучују се већином неизмењени преко бубрега.

Аминогликозидни антибиотици се пре свега користе за лечење инфекција грам-негативним бактеријама (инфекције уринарног тракта, абдоминалне инфекције). Стрептомицин се данас употребљава само за лечење туберкулозе и болести изазваних врстом пастерела (туларемија, куга). Неомицин се због високе токсичности користи само локално (у виду масти) и орално за преоперативну припрему колона. Гентамицин се излучује скоро неизмењен у урину, због чега је погодан за терапију уринарних инфекција. Амикацин и тобрамицин се чувају за инфекције бактеријама резистентним на друге аминогликозиде (нпр. псеудомонас) јер су отпорнији на ензиме који чине основу бактеријске резистенције према овој групи антибиотика. Сви аминогликозиди делују синергистички са бета-лактамским антибиотикима.

Дневне дозе неких аминогликозида за одраслу особу су: амикацина 15 мг/кг и.м., и.в.; гентамицина 3 мг/кг и.м., и.в.; стрептомицина 14- 28 мг/кг и.м.; неомицина 1 г/6 часова орално, за преоперативну припрему колона. Аминогликозиде треба примењивати у што мање дневних доза (најбоље у једној или две), јер је тада њихов ефекат на проузроковаче инфекције максималан. Разлог за то је постојање **пост-антибиотског ефекта**, тј. чињенице да ефекат антибиотика на бактерије постоји и после опадања концентрације лека у крви до немерљивог нивоа (услед стимулације гранулоцита). Такође је токсичност аминогликозида мања, ако се примењују у мање дневних доза (јер токсични ефекти зависе не **од висине** концентрације у крви, већ **од дужине присуства** концентрација лека у крви које имају потенцијал да оштете ткива и органе болесника).

Нежељена дејства аминогликозида су дозно-зависна. Нагомилавају се у пери- и ендо-лимфи унутрашњег ува и вестибуларног апарата доводећи до прогресивне деструкције вестибуларних и кохлеарних сензорних ћелија. Болесници у почетку осећају тинитус, мучнину и повраћају, а затим долази до губитка перцепције тонова високе фреквенције, вртоглавице и атаксије.

Поред **ототоксичности** аминогликозиди поседују и **нефротоксична** својства јер оштећују ћелије проксималних тубула. Ово оштећење тубула је најчешће реверзибилно. Тобрамицин је мање нефротоксичан од осталих аминогликозида.

Од посебног значаја за анестезиологију је својство аминогликозида да делују као неуромишићни блокатори. Уколико се примене непосредно пре опште анестезије могу да потенцирају дејство неуромишићних блокатора и доведу до продужене мишићне парализе и апнеје. У таквим случајевима треба применити препарат калцијума интравенски.

## СУЛФОНАМИДИ

Сулфонамиди нису антибиотици у ужем смислу те речи (не стварају их микроорганизми, већ се добијају синтетским путем), али су овде описани због њихове незаобилазне улоге у лечењу бактеријских инфекција. Они су компетитивни антагонисти парааминобензојеве киселине, тако да спречавају синтезу фолне киселине у бактеријској



ћелији. Пошто хумане ћелије користе егзогену фолну киселину, на њих сулфонамиди не делују.

Сулфонамиди инхибирају раст пиогеног стрептокока, пнеумокока, хемофилуса инфлуенце, *H. Dusei*, *Nocardia-e*, *Actinomycetes-a* и хламидија. Понашају се као бактериостатици.

Сулфонамиди се међусобно разликују по фармакокинетским карактеристикама према којима су сврстани у 4 групе. Прву групу чине сулфонамиди који се брзо апсорбују и брзо излучују, као што су сулфисоксазол, сулфадиазин, сулфадимидин и сулфаметоксазол. Другу групу чине лекови који се врло слабо апсорбују из дигестивног тракта, тако да се користе за терапију обољења самог дигестивног тубуса. Најпознатији представник ове групе је сулфасалазин. Сулфонамиди за локалну примену (сулфацетамид, мафенид, сребро-сулфадиазин) чине трећу групу, док у четврту спадају лекови који се брзо апсорбују а споро излучују (сулфадоксин, сулфадиметоксин, сулфаметоксипиридазин и сулфаметоксидиазин). Сулфонамиди из прве и четврте групе (сем сулфисоксазола) добро продиру у сва ткива и телесне течности, укључујући и централни нервни систем. Највећим делом се ацетирају у јетри и излучују се урином.

Некомпликоване уринарне инфекције (најчешће проузроковане са *E. coli*) добро реагују на сулфонамиде (сулфисоксазол и сулфаметоксазол). Такође, могу се употребљавати за профилаксу рецидива реуматске грознице (сулфадиазин) као алтернатива код болесника који су алергични на пеницилин. Употребу сулфонамида у лечењу пиогених инфекција озбиљно ограничава својство гноја да их инактивира услед високе концентрације аминокиселина и пуринских база. За лечење опекотина користе се локално мафенид или сребро-сулфадиазин, у виду крема.

Дневне дозе неких сулфонамида код одрасле особе су: сулфадиазина 1 г/6 часова орално, сулфисоксазола 1 г/6 часова орално, сулфадоксина 500 мг/24 часа орално и сулфасалазина 1 г/6 часова орално. Једино се сулфадиазин данас користи парентерално (интравенски); таква примена је компликована, јер се због слабе растворљивости лек мора растворити у великој запремини 5% глукозе и дати у врло спорој интравенској инфузији.

Нежељени ефекти сулфонамида су озбиљни и бројни, тако да су они контраиндиковани код деце млађе од 12 година, при крају трудноће и током лактације. Сулфонамиди изазивају доста промена на кожи: фотосензибилизацију, ексфолијативни дерматитис и Стивенс-Джонсонов

синдром (еритема мултиформе удружен са улцерацијама на мукозама). Проблеме представљају још хематолошка нежељена дејства (агранулоцитоза, анемија) и нефротоксичност због кристализације лека у лумену тубула (то се може једноставно спречити узимањем довољно течности и алкализацијом урина).

Посебно место у терапији има комбинација триметоприма и сулфаметоксазола (Бактрим®) која се може примењивати орално и парентерално (најчешће у једној таблети има 400 мг сулфаметоксазола и 80 мг триметоприма, однос 1:5). Триметоприм и сулфаметоксазол делују синергистички јер секвенцијално блокирају синтезу фолне киселине. Док сулфаметоксазол инхибира дихидроптеорат-синтазу, триметоприм се везује за дихидрофолат-редуктазу. Ова комбинација представља лек избора за: некомплицоване инфекције уринарног тракта, акутни и хронични простатитис, пнеумоније изазване са пнеумоцистом, трбушни тифус који не реагује на хлорамфеникол и ампицилин и за шигелозе. Такође, Бактрим се може применити за лечење респираторних инфекција. Уобичајена доза Бактрима за одрасле је 2 таблете на 12 часова.

Бактрим® је контраиндикован у трудноћи и у лактацији.

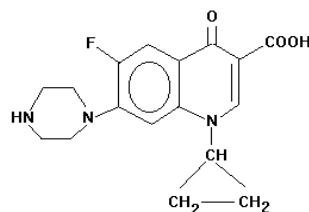
Као и сулфонамиди, триметоприм одлично продире у сва ткива, укључујући и мождано. Највећи део унетог лека се елиминише неизмењен у урину.

Нежељена дејства триметоприма обухватају тромбоцитопенију, леукопенију и мегалобластну анемију због ометања метаболизма фолне киселине у коштаној сржи. Ови неповољни ефекти се могу ублажити применом фолинске киселине.

## ХИНОЛОНИ

Хинолони су синтетски антимикуробни лекови са јако широким спектром дејства и могућношћу оралне примене. Они инхибирају ДНК гиразу, ензим који је неопходан за "супер-намотавање" бактеријске ДНК, тј. за формирање бактеријског хромозома. У терапијским концентрацијама делују бактерицидно.

CIPROFLOKSACIN



Хинолони се обично деле на нефлуориране (зову их још и хинолони 1. генерације), који постижу довољну концентрацију за елиминацију бактерија само у уринарном тракту, и флуориране (или хинолони 2. генерације), који постижу терапијске концентрације у већини ткива. Нефлуорирани хинолони (пипемидинска киселина, налидиксна киселина) се користе само као уроантисептици, док флуорирани хинолони (ципрофлоксацин, олфлоксацин) могу да се употребљавају у лечењу инфекција већине ткива и органа. Иако је флуориран, норфлоксацин ипак не постиже довољне концентрације у другим ткивима, па се користи као и хинолони II генерације, за лечење уринарних инфекција.

Хинолони одлично делују на *E. coli*, *Salmonellae*, *Shigellae*, *Enterobacter*, *Campylobacter* и *Neisseria-e*. Нешто слабије делују на псеудомонас, ентерокок и пнеумокок. Стафилокок резистентан на метицилин добро реагује на цiproфлоксацин, као и хламидије, микоплазме, бруцеле, легионеле и микобактерије. Међутим, хинолони врло слабо делују на анаеробне бактерије, тако да ако се сумња на мешовиту инфекцију анаеробним и аеробним бактеријама, уз хинолоне треба применити још и антибиотик делотворан против анаероба (клиндамицин, метронидазол).

Добро се ресорбују из дигестивног тракта, продиру у сва ткива (али само флуорирани се налазе у довољним концентрацијама) и добрим делом се излучују неизмењени у урину.

Цiproфлоксацин и норфлоксацин врло повољно делују на уринарне инфекције и простатитисе. Инфекције меких ткива и костију такође добро реагују на ове лекове. Цiproфлоксацин је сада лек избора за дијареје изазване инвазивним бактеријама (кампилобактер јејуни, јерсинија ентероколитика). Доза цiproфлоксацина је 500 мг/12 часова орално, а 100-200 мг/12 часова у виду интравенске инфузије; доза норфлоксацина је 400 мг/12 часова орално.

У последњој деценији ушли су у употребу моксифлоксацин и левофлоксацин, који постижу знатно више концентрације у респираторним путевима од осталих флуорохинолона. Због тога су и ефикаснији од осталих у лечењу респираторних инфекција, па их називају „респираторним хинолонима“.

**Нежељена дејства.** Флуорохинолони се релативно добро подносе. Ретко се јављају мучнина и лака главобоља, а понекад фотосензибилизација и кожна оспа. Поседују и специфично нежељено дејство на тетиве великих мишића екстремитета, посебно на Ахилову тетиву, коју чине мање отпорном на стрес. Ако пацијенти не пазе, па се изложе физичком напору, услед снажних контракција мишића може доћи до *руптуре* ових тетива. Зато обавезно треба упозорити пацијенте којима се пропишу флуорохинолони да избегавају физички напор за време узимања ових лекова и пар недеља потом.

Контраиндиковани су код трудница, у лактацији и код деце млађе од 17 година јер ремете нормалан раст зглобних хрскавица. Такође их не треба давати болесницима са обољењима ЦНС-а јер могу изазвати конвулзије. Код старих особа могу проузроковати конфузно стање.

На жалост, резистенција на флуорохинолоне се брзо ствара, чак и у току терапије, посебно ако је узрочник псеудомонас. Постоји укрштена резистенција међу члановима ове групе лекова.

## ПОЛИМИКСИН Б И КОЛИСТИН (ПОЛИМИКСИН Е)

Полимиксини су пептиди по хемијској структури. Делују само на грам-негативне бактерије: *Enterobacter*, *E. Coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Pasteurella*, *Bordetella*, *Shigella* и *Pseudomonas aeruginosa*. Пошто се понашају као детерџенти, они повећавају пропустљивост бактеријских мембрана и тако доводе до лизе ћелија.

Не апсорбују се из дигестивног тракта. Користе се само за локално лечење инфекција коже, видљивих мукоза, ока и ува, јер су исувише токсични за системску примену: изазивају парестезије, оштећење бубрега и респираторни арест.

## БАЦИТРАЦИН

Бацитрацин је полипептид који инхибише синтезу ћелијског зида бактерија. Активан је против: већине грам-позитивних бактерија,

најсерије, хемофилуса, трепонеме палидум, актиномицеса и фузобактеријума. Користи се само локално - за инфекције коже, видљивих слузокожа и ока, јер системска примена доводи до оштећења бубрега.

## ГЛИКОПЕПТИДНИ АНТИБИОТИЦИ

У групу гликопептидних антибиотика спадају ванкомицин и теикопланин. **Ванкомицин** је полипептидни антибиотик који инхибише синтезу ћелијског зида бактерија, али механизмом различитим од механизма дејства пеницилина. Делује бактерицидно на грам-позитивне бактерије и на *Clostridium difficile*. Посебно је корисно његово дејство на стафилококе резистентне на остале антибиотике и на ентерококе.

Не ресорбује се из дигестивног тракта, тако да се примењује орално за лечење псеудомембранозног колитиса после примене антибиотика (изазваног размножавањем *Clostridium difficile*; најчешће се ова компликација јавља после примене клиндамицина), а интравенски за лечење системских инфекција изазваних резистентним грам-позитивним бактеријама (пре свега стафилококом). Доза ванкомицина је 250 мг/12 часова орално, а 1 г/12 часова у виду интравенске инфузије.

Главна нежељена дејства су ототоксичност и нефротоксичност. Приликом интравенске примене, доза ванкомицина се мора разблажити у 500 мл 5% гликозе и дати полако, у виду инфузије која траје бар 1 час. Ако се ванкомицин примени брже, долази до ослобађања вазоактивних медијатора и појаве црвенила горње половине тела (тзв. **синдром црвеног човека**). Пошто је токсичност ванкомицина директно зависна од његове концентрације у серуму, препоручије се праћење концентрације ванкомицина током терапије како би се на време спречила појава нежељених дејстава.

**Теикопланин** делује сличним механизмом као ванкомицин. Због спорије елиминације, може се примењивати само два пута дневно. Такође, теикопланин се може примењивати *интрамускуларно*, што је погодно за амбулантну терапију. Спектар деловања му је исти као од ванкомицина. Теикопланин је мање нефротоксичан од ванкомицина, и не изазива синдром црвеног човека приликом примене.

## МЕТРОНИДАЗОЛ

---

У почетку се знало само за дејство метронидазола на *Trichomonas vaginalis*, *E. histolytica* и *G. lamblia*. Касније је откривено да он има снажно антибактеријско дејство на све анаеробне коке, на анаеробне грам-негативне бациле (укључујући *Bacteroides*) и на анаеробне спорулишуће грам-позитивне бациле. Нитро група метронидазола преузима електроне од електрон-транспортујућих протеина у ћелији и на тај начин ремети синтезу енергијом богатих једињења. На животињама је показано да може деловати канцерогено, али код човека то није доказано.

Може се примењивати и орално и парентерално. Метаболише се делом у јетри и излучује преко бубрега, бојећи урин црвено-браон.

Осим што се користи за лечење инфекција протозоама, метронидазол је нашао примену код тешких оралних, абдоминалних и пелвичних инфекција изазваних анаеробним бактеријама. Користан је и за лечење псеудомембранозног колитиса изазваног са *Cl. difficile*. Доза метронидазола је 500 мг/8 часова орално, а код интравенске примене се даје 1 г као ударна доза, да би се затим продужило са 500 мг/6 часова.

**Нежељена дејства.** Најчешћа нежељена дејства су главобоља, мучнина, сува уста и металан укус. Понекад испољава неуротоксичне промене, како на централном нервном систему (вртоглавица, ретко конвулзије и атаксија) тако и на периферним нервима (периферна неуропатија). Има својства слична дисулфираму, тако да се болесницима забрањује узимање алкохола за време терапије. Не треба га примењивати у трудноћи, јер има тератогени потенцијал.

## ОКСАЗОЛИДИНИ

Оксазолидини су синтетски антибиотици који делују на Грам-позитивне бактерије (стрептокок, стафилокок, ентерокок, анаеробне Грам-позитивне коке, коринебактерије, *Listeria monocytogenes*).

Главни представник ове групе антибиотика је **линезолид**, који делује преко инхибиције синтезе протеина у бактеријској ћелији. Примењује се орално. Користи се за лечење инфекција Грам-позитивним бактеријама које не реагују на друге антибиотике.

## АНТИБИОТИЦИ ДЕЛОТВОРНИ ПРОТИВ ИНФЕКЦИЈА ЗУБА И УСНЕ ДУПЉЕ

Одређен број стоматолошких интервенција су инвазивне, и доводе до уласка бактерија из усне дупље у крвоток, тј. до бактеријемije. У такве интервенције спадају вађење зуба, операције у усној дупљи, скидање субгингивалног каменца, ресторативне интервенције, постављање ортодонтског апарата и друге интервенције где се јавља крвављење или где се ради на инфицираном ткиву. Ако је особа над којом се ради стоматолошка интервенција смањеног имунитета или са неким оштећењима ткива, бактерије из крви се могу населити на удаљеним органима и изазвати системску инфекцију са тешким последицама. Да би се то спречило, таквим пацијентима се пре горе наведених интервенција даје **антибиотска профилакса**.

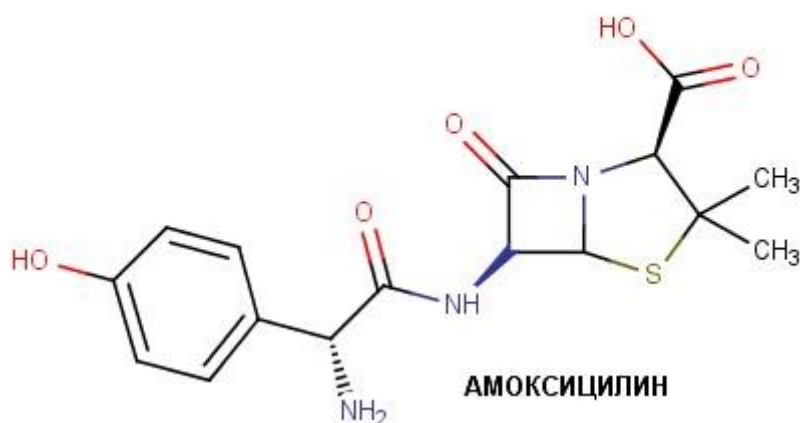
Категорије пацијената којима пре инвазивних интервенција у стоматологији треба дати антибиотску профилаксу су: пацијенти раније прележали инфективни бактеријски ендокардитис, пацијенти са вештачким валвулама на срцу, реуматско обољење срца у прошлости, пацијенти са урођеним аномалијама на срцу, пролапс митралне валвуле са митралном инсуфицијенцијом, присуство интравенских или интраартеријских катетера, пацијенти у имуносупресији, пацијенти са венстрикуло-перитонеалним или венстрикуло-атријалним шантом због хидроцефалуса, и још неке категорије.

Стандардно у профилакси треба дати одраслом пацијенту 2 грама амоксицилина орално (деца 50 мг/кг) један сат пре операције. Ако је пацијент алергичан на пеницилин, треба дати клиндамицин 600 мг орално (деца 20 мг/кг) један сат пре операције, или азитромицин 500 мг (деца 15 мг/кг).

Неке денталне инфекције (пулпитис, периапикални периодонтитис, локализовани дентоалвеоларни апсцес, гингивитис изазван плаком) **не треба лечити антибиотцима**, већ интервенцијама као што је инцизија, третман канала корена зуба или локална иригација. С друге стране, теже инфекције као што су перикоронитис, латерални периодонтални апсцес и фацијални целулитис треба лечити и антибиотцима и хируршки. Антибиотик избора за инфекције зуба и усне дупље је амоксицилин 500 мг на 8 сати, орално. Код пацијената који су скоро примали антибиотике боље је дати **амоксицилин са**

---

**клавуланском киселином.** Ако је пацијент алергичан на пеницилин, лек избора је **клиндамицин** (150 до 450 мг на 6 сати орално) или метронидазол 200 мг на 8 сати. Ако пацијент има улцерозни гингивитис, перикоронитис или периодонтални апсцес, боље је применити **метронидазол** 250 мг на 8 сати.



### ЛЕКОВИТЕ МАСТИ (Unguenta)

Лековите масти су житки лековити препарати за спољну употребу. Могу се наносити на кожу, слузокоже или површне ране (опекотине, огреботине и слично). Главни лек је помешан са подлогом (растворен, емулгован или суспендован) која је хидрофобна и под прстима даје исти осећај као да се додирује свињска маст. Масти се најчешће примењују ради локалног дејства главног лека. Међутим, понекад се главни лек из масти апсорбује кроз кожу и испољава дејство другде у организму. Услов да би се то догодило јесте да главни лек буде довољно липосолубилан. Нитроглицерол, лек из групе нитрата који служи за лечење напада ангине пекторис, се може применити у виду масти јер се добро апсорбује кроз кожу.



Масти могу бити сасвим *хидрофобне* (уопште не примају воду), затим да имају способност да *емулгују воду* (јер садрже емулгаторе типа “вода у уљу”, као што су ланолински алкохоли, масни алкохоли, моноглицериди), или да буду *хидрофилне* (њихове подлоге се мешају са водом: полиетиленгликоли).

Идеална подлога за израду масти је индиферентна, не дражи кожу, не утиче на главни лек и не квари се на светлости и ваздуху. Идеална подлога не постоји, али велики број масних материја испуњава бар неке од наведених услова.

1. **Свињска маст (adeps suilus)** - добро адхерира на кожу и омогућава добар контакт главног лека са кожом. Лоча особина је што се брзо квари на ваздуху (ужегне се услед оксидације незасићених масних киселина).
  2. **Жути восак (cera flava)** - добија се из пчелињег саћа. Он се сам не може употребљавати као подлога јер је на температури тела сувише чврст. Зато се меша са разним уљима све док не добије жељену конзистенцију. Постојанији је од свињске масти.
  3. **Бели восак (cera alba)** - добија се избељивањем жутог воска.
  4. **Ворвањ (cetaceum, spermacet)** - је маст из лобање и кичмених пршљенова кита. Добро налаже на кожу која га упија. Као и свињска маст, лако се квари на ваздуху и светлости.
  5. **Ланолин (cera lanae, adeps lanae, lanolinum)** – је маст која се налази у овчијој вуни из које се добија испирањем. Може да садржи мање или више воде (lanolinum anhydricum, adeps lanae hydrosus). То је једна од најбољих подлога.
  6. **Ланалкол (lanalcolum)** – мешавина стерола и алифатичних алкохола. Слабо прима воду.
  7. **Жути вазелин (vaselinum flavum)** - је мешавина алифатичних, засићених угљоводоника која се добија као остатак пошто се из нафте издвоје бензин и други деривати. Не упија се у кожу тако да после наношења дуго заостаје мастан слој на површини коже. Изузетно је постојан.
  8. **Бели вазелин (vaselinum album)** – добија се избељивањем жутог вазелина.
  9. **Полиетиленгликоли** су једињења добијена полимеризацијом етилен-оксида. У зависности од полимеризационог броја (тј. од величине молекула) полиетиленгликоли су на собној температури у течном (мали полимеризациони број) или чврстом стању (велики полимеризациони број). Називају се још и макроколи (macrogolum).
-

10. **Течни парафин (paraffinum liquidum)** – је смеша течних угљоводоника која се добија при дестилацији нафте.

11. **Цетостеарол (cetostearolum)** - је мешавина једнаких делова цетанола (виши алкохол) и стеарил алкохола.

Лековите масти се обично прописују неподељено, у укупној количини. Тада се издају у пластичним кутијама (Da ad scatulam). Само оне масти које се примењују ради системског дејства се прописују подељено: свака појединачна доза се издаје у малој кесици од воштане хартије (charta cerata). Количина лековите масти која се прописује болеснику зависи од површине коже коју захвата патолошка промена. Ако је та површина једнака површини лица, треба прописати 30г масти; ако је захваћено цело тело, болесник треба да добије око 200г масти. Као пример масти за спољњу употребу прописаћемо маст са борном киселином магистрално:

Rp.  
Acidi borici 3,0  
Vasellini albi ad 100,0  
Misce fiat unguentum.  
Da ad scatulam.  
S. Споља, намазати оболела места три пута дневно.

\* Маст са борном киселином има 3г борне киселине ( $\text{H}_3\text{BO}_4$ ) и 97g белог вазелина.

**ПАСТЕ**  
(Pastae)

Пасте су житки лековити препарати за спољњу употребу код којих је велика количина неког прашка равномерно суспендована у масној подлози. Када се делић пасте протрља између прстију, осећа се зрнаста конзистенција. Однос прашка и масне подлоге је обично 1:1. У пастама се налазе обично следећи прашкови: цинк-оксид (zinci oxydum), талк (talcum), пшенични скроб (amylum tritici), пиринчани скроб (amylum oryzae) или бела глина (bolus alba, kaolinum).

Rp.	
Zinci oxydi	24,0
Acidi salicylici	2,0
Talci	24,0
Vasellini flavi	50,0
Misce fiat unguentum.	
Da ad scatulam.	

**S. Споља, два пута дневно намазати оболела места.**

## 8. НЕДЕЉА

## АНТИСЕПТИЦИ И ДЕЗИНФИЦИЈЕНСИ

Дезинфекција је поступак уништавања вегетативних облика микроорганизама при чему споре остају неоштећене. Ако се дезинфекција спроводи на кожи и слузокожама човека, такав поступак називамо антисепсом.

Антисептици и дезинфицијенси су супстанце које неспецифично делују на микроорганизме вршећи денатурацију њихових структурних и функционалних протеина. Они су сувише токсични за ткива да би се

примењивали системски, па се зато користе искључиво локално. Према хемијској грађи могу се сврстати у 10 група:

- I) **Алкохоли.** Највише се користи етанол ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{OH}$ ) у концентрацији од 70%. Њиме се врши чишћење коже пре примене ињекције и пре хируршке интервенције (тада се кожа прво очисти бензином, затим алкохолом и на крају препаратом јода).
- II) **Киселине.** Борна киселина ( $\text{H}_3\text{BO}_3$ ) се користи као 3% раствор за испирање шупљих органа (мокраћне бешике, вагине, ректума). У виду праха користи се за посипање газа на ранама које су инфициране са *Pseudomonas aeruginosa*.
- III) **Феноли.** Први од фенола је коришћен обични фенол, познат под називом карболна киселина ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$ ). Енглески хирург Листер је први почео еру антисепсе (1864. године) управо употребом карболне киселине. Раствор карболне киселине (3-5%) се користи за дезинфекцију инструмената који се не могу стерилисати топлотом и за дезинфекцију подова и зидова. Сличну употребу имају и крезולי (метил-феноли).
- IV) **Оксидациона средства.** Ове супстанце врше оксидацију протеина микроорганизама и на тај начин их денатуришу. Калијум перманганат ("хиперманган",  $\text{KMnO}_4$ ) се у разблажењу од 1:5000 користи за испирање рана. Водоник пероксид ("хидроген",  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) се у виду 3% раствора користи за испирање рана; не само да оксидише микроорганизме, већ ствара пену (због ослобађања кисеоника) која чисто механички избацује нечистоће из ране. Такође делује локално хемостатички. Веома дубоке ране не треба испирати водоник пероксидом јер ослобођени кисеоник може ући у отворене крвне судове и изазвати гасну емболију. У десетоструко већем разблажењу (0,3%) водоник пероксид се може употребити за испирање усне шупљине и орофаринкса.  
Једињење сирћетне киселине са водоник пероксидом (персирћетна киселина,  $\text{CH}_3\text{-COOOH}$ ) се користи за дезинфекцију предмета.
- V) **Халогена једињења.** То су супстанције које у свом молекулу имају неки халогени елемент (обично јод или хлор). Алкохолни раствор јода (тинктура јода: 6,5г јода + 2,5г калијум јодида + 91г

концентрираног алкохола) се користи за чишћење коже пре хируршке интервенције, за премазивање околине ране и за брзу припрему руку хирурга. У новије време за чишћење коже користе се једињења јода са поливинил-пиролидоном, тзв. повидон-јод, раствор и пена. Са препаратима јода треба бити опрезан код мале деце јер ексцесивна апсорпција са коже може довести до хипотиреозе.

Carrel-Dakin-ов раствор (раствор натријум-хипохлорита) се користи за испирање рана. Сличну функцију има и раствор хлорамина (п-толуолсулфан хлорамид натријум, 0,25-0,5%) који се, осим тога, може користити и за дезинфекцију предмета и подова (1-5%).

- VI) **Детерџенти.** Детерџенти су површински активне материје чији катјонски део продире кроз мембрану микроорганизама и разара је. Катјонски део скоро увек садржи кватернерни азот. Бензалконијум хлорид и други детерџенти се примарно користе за дезинфекцију предмета и подова.
- VII) **Сапуни.** Механизам дејства сапуна је исти као код детерџената, али је овде део молекуле који продире у мембрану микроорганизама ањон. Сапуни су уствари натријумове или калијумове соли масних киселина. Користе се за прање и дезинфекцију коже пре хируршке интервенције.
- VIII) **Тешки метали.** Сребро нитрат ( $\text{AgNO}_3$ ) у концентрацији од 0.1% (Кредеове капи) се са успехом користио за превенцију инфекције ока проузроковачем гонореје; сваком новорођенчету се укапавала по једна кап овог раствора у оба ока. Штапићи сребро нитрата се користе као каустично средство за отклањање хипертрофичних гранулација у ранама. Сублимат (живин хлорид,  $\text{HgCl}_2$ ) се у разблажењу од 1:1000 користи за дезинфекцију предмета и, у недостатку бољих средстава, за брзу дезинфекцију руку хирурга после прања. Једињење живе тимеросал (0,001-0,004%) се користи као презерватив за вакцине и серуме.
- IX) **Боје.** Генцијана виолет је природна боја која се у као 1% раствор користи за лечење резистентне кандидијазе усне дупље новорођенчади (соор). Риванол је акридинска боја која се као 0,1% раствор користи за испирање рана.
- X) **Алдехиди.** Формалдехид и глутаралдехид се користе за дезинфекцију гумених катетера и оптичких инструмената.

Инструменти и катетери се ставе у затворен простор заједно са таблетама формалдехида из којих активна супстанца полако испарава. Глутаралдехид се користи у виду раствора (2%) који мора да се алкалинизује (pH око 8) да би се активирао.

### **НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА АНТИСЕПТИКА И ДЕЗИНФИЦИЈЕНАСА**

Антисептик је супстанца која смањује број микроорганизама на кожи или слузокожи човека. Дезинфицијенс је супстанца која смањује број микроорганизама на предметима и објектима, а стерилизанс је супстанца која уништава све микроорганизме и њихове споре на предметима и објектима.

Хлорхексидин изазива гастроинтестиналну иритацију. У већим дозама доводи до оштећења јетре и плућа. Интравенска примена и инхалација изазивају метхемоглобинемију и хемолизу.

Водоник пероксид ( $H_2O_2$ ) делује локално наддражајно. Ако се убаци у дубоку рану, може ослободити кисеоник и направити гасну емболију. Ако се попије, изазива само мучнину и повраћање. Када се водоник пероксид попије, треба отклонити гас из желуца назогастричком сукцијом. Пацијента који има гасну емболију плућне артерије ставити одмах у Тренделенбургов положај и хитно послати у хипербаричну комору.

Јодофоре су супстанце у којима је јод везан за високомолекуларни носач, што омогућује већу растворљивост (нпр. повидон). После ингестије, јод и јодофоре делују каустично: изазивају бол, повраћање, пролив, хиповолемију и шок. Пацијенту треба одмах дати раствор скроба или млеко, јер у контакту са њима јод прелази у мање токсичне јодиде; садржај желуца постаје тамно-љубичаст. Треба применити и активни угаљ.

Калијум перманганат ( $KMnO_4$ ) је јако оксидационо средство. Ако се попије, делује каустично; у контакту са водом распада се на  $MnO_2$ ,  $KOH$  и  $O_2$ . Манган диоксид боји ткива црно-браон. Због оксидативног дејства изазива метхемоглобинемију, хемолизу, оштећење јетре и плућа. Тровање калијум перманганатом се лечи као тровање базама.

Гас хлор изазива оштећење плућа. Уношење препарата хлора оралним путем има каустично дејство на желудац и једњак.

Формалдехид се обично налази у водено-алкохолном раствору (37% формалдехида, 12-15% метанола). Ако се унесе орално, делује каустично. Пошто се апсорбује, формалдехид прелази у мрављу киселину и изазива тешку ацидозу. Треба применити натријум-бикарбонат како би се сузбила ацидоза. Локалне промене лечити као код ингестије киселина или база.

Фенол делује каустично у гастроинтестиналном тракту. У ЦНС-у делује стимулативно. Симптоми и знаци тровања су: конвулзије, летаргија, кома, ацидоза, метхемоглобинемија, бол у трбуху, повраћање и перфорација. Ако се проспе на кожу, пребојава је бледо браон. Деконтаминацију коже треба радити са нискомолекуларним полиетилен-гликолом (ПЕТ 300 или 400)

Хексахлорофен (хлор-фенол) и крезол (метил-феноли) делују каустично, изазивају хемолизу, оштећење бубрега и јетре, и депресију ЦНС-а. Хронична употреба хексахлорофена код беба доводи до вакуоларне енцефалопатије.

Глутаралдехид је течност, која се користи за стерилизацију оптичких инструмената и стоматолошке опреме. Тровање веома личи на тровање формалдехидом, па се лечи на исти начин.

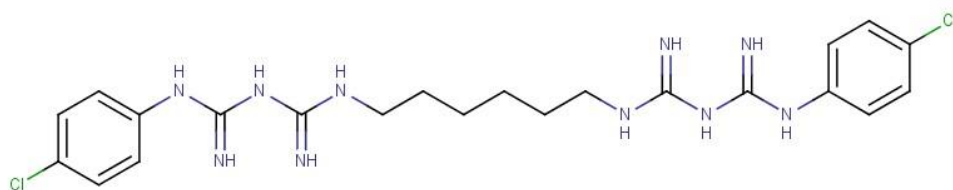
Борна киселина ( $\text{H}_3\text{BO}_3$ ) се добија из боракса ( $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ) и користи као отров за бубашвабе. Ако се попије, делује локално надражајно (бол у трбуху, повраћање, пролив – зелено-плав садржај) Пацијент цео поцрвени, личи на “куваног рака”. Оспа је посебно присутна на табанима, длановима и задњици; после 1-2 дана долази до десквamacије. Може доћи и до оштећење бубрега. Алопеција се јавља код хроничне изложености. Код тровања борном киселином активни угаљ не вреди користити, јер се не везује за ову киселину. Хемодијализа може бити од користи.

## **АНТИСЕПТИЦИ КОЈИ СЕ ПРИМЕЊУЈУ У УСНОЈ ДУПЉИ**

Антисептици се користе у оквиру паста за зубе и других препарата ради превенције формирања бактеријског плака. За ту сврху користе се бис-бигванидни антисептици (хлорхексидин), кватернерна амонијумова једињења (цетилпиридинијум и бензалконијум-хлорид), феноли, оксидациона средства, детергенти и аминок-алкохоли. До сада

---

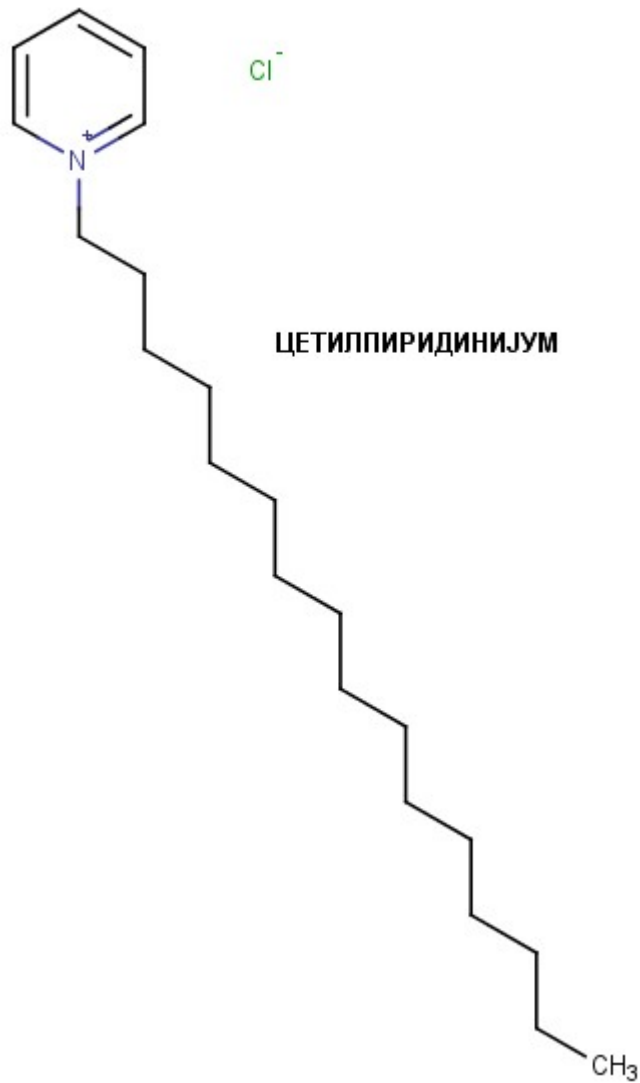
је највећу ефикасност показао хлорхексидин. За спречавање плака антисептици се користе у виду течности за испирање уста, жвакаће гуме и пасте за зубе. Најчешћа концентрација у којој се користи хлорхексидин је 0.12%, док се цетилпиридинијум употребљава у концентрацији од 0.1%.



ХЛОРХЕКСИДИН

Хлорхексидин понекада доводи до пребојавања језика браон бојом, посебно ако се у храни налазе супстанце које су анјони, а саме имају својство боје. Има горак укус, и код неких пацијената може довести до поремећаја укуса. Веома ретко се јављају улкуси слузокоже желуца и оток паротидне жлезде.





Горе наведени антисептици се могу користити за испирање постоперативне ране, за лечење рецидивантних оралних улцерација, за лечење стоматитиса због протезе и за дезинфекцију постављених ортодонтских апарата.

---

## ЧЕПИЋИ (Suppositoria)

Супозиторијуми су меки лековити препарати коничног, кутластог, ваљкастог или јајастог облика који служе за увлачење у отворе тела (анус, вагина, нос, уво, рана). На собној температури они су чвршћи, што им омогућава примену. У додиру са телом температура супозиторијума расте и они се топе, ослобађајући лековиту супстанцу. Супозиторијуми се могу чувати само на собној температури; ако се чувају у хладњаку, долази до иреверзибилних промена у конституенсу и супозиторијуми постају крти и неупотребљиви! С обзиром да се лако квари, чепићи се издају увијени у воштану хартију или станиол. Увек треба скренути пажњу болеснику да пре примене чепића скине станиол и да се чепић не гута! Постоје три основне врсте супозиторијума:

1. **Suppositoria analia** - чепићи за аналну примену. Они су дуги око 3цм а широки око 1цм. Конституенси аналних чепића могу бити какаово уље (Cacao oleum), полиетиленгликоли или смеша желатина и глицерола. Анални супозиторијуми се примењују тако што се потискују у анус прстом све док не прођу анални сфинктер; знак да је чепић правилно примењен јесте да се не може споља напипати.

Лековите супстанце примењујемо у облику чепића онда када желимо локално дејство на анални канал и онда када желимо да лек не дражи слузокожу желуца или да приликом апсорпције заобиђе јетру (јер венска крв из аналног канала и доње 1/4 ректума отиче у доње хемороидалне вене које се преко в. илиацае интернае ет цоммунис уливају у доњу шупљу вену). Нестероидни антиинфламаторни лекови који имају својство да драже слузокожу желуца се често примењују у облику чепића.

2. **Globuli vaginales** (Ovula, Vagitoria) - чепићи за вагиналну примену. Они су округли или јајасте, већи од аналних чепића. Конституенси вагиналних чепића су исти као код аналних чепића. Вагиторија треба да се распадне најдаље за 60 минута по апликацији.

3. **Cereoli (Bacilli medicati seu Styli)** - то су штапићи за примену у нос, спољни ушни канал, уретру, ране или синусе. Тањи су од аналних чепића, ваљкасти су и на крајевима зашиљени. Конституенс је сличан конституенсу аналних чепића. Користе се када је потребно локално дејство лека. Штапићи који се уносе у уретру или ране морају бити стерилни.

Rp. Effergal suppositoria 0,15

Da scatulam originalem No I (unam)

S. Три пута дневно ставити по један чепић у чмар.

## 9. НЕДЕЉА

### ТЕРАПИЈА ОБОЉЕЊА ИЗАЗВАНИХ ПАТОГЕНИМ ГЉИВИЦАМА

#### АМФОТЕРИЦИН Б

Амфотерицин Б је полиенски антибиотик (има велики прстен у молекулу са много двогубих веза) који се везује за стеролни остатак у мембранама ћелија гљивица повећавајући њихову пропустљивост за јоне и мале молекуле. У ћелију гљивице продире вода неконтролисано, она бубри и на крају прска. Амфотерицин Б је природна супстанца, коју синтетише актиномицета *Streptomyces nodosus*.

Спектар дејства амфотерицина Б обухвата следеће врсте гљивица: *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Torulopsis glabrata*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporotrix schenckii*, *Aspergillus* и изазиваче мукормикозе. На амфотерицин Б се може развити резистенција, али то није честа појава.

Слабо се апсорбује из дигестивног тракта, па се примењује само интравенски. Око 90% лека у крви је везано за протеине плазме. Добро продире у већину ткива и телесних течности, али слабо пролази кроз хематоенцефалну баријеру. Амфотерицин Б се метаболише у јетри и излучује највећим делом преко жучи. Свега 5% унете дозе лека се излучи као неизмењен лек у урину. Елиминација лека је спора, двофазна: време полу-елиминације у првој фази је један дан, а у другој фази 15 дана.

Амфотерицин Б се примењује интравенски за лечење кандидијазе, мукормикозе, инвазивне аспергилозе, екстракутане споротрихозе, криптококозе, параккокцидиоидомикозе, кокцидиоидомикозе и хистоплазмозе. Доза амфотерицина Б је 0,25- 0,6 мг/кг и. в.

Нежељена дејства амфотерицина Б су: пирексија, азотемија услед токсичног ефекта на тубуле бубрега и анемија због инхибиције синтезе еритропоетина у бубрегу. Оштећење тубула је реверзибилно уколико се примена лека прекине на време. На месту инфузије овог лека обично настаје тромбофлебитис.

## НИСТАТИН

Нистатин је такође полиенски антибиотик, који на гљивице делује истим механизмом као амфотерицин Б. Његов спектар дејства је сличан спектру амфотерицина Б, али се он клинички користи само за лечење локалних инфекција кандидом. Исувише је токсичан за системску употребу (нефротоксичност); користи се само локално, за кандидијазу усне дупље, интестиналног тракта, вагине или коже. После локалне примене се не апсорбује у крв, тако да практично нема нежељених дејстава.

За лечење кандидијазе гастроинтестиналног тракта нистатин се примењује у оралној дози од 1.000.000 ИЈ/8 часова.

## ФЛУЦИТОЗИН

Флуцитозин се у ћелијама гљивица претвара у 5-флуороурацил који омета синтезу РНК и ДНК (инхибира ензим тимидилат синтазу, тако да нема довољно тимидина, неопходног за синтезу ДНК). Активан је против *Cryptococcus neoformans* -a, *Candida*-e, *Torulopsis glabrata* -e и узročника хромомикозе.

*Cryptococcus* и *Candida* могу развити резистенцију на флуцитозин у току терапије, што је узрок рецидива болести после почетног побољшања. Због велике учесталости резистенције, флуцитозин се сам користи само у лечењу хромобластомикозе. За остале гљивичне инфекције употребљава се само у комбинацији са амфотерицином Б. Доза флуцитозина је 150-200 мг/кг дневно, подељено у 4 оралне дозе.

Флуцитозин може довести до депресије коштане сржи и оштећења јетре, посебно код болесника са АИДС-ом.

---

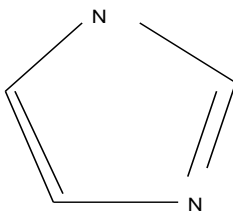
## КАСПОФУНГИН

Каспофунгин је представник нове класе антигљивичних лекова која инхибира синтезу глуканске компоненте ћелијског зида гљивица. Мада делује и на кандиду, каспофунгин се користи пре свега за лечење аспергилозе. Примењује се интравенски, и готово се у потпуности метаболише у јетри (али веома споро). Пре свега је резервисан за случајеве аспергилозе који нису реаговали на друге лекове.

Нежељена дејства каспофунгина су: мучнина, повраћање, повишена температура, црвенило лица, анемија и оштећење јетре.

## ИМИДАЗОЛИ

Сва једињења из ове групе садрже у свом молекулу имидазолски прстен. Имидазоли ометају синтезу ергостерола неопходног за интегритет мембране гљивица. Врло су активни против скоро свих познатих патогених гљивица; уз то, појава резистенције је врло ретка.



Имидазолски прстен

Неки од имидазола се због високе токсичности примењују само локално (клотримазол, еконазол) док се други примењују и системски и локално (кетоконазол, миконазол).

Кетоконазол се примењује орално, али је његова апсорпција релативно слаба; у серуму не постиже фунгицидне концентрације. За његову апсорпцију неопходан предуслов је нормална киселост желудачног сока, тако да блокатори  $H_2$  рецептора и антациди могу знатно да смање биоискористљивост оралне дозе кетоконазола. Метаболише се скоро потпуно у јетри, а његови метаболити се излучују преко жучи. Кетоконазол се користи за лечење неменингеалне бластомикозе, хистоплазмозе, кокцидиоидомикозе, параккокцидиоидомикозе, хроничне мукокутане кандидијазе, и

распрострањених облика инфекција дерматофитијама (трихофитија, епидермофитија, микроспорија), али само под условом да су у питању лакши облици инфекција и да није захваћен централни нервни систем.

На исте узрочнике делује и миконазол, али се он може примењивати само интравенски, јер се из гастроинтестиналног тракта апсорбује само 10% унетог лека. Миконазол такође слабо продире у централни нервни систем. Доза кетоконазола је 200-400 мг дневно, у једној оралној дози. Доза миконазола је 800 мг/8 часова, у виду споре интравенске инфузије.

Поред мучнине, анорексије и повраћања који се јављају у око 20% болесника, кетоконазол услед инхибиције синтезе стероидних хормона доводи до низа ендокриних поремећаја код око 10% болесника: аменореја, гинекомастија, олигоспермија, Адисонова болест. Код малог броја болесника (1: 12.000) може се развити хепатитис. С друге стране, миконазол може изазвати повраћање или чак застој срца ако се примењује брзо интравенски; зато га треба давати у инфузији која траје најмање 1 час. Такође, миконазол има озбиљне централне неуротоксичне ефекте: тремор, конфузију, халуцинације.

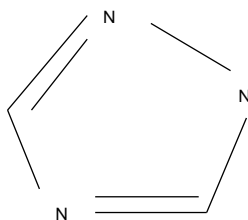
Клотримазол и еконазол се користе само локално, за лечење инфекција коже изазваних дерматофитима (епидермофитија, трихофитија, микроспорија), кандидом или са Pityriasis versicolor.

Кетоконазол ступа у значајне интеракције са доста лекова који се метаболишу истим типом цитохрома П450 у јетри. Тако рифампицин и изониазид снижавају концентрацију кетоконазола у крви, а кетоконазол повећава концентрацију варфарина и деривата цулфонилауреа.

## ТРИАЗОЛИ

Триазоли (флуконазол, итраконазол) су врло сродни имидазолима. Делују истим механизмом као имидазоли, и имају сличан спектар дејства. Делују добро на: *Candida*-у, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans* и *Histoplasma capsulatum*. Осим тога, флуконазол инхибише раст *Blastomyces dermatitidis*, а итраконазол раст *Aspergillus*-а и *Sporotrix schenckii*. Уместо имидазолског, у свом молекулу имају триазолски прстен.

---



Триазолски прстен

Флуконазол одлично продире у централни нервни систем, па се користи за лечење криптококног менингитиса и системске кандидијазе. С друге стране, итраконазол слабо пролази крвно-мождану баријеру и користи се пре свега за споротрихозу, кокцидиоидомикозу, хромомикозу, генерализоване облике дерматофитија, пителијазе и за оро-фарингеалну и вулвовагинална кандидијазу. Доза флуконазола је 100 мг дневно, орално или интравенски. Доза итраконазола је 100-200 мг дневно, орално.

Флуконазол изазива главобољу, повраћање и дијареју код око 1-4% болесника. Понекад се може јавити благо, супклиничко оштећење јетре са повишењем трансаминаза. Сличне ефекте изазива итраконазол, с тим што је његова примена контраиндикована у трудноћи (јер је показао тератогене ефекте код пацова).

Флуконазол се излучује неизмењен у урину, а итраконазол се метаболише у јетри до неактивних метаболита који се излучују у урину или жучи

**Вориконазол** је новији триазол са веома добрим дејством на инвазивну аспергилозу и озбиљне гљивичне инфекције изазване *Scedosporium apiospermum*-ом и врстама *Fusarium*. Лек се може примењивати интравенски и орално.

Као и остали азоли, вориконазол се метаболише преко ЦИП3А4 изоформе цитохрома П450 инхибирајући метаболизам других лекова који користе исти ензим (терфенадин, астемизол, цисаприд, пимозид, хинидин). Због тога се могу појавити знаци предозирања потоњим лековима (продужење QT интервала у ЕКГ-у). Осим тога, вориконазол замагљује вид и изазива фотофобију; зато пацијенти који га узимају не смеју управљати возилима или машинама. Ретко се при примени вориконазола јављају повишена температура и оштећење јетре.



## ЛЕКОВИ ПРОТИВ ВИРУСА

Вируси су интрацелуларни паразити, који за своју репликацију користе градивне материје ћелије домаћина. Један део ензима потребних за репликацију се синтетише на основу информације из виралне ДНК или РНК (зависно да ли се ради о ДНК или РНК вирусима), што значи да су вирус-специфични. Управо ови ензими представљају место дејства највећег броја антивирусних лекова.

Вируси се састоје од једне или две нити нуклеинске киселине, окружених протеинским омотачем, који се назива капсид. Према томе да ли садрже ДНК или РНК, вируси се деле на ДНК, односно РНК вирусе. Патогени **РНК** вируси су: *арборвируси* (изазивачи жуте грознице и енцефалитиса које преносе крпељи), *аренавируси* (проузроковачи менингитиса и Ласа грознице), *хепацивирус* (проузроковач хепатитиса Ц), *ортомиксовируси* (проузроковачи грипа), *парамиксовируси* (проузроковачи заушака и малих богиња), *пикорнавируси* (проузроковачи респираторних инфекција, менингитиса, полиомијелитиса), *рабдовируси* (проузроковач беснила), *вирус рубеле* (проузроковач рубеоле) и *ретровируси* (проузроковач СИДА-е). Патогени **ДНК** вируси су: *аденовируси* (проузроковачи упале вежњаче и респираторних инфекција), *хепаднавируси* (проузроковачи хепатитиса Б), *херпесвируси* (проузроковачи херпеса усана и гениталних органа, херпес-зостера, овчијих богиња и цитомегаловирусних инфекција), *папиломавируси* (проузроковачи кондилома) и *поксвируси* (проузроковач великих богиња).

Размножавање вируса у ћелији домаћина тече кроз следеће фазе: (1) везивање за ћелију и продирање у њу; (2) скидање протеинског омотача („свлачење“ нуклеинске киселине); (3) синтеза саставних делова вируса; (4) склапање вирусне честице („облачење“ нуклеинске киселине), и (5) ослобађање из ћелије домаћина. Синтезу својих саставних делова ДНК вируси обављају тако што њихова ДНК служи као матрица за транспортну РНК, која на рибозомима ћелије домаћина кодира синтезу вирусних протеина. РНК вируси то чине на више начина: њихова РНК може бити директно матрица за транспортну РНК, или се РНК вируса понаша као транспортна РНК, или пак се на основу вирусне РНК ствара ДНК (помоћу ензима реверзне транскриптазе), која затим служи као матрица за синтезу транспортне РНК. Антивирусни лекови ометају неку од фаза у размножавању вируса.

---

## ЛЕКОВИ ЗА ИНФЕКЦИЈЕ ХЕРПЕС ВИРУСИМА

Инфекције Herpes simplex вирусом (тип 1 - узročник herpes labialis-a, тип 2 - узročник herpes genitalis-a), који је ДНК вирус, се могу лечити системском применом ацикловира или видарабина. Оба лека су аналози пуринских нуклеозида гуанозина односно аденозина, који се у ћелији домаћина фосфорилишу до трифосфата, а затим инхибирају вирусну ДНК-полимеразу. Вирусни ензим тимидин киназа (који је неопходан за фосфорилацију ацикловира) има много већи афинитет за ацикловир трифосфат од тимидин киназе ћелије човека; зато се ацикловир акумулира у ћелијама захваћеним вирусом.

**Видарабин** је био први лек који се користио за лечење херпетичног енцефалитиса (10 мг/кг/дан, у виду интравенске инфузије која траје 12 часова) и неонаталног дисеминираног херпеса. Мање је ефикасан од ацикловира у поменутим индикацијама, а поседује знатну токсичност: оштећење јетре, конфузија, тромбоцитопенија и/или анемија. Зато се данас видарабин углавном користи локално, у виду масти за очи, за лечење кератокоњунктивитиса изазваног херпес вирусом тип 1. Код неких пацијената овај лек иритира око, изазивајући пецкање, сузење, бол и фотофобију.

**Ацикловир** се користи пре свега за генерализоване инфекције херпес вирусом, за тешке, рецидивантне инфекције гениталним херпесом, али и за инфекције вирусом херпес зостер (само код тешких случајева овчијих богиња или херпес зостера). После оралне примене, ацикловир се некомплетно апсорбује. Око 20% лека у серуму је везано за протеине плазме; ацикловир добро продире у сва ткива и телесне течности, укључујући плаценту, амнионску течност и млеко. Ацикловир се излучује преко бубрега (гломеруларном филтрацијом и тубуларном секрецијом), већим делом неизмењен. Релативно кратко се задржава у организму: време полу-елиминације износи свега 3-4 часа.

Ацикловир се углавном добро подноси, и код већине болесника изазива само главобољу, мучнину и пролив. Мали број болесника имаће и осећај умора, пораст температуре, депресију, конфузију, конвулзије и алопецију. Код интравенске примене, ацикловир може испољити нефротоксично дејство, посебно ако је пацијент и раније имао обољење бубрега. Да би се то избегло, болесника треба добро хидрирати. Код

имунокомпромитованих болесника, ацикловир може изазвати појаву тромбоцитних микротромба, што се испољава као потенцијално смртоносна тромботичка тромбоцитопенијска пурпура или хемолитичко уремијски синдром. Ацикловир није тератоген, нити ембриотоксичан.

Доза ацикловира је 200мг / 12 часова орално, или 15 мг/кг/дан интравенски.

Пошто се ацикловир слабо и неправилно апсорбује после оралне примене, синтетисан је **валацикловир**, про-лек који се одлично апсорбује, а затим у јетри и цревном зиду претвара у ацикловир. На тај начин, постижу се серумске концентрације ацикловира 3 до 5 пута више од концентрација које се добијају применом самог ацикловира. Валацикловир има иста нежељена дејства као ацикловир; његова главна предност је у ређем дозирању (даје се 500 мг на 12 часова, орално). Валацикловир се користи за лечење рецидивантног гениталног херпеса и умерено-тешких облика херпес зостера.

Инфекција ока херпес симплексом се може лечити и локалном применом **идоксиуридина**, који је сувише токсичан за системску примену. Идоксуридин такође инхибира ДНК полимеразу. **Трифлуридин** је други лек који се такође користи локално, за лечење кератокоњунктивитиса изазваног херпес вирусима тип 1 и 2. То је флуорирани пиримидински нуклеозид, који после фосфорилације инхибира претварање деоксиуридин монофосфата у деокситимидин монофосфат, а затим конкурише са деокситимидин трифосфатом за уградњу у ДНК вируса и ћелије домаћина. Оба лека после дуже употребе могу изазвати замућење рожњаче.

У последњих десетак година одобрен је за употребу већи број лекова који инхибирају ДНК полимеразу вируса. Неки од њих (фамцикловир, пенцикловир), да би постали активни у инфицираној ћелији, захтевају присуство *вирусне* тимидин-киназе, а неки не (фоскарнет, цидофовир).

**Пенцикловир** је ациклични аналог гуанозина, који делује истим механизмом као ацикловир на синтезу ДНК херпес вируса. **Фамцикловир** је про лек (диацетил естар пенцикловира), који се после апсорпције претвара у јетри у пенцикловир. Пенцикловир се користи само локално, за лечење херпеса на уснама. Системски се користи фамцикловир, који се после оралне примене одлично апсорбује, и обезбеђује биоискористљивост пенцикловира од 77%. Као и ацикловир, пенцикловир се мало везује за протеине плазме (20%) и добро продире у сва ткива. Елиминише се преко бубрега, као неизмењен лек,

гломеруларном филтрацијом и тубуларном секрецијом. Фамцикловир се користи за исте индикације као валацикловир; показало се да доводи до бржег престанка бола код херпес зостера него ацикловир (доза фамцикловира: 500мг / 8 часова, орално). Фамцикловир може изазвати конфузију и халуцинације, а ретко супресију костне сржи. У експериментима на животињама показано је канцерогено дејство фамцикловира, као и инхибиторни ефекат на сперматогенезу.

Пошто је за ацикловир, валацикловир и фамцикловир потребна вирусна тимидин-киназа, ако се појави резистенција на један од њих због мутације гена који кодира тај ензим, онда вирус постаје резистентан и на остала два лека (**укрштена резистенција**). Укрштене резистенције нема са фоскарнетом и цидофовиром.

**Цидофовир** је ациклични аналог цитозина, који после интраћелијске конверзије до цидофовир дифосфата инхибира активност вирусне ДНК полимеразе. Пошто његова конверзија настаје под дејством ензима ћелије-домаћина, а не вирусних ензима, активни облик лека се налази у истим концентрацијама и у инфицираним, и у не-инфицираним ћелијама.

Цидофовир се слабо апсорбује, па се може примењивати само интравенски. Брзо се излучује неизмењен у урину (време полумелиминације 2.5 часова), али се знатно дуже (неколико дана) задржава унутар ћелија, везан за фосфохолин. Користи се за лечење херпес симплекс инфекција које су резистентне на ацикловир, за превенцију и лечење цитомегаловирусног ретинитиса код особа са СИДА-ом (5мг/кг интравенски, једном недељно), за лечење кондилома (*Condylomata acuminata*) и *Molluscum contagiosum*-а, и за лечење мултифокалне леукоенцефалопатије удружене са полиомавирусом.

Цидофовир је **нефротоксичан** лек, јер током тубуларне секреције оштећује ћелије тубула, доводећи до протеинурије, гликозурије, пораста креатинина, и понекад Фанконијевог синдрома. Цидофовир такође релативно често изазива **предњи увеитис** и неутропенију; ретко се могу јавити снижење очног притиска и метаболичка ацидоза. Цидофовир је у експериментима на животињама показао канцерогено, ембриотоксично и тератогено дејство.

<p><b>Фанконијев синдром</b> означава генерализовани поремећај функционисања <u>проксималног</u> тубула нефрона, који се манифестује хипофосфатемијом, сниженим нивоом мокраћне киселине у серуму,</p>
--

проксималном тубуларном ацидозом и појавом протеина и глукозе у мокраћи.
--

**Напомена:** ацикловир, пенцикловир и цидофовир се у тубулима бубрега секретују истим транспортним системом као пробенецид; тај лек може инхибирати њихову секрецију, и повисити концентрацију ових антивирусних лекова у крви.

**Фоскарнет** је неорганско једињење, аналог пирофосфата, који некомпетитивно инхибира вирусну ДНК полимеразу. После оралне примене се слабо апсорбује, па се примењује само интравенски. У малом проценту се везује за протеине плазме, и одлично продире у многа ткива и телесне течности (нпр. у стакласто тело ока). Посебно се акумулира у костима, услед чега се из организма споро елиминише (задржава се више дана), као неизмењен лек у урину.

Фоскарнет се користи за лечење цитомегаловирусног ретинитиса код пацијената са СИДА-ом, и за лечење инфекција херпес вирусом или варицела-зостер вирусом резистентним на ацикловир, код особа које су имунокомпромитоване.

Фоскарнет је **нефротоксичан** лек, који због тога доводи до поремећаја у хомеостази минерала у серуму: хипокалцемије, хипокалемије, хипомагнезијемije и хипофосфатемије. Снижене концентрације калијума, калцијума и магнезијума могу изазвати тетанију, парестезије, аритмије или конвулзије. Нефротоксични ефекат се може највећма спречити добром хидрацијом болесника. Услед високе концентрације коју постиже у мокраћи, фоскарнет може изазвати **улцерације** на спољашњим полним органима.

**Докосанол** је још један од лекова који се користе за лечење инфекције херпес симплекс вирусом. То је дуголанчани, засићени алкохол, који спречава улазак вируса у ћелије тако што инхибира фузију омотача вируса са мембраном ћелије-домаћина. Користи се искључиво локално, за херпес усана. Нема нежељених дејстава, па се издаје без рецепта.

## ЗАВОЈНИ МАТЕРИЈАЛ (Telamenta)

Завојни материјал се такође може прописивати рецептом. Један део завојног материјала је био наведен у ранијим фармакопејама (дакле официналан је) а остатак се може наћи на тржишту као готов (заштићен) завојни материјал. У завојни материјал спадају: вата, газа, завоји, фластери и тканине.

### а) Вата (lana)

Вата је бела, кончаста, мекана маса без сталног облика, мириса и укуса. Вата се добија из памука или из дрвне целулозе. Користи се за чишћење коже, за облагање екстремитета пре постављања гипса и за превривање опекотина (изнад слоја газе која непосредно належе на кожу). У ранијим издањима фармакопеје су се налазиле наведене следеће врсте вате:

- \*Lana cellulosi ligni regenerata (обична вата од целулозних влакана)
- \*Lana cellulosi ligni regenerata sterilis (стерилна обична вата)
- \*Lana cellulosi ligni regenerata delustrata (вата код које је пригушен сјај помоћу титан-диоксида)
- \*Lana cellulosi ligni regenerata delustrata sterilis (стерилна вата са пригушеним сјајем)
- \*Lana gossypii cardata cruda (сирова памучна вата)
- \*Lana gossypii depurata (пречишћена памучна вата)
- \*Lana gossypii depurata mixta (мешовита вата од памучних и целулозних влакана)
- \*Lana gossypii depurata mixta sterilis (стерилна мешовита вата)
- \*Lana gossypii depurata pro oculis (пречишћена ватавза очи)
- \*Lana gossypii depurata sterilis (стерилна пречишћена вата)
- \*Lana gossypii depurata sterilis pro oculis (стерилна пречишћена вата за очи)

Лекар ће прописати ону врсту вате која највише одговара конкретном болеснику. Ако желимо да пропишемо 300г обичне памучне вате, то можемо учинити на следећи начин:

Rp.  
Lanae gossypii depuratae                      300,0  
D. S. Vata.

**b) Газа (tela)**

Газа је ретка, бела тканина. Увек је широка 80 цм, док дужина може бити променљива (обично 25 цм, 50цм, 1 м или више). Газа може бити изаткана од памучног конца или од конца начињеног од целулозних влакана. У фармакопеји су наведене ове газе:

- \* Tela cellulosi (газа од целулозних влакана)
- \* Tela cellulosi sterilis (стерилна газа од целулозних влакана)
- \* Tela gossypii (памучна газа)
- \* Tela gossypii sterilis (стерилна памучна газа)

Када прописујемо, на пример, 3 паковања стерилне целулозне газе од по 50 цм дужине, рецепт треба да изгледа овако:

Rp.  
Tela cellulosi sterilis                      80 cm x 0,5 m  
Da N° III (tres)  
S. Стерилна газа.

**c) Завој (fascia)**

Завој је ретка тканина у облику траке, ширине између 4цм и 20цм и дужине 5м. Ако је завој ткан ретко назива се мул - завој, а ако је густо ткан, зове се калико - завој. Према претходном издању наше фармакопеје, официнални су следећи завоји:

- \* Fascia calicutensis cruda (сирови калико – завој, сиве боје)
- \* Fascia calicutensis depurata (калико – завој од избељене тканине, беле боје)
- \* Fascia calicutensis depurata sterilis (стерилан избељен калико - завој)
- \* Fascia cellulosi (мул – завој од целулозних влакана)
- \* Fascia cellulosi sterilis (стерилан мул – завој од целулозних влакана)
- \* Fascia gossypii (памучан мул - завој)
- \* Fascia gossypii sterilis (стерилан памучан мул завој)
- \* Fascia gossypii sterilis ad tamponationem (стерилни памучни мул завој за тампонаду: овај завој има уткан руб, тако да при тампонирању неке телесне шупљине конци завоја не опадају и не улазе у ткиво).

Ако лекар жели да пропише 4 мул - завоја од памука ширине 8 цм, учиниће овако:

Rp.  
Fasciae gossypii                      8 cm x 5 m  
Da N° IV (quattuor)  
S. Завој.

**d) Фластер (collempastrum)**

Фластер је лепљива тканина у виду траке, различите ширине и дужине. Користи се за фиксирање завоја. Према последњем издању наше фармакопеје више нема официналних фластера. Могу се прописивати само готови фластери које производе фармацеутске компаније.

## **ЛЕЧЕЊЕ ВИРУСНИХ ИНФЕКЦИЈА У УСНОЈ ДУПЉИ**

Најчешћи узрочници вирусних инфекција усне дупље су херпесвируси (ДНК вируси) и папиломавируси (ДНК вируси). Од херпесвируса (ХВ) значајни узрочници болести су:

- ХВ-1, који изазива везикулозни гингивостоматитис и рецидивантни улкус на усни;
- ХВ-2, који изазива генитални херпес, а када се нађе у усној дупљи, изазива промене као и ХВ-1;
- ХВ-3, или херпес-зостер вирус, који изазива варицелу (овче богиње);
- ХВ-4, или Епштајн-Баров вирус, који изазива назофарингеални карцином и инфективну моноклеозу;
- ХВ-5, или цитомегаловирус, који изазива хроничну упалу плувачних жлезда и системску инфекцију;
- ХВ-6, који захвата ЦД-4 лимфоците и код мале деце изазива Roseola infantum;

Код особа са нормалним имунитетом, нема сврхе лечити инфекције са ХВ-1 и ХВ-2 антивирусним лековима, јер оне спонтано пролазе. Пацијентима треба дати само аналгетике и лекове који облажу огољену слузокожу, и тиме смањују иритацију. Антивирусни лекови се дају системски пре свега **код пацијената који су у имуносупресији**, за лечење промена које су јако изражене. Такође их треба давати **профилактички** особама које имају често рецидив херпесне инфекције у усној дупљи ( више од 6 пута годишње). Обично се најпре примењује



ацикловир, а код компликованијих случајева и други лекови делотворни против херпесвируса.

У лечењу инфекције са ХВ-3, од ацикловира су делотворнији фамцикловир и валцикловир. Код старијих особа, после антивирусне терапије или истовремено са њом треба дати краткотрајно високе дозе кортикостероида, јер то спречава каснију појаву неуралгије. Ако се неуралгија ипак јави, лечи се мањим дозама антиепилептика или антидепресива.

Инфекција са ХВ-5 вирусом се лечи системском применом ганцикловира или валганцикловира. Инфекција са ХВ-6 не захтева примену антивирусних лекова.

Постоји преко 100 типова папиломавируса. Они у усној дупљи могу изазвати појаву **обичних брадавица** (*verrucae vulgares*), **задебљања слузокоже** због хиперплазије епитела (Хекова болест) или **кондилома** (*condylomata accuminata*). Такође се сматра да папиломавируси могу повећати ризик од настанка карцинома усне дупље. Ове лезије се могу лечити локалном применом 1% гела са **цидофовиром**. Ако су промене веће и не реагују на цидофовир, могу се лечити убризгавањем **интерферона алфа или блеомицина** у саме промене. Код изузетно распрострањених промена, пацијенти узимају орално **третиноин**, дериват витамина А, који доводи до повлачења промена због боље диференцијације инфицираних ћелија.

---

## **10. НЕДЕЉА**

### **ЛЕКОВИ КОЈИ СМАЊУЈУ ОСЕТЉИВОСТ ДЕНТИНА И АДСТРИГЕНСИ**

Преосетљивост дентина се карактерише кратким, оштрим болом који настаје на месту где је дентин изложен стимулусима, обично термалним, затим због испаравања, због додира, због дејства хипертоних или хипотоних раствора или хемикалија, при чему не постоји било какав дефект дентина или патолошки процес на њему. Главни симптом код преосетљивости дентина је бол. Инциденција преосетљивости дентина је велика, и креће се од 4 to 74%, зависно од методе којом се утврђује. Инциденција преосетљивости дентина је већа код жена него код мушкараца.

Преосетљивост дентина се може јавити у било којој старосној доби, али је најчешћа код особа сратих између 20 и 50 година. Најчешће су захваћени очњаци и преткутњаци, посебно са букалне стране.

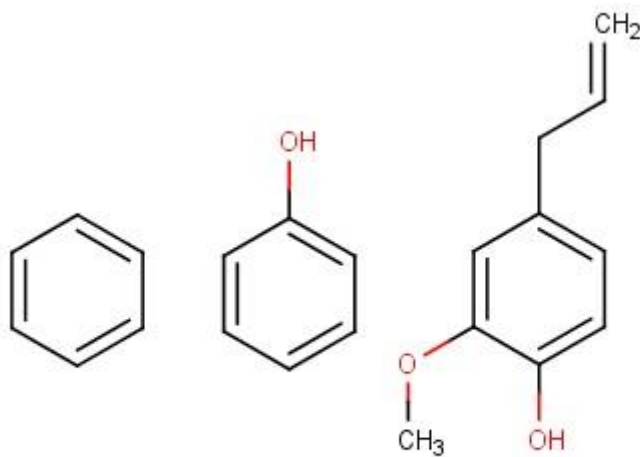
Преосетљивост дентина се развија у две фазе: настанак лезије и започињање осетљивости. У првој фази дође до губитка заштитног покривача дентина, нпр. губитка глеђи услед абразије или ерозије. У другој фази претходно наведени стимулуси отклањају танки привремени слој преципитираних протеина са дентина и отварају денталне тубуле за даље иритабилно дејство тих стимулуса.

### **СРЕДСТВА КОЈА СМАЊУЈУ ОСЕТЉИВОСТ ДЕНТИНА**

Овим лековима се постиже блокада спровођења импулса кроз сензорне нерве или њихово трајно оштећење. Циљ је да се смањи осетљивост дентина, како би се могле радити иначе веома болне интервенције на зубу, или да се једноставно смањи патња болесника код кога је дентин огољен због губитка глеђи (такво стање називамо

„преосетљивост дентина“). Према механизму дејства, лекове који смањују осетљивост дентина делимо на:

1. оне који доводе до десензитизације дентина (**калијум нитрат** који се налази у пастама за зубе или жвакаћим гумама у концентрацији од 5% блокира спровођење кроз нервна влакна у дентину, и тиме смањује осећај бола)
  2. средства која врше преципитацију протеина, и тиме заправо уништавају нервна влакна у дентину. То су:
    - а. Једињења **на бази бензола** (фенол, бензил алкохол, тимол и еугенол) и нека циклична једињења (камфор и ментол) се примењују са подједнаким успехом ради смањења осетљивости дентина. Могу се често комбиновати са **етанолом** или једни са другима. Ова средства доводе до прекида спроводљивости импулса кроз нерве у дентину, а тиме и до смањене осетљивости. Са овим једињењима треба бити опрезан, и примењивати их локално у најмањим количинама, јер су сва она токсична ако доспеју у крвоток у већим концентрацијама. Пре свега делују локално каустично (нагризају ткиво), а затим изазивају метхемоглобинемију и ацидозу. Метхемоглобинемија представља појаву метхемоглобина у већој концентрацији у крви. Метхемоглобин настаје од хемоглобина, пигмента из еритроцита, када се двовалентно гвожђе из хемоглобина оксидише у тровалентну форму. Метхемоглобин слабо преноси кисеоник, тако да кожа пацијента постаје плавичаста због слабе оксигенације артеријске крви.
-



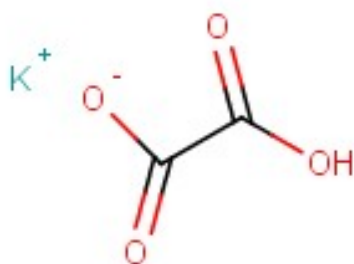
БЕНЗОЛ

ФЕНОЛ

ЕУГЕНОЛ

- b. Сребро нитрат и цинк хлорид делују као каустици. Они заправо уништавају сензорна нервна влакна у дентину изазивајући прво јак бол; потом бол пролази и осетљивост се губи. Проблем код примене сребро-нитрата (лаписа) је његово својство да пребојава ткиво црном бојом.
3. средства која запушавају денталне тубуле, и тако спречавају надражај нервних влакана (једињења флуора, која стварају кристале калцијум флуорида и тако затварају тубуле):
- a. натријум флуорид у концентрацији до 2%
  - b. једињење флуора и калаја
  - c. закишељени препарат натријум флуорида ствара преципитате дубоко у тубулима и боље штити дентин. Ако се натријум флуорид примењује помоћу јонтофорезе, ефекат је још бољи, јер електрична струја омогућава дубље продирање јона флуора у дентин.
  - d. амонијум хексафлуоросиликат ((NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub>)

- е. калијум оксалат, примењен локално у концентрацији од 33% ствара кристале калцијум оксалата и тако затвара тубуле у дентину. Многе биљке, као што су рабарбара, спанаћ и нана садрже оксалате који стварају фитокомплексе и могу да умање пермеабилност дентина.

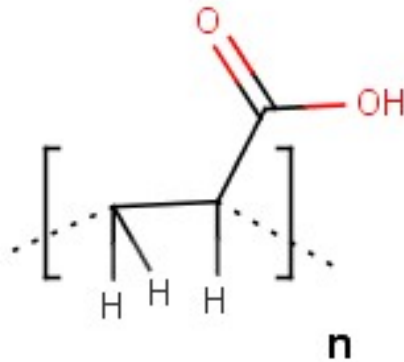


#### КАЛИЈУМ ХИДРОГЕНОКСАЛАТ

4. средства која се „лепе“ на дентин и тако стварају заштитни покривач (то су глас-јономер цементи, смоле, хидроксиетил метакрилат). Глас-јономер цементи настају спајањем силиката (најчешће флуороалуминосиликата) и полиалкеноичне киселине (најчешће полиакрилна киселина). То тзв. биостакло је било створено да би стимулисало стварање нове кости, па се користи нпр. у ортопедији да да потпомогне сједињавање протеза са костима. У стоматологији се користи за попуњавање дефеката у кости после периодонталних операција. Неке формулације биостакла такође промовишу инфилтрацију и реминерализацију дентиналних тубула. Главни састојак су силикати, који служе као нуклеуси за преципитацију калцијума и фосфата. Примена биостакла на огољени дентин доводи до настанка слоја апатита који запушава дентиналне тубуле. Такође је показано да калцијум силикатни цемент добијен из Портланд цемента може

да се употреби у лечењу преосетљивости дентина, јер ствара заштитини слој услед реминерализације.

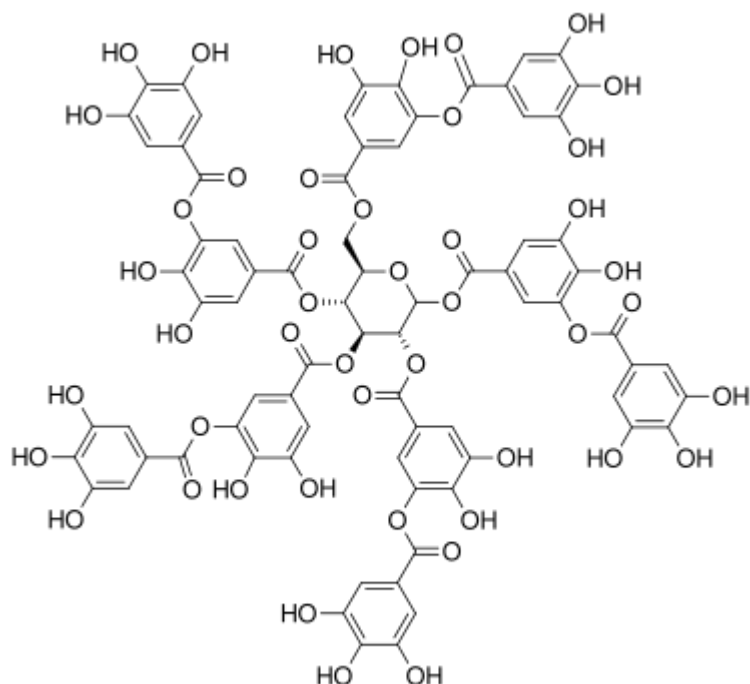
5. Ласер је скраћеница за „light amplification by stimulated emission of radiations“ (појачање светлости стимулисаном емисијом зрачења). Ласер такође може помоћи у лечењу преосетљивости дентина, мада нам још увек није јасан механизам његовог дејства. Неки говоре да Nd-YAG ласер доводи до затварања дентиналних тубула, а да GaAlA ласер слаби нервну трансмисију кроз дентиналне тубуле. Постоји и претпоставка да ласер коагулише протеине унутар дентиналних тубула и тако блокира проток течности.
6. Мешавина казеин фосфопептида и аморфног калцијум фосфата је добијена прерадом протеина казеина из млека. Казеин фосфопептид садржи фосфосерилну секвенцу која се везује за аморфни калцијум фосфат и постаје стабилно једињење. Такво једињење спречава растварање калцијума и фосфата и одржава презасићену средину са калцијумом и фосфатима. Мешавина казеин фосфопептида и аморфног калцијум фосфата може ефикасно да доведе до реминерализације лезија на глеђи, али и да значајно помогне у превенцији и лечењу преосетљивости дентина.



## ПОЛИАКРИЛНА КИСЕЛИНА

### АДСТРИНГЕНСИ

**Танинска киселина** је адстрингентно средство, које таложи протеине на површини слузокоже или у додиру са живим ткивом. Таложећи протеине, она ствара скраму на површини која донекле штити од инфекције и смањује ситно крварење. У стоматологији се користи у мешавини са глицерином (30% танинске киселине) или са водом (1-5%-тни раствор за испирање усне дупље).



Слика: структурна формула танинске киселине.

Танинска киселина је једна врста танина, активних принципа многих биљних дрога. Као што се може видети из структурне формуле, танинска киселина је заправо полифенолно једињење.

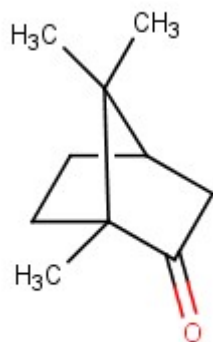
**Стипса (алум)** је хидрирани калијум алуминијум сулфат ( $KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ ) који делује адстрингентно, па се користи у лечењу улцерозног гингивитиса. Осим тога, стипса делује антибактеријски и антиперспирантно (тј. смањује знојење). Обично се користи у облику кремова за наношење на кожу пазуха, где смањује активност знојних жлезда.

**Препарати цинка и бакра** се такође користе као адстрингенци. Цинк хлорид се користи као 5%-тни раствор за лечење улцерозног гингивитиса и афти, а цинк-сулфат као 1%-тни раствор за испирање уста код стоматитиса и хроничног алвеоларног апсцеса. Цинк делује и антибактеријски, осим адстрингентно, а може и помоћи у одстрањивању плака. Бакар сулфат се користи као 1%-тни раствор за лечење хроничног улкуса на гингивама.



## Камфор

Камфор је циклични кетон из групе терпена (2-борманон, 2-камфенон). Добро се апсорбује из гастроинтестиналног тракта. Метаболише се у јетри, а инактивни метаболити се излучују преко бубрега.



**КАМФОР**

## Токсичност камфора

- После уношења оралним путем камфор делује каустично (орофарингеална иритација, мучнина, повраћање, бол у трбуху)
- изазива конвулзије
- доводи до пораста нивоа ензима јетре
- Лечење:
  - испирање желуца
  - активни угаљ 1 г/кг и бензодиазепини

## 11. НЕДЕЉА

### АНТИКОАГУЛАНТНА ТЕРАПИЈА

Нормална коагулабилност крви је неопходна за одржање крви у крвним судовима и срцу. Понекад дође до неадекватне и претеране активације система коагулације и настанка тромба унутар крвних судова. Тромб је сачињен од фибринске мреже у коју су ухваћене крвне ћелије: пре свега тромбоцити, затим еритроцити и леукоцити. Тромб у артеријама (у којима је крвоток брз) се састоји углавном од фибрина и тромбоцита (тзв. бели тромб), а тромб у венама има још и много еритроцита (црвени тромб).

Лекови који могу да смање коагулабилност крви могу и да спрече настанак тромба.

**Орална антикоагулантна средства.** То су лекови који инхибирају редукцију витамина К у јетри. Редуковани витамин К је неопходан за карбоксилацију фактора коагулације 2, 7, 9 и 10, као и антикоагулантног протеина Ц, који се синтетишу у јетри. Фактори који нису карбоксилирани не могу да учествују у процесу коагулације, и тиме је настанак новог тромба спречен.

Сви орални антикоагуланси су или деривати кумарина (варфарин, аценокумарол) или деривати индандиона (фениндион). Деривати индандиона су исто ефикасни као деривати кумарина, а знатно токсичнији; зато деривати кумарина имају предност у пракси. Добро се апсорбују из дигестивног тракта, продиру у сва ткива, метаболишу се у јетри а метаболити се излучују урином. Пролазе кроз плаценту и делују тератогено; зато се не користе у трудноћи. Од почетка примене до почетка дејства мора да прође 1-3 дана, колико треба да се потроше већ синтетисани фактори коагулације у крви.

Варфарин (рацематска смеша С- и Р- енантиомера) је у високом проценту везан за протеине плазме (више од 95%), што ствара могућност за настанак интеракција са другим лековима који се такође везују за протеине плазме. У јетри се варфарин метаболише под дејством цитохрома П450, и то изоформи 2Ц9 и 1А2, а његови метаболити се излучују у жучи. Варфарин (а и остали антикоагуланси) ступа у интеракције са великим бројем лекова који или индукују, или инхибирају активност поменутих форми цитохрома. Зато лекар при прописивању других лекова пацијентима који су на хроничној терапији оралним антикоагулансима треба да увек консултује референтну литературу, провери могућност интеракција и прилагоди дозу лекова према томе.

Орални антикоагуланси се користе **за превенцију** емболије код дубоке венске тромбозе, за превенцију тромбозе после уградње

вештачких валвула у срцу и за превенцију тромбозе код анеуризме срца. Такође, орална антикоагулантна средства се могу употребити и за превенцију тромбо емболијских компликација код атријалне фибрилације услед митралне стенозе или неке болести миокарда. Орални антикоагуланси **не делују** на већ формиране тромбе.

Орални антикоагуланси се дозирају индивидуално, на основу контроле протромбинског времена. Ефекат оралних антикоагуланаса на протромбинско време се данас изражава кроз ИНР (International Normalized Ratio). То је однос протромбинског времена пацијента и контроле, при чему су оба времена добијена помоћу међународног референтног тромбопластина направљеног из хуманог мозга, а не, као раније, из мозга зеца. Оптимално дејство оралних антикоагуланаса се постиже ако је ИНР у опсегу 2.5 до 3.5.

Ако се орални антикоагуланси предозирају, треба применити антидот - витамин К. Од 12 до 24 часа после његове примене долази до нормализације коагулације. Ако је потребно хитно нормализовати коагулацију (нпр. код јаког крвављења), то се може учинити применом свеже плазме или концентрата фактора коагулације.

Нежељена дејства су: појава крвављења у дигестивном тракту и ЦНС-у, тромбоза поткожних вена са некрозом масног ткива (у дојкама и глутеалном пределу, због снижења активности протеина Ц у плазми) и, ретко, оштећење јетре. Тромбоза поткожних вена се јавља на самом почетку терапије (у прва 2-3 дана), док још није успостављен антикоагулантни ефекат. Ретко се јављају дијареја, алопеција, некроза танког црева и ливидни прсти на стопалима.

Орални антикоагуланси су контраиндиковани у свим стањима где постоји повећана могућност крвављења са тешким последицама: ако постоји пептички улкус, код малигне хипертензије, бактеријског ендокардитиса, тромбоцитопеније и сличних стања.

**Хепарин.** Хепарин је мешавина сложених угљених хидрата из групе гликозаминогликана. То су природне супстанце које се могу наћи у гранулама мастоцита, базофила и других ћелија мукоза. Хепарин се везује за антитромбин 3 и повећава његово инхибиторно дејство на тромбин, факторе 10 и 9 из система коагулације. Такође, хепарин повећава инхибиторно дејство кофактора 2 на тромбин. Дејство му почиње одмах по примени.

Парентерална примена хепарина је дозвољена само интравенским или поткожним путем; интрамускуларна ињекција се избегава, јер може доћи до стварања хематома на месту примене.

Хепарин се делом метаболише у јетри (у ретикулоендотелијалном систему), а делом елиминише неизмењен преко бубрега ( $T_{1/2} \approx 90$  минута).

Хепарин се користи за лечење и превенцију дубоке венске тромбозе и као профилакса тромбозе васкуларних графтова после њихове уградње. Сем тога, користи се у профилакси и лечењу емболија, у превенцији постоперативне венске тромбозе и као додатно средство у лечењу инфаркта миокарда. Заједно са антиагрегационим лековима, хепарин смањује стопу инфаркта миокарда код пацијената са нестабилном ангином пекторис, као и стопу оклузије бај-пас графтова и коронарних артерија после перкутаних интервенција (стентови или ангиопластике).

Ако је потребно дуже време примењивати антикоагулантну терапију, онда треба ускоро по увођењу хепарина прећи на оралне антикоагулансе. Обично се истовремено са применом хепарина почиње са применом оралних антикоагуланаса; чим им почне дејство прекида се примена хепарина. Хепарин не треба давати дуже од 7 дана јер се тада чешће испољавају нежељена дејства.

Ако се хепарин примењује терапијски доза је 5-10,000 ИЈ/6 часова интравенски. У профилакси дубоке венске тромбозе (на пример после великих хируршких захвата) примењује се поткожно, у дози од 5000 ИЈ/12 часова. Доза хепарина се подешава према вредности активiranог парцијалног тромбопластинског времена (аПТТ); аПТТ треба да буде 1,5 - 2 пута дуже него код особе која не прима хепарин.

Ако се хепарин предозира, крвављење се може избећи (или прекинути, ако је већ почело) применом антидота - протамин-сулфата, који се јонским везама везује за хепарин и инаktivира га. На сваких 100 ИЈ примењеног хепарина треба дати 1 мг протамин сулфата.

Најчешћа нежељена дејства хепарина су крвављење и тромбоцитопенија. Тромбоцитопенија се јавља код око 5-30% пацијената, и може бити „рана“ и „одложена“. „Рана“ тромбоцитопенија се јавља одмах по примени хепарина, и пролазног је карактера. „Одложена“ тромбоцитопенија је последица стварања антитела на тромбоците чије дејство зависи од хепарина, тако да тромбоцити бивају уништени дејством антитела. Поред два већ поменута нежељена дејства, хепарин може изазвати грозницу, алопецију, остеопорозу, болове у костима и хипоалдостеронизам. Као и оралне антикоагулансе, хепарин

не треба давати у стањима код којих постоји склоност настанку крвављења са тешким последицама.

Пошто хепарин не пролази кроз плаценталну баријеру, може се примењивати у трудноћи.

Како је за дејство хепарина есенцијална његова секвенца од 5 аминокиселина, синтетисане су супстанце које садрже ову секвенцу и чије молекули су знатно краћи од молекула хепарина. То су тзв. **нискомолекуларни хепарини**. За разлику од правог хепарина, они инхибирају дејство само фактора X, а не и осталих фактора. Међутим, клинички им антикоагулантно дејство није слабије од хепарина. Напротив, имају и значајне предности над хепарином. Не изазивају тромбоцитопенију и остеопорозу, а после поткожне примене им дејство траје дуже; због поузданијег и предвидљивијег ефекта, када се ови лекови користе није потребно контролисати аПТТ, као код употребе обичног хепарина.

Нискомолекуларни хепарини су се показали добрим пре свега у профилакси венске тромбозе код ортопедских и других операција. Од нискомолекуларних хепарина први је у клиничку праксу ушао еноксапарин, а данас се користе још далтепарин, ревипарин, надропарин и тинзапарин. Од недавно се нискомолекуларни хепарини (зову се још и 'фракционирани') користе и за лечење дубоке венске тромбозе, нестабилне ангине пекторис и за превенцију коагулације у машини за екстракорпорални крвоток. Ако се нискомолекуларни хепарини предозирају, може се применити протамин-сулфат.

Још увек своје место у профилакси и лечењу венске тромбозе тражи **фондапаринукс**, пентасахарид, који представља секвенцу хепарина кључну за његово дејство. Досадашње клиничке студије су показале да је подједнако ефикасан као хепарин, али да не изазива тромбоцитопенију. Зато се фондапаринукс сматра антикоагулансом избора у ситуацији када се јавила хепарином-изазвана тромбоцитопенија.

**Ривароксабан** је директан инхибитор фактора X који се користи за превенцију дубоке венске тромбозе код операција у ортопедији. Може се узимати оралним путем. Ефикасан је исто колико дабигатран и нискомолекуларни хепарини. Не захтева праћење тестова коагулације. Најважније нежељено дејство је крвављење.

**Хирудин и лекови који су из њега изведени**. Антикоагуланс хирудин је састојак плувачке пијавице (*Hirudo medicinalis*). Директним везивањем за тромбин инхибира његово деловање; тиме спречава

стварање фибрина, односно тромба. Хирудин се не користи као лек, али су у употреби његови аналози: лепирудин, аргатробан и бивалирудин. Они реверзибилно инхибирају тромбин, како у циркулацији тако и у тромбу. Продужавају протромбинско време, тромбинско време и активирано парцијално тромбопластинско време.

Бивалирудин и остала два директна инхибитора тромбина су индиковани за смањење коагулабилности крви код пацијената са нестабилном ангином, који се подвргавају перкутаној транслуминалној коронарној ангиопластици. Примењују се заједно са аспирином. За ову индикацију показали су већу ефикасност од хепарина.

Главни ризик при примени ових лекова је појава крвављења; ипак, крвављење је ређе него код примене хепарина.

Бивалирудин се примењује интравенски. Дејство почиње одмах по примени, а престаје 1 час по престанку примене. Лек се из циркулације отклања дејством пептидаза и филтрацијом у бубрезима. Доза је 1 мг/кг и.в. болус, а затим четворочасовна инфузија 2.5 мг/кг/час. Аргатробан се разграђује у јетри.

**Дабигатран етексилат** је директан инхибитор тромбина који се може узимати оралним путем. Ефикасан је исто колико и нискомолекуларни хепарини у превенцији дубоке венске тромбозе; није потребно праћење тестова коагулације када се користи дабигатран. Једино значајно нежељено дејство овог лека је крвављење.

Табела. Уобичајене дозе оралних антикоагуланаса и нискомолекуларних хепарина

ЛЕК	НАЧИН ПРИМЕНЕ	ДОЗА	ДОЗНИ ИНТЕРВАЛ
Варфарин	орално	5 мг	24 часа
Еноксапарин	поткожно	2000 ИЈ	24 часа

## ВИТАМИН К

Липосолубилни витамин К постоји у два облика: филохинон (фитонадион, витамин К<sub>1</sub>), који се налази у зеленом лиснатом поврћу и менахинон (витамин К<sub>2</sub>), кога синтетишу бактерије у колону. Он се у јетри прво редукује и као такав катализира карбоксилацију фактора

коагулације 2, 7, 9 и 10. Карбоксилација ових фактора је неопходна за њихову нормалну функцију у процесу коагулације.

Дневна потреба за витамином К износи око 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . У јетри постоји депо овог витамина који у случају потпуног престанка уноса траје само неколико недеља.

Витамин К се користи за: 1) лечење предозирања оралних антикоагуланаса; 2) лечење поремећаја коагулације у току опструктивне жутице; 3) превенцију хеморагичне болести новорођенчета (новорођенче још нема довољно бактерија у колону које би произвеле витамин К; зато се сваком новорођенчету да 1 мг овог витамина и.м.); 4) лечење недостатка витамина К (код дуге примене антибиотика који стерилишу колон, код малапсорпције).

Треба избегавати интравенску примену витамина  $K_1$  јер може бити удружена са дегранулацијом мастоцита: јављају се хипотензија, диспнеја, бол у грудима и леђима. Ако је и.в. примена неопходна онда инјекција витамина  $K_1$  мора бити *спора* ( $>20$  мин).

Синтетски витамин К (менадион, витамин  $K_3$ ) који је хидросолубилан мора да се прво у јетри претвори у витамин  $K_1$  да би деловао. Зато га треба избегавати у пракси - на пример, код предозирања оралних антикоагуланаса менадион је неефикасан.

## КОАГУЛАНТНИ ЛЕКОВИ ЗА ЛОКАЛНУ ПРИМЕНУ У УСНОЈ ДУПЉИ

После тешких екстракција зуба или обимнијих хируршких интервенција у усној дупљи оперативно место може доста да крвари. Крварење се може зауставити применом на место интервенције ресорптивног коагулантног средства: **оксидисана регенерисана целулоза, сунђер од желатина, колаген** (синтетски или микрокристални или свињски), **н-бутил-2-цијано-акрилатни лепак или фибрински лепак** (састоји се углавном од тромбина и фибриногена). Када се ови хемостатици поставе у рану, она се може преко ушити ресорптивним концем ; пацијенту затим треба дати смотуљак влажне газе да преко њега загризе, а да газа притисне на рану – после око 10 минута притиска крварење обично стане.

**Оксидисана целулоза** се добија излагањем обичне целулозе неком оксидационом средством (нпр. водоник пероксиду). Оксидационо

---

средство доводи до стварања алдехидних и кето група у целулози, тако да она лакше активира систем коагулације крви.

После операције или вађења зуба, када се хемостаза успостави, долази до активирања процеса фибринолизе. Фибринолиза нагриза коагулуме, и после неколико дана може изазвати накнадно крварење. Да би се то спречило, пацијентима се после операције даје да испирају уста раствором који садржи антифибринолитике (5% транексамична киселина, 4 пута дневно, 7 дана, или 25% епсилон-аминокапронска киселина, 4 пута дневно, 7 дана). Оваква локална примена антифибринолитика је врло ефикасна, јер смањује учесталост постоперативних крвављења са 40% на само 7%.

## 12. НЕДЕЉА

### ХИСТАМИН И АНТИХИСТАМИНИЦИ

Хистамин је биогени амин који у организму настаје декарбоксилацијом аминокиселине *хистидина*, под дејством ензима хистидин декарбоксилазе. Синтетише се и депонује у секреторним гранулама **мастоцита** (у ткивима) и **базофилних леукоцита** (у крви), заједно са великим бројем других медијатора, као инактивни комплекс са протеазама и хепарин сулфатом или хондроитин сулфатом. Поред тога, хистамин је и неуротрансмитер у централном нервном систему.

Хистамин се из ћелија у којима је депонован може ослободити на **два** начина: *дејством антигена* на ИгЕ антитела на мембрани ових ћелија, у оквиру алергијске реакције 1. типа, или *не-егзоцитотским механизмом*, када разни лекови, отрови или физички агенси оштете мембрану ћелија које садрже хистамин, или доведу до изласка хистамина из гранула. Лекови и друге супстанце које могу не-егзоцитотским механизмом да доведу до ослобађања хистамина су: морфин, кодеин, гванетидин, д-тубокурарин, једна контрастна средства, брадикинин, неуротензин, соматостатин, супстанца П, полимиксин Б, анафилатоксини из комплемента, и базични полипептиди и фосфолипаза А из венома инсеката.

Када се ослободи, хистамин испољава следеће ефекте: вазодилатацију (артериола, капилара и венула), повећану пропустљивост капилара, едем, црвенило коже, свраб, контракцију глатке мускулатуре



респираторних путева, гастроинтестиналног и генитоуринарног тракта. Све поменуте ефекте хистамин остварује преко активације  $H_1$  рецептора. Поред  $H_1$  рецептора, постоје  $H_2$  рецептори преко којих хистамин такође изазива вазодилатацију, делује позитивно инотропно и хронотропно на срце, затим повећава лучење хлороводоничне киселине у желуцу и смањује своје даље ослобађање из мастоцита и базофила. У централном нервном систему,  $H_1$  рецептори су значајни за одржање будног стања, а и  $H_1$  и  $H_2$  рецептори учествују у регулацији крвног притиска, телесне температуре, хомеостазе течности и процесирању осећаја бола. Последњих година показано је постојање и  $H_3$  и  $H_4$  хистаминских рецептора. Сви типови хистаминских рецептора, од 1 до 4, спадају у суперфамилију рецептора везаних за Г-протеине;  $H_1$  рецептори доводе до мобилизације калцијума преко фосфолипазе Ц,  $H_2$  рецептори повећавају концентрацију цАМП-а, а  $H_3$  и  $H_4$  рецептори смањују улазак калцијума у неуроне, јер затварају Н-тип канала за калцијум у мембрани.  $H_3$  рецептори се налазе на завршецима нервних влака симпатикуса и аксона многих неурона у ЦНС-у, где када се активирају смањују ослобађање неуротрансмitera.

Хистамин се такође налази у веномима многих инсеката и у многим биљкама или бактеријама, тако да у контакту човека са њима хистамин може продрети у организам и изазвати своје ефекте.

За сада су клиничку примену нашли лекови који компетитивно блокирају  $H_1$  и  $H_2$  рецепторе.  $H_1$  антихистаминици се углавном користе због свог анти-алергијског дејства. Постоје две генерације  $H_1$  антихистаминика. Лекови из **прве генерације** су деривати **етаноламина** (дифенхидрамин, дименхидринат), деривати **етилендиамина** (пириламин, трипеленамин), **алкиламини** (хлорфенирамин, циклизин, меклизин, хидроксизин) и **фенотиазини** (прометазин, ципрохептадин). Ови лекови су липофилни, па се добро апсорбују, продиру у ЦНС и метаболишу у јетри хидроксилацијом. Метаболити се излучују у урину, тако да време полу-елиминације обично износи 4-6 часова.  $H_1$  антихистаминици прве генерације блокирају вазодилатацију коју изазива хистамин, смањују пропустљивост капилара и осећај свраба (смањују стимулацију нервних завршетака). Због проласка у ЦНС, изазивају седацију. Многи од антихистаминика прве генерације имају антимускаринско дејство; фенотиазини блокирају још алфа адренергичке рецепторе, а ципрохептадин блокира и рецепторе за серотонин. Најважнија нежељена дејства  $H_1$  антихистаминика прве генерације су **седација** и **антимускарински** ефекти (сува уста, опстипација, ретенција

урина, парализа акомодације). У случају тровања (узимања доза антихистаминика вишеструко већих од препоручених) јављају се симптоми слични тровању атропином: у почетку ексцитација, халуцинације, сува уста, мидријаза, црвенило лица, ретенција урина, тахикардија, а касније конвулзије и кома. Х<sub>1</sub> антихистаминици прве генерације ублажавају симптоме алергијских реакција (алергијски ринитис, уртикарија, анафилактичке реакције), могу спречити појаву кинетозе, повољно делују симптоматски код Мениеровог синдрома (вртоглавица због пораста притиска ендолимфе у полукружним каналићима) и могу се користити као хипнотици.

Х<sub>1</sub> антихистаминици *друге генерације* су хидросолубилни лекови, деривати пиперидина, који слабо продиру у ЦНС и изазивају врло слабу седацију. Лоратадин, деслоратадин, цетиризин и фексофенадин се релативно споро елиминишу, тако да им дејство траје и до 24 часа. Лоратадин и деслоратадин се метаболишу у јетри на цитохрому ЦИП3А4, док се цетиризин и фексофенадин не метаболишу, већ неизмењени излучују у урину (цетиризин) и фецесу (фексофенадин). Ови лекови блокирају вазодилатацију коју изазива хистамин, смањују пропустљивост капилара и осећај свраба (смањују стимулацију нервних завршетака). Поред тога, антихистаминици друге генерације инхибирају ослобађање великог броја инфламаторних медијатора, механизмом који не укључује блокаду Х<sub>1</sub> рецептора. Зато се они осим за лечење алергијских манифестација (алергијски ринитис, уртикарија, анафилактичке реакције), користе и као додатни лекови за *bronхијалну астму*, посебно ако је она праћена ринитисом, уртикаријом или дерматитисом. У групи Х<sub>1</sub> антихистаминика друге генерације су се некада налазили терфенадин и астемизол; међутим, ова два лека су блокирала канале за јоне калијума (K<sup>+</sup>) у миокарду, продужавала QT интервал у ЕКГ-у и изазивала потенцијално фаталну коморску тахикардију, *torsades de pointes*. То је било посебно изражено код особа које су узимале и друге лекове, инхибиторе цитохрома ЦИП3А4, због чега је долазило до скока концентрације терфенадина или астемизола у плазми. Данас су терфенадин и астемизол **забрањени** за употребу у многим земљама.

Осим за већ наведене индикације, Х<sub>1</sub> антихистаминици се користе и за лечење тежих облика повраћања у 1. триместру трудноће (хуперемесис gravidарум). Основа за овакву примену Х<sub>1</sub> блокатора је постојање функционалних Х<sub>1</sub> рецептора у центру за повраћање.

Блокатори  $H_2$  рецептора (циметидин, ранитидин, фамотидин) се користе за лечење пептичког улкуса (видети поглавље о терапији пептичког улкуса), гастро-езофагеалног рефлукса и Цолингер-Елисоновог синдрома (хиперсекреција киселине у желуцу због тумора ендокриних ћелија панкреаса које луче гастрин).

Кромолин и недокромил су лекови који спречавају ослобађање хистамина и других инфламаторних медијатора из мастоцита. Осим тога, они инхибирају функционисање еозинофила, неутрофила, моноцита и неких неурона. Ови лекови се користе у виду инхалације за превенцију напада бронхијалне астме, а у виду капи за нос и очи, за лечење алергијског ринитиса и коњунктивитиса.

### **Анафилактичка реакција**

Анафилакса је тешка системска алергијска реакција са потенцијално фаталним исходом. Она почиње нагло, траје најдуже 38 сати, захвата један или више система органа и ствара један или више симптома и знакова: ангиоедем, стридор, диспнеју, копривњачу, свраб, повраћање или шокно стање.

Анафилактичка реакција настаје услед имунолошки изазваног ослобађања медијатора из мастоцита и/или базофила, после излагања неком антигену, на кога је особа била претходно сензибилисана. Антигени су најчешће из венома инсеката, лекови, латекс, из кикирикија, из бадема, пистаћа, из рибе, јаја, млека и пшенице.

Анафилактоидне реакције се клинички не могу разликовати од анафилактичких реакција, али у њиховом настанку не игра улогу реакција ИгЕ антители-антиген, тј. није у питању имунолошки механизам настанка. Анафилактоидне реакције се могу јавити после примене нестероидних антиинфламаторних лекова, опиоида или контрастних средстава у радиологији.

Симптоми анафилактичке реакције обично настају после пар минута од излагања алергену, али понекад постоји и латентни период од једног сата. Око 80 одсто анафилактичких реакција се заврши у једном маху, али код преосталих 20 одсто постоји **двофазни ток**, тј. симптоми се смире после примене терапије, да би затим после (у просеку) око 10 часова (опсег се креће од 1 до 38 сати) дошло до

---

поновне појаве симптома. Код трећине болесника та друга фаза је тежа од прве.

Табела. Симптоми и знаци анафилактичке реакције.

Систем органа	Симптом или знак
Нервни систем	несвестица, вртоглавица, ретко конвулзије
Горњи дисајни путеви	кијање, промуклост, стридор, едем ларинкса, кашаљ
Око	свраб, сузење, црвенило
Доњи дисајни путеви	диспнеја, бронхоспазам, тахипнеја, цијаноза
Кардиоваскуларни систем	тахикардија, хипотензија, аритмије, застој срца, инфаркт
Кожа	црвенило, свраб, копривњача, ангиоедем
Гастроинтестинални систем	мука, повраћање, пролив, бол у трбуху

### Лечење анафилактичке реакције

Први лек који треба применити када наступи анафилактичка реакција је адреналин, 0.3 – 0.5 mg *интрамускуларно* (0.3 – 0.5 ml разблажења 1:1000). Супкутану примену треба избегавати, јер је апсорпција лека са места примене непредвидљива. Интравенску примену треба резервисати само за тежак анафилактички шок, јер је такав пут примене скопчан са високим ризиком од настанка аритмија. Ако се адреналин примењује интравенски, мора се претходно разблажити у односу 1: 10.000.

Доза адреналина код деце је 0.01 mg/kg, до максимално 0.3 mg. Дозе адреналина и код одраслих, и код деце, се могу понављати *на сваким 10 минута*, све док се знаци и симптоми анафилаксе не повуку, или не дође до појаве нежељених дејстава лека (палпитације, тремор, страх).

Такође, треба обезбедити пролазност дисајних путева код болесника, и применити кисеоник. После адреналина, болеснику треба дати блокаторе хистаминских H<sub>1</sub> и H<sub>2</sub> рецептора, дифенхидрамин 50 мг и

ранитидин 50 mg, интравенски. Комбинација  $H_1$  и  $H_2$  антихистаминика је делотворнија од примене само  $H_1$  антихистаминика. Ако болесник има бронхоспазам, корисно је применити салбутамол (агонист бета-два рецептора) у виду инхалације.

Свим болесницима са анафилаксом треба дати и кортикостероиде (нпр. метилпреднизолон, 125 mg, интравенски, или 50 mg преднизона орално). Они могу да спрече настанак друге фазе анафилактичке реакције. Ако су болесници екстремно хипотензивни, треба им дати интравенски 500 ml физиолошког раствора.

Ако је болесник са анафилактичком реакцијом на хроничној терапији са бета-блокаторима или инхибиторима ангиотензин-конвертујућег ензима, неће добро реаговати на адреналин. Тада треба применити глукагон, који не делује преко бета-рецептора, а има хронотропно, инотропно и вазоактивно дејство, и изазива ослобађање катехоламина из нервних завршетака.

Када дође до побољшања стања болесника, терапију са антихистаминицима и кортикостероидима наставити још четири дана. По потпуном смиривању анафилаксе, неопходно је утврдити на који антиген је болесник алергичан како би могао у будућности да га се клони. То се може учинити алергијским кожним пробама и утврђивањем присуства специфичних ИгЕ антитела.

Сваки пацијент који је једном доживео анафилаксу требало би да уз се увек има **ауто-инјекцију адреналина** (у специјалним средствима за примену, која подсећају на оловку) и буде обучен да је на себи примени чим наступи нова анафилактичка реакција. У неким земљама пацијенти носе огрлице са привеском, на коме пише да су алергични на одређени антиген. На тај начин лекари им могу ефикасно помоћи у случају да се поново појави анафилакса.

## РАСТВОРИ ЛЕКОВА (Solutiones medicinales)

Раствори лекова су бистри течни препарати који садрже главни лек растворен у одговарајућем растварачу. Растварачи могу бити: вода, етанол, глицерол, уља (биљна или минерална). Вода која се користи за израду раствора мора бити дестилована или деминерализована (aqua

пурифицирата). Од уљаних растварача највише се користи маслиново уље.

Раствори се издају у боцама од стакла или пластике (витрум). Раствори лекова могу бити намењени за спољашњу или унутрашњу примену.

#### ***Раствори лекова за унутрашњу (оралну) употребу***

Лекови се прописују у облику раствора за унутрашњу примену само ако примена у облику таблете или капсуле није могућа. То се дешава када је лек намењен деци млађој од 8 година (код њих се таблете или капсуле не могу примењивати због великог ризика од аспирације), када је лек на собној температури у течном агрегатном стању или када је лек сувише хигроскопан. Раствори се увек морају свеже припремити за употребу јер се брзо квари (зато се прописује количина која је довољна само за 3-5 дана). Апотекар болеснику издаје целу количину раствора у стакленој боци, а болесник сам одмерава појединачну дозу. За одмеравање се користе *велика* и *мала* кашика (кашичица). Узима се да велика кашика захвата 15 мл течности, а мала кашика 5 мл. Зато лекар када прописује раствор лека за унутрашњу примену мора у ординацији да подеси однос главног лека и растварача тако да појединачна доза лека буде садржана у 5 или 15 мл. Ево како изгледа магистрално прописан рецепт за раствор ефикасног експекторанса калијум-јодида:

Rp.

Kalii iodidi 3,0

Aquae purificatae ad 50,0

Misce fiat solutio.

Da ad vitrum nigrum.

S. Три пута дневно размитити једну кафену кашичицу раствора у чаши воде и попити.

Пошто једна кафена кашичица захвата 5 ml раствора, у њој ће бити 0,3 g калијум-јодида, што представља средњу појединачну дозу.

\* ad = до; Da ad vitrum nigrum = издај у тамној боци (зато што је калијум-јодид осетљив на светлост)

#### ***Раствори за спољашњу употребу***

Раствори за спољашњу употребу се користе за дезинфекцију коже, за испирање шупљина (ране, усна дупља, вагина, мокраћна

бешика) и за припремање облога. Издају се у стакленим боцама, обично у већој концентрацији од оне у којој треба да се примене. Зато лекар у сигнатури иза речи "Споља," мора да напише упутство болеснику како да разблажи раствор пре примене. Као погодне "мере" користе се велика кашика (15 мл) или чаша која захвата између 150 и 200 мл. Ако раствор за спољашњу примену садржи супстанце врло јаког дејства, он мора бити обојен јарко-плавом бојом. Један од готових дезинфицијентних раствора је раствор поливинилпиролидон јодида, који се користи за чишћење оперативног поља и дезинфекцију руку хирурга:

Rp.

Povidon jod 10% solutio 500,0

Da occlusionem praeformatam N° I (unam)

S. Споља, 100 ml раствора размутити у 900 ml стерилне

дестиловане воде. Са тако разблаженим раствором се може дезинфиковати кожа руку.

### 13. НЕДЕЉА

#### АНТИАГРЕГАЦИОНИ ЛЕКОВИ И ЛЕКОВИ ЗА АНГИНУ ПЕКТОРИС

У артеријама, где је струја крви веома брза, настају бели тромби сачињени само од агрегованих тромбоцита. Тромби обично настају на местима где дође до руптуре атероматозног плака, тј. где прсне ендотел и оголи се интима. Агрегацију тромбоцита помажу и убрзавају тромбосан А<sub>2</sub> и аденозин дифосфат (АДП), а успорава је циклични аденозин монофосфат (цАМП). Све ове супстанце су продукти самих тромбоцита. Сам чин агрегације се одвија везивањем фибриногена једним крајем за гликопротеинске IIb/IIIa рецепторе на тромбоцитима, а другим крајем за Фон Вилебрандов фактор у огољеној интими крвног суда.

Агрегација тромбоцита се може смањити леком који инхибира синтезу простагландина у тромбоцитима (ацетилсалицилна киселина), леком који повећава концентрацију цАМП-а у тромбоцитима (дипиридамола), леком који блокира рецепторе за АДП-а (тиклопидин,

клопидогрел, тикагрелор и прасугрел) или лековима који се везују за П<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> рецепторе на тромбоцитима и инактивирају их (абциксимаб, ептифибатид и тирофибан).

Ови лекови се користе пре свега профилактички, за спречавање настанка тромбозе коронарних артерија (превенција инфаркта миокарда) и церебралних артерија (превенција инфаркта мозга). Такође спречавају тромбозу после перкутаних интервенција на коронарним артеријама.

**Ацетилсалицилна киселина** антиагрегационо дејство испољава само у малим дозама (100 мг/дан или 300 мг сваки трећи дан) јер веће дозе инхибирају и стварање простагландина ендотела, простацikliна, (PG I) који иначе има антиагрегационо и вазодилататорно деловање.

Ефикасност аспирина, дипиридамола, клопидогрела и тиклопидина је слична, али тиклопидин има најозбиљнија нежељена дејства: мучнина и дијареја код 20% болесника, хеморагија код 5% и неутропенија код 1% болесника. Зато се **тиклопидин** користи обично код болесника који не могу да толеришу аспирин (преосетљивост, бронхијална астма и др), у дози од 250 мг/12 часова, орално. Тиклопидин се данас користи веома често за превенцију тромбозе код пацијената код којих је уграђен коронарни стент. Однедавно постоји и алтернатива за тиклопидин, која има мање нежељених ефеката а једноставније се дозира. То је лек **клопидогрел**, који такође инхибира везивање АДП-а за рецепторе на тромбоцитима. Примењује се само једном дневно, у оралној дози од 75 мг.

**Тикагрелор** је лек из групе циклопентил-триазолопиримидина који блокира P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> рецепторе за АДП. Ефекат оралне дозе тикагрелора почиње за пола сата, и делује 2 до 8 сати. Тикагрелор је индикован за профилаксу тромбо-емболија код пацијената са нестабилном ангином пекторис, са инфарктом миокарда са и без ST-елевације, као и код особа са уграђеним коронарним стентом или урађеним коронарним бајпасом. Ефикаснији је од клопидогрела како у лабораторији, тако и у клиничким студијама, а да не изазива већи број крвављења. Веома сличан механизам дејства са тикагрелором има **прасугрел**, чији активни метаболит се везује за исте АДП ресепторе. Прасугрел се примењује орално, једном дневно. Има исте индикације као тикагрелор; нешто је ефикаснији од клопидогрела, а не изазива чешће крвављења од клопидогрела.

**Дипиридамол** се користи као додатак оралним антикоагулантним лековима, када они не могу сами да контролишу



тромботичке процесе у организму (нпр. код пацијената са вештачким валвулама, у дози од 75 мг/8 часова, орално). Такође се користи у комбинацији са ацетилсалицилном киселином у секундарној превенцији тромбозе мозга (шлога). Нежељена дејства дипиридамола су: конфузија, болови у трбуху и главобоља.

Моноклонско антитело **абциксимаб** се везује за тромбоците и спречава њихову агрегацију. Користи се само у једној интравенској дози, искључиво за превенцију тромбозе коронарних артерија после перкутане транслуминалне ангиопластике или уградње стента. Тирофибан (мали, не-пептидни молекул) и ептифибатид (циклични пептид) се такође дају интравенски, у истим индикацијама као абциксимаб.

## ИНТЕРАКЦИЈЕ АНТИАГРЕГАЦИОНИХ ЛЕКОВА СА ДРУГИМ ЛЕКОВИМА КОЈИ СЕ КОРИСТЕ У СТОМАТОЛОГИЈИ

Мада се у литератури може наћи велики број описаних интеракција антиагрегационих лекова са другим лековима, само мали број интеракција има клинички значај, тј. утиче на даље лечење пацијента или погоршава његово здравствено стање. **Аспирин** интерагује са оралним антикоагулантним лековима или хепарином, доводећи до даљег слабљења згрушавања крви, тако да пацијенти могу доживети озбиљно крварење из усне дупље, често после неке интервенције. Да се то не би десило, треба избегавати истовремену примену аспирина са оралним коагулансима или хепарином. Такође, ако се аспирин примени заједно са антидепресивима блокаторима преузимања серотонина, долази до појачања његовог антиагрегационог дејства и крварења. Примену аспирина такође треба избегавати код пацијената који већ користе *нестероидне антиинфламаторне лекове (углавном ради њиховог аналгетског ефекта)*, јер се тада нежељена дејства аспирина појачавају, посебно на гастроинтестиналном тракту.

Слично аспирину, **клопидогрел** због свог антиагрегационог ефекта интерагује са оралним антикоагулантним лековима или хепарином, доводећи до даљег слабљења згрушавања крви, тако да се после неке интервенције у усној дупљи може јавити крварење. Читав низ лекова слаби антиагрегациони ефекат клопидогрела, углавном због уплитања у његов метаболизам: карбамазепин, ципрофлоксацин,

еритромицин, есомепразол и омепразол, флуконазол, флуоксетин и флувоксамин. Осим карбамазепина, који ефекат клопидогрела повећава због убрзаног метаболизма и стварања активног метаболита, остали лекови инхибирају ензиме који врше метаболизам клопидогрела и тиме ометају стварање *активног метаболита*, који заправо има антиагрегациони ефекат.

### НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА АНТИАГРЕГАЦИОНИХ ЛЕКОВА У УСНОЈ ДУПЉИ

- појава акутних улцерација слузокоже
- крварење после интервенције
- булозне манифестације Стивен-Џонсоновог синдрома. Стивен-Џонсонов синдром се карактерише настанком пликова на кожи и слузокожама. Овај синдром настаје услед активације Т-цитотоксичних лимфоцита означених као ЦД8, који заједно са природним ћелијама убицама ослобађају гранулизин и перфорин, протеине који доводе до апоптозе кератиноцита (ћелија епидерма). Такође из макрофага се ослобађа лиганд који се везује за Фас рецептор на кератиноцитима, активира га, и доводи до апоптозе кератиноцита. Услед одумирања кератиноцита, епидерм се одваја од дерма, у том простору се накопља интерстицијумска течност и настају пликови (буле). Смртност овог синдрома је око 20%.

### НИТРАТИ

Нитрати су лекови који у свом молекулу имају нитратну групу ( $\text{NO}_3$ ). После везивања нитрата за њихов рецептор, сулфхидрилне групе рецептора редукују нитрат у нитрит и доводе до ослобађања азот-моноксида ( $\text{NO}$ ), који активира гуанилат-циклазу, доводи до нагомилавања цикличног гуано-зин-монофосфата и релаксације глатких мишићних ћелија. Сматра се да циклични гуанозин монофосфат доводи до релаксације због инхибиције ослобађања калцијума из саркоплазматског ретикулума и инхибиције уласка калцијума у ћелију кроз Л-тип калцијумских канала у ћелијској мембрани. Данас се највише од нитрата у клиничкој пракси користе

нитро-глицерол, пентаеритритол-тетранитрат, изосорбид моно- и ди-нитрат.

Ови лекови релаксирају све глатке мишиће, али се ко-ристе превасходно због дилатације венских крвних судова. Услед овог ефекта крв се накопља у венама и тако се смањује прилив у срце (тј. смањује се тзв. претходно оптерећење срца, енгл. прелоад). Срце сада ради мање и троши мање кисеоника. Ако је нитрате узео болесник са суженим коронарним артери-јама који је имао нападе бола у грудима (артериосклеротична ангина пекторис), осетиће побољшање, јер услед смањених потреба миокарда ослабљени проток крви кроз сужене коронарке сада постаје довољан. Код вазоспастичне ангине пекторис (Принзметал-ова ангина) нитрати помажу тако што директно релаксирају коронарне артерије.

Нитрати се брзо редукују у јетри до инактивних метаболита тако да је њихово време полу-елиминације (а тиме и дејство) врло кратко (нпр. време полу-елиминације нитро-глицерола = 3-8 минута). Да би им се трајање ефекта продужило примењују се сублингвално или трансдермално (нитроглицерол), јер тако после апсорпције не пролазе одмах кроз јетру, или у виду ретардних таблета (остали нитрати) које у дужем временском периоду ослобађају лек у цревима и тако "надокнађују" лек који се после апсорпције већ разложио.

После примене нитроглицерола под језик, дејство почиње за 2-5 минута, а максимални ефекат се постиже за око 10 минута. После 20-30 минута дејство се потпуно губи. Када се примени нитроглицерол под језик, пацијент треба да буде у полу-седећем положају, јер ће тада ефекат бити оптималан. Изосорбид-динитрат се у јетри метаболише до два активна метаболита, изосорбид-2-мононитрата и изосорбид-5-мононитрата. Изосорбид-5-мононитрат је отпорнији на редукцију у јетри, па се може примењивати и оралним путем. Наведени активни метаболити, као и једињења која настају њиховим даљим метаболизмом, су хидросолубилни, и излучују се путем урина. Посебан проблем код терапије нитратима представља појава толеранције на њихов ефекат. Толеранција се брзо развија, већ у току једнодневне континуиране примене. Међутим, пошто се толеранција исто тако брзо губи после престанка примене лека, саветује се интермитентна примена нитрата. Наиме, треба их примењивати током дана, а током ноћи не; тако ће се толеранција створена преко дана изгубити током ноћи. Интермитентна примена нитрата није без опасности: рано ујутру, пре примене нове дозе нитрата, концентрација

лека у крви је практично немерљива, па пацијент може добити напад ангине пекторис, посебно ако нагло устане или се узбуди. Таква појава се назива "ефекат нултог сата", и на њу треба скренути пажњу болеснику.

Нежељена дејства нитрата су блага и представљају последицу њиховог основног ефекта на крвне судове. Услед вазодилатације крвних судова у врату и глави јављају се главобоља и црвенило лица и врата, а услед прекомерне дилатације вена и претераног смањења венског прилива у срце могу настати тахикардија и хипотензија. Нитрати повећавају интракранијални притисак због ширења вена врата и главе, па их не треба давати особама којима прети оток можданог ткива (повреде, тумори, инфаркт мозга, крвављење у мозгу, и друго). Слично нитратима делују нитрити, једињења која уместо нитратне имају у свом молекулу нитритну групу ( $\text{NO}_2$ ). Највише коришћен представник нитрита је амил-нитрит, јако испарљива супстанца која се примењивала у виду инхалације. Нитрити се данас ретко користе јер код дуже употребе доводе до значајне метхемоглобинемije (оксидишу  $\text{Fe}^{2+}$  хемоглобина у  $\text{Fe}^{3+}$ ), која се манифестује псеудоцијанозом. Нитрати знатно ређе изазивају метхемоглобинемiju, али ако се орално примењују у великој дози, део те дозе се под дејством бактерија у цревима претвори у нитрите који изазову метхемоглобинемiju. Метхемоглобинемija се може лечити интравенском инфузијом метилен-плавог (1-2 мг/кг телесне тежине).

## БЛОКАТОРИ КАЛЦИЈУМСКИХ КАНАЛА

Калцијум је неопходан за контракцију глатких мишићних ћелија и ћелија миокарда. У ове ћелије  $\text{Ca}^{++}$  улази кроз протеинске структуре у мембрани које називамо каналима за калцијум. Највећи број канала за калцијум се активира (отвара) онда када се мембрана ћелије деполарише. Зато за њих кажемо да су волтажно-зависни канали. Блокатори калцијумских канала прво пролазе кроз мембрану ћелије а затим се везују са цитоплазматске стране канала и блокирају их. Постоје три места за везивање блокатора, која се означавају римским бројевима: I место, где се везују 1,4-дихидропиридины, II место, где се везују верапамил и њему слични лекови, и III место, где се везује дилтиазем. Због различитих места везивања, поједини блокатори

калцијумских канала се међусобно разликују по механизму деловања и крајњим дејствима у организму.

Дејство блокатора канала за калцијум се појачава ако се мишићне ћелије чешће стимулишу, па се такав вид блокаде назива "блокада зависна од употребе". Разлог за такву појаву лежи у лакшем везивању ових лекова за калцијумске канале који су или отворени, или инактивирани (стање које непосредно претходи затварању канала). Постоје три основне хемијске групе ових лекова: (1) верапамил и њему слични, (2) 1,4 - дихидропиридини (нифедипин, нимодипин, никардипин, амлодипин), (3) дибензотиазепини (дилтиазем). Блокатори калцијумских канала делују пре свега на срце и глатке мишиће артеријских крвних судова. У срцу имају депресивна дејства: смањују брзину спровођења у А-В чвору, смањују снагу срчане контракције, смањују раздражљивост и фреквенцију рада срца. С друге стране, дилатирају углавном артеријске крвне судове и доводе до снижења крвног притиска. Верапамил превасходно делује на срце, а слабо на крвне судове; дихидропиридини пре свега дилатирају артеријске крвне судове а на срце слабо делују. Дилтиазем подједнако делује и на срце и на крвне судове.

Верапамил се користи за лечење преткоморских аритмија (може прекинути или спречити појаву пароксизмалне суправентрикуларне тахикардије), ангине пекторис (ангине на напор и вазоспастичне ангине), Рејноовог синдрома (функционално ослабљен крвоток у шакама и стопалима) и хипертензије. Остали блокатори калцијумских канала се користе само за лечење хипертензије, Рејноовог синдрома и ангине пекторис (јер смањењем крвног притиска смањују оптерећење срца и потрошњу кисеоника у миокарду, а код вазоспастичне ангине пекторис /Принзметал-ова ангина/ још и дилатирају коронарне артерије).

Блокатори канала за калцијум се не користе у лечењу срчане инсуфицијенције, јер не само да не поправљају стање болесника, већ га могу и погоршати.

За разлику од других вазодилататора, блокатори канала за калцијум не изазивају ретенцију течности, ни постуралну хипотензију. Блокатори калцијумских канала се одлично подносе. Ретко се јављају блага нежељена дејства у виду главобоље, црве-нила лица и отока ногу на нивоу малеолуса. Верапамил код старијих пацијената може изазвати опстипацију. У принципу не треба давати блокаторе калцијумских

канала заједно са блока-торима бета-адренергичких рецептора. Пошто оба лека успоравају спровођење кроз А-В чвор у срцу, њихова истовремена примена (посебно ако се бар један од њих даје парентерално) може довести до комплетног А-В блока). Такође, блокаторе калцијумских канала не треба давати особама са инсуфицијенцијом срца јер је они могу погоршати услед слабљења снаге срчане контракције. Предозирање блокатора канала за калцијум резултира хипотензијом, брадикардијом и/или А-В блоком. Када је у питању нифедипин, треба избегавати примену већих доза од 20 мг одједном, јер долази до нагле вазодилатације, пада крвног притиска и рефлексне тахикардије; уколико болесник већ има коронарну болест, може настати инфаркт миокарда!

## БЕТА-БЛОКАТОРИ

Највећи део свог стимулаторног утицаја на унутрашње органе симпатички нервни систем испољава преко бета-рецептора. Везивање катехоламина за бета-рецепторе доводи до: убрзања рада срца, појачања његове контрактилности, убрзања спровођења и повећане раздражљивости срца (бета1 подтип); бронходи-латације (бета2 подтип); стимулације ослобађања ренина из ћелија јукстагломеруларног апарата (бета1 подтип); повећања протока крви кроз скелетне мишиће (бета2 подтип); повећаног ослобађања инсулина и релаксације утеруса (бета2 подтип). Блокадом бета-рецептора у срцу и на ћелијама јукстагломеруларног апарата могу се постићи врло повољни ефекти код болесника са хипертензијом, ангином пекторис и аритмијама. За ове индикације се највише користи пропранолол, неселективни блокатор и бета1 и бета2 рецептора.

Бета блокатори се користе за лечење хипертензије код млађих особа са здравим миокардом, за лечење ангине пекторис (јер смањују потрошњу кисеоника), за сузбијање екстрасистола или пароксизмалних тахикардија и за превенцију исхемије код болесника који су претрпели инфаркт миокарда. Пропранолол добро продире у ЦНС и тамо стабилизује мембрански потенцијал неурона, што се у пракси показало врло корисним у лечењу есенцијалног тремора. У принципу их не треба давати заједно са блокаторима калцијумских канала јер могу довести до

блока спровођења у срцу (А-В блок), посебно ако се нпр. верапамил примењује интравенски.

Посебно место бета-блокатори имају у превенцији поновне појаве инфаркта миокарда. Ако примена атенолола и метопролола почне у акутној фази инфаркта, а ацебутолола, пропранолола и тимолола у раној реконвалесценцији, могућност да се јави нови инфаркт срца се смањује на једну половину.

Бета-блокатори се користе и за лечење срчане инсуфицијенције, јер смањују хиперактивност симпатичког нервног система. За ту индикацију се до сада највише користе метопролол, бисопролол и карведилол.

Нежељена дејства пропранолола и других бета блокатора потичу од блокаде бета-рецептора у другим ткивима или самом срцу. Тако он може довести до бронхоконстрикције код астматичара (блокада бета<sub>2</sub> рецептора у бронхијама), до погоршања срчане инсуфицијенције и блока спровођења у срцу, до хипогликемије (код мале деце, јако старих особа и дијабетичара који узимају оралне антидијабетике), до хипертриглицери-демије и снижења HDL-холестерола, и до погоршања протока кроз екстремитете код болесника са атеросклерозом. Због продирања у централни нервни систем и додатног блока-торског дејства на канале за Na<sup>+</sup>, пропранолол може изазвати ноћне море, летаргију и депресију. Импотенција такође може бити проблем. Ова нежељена дејства се само делимично могу превазићи употребом селективних бета<sub>1</sub> антагониста (атенолол, метопролол, бетаксол, бисопролол и небиволол) или употребом бета-блокатора који поседују извесну стимулаторну активност на бета-рецепторе (тзв. парцијални агонисти: окспренолол, пиндолол и др).

Због депресивног деловања на миокард и блокаде спровођења, бета-блокатори су контраиндиковани код болесника са А-В блоком 2. или 3. степена.

Код примене бета-блокатора је веома важно знати да се терапија не сме нагло прекинути! Ако се то учини, срце постаје одједном преосетљиво на дејство симпатичког нервног система (зато што је у међувремену дошло до пораста броја бета<sub>1</sub> рецептора, тзв. усходна регулација рецептора), па може доћи до повећане потрошње кисеоника и ангинозних напада, или чак инфаркта срца. Зато дуготрајна примена бета-блокатора захтева њихово постепено укидање, кроз смањивање доза у периоду од неколико недеља.

## 14. НЕДЕЉА

### АНТИХИПЕРТЕНЗИВИ, ЛЕКОВИ ЗА МУМИФИКАЦИЈУ ПУЛПЕ И ЛЕКОВИ ЗА ИЗБЕЉИВАЊЕ ЗУБА

#### АНТИХИПЕРТЕНЗИВИ

Код већине болесника са хипертензијом (90%) тачан узрок се не може утврдити и тада говоримо о есенцијалној хипертензији. На основу тежине клиничке слике, хипертензију класификујемо у прехипертензију (дијастолни притисак 80-89 ммХг, систолни 120-139 ммХг), хипертензију у стадијуму 1 (дијастолни притисак 90-99 ммХг, систолни притисак 140-159 ммХг) и хипертензију у стадијуму 2 (дијастолни притисак  $> 100$  ммХг, систолни притисак  $> 160$  ммХг). Хипертензија се мора лечити јер доводи до тешких компликација на срцу, бубрезима и очном дну. Када постоји прехипертензија, није потребна примена лекова; хипертензија у стадијуму 1 се лечи применом једног лека, а хипертензија у стадијуму 2 применом комбинација лекова.

Хипертензију можемо лечити на неколико начина: 1) смањењем активности симпатичког нервног система 2) смањењем интраваскуларног волумена и 3) вазодилатацијом, тј. смањењем периферног отпора.

Смањење активности симпатичког нервног система се може остварити деловањем на кардиоваскуларни центар у продуженој мождини или периферним дејством.

**Алфа-метилдопа и клонидин** су агонисти пресинаптичких алфа<sub>2</sub> рецептора у кардиоваскуларном центру продужене мождине (алфа-метилдопа тек пошто се у организму претвори у активни облик, алфа-метилнорадреналин), који смањују активност овог центра, а тиме и целог симпатичког нервног система. Они се користе за лечење умерено тешке хипертензије, тек пошто су се други лекови показали неефикасним, јер имају доста нежељених дејстава.



Ако се примени интравенски, клонидин може изазвати краткотрајан скок крвног притиска, услед директне стимулације периферних алфа-рецептора. Код оралне примене такав ефекат се не јавља.

Алфа-метилдопа и клонидин изазивају седацију и поспаност, сувоћу уста, конгестију носа, ортостатску хипотензију, депресију и импотенцију. Алфа-метилдопа поред тога понекад изазива хемолитичку анемију, тромбоцитопенију или леукопенију. Клонидин изазива и опстипацију, и мучнину. Примена клонидина се не сме нагло прекинути, јер може доћи до наглог погоршања хипертензије (болеснике треба посебно упозорити на ту чињеницу!).

Периферна блокада симпатикуса се постиже и применом бета-блокатора или алфа-блокатора. **Бета-блокатори** (пропранолол, метопролол) смањују минутни волумен срца и ослобађање ренина у бубрегу, што доводи до пада периферног отпора услед пада нивоа ангиотензина 2 у крви. Они се највише користе за терапију хипертензије код млађих особа, са здравим миокардом. Услед свог негативног инотропног и негативног дромо-тропног дејства, у већим дозама код старијих особа са болесним срцем могу довести до срчане инсуфицијенције или неког облика блока спровођења импулса. Треба их избегавати код болесника са бронхијалном астмом, дијабетесом и артериоскле-розом на екстремитетима, јер блокирајући бета-рецепторе доводе до бронхоконстрикције, инхибиције ослобађања инсулина и вазоконстрикције артерија екстремитета. Ипак, бета-блокатори се најчешће добро подносе.

**Алфа блокатори** (користе се пре свега селективни алфа1-блокатори, празосин и теразосин) доводе до вазодилатације артерија и артериола, пада периферног отпора и пада крвног притиска. Такође, услед блокаде алфа-рецептора у зидовима венула и вена, смањује се прилив венске крви у срце, а тиме и ударни волумен. Мада знатно ређе него неселективни алфа-блокатори, и ови лекови могу довести до рефлексне тахикардије услед смањења активације барорецептора у луку аорте и каротидном синусу. Сем тога, ремеће нормалну ејакулацију и могу довести до ретенције течности због слабијег протока крви кроз бубреге. Користе се за лечење умерене хипертензије, обично у комбинацији са лековима који делују другачијим механизмом.

Болеснику коме пропише празосин, лекар мора да објасни да прво почне са малом дозом (1 мг) коју треба да узме непосредно пред спавање; ако не уради тако, може настати снажна хипотензија после

---

прве дозе (јер се организам још није прилагодио), па чак и синкопа (губитак свести услед наглог смањења протока крви кроз мозак).

Добра страна алфа-блокатора је њихов повољан ефекат на липиде у крви. Корисно је комбиновати ове лекове са тиазидним диуретицима и бета-блокаторима, јер први спречавају ретенцију воде и натријума, а други рефлексну тахикардију.

Смањење интраваскуларног волумена се постиже при-меном **диуретика, најчешће тиазида или диуретика Хенлеове петље**. Овај ефекат је пролазан, тако да после неколико недеља долази до повратка интраваскуларног волумена на почетни ниво. Ипак, заостаје хипотензивно дејство, вероватно због директног вазодилаторног дејства диуретика. Диуретици се обично користе за лечење благе хипертензије код старијих особа. Када се они примењују, треба контролисати ниво јона  $K^+$  у крви; ако дође до хипокалемије, потребно је применити препарат калијума оралним путем. Тиазиди могу погоршати гликемију код дијабетичара, а хиперурикемију код особа склоних гихту. Ако пацијент има инсуфицијенцију бубрега, треба користити само диуретике Хенлеове петље, јер тада тиазиди нису ефикасни.

Вазодилатацију лекови изазивају директно или инди-ректно. Директно на артерије и артериоле делују **миноксидил, хидралазин, диазоксид и блокатори калцијумских канала**; нитропрусид-натријум делује и на артерије и на вене. Вазодилатори се користе за лечење умерене и тешке хипертензије, али само уз диуретике (ако се користе самостално, доводе до ретенције течности услед смањеног протока крви кроз бубреге). Пожељно је примењивати истовремено и неки бета-блокатор који би спречио појаву рефлексне тахикардије; услед снажне вазодилатације смањи се активност барорецептора, па примену само вазодилатора прати тахикардија.

Блокатори калцијумских канала (амлодипин, нифедипин, дилтиазем) се као вазодилатори користе за лечење благе хипертензије. Одлично се подносе. Нифедипин се може користити и за лечење лакших облика хипертензивне кризе. Тада се примењује сублингвално, у дози од 10-20 мг.

Инди-ректну вазодилатацију изазивају **лекови који блокирају систем ренин-ангиотензин**. Постоје три групе ових лекова: лекови

који инхибирају ангиотензин-конвертујући ензим (конвертаза, пептидил-дипептидаза), лекови који блокирају рецепторе за ангиотензин 2 и лекови који инхибирају дејство ренина. Лекови који инхибирају конвертазу називају **се инхибиторима ангиотензин-конвертујућег ензима, или кратко АЦЕ-инхибиторима**. Овај ензим се налази у ендотелу плућа и претвара ангиотензин 1 у ангиотензин 2, једну од најјачих вазоконстрикторних супстанци, а такође разграђује брадикинин (пептид са изразитим вазодилаторним деловањем). Услед пада нивоа ангиотензина 2 и пораста нивоа брадикинина после примене каптоприла, еналаприла, рамиприла, лизиноприла, квинаприла и других лекова из ове групе, долази до вазодилатације, пада периферног отпора и снижења крвног притиска. Ови лекови такође повећавају минутни волумен срца, тиме што смањују и претходно и накнадно оптерећење срца; смањује се и дебљина миокарда, тј. повлачи се хипертрофија.

Ови лекови се користе за лечење благе до умерене хипертензије, али само под условом да се претходно искључи постојање стенозе бубрежних артерија; у случају да стеноза постоји, блокатори конвертазе могу изазвати акутну бубрежну инсуфицијенцију. Осим за лечење хипертензије, блокатори конвертазе се користе и за лечење срчане инсуфицијенције. Тада се комбинују са тиазидним диуретицима, јер таква комбинација поред адитивног ефекта на срчану инсуфицијенцију има још једну предност: тиазиди доводе до хипокалемије, а АЦЕ-инхибитори теже да подигну ниво калијума у серуму, па концентрација калијума остаје у границама нормале. АЦЕ-инхибитори су посебно корисни код особа које поред хипертензије или срчане инсуфицијенције имају и дијабетес мелитус тип 1. Они успоравају прогресију нефропатије, и одлажу појаву инсуфицијенције бубрега.

Каптоприл, као старији препарат, има више нежељених дејстава: изазива неутропенију, метални укус, едем и погоршава астму. Еналаприл, рамиприл, цилазаприл, квинаприл, фосиноприл и други новији препарати немају токсично дејство на костну срж. Због блокаде синтезе ангиотензина 2, смањује се синтеза алдостерона, тако да ови лекови могу довести до хиперкалемије. Међутим, нежељено дејство због кога болесници најчешће одустају од даљег узимања лека је упоран сув кашаљ (пошто конвертаза која нормално разграђује брадикинин у респираторном тракту више не функционише, брадикинин се накупља и изазива кашаљ).

---

АЦЕ-инхибитори могу дати при првим дозама изражену хипотензију, па се зато лечење увек почиње мањим дозама. За време њихове примене неопходно је пратити функцију бубрега и смањити дозу ако се иста погорша. Због могућности да изазову ангиоедем (услед накупљања брадикинина), АЦЕ-инхибиторе не треба користити код особа са урођеним или идиопатским ангиоедемом.

Такође, АЦЕ-инхибиторе не треба користити код трудница, јер делују тератогено и фетотоксично.

Однедавно се за лечење хипертензије и срчане инсуфицијенције користе и блокатори АТ1 рецептора за ангиотензин 2, лосартан, валсартан, телмисартан, епросартан, кандесартан и ирбесартан. Ови лекови се за сада дају само болесницима који су претходно успешно лечени блокаторима конвертазе, али су морали да терапију прекину због упорног кашља. Њихово право место у терапији тек треба да се установи. Нежељена дејства ових лекова су хипотензија, хиперкалемија и појава ангиоедема. Треба их опрезно примењивати ако постоји стеноза реналних артерија! (видети инхибиторе конвертазе!) Такође, контраиндиковани су у току трудноће, због тератогеног и фетотоксичног дејства.

**Алискирен** је лек који инхибира дејство ренина на ангиотензиноген, и тиме спречава синтезу ангиотензина 1. Алискирен по ефикасности у лечењу хипертензије не заостаје за АЦЕ-инхибиторима, бета блокаторима, диуретицима и блокаторима канала за калцијум. Може се користити самостално, или у комбинацији са диуретицима, бета блокаторима или блокаторима канала за калцијум. Примењује се оралним путем, једном дневно. Често нежељено дејство алискирена је хиперкалемија, а понекад се може јавити погоршање функције бубрега, посебно код особа које су у хиповолемији, имају дијабетес, болест јетре или већ оштећену функцију бубрега. Такође, алискирен може изазвати ангиоедем.

## **ЛЕКОВИ ЗА МУМИФИКАЦИЈУ ПУЛПЕ И ЛЕКОВИ ЗА ИЗБЕЉИВАЊЕ ЗУБА**

**Мумификација** подразумева исушивање, тј. одстрањивање воде из ткива. Када се вода одстрани, ткиво постаје отпорно на инфекцију. Мумификација пулпе се ради када после одстрањивања већег дела (нпр. инфициране) пулпе заостане здрав део који је под

ризиком да се касније инфицира. Применом супстанци које таложе протеине од пулпе се начини сасушено и скврчено ткиво, које се тешко може инфицирати. За мумификацију се може користити доста средстава, од којих се формокрезол, танинска киселина, јодоформ ( $\text{CHI}_3$ ), параформалдехид, формалдехид, глутаралдехид, калцијум оксид, цинк оксид и цинк сулфат најчешће употребљавају. Ове супстанце се често мешају и припремају у виду пасте сложеног састава.

Танини су полифенолна једињења горког укуса која се налазе у многим биљкама. Танинска киселина је специфична форма танина припремљена за комерцијалну употребу (углавном се састоји од 3-галои-галичне киселине); понаша се као киселина због бројних хидроксилних група фенола. Уколико се танинска киселина унесе оралним путем у већим количинама, настаће токсично оштећење јетре, услед ометања синтезе РНК.

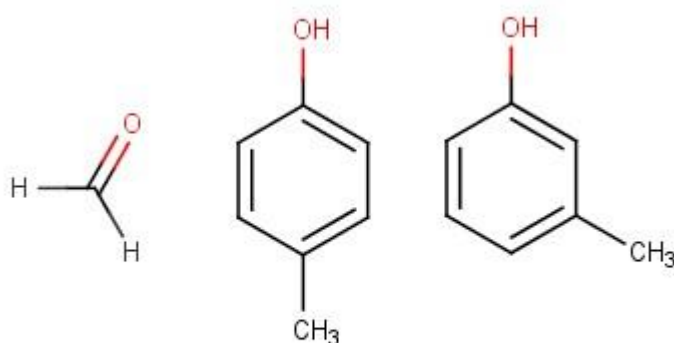
Формокрезол је мешавина 19% формалдехида, 35% крезол, 15% глицерола и остатак чини вода. Глицерол се примењује да би спречио полимеризацију формалдехида у параформалдехид, јер параформалдехид доводи до замућења раствора. Формокрезол делује пре свега преко формалдехида који се везује за бочне групе протеина како бактерија тако и ткива пулпе и доводи до њихове денатурације, тј. губитка функције услед поремећаја секундарне и терцијарне структуре. Тиме формокрезол делује бактерицидно и створи један слој коагулационе некрозе на површини пулпе у каналу, испод које додатно инхибира оксидативне ензиме и хијалуронидазу. Ово друго дејство спречава лизу пулпе, која испод некротичног слоја има један слој слабе хроничне инфламације што се стапа са нормалним ткивом.

Формалдехид је токсична супстанца коју човек у просеку дневно преко хране, воде и ваздуха унесе око 10 милиграма. Једном пулпотомијом и третманом са формокрезолом унесе се свега 0.1 милиграм формалдехида. Формалдехид се брзо уклања из крви, тако да је његово време полу-елиминације свега 1.5 минута. Формалдехид се метаболише до мравље киселине дејством цитоплазматског ензима алкохолне дехидрогеназе, али и дејством митохондријалне алдехидне дехидрогеназе и других дехидрогеназа које су зависне и независне од глутатиона. Мравља киселина се даље метаболише до угљен диоксида и воде под дејством формил-тетрахидрофолат синтетазе.

Док је показано у клиничким студијама да формалдехид из пулпе доспева до системске циркулације и других ткива, за крезол нема података.

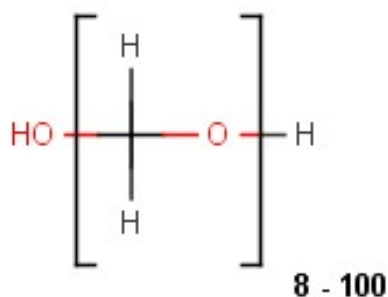
---

До сада је спроведено више студија о могућем генотоксичком, канцерогеном или алергогеном дејству формокрезолa после примене за мумификацију пулпе, али ниједна од тих студија није доказала тако нешто.



**ФОРМАЛДЕХИД   ПАРА-КРЕЗОЛ   МЕТА-КРЕЗОЛ**

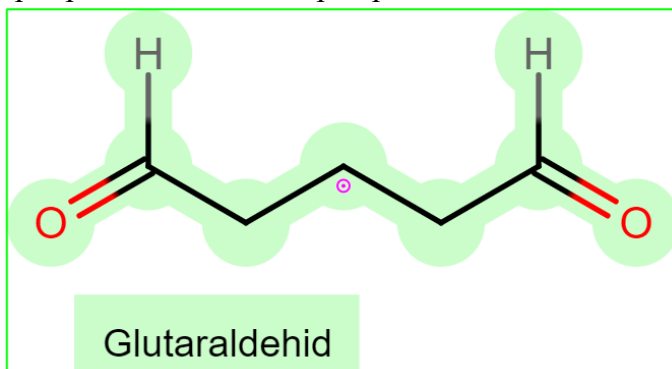
Параформалдехид је производ полимеризације формалдехида, са 8-100 мономера. Паралдехид ослобађа формалдехид; обе супстанце делују цитотоксично и канцерогено.



**ПАРАФОРМАЛДЕХИД**

Глутаралдехид боље фиксира пулпу од формокрезолa јер изазива мању некрозу. Он има две функционалне групе, тако да изазива унакрсно везивање протеина бактерија и нормалног ткива, што

резултује готово моменталном инактивацијом. Због оваквог унакрсног везивања остаје на месту примене и минимално се апсорбује у крвоток. Примењује се као 2%-тни раствор, који је нестабилан, па се мора припремити као свеж пре примене.



Фери-субсулфат у концентрацији од 20% (Монселов раствор) се такође успешно користи за мумификацију пулпе. Поред коагулационог ефекта, ова супстанца има одличан хемостатски ефекат.

Слично као и код адстрингенаса, лекови за мумификацију су веома токсични, тако да после апсорпције теоретски могу изазвати локално и системско оштећење ткива. Зато се са њима мора опрезно руковати, и примењивати најмање делотворне количине.

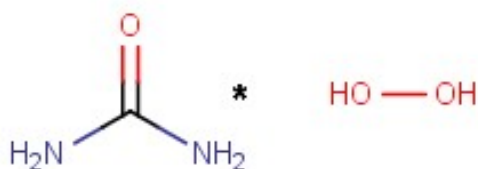
Осим помоћу лекова, коагулација тј. мумификација пулпе се може извести успешно и физичким методама, као што су електрокоагулација и коагулација ласером.

**Лекови за избелјивање зуба** се користе за уклањање пигментација са глеђи. Индикације за избелјивање зуба су: мрље од хране, дувана, кафе или чаја, старост и благо пребојење глеђи тетрациклинима или флуором.

Од **оксидационих средстава** се највише користе хлорни креч (мешавина калцијум хипохлорита ( $\text{Ca}(\text{ClO})_2$ ) и калцијум хидроксида  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ), водоник пероксид у концентрацији од 30% и натријум пероксид у концентрацији од 50%. Они отклањају највећи део пигментација, јер после оксидације супстанце из мрља губе адхезивна својства и опадају са глеђи.

Додатно оксидационо средство за скидање мрља је **карбамид пероксид**, који се примењује у виду посебног гела. Конституенси тог

гела су пропилен гликол, глицерин, вода, и средство за згушњавање: карбопол. Гел се прво постави у термопластичну навлаку, а она затим постави на зубе. Када се користи 10% - 16% -тни гел са карбамид пероксидом навлака се носи по 1 сат два пута дневно прве недеље, а затим једном дневно друге недеље. Када је концентрација 20% до 22%, навлака се носи 1 сат дневно током 2 недеље, а када је активна супстанца водоник пероксид, држи се 15 до 30 минута, 2 до 3 пута дневно, током 2 недеље. Сама термопластична навлака се припрема непосредно пре примене карбамид пероксида, по принципу „кувај и загризи“. Навлака се загреје у врелој води, а онда да пацијенту да загризе, тако да се обликује према зубима.



### КАРБАМИД ПЕРОКСИД

Карбамид пероксид се може користити и у облику оловке, у којој је његова концентрација чак 36%.

За неке специфичне мрље, као што су мрље од јода, сребра или хипермангана, најбоље средство за скидање је **натријум-тиосулфат**. Са разблаженим амонијаком се могу скидати јодне мрље.

Мрље од угљеника или живе се скидају **ултраљубичастим зрачењем**. Високоенергетски фотони из УВ-зрачења кидају хемијске везе на супстанцама које чине мрље, и чине их мање адхезивним.

Такође се користе лампе са плавом светлошћу ради убрзања деловања оксидативних средстава. Тачан механизам како плава светлост убрзава дејство оксидационих средстава на мрље још није познат.

Избељивање зуба хемијским и физичким средствима може имати и штетне последице, тј. могу настати **компликације**. После отклањања навлаке пацијент је преосетљив на топло и хладно, а може доћи и до иритација гингива. Да би се спречила иритација гингива, не



треба препуњавати навлаку са гелом, а вишак треба отклонити одмах после постављања на зубе. Такође, зуби могу да побеле само због дехидрације, да би већ после 7 дана потамнели. Услед честог избељивања зуба оштећује се глеђ и постаје тања. Поступак избељивања зуба се не препоручује код млађих од 16 година, јер њихова пулпа још расте, па може доћи до трајне преосетљивости зуба.

## 15. НЕДЕЉА

### ДИУРЕТИЦИ

Диуретици су лекови који повећавају излучивање мокраће, и који се примењују са циљем да уклоне вишак екстраћелијске течности, заједно са њеним електролитима. Према механизму дејства деле се на неколико група:

**Тиазидни диуретици.** Ови лекови, хемијски сродни сулфонамидима, се луче у проксималним тубулама (као слабе киселине, користе анјонски систем тубуларне секреције), долазе до дисталних тубула и тамо блокирају реапсорпцију јона  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  (блокира се тзв. ко-транспорт натријума и хлора). Ови јони са собом повлаче воду, што резултује повећањем количине урина. У покушају да задрже што више натријума, завршни делови дисталних тубула и сабирни каналићи размењују јоне  $\text{Na}^+$  за јоне  $\text{K}^+$ , тако да примена тиазида доводи до хипока-лемије. Тиазиди се користе за лечење блажих едема (код срчане инсуфицијенције, цирозе и сл.) и благе хипертензије. Слично као тиазиди (хлортиазид, политиазид, хидрохлортиазид, метиклотиазид) делују индапамид, метолазон, хлорталидон и кинетазон. Њих називамо "тиазидима сличним" диуретикима, који у свом молекулу немају бензотиадиазински прстен, али делују исто као тиазиди. Осим хипокалемије, у нежељена дејства ових лекова спадају хипергликемија, хиперлипидемија и хиперурикемија. Изузетно, индапамид не изазива хипергликемију.

Максимални ефекат тиазидних диуретика (који се постиже са максималним дозама), у погледу количине урина, достиже око 5%

---

ултрафилтрата, тј. течности која се профилитрује у гломерулима. То практично значи да они могу повећати излучивање урина за свега неколико литара.

**Диуретици Хенлеове петље.** Лекови из ове групе (фуросемид, буметанид, торсемид и етакринска киселина) се такође луче у проксималном тубулу, али делују на усходни, дебели крак Хенлеове петље спречавајући реапсорпцију  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Cl}^-$ . Инхибирају транспортер који реапсорбује заједно један јон  $\text{Na}^+$ , један јон  $\text{K}^+$  и два јона  $\text{Cl}^-$ . Чак 20% натријума који се профилитрује у гломерулима се реапсорбује овим транспор-тером.

Диуретици Хенлеове петље су знатно ефикаснији од тиазида. Користе се за лечење тежих едема, за умерену и тешку хипертензију, за лечење едема плућа услед инсуфицијенције левог срца и за лечење хиперкалцемије (јер смањују реап-сорпцију  $\text{Ca}^{++}$ ) уз примену инфузије физиолошког раствора. Диуретици Хенлеове петље изазивају хипокалемију, пролазно оштећење слуха (ако се примењују пребрзо интравенским путем), хиперурикемију (пораст нивоа мокраћне киселине) и хипергликемију. Једино етакринска киселина (чији молекул нема сличности са осталим диуретикима из ове групе и сулфонамидима) не изазива хипергликемију. Ако се предозирају, настају тешка хипотензија и поремећај свести због електролитског дисбаланса. За разлику од тиазида, диуретици Хенлеове петље могу да делују и код особа са инсуфицијенцијом бубрега.

**Инхибитори карбоанхидразе.** Ацетазоламид и њему слични лекови (метазоламид, дихлорфенамид) инхибирају ензим карбоанхидразу који у проксималним тубулима омогућава реапсорпцију бикарбоната. Бикарбонати заостају у лумену тубула, повлаче за собом јоне  $\text{Na}^+$  и молекуле воде и доводе до благог повећања диурезе. Диуретичко дејство ацетазоламида је слабо (највише се може излучити око 5% јона натријума који су профилитровани у гломерулима) и пролазно (губи се после неколико недеља), тако да се овај лек и не користи као диуретик. Користи се пре свега за лечење глаукома (јер смањује стварање очне водиче), панкреатитиса (јер смањује стварање панкреасног сока) и за превенцију висинске болести. Изузетно, епилептички напади који се код жена јављају у време менструације добро реагују на ацетазоламид. Нежељена дејства ацетазоламида су хиперхлоремијска ацидоза, хипокалемија (поред

инхибиције карбоанхидразе смањује се реапсорпција јона калијума у дисталном тубулу и сабирним каналићима) и неуролошки поремећаји (парестезије, конфузија, атаксија, трнци у екстремитетима, губитак апетита).

**Диуретици који штеде калијум.** Лекови из ове групе делују на сабирне каналиће бубрега где ометају реапсорпцију  $\text{Na}^+$  и излучивање  $\text{K}^+$ . То чине или блокадом рецептора за алдостерон, хормон коре надбубрега одговоран за ресорпцију  $\text{Na}^+$  и излучивање  $\text{K}^+$  (спиронолактон и еплеренон), или блокирају канале за  $\text{Na}^+$  у сабирним каналићима (триамтерен и амилорид). Диуретици који штеде калијум такође инхибирају секрецију јона водоника ( $\text{H}^+$ ) у сабирним каналићима.

Спиронолактон се користи за лечење примарног (Конов синдром) и секундарног хипералдостеронизма (код цирозе јетре, нефротског синдрома и конгестивне срчане инсуфицијенције). Триамтерен и амилорид се користе када услед претходне примене тиазида или диуретика Хенлеове петље постоји ризик од хипокалемије; врло често се већ од почетка терапије користе лековити препарати који садрже комбинацију тиазидних диуретика и триамтерена или амилорида, чиме се спречава настанак хипокалемије. Нежељена дејства ових диуретика су хиперкалемија, метаболичка ацидоза (јер инхибиција реапсорпције  $\text{Na}^+$  смањује излучивање осим  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$ ) и неуролошки поремећаји (парестезије, депресија). Спиронолактон блокира и андрогене рецепторе, па може изазвати гинекомастију и импотенцију код мушкараца, а неправилности менструалног циклуса код жена. Еплеренон знатно ређе изазива гинекомастију и импотенцију.

**Осмотски диуретици.** Осмотски диуретици су супстанце које се после примене филтрују кроз гломеруле бубрега а затим не реапсорбују из лумена бубрежних тубула. Остајући у лумену тубула, осмотски диуретици повећавају осмоларност примарног урина и тиме спречавају реапсорпцију воде. Резултат је излучивање велике количине разређеног урина. У осмотске диуретике спада манитол.

## ЛЕКОВИ ПРОТИВ ХИПЕРЛИПИДЕМИЈЕ

После апсорпције триглицерида и холестерола из хране, у ћелијама епитела танког црева настају хиломикроци – комплексне

---

честице чија се средина састоји од триглицерида и холестерола а површина од фосфолипида и протеина. Хиломикроми путем лимфотока доспевају у венску крв, а затим до периферних ткива (масног и мишићног) где их разграђује ензим липопротеинска липаза, везана за мембрану ендотелних ћелија. Остатак хиломикрона се претвара преко ИДЛ липопротеина (липопротеини средње густине) у ЛДЛ липопротеине (липопротеини мале густине) који садрже много холестерола. Нормално, ЛДЛ се везују за своје рецепторе на хепатоцитима и бивају преузети у ћелије јетре. У случају вишка ЛДЛ (нпр. код преобилне исхране пуне холестерола), њих преузимају и ћелије интима крвних судова. Прекомерно накопљање ЛДЛ у овим ћелијама води њиховој трансформацији у пенасте ћелије и, коначно, до смрти и настанка плака. У периоду између оброка јетра ствара ВЛДЛ (липопротеине врло мале густине) који садрже триглицериде и холестерол. ВЛДЛ одлазе до периферних ткива која, после разградње под дејством липопротеинске липазе, снабдевају масним киселинама и глицеролом. Остатак ВЛДЛ се преко ИДЛ претвара у ЛДЛ.

Хиперлипидемије могу бити урођене и стечене. Урођене хиперлипидемије могу преодоминантно имати повишен холестерол или триглицериде. Нормално, ниво триглицерида у серуму треба да буде мањи од 2,5 мМ/л, а ниво холестерола испод 4,4 мМ/л.

Први корак у лечењу хиперлипидемије је дијета. Болесник мора да смањи унос масти испод 20% од укупне калоријске вредности оброка, а холестерол посебно испод 200 мг/дан. После 3 месеца дијете треба поново измерити концентрацију липопротеина (или бар триглицерида и холестерола) и ако су повишени треба применити медикаментозну терапију.

Хипертриглицеридемије (хиперлипидемије код којих доминира пораст триглицерида) се лече дериватима **фибричне киселине** (фенофибрат, гемфиброзил, клофибрат). Ови лекови активирају нуклеарни рецептор који се назива "пероксизом пролифератор - активирани рецептор" (ППАР), и који повећава транскрипцију гена за липопротеинску липазу, а смањује транскрипцију гена за аполипопротеин Ц3 (који иначе инхибира липопротеинску липазу). Тиме се повећава активност липопротеинске липазе и поспешује отклањање триглицерида из циркулације. Поред тог ефекта, фибрати повећавају ниво ХДЛ честица, јер повећавају синтезу њихових аполипопротеина А1.

Фибрати се користе за лечење урођених хиперлипидемија, код којих су повишени триглицериди, а повољно делују на секундарну хиперлипидемију, која се јавља код пацијената са дијабетесом тип 2.

Нажалост, деривати фибричне киселине имају доста озбиљних нежељених дејстава која им ограничавају употребу (учесталија калкулоза жучне кесе, миозитис, хепатитис, немогућност ерекције, мучнина). Осим тога, повишавају концентрацију ЛДЛ, липопротеина који поспешују развој атеросклерозе.

Фибрате не треба давати заједно са статинима, јер се повећава ризик од настанка миозитиса. Такође, фибрати потенцирају антикоагулантни ефекат варфарина.

Алтернативни лек за терапију хипертриглицеридемије је **никотинска киселина (ниацин)**. Она смањује стварање ВЛДЛ липопротеина у јетри, поспешује преузимање ЛДЛ липопротеина у јетри и смањује ослобађање масних киселина из масног ткива. Све ово доводи до пада и триглицерида и холестерола у крви. Такође се повећава ниво ХДЛ честица у плазми. Зато се никотинска киселина, осим за терапију хипертриглицеридемије, користи и за терапију хиперхолестеролемије.

Никотинска киселина доводи до ослобађања простагландина и синдрома сличног грипу. Применом таблете аспирина 30 минута пре никотинске киселине, и узимањем лека са храном, може да спречи овај синдром. После дуже примене јављају се хепатитис, хипергликемија и хиперурикемија.

Хиперхолестеролемије се могу лечити и **смолама за измену анјона (холестирамино или холестиполом)** које се узимају орално, не апсорбују се у дигестивном тракту а везују (јонским везама) жучне киселине. Тиме се повећава излучивање жучних киселина преко фецеса, и смањује количина жучних киселина која после реапсорпције у илеуму поново доспева до јетре. У јетри се интензивира производња жучних киселина из холестерола, па се ЛДЛ честице појачано преузимају из крви јер се повећа број рецептора за ЛДЛ на хепатоцитима. С обзиром да се не апсорбују, ови препарати изузев надимања и понекад опстипације, немају значајнијих нежељених дејстава. Пошто се узимају у већој количини (20-так грама дневно), а непријатног су укуса, примењују се обично помешани са воћним соком.

Смоле се користе за лечење хиперхолестеролемије. Смоле у лумену гастроинтестиналног тракта могу везати велики број лекова за

---

себе, и тако омести њихову апсорпцију. Зато се други лекови не примењују један сат пре, и 4-6 часова после узимања смола.

Нову групу лекова, врло ефикасних у терапији хиперхолестеролемија, чине **инхибитори хидроксиметил-глутарил-СоА редуктазе** (ХМГ-редуктаза, ензим који каталише кључну реакцију у синтези холестерола, претварање хидроксиметил-глутарила у мевалонат). Они смањују синтезу холестерола у јетри, па се ЛДЛ честице из крви појачано преузимају у јетру, због повећаног броја ЛДЛ-рецептора на хепатоцитима. Ловастатин, симвастатин, аторвастатин, флувастатин и други из ове групе (једним именом их називамо статини) значајно снижавају ниво холестерола и ЛДЛ у циркулацији. Поред поменутог дејства, статини смањују синтезу изопрена геранилгеранила и фарнезила. Тиме се смањује везивање изопрена за бројне протеине плазме (изопренилација), и спречава њихово пролиферативно дејство на глатке мишићне ћелије у зиду артерија. Статини се користе за лечење хиперхолестеролемија. Поред тога, примењују се код особа које су прележале инфаркт миокарда, без обзира на ниво холестерола, јер је пока-зано да смањују учесталост поновног инфаркта. Таква примена се назива секундарном превенцијом.

Проблем у њиховој примени представљају нежељена дејства: ретка, али озбиљна рабдомиолиза и хемијски хепатитис. Пацијента треба упозорити да се јави лекару на прву појаву болова у мишићима, како би се спречио развој опсежне рабдомиолизе, са ослобађањем миоглобина и запушењем тубула бубрега (тј. са развојем акутне инсуфицијенције бубрега). Треба избегавати истовремену примену статина и деривата фибричне киселине, јер се повећава ризик од рабдомиолизе.

Посебну групу лекова представљају супстанце које спречавају апсорпцију масти. Први лек који се појавио из ове групе је **орлистат**, инхибитор панкреасне липазе. Спречавајући раз-градњу триглицерида у цревима, спречава и њихову апсорп-цију; тако триглицериди доспевају у колон дајући масне столице. Мада је орлистат показао извесну ефикасност у лечењу гојазности (годишње опадање телесне тежине је за 4 кг веће код примене и орлистата и дијете у односу на оно које се постиже само дијетом), нема клинички значајан ефекат на ниво холестерола и триглицерида у серуму.

Недавно је у употребу ушао лек **езетимиб**, који селективно инхибира апсорпцију холестерола и њему сличних фитосте-рола. Успешно смањује ниво холестерола, ЛДЛ липопротеина и аполипопротеина Б код болесника са примарном хиперхолестеролемијом. Користи се увек у комбинацији са инхибиторима ХМГ-СоА редуктазе. Нежељена дејства су блага: замор, дијареја, бол у трбуху, болови у зглобовима и леђима, кашаљ.

## ПАСТЕ ЗА ЗУБЕ И СРЕДСТВА ЗА ИСПИРАЊЕ УСНЕ ДУПЉЕ

Пасте за зубе садрже сапун или детерџент уз прашак који је довољно тврд и храпавих честица да делује абразивно на површину зуба (таман толико да са ње скине прљавштину, а да не оштети глеђ). Абразивни прашкови могу бити тројаки, у погледу величине и храпавости честица: (1) **груби**, са тврдим и великим честицама; (2) **политирајући**, са мање тврдим и мањим честицама; и (3) **прашкови за чишћење**, са меканим и малим честицама, који служе само за најблаже чишћење зуба. Најчешће коришћени абразиви су:

- Вулканска прашина (састоји се углавном од алуминијума, калијума и натријума; може бити самлевена у различитим величинама честица);
- Корунд је минерал алуминијум оксид, који се самлевен у прашак користи као абразив;
- Чист алумијум оксид самлевен у прашак;
- Креда је калцијум-карбонат припремљен методом преципитације; спада у групу политирајућих абразива;
- Калај оксид, хром-оксид, песак, цирконијум силикат и др.

**Хумектанти** су сустанце у пастама за зубе које спречавају њихово исушивање: глицерин, сорбитол и пропилен-гликол.

Од **детерџената** се у пастама за зубе налази најчешће натријум лаурил сулфат. Он омогућава скидање плака са зуба и олакшава клизање четкице преко зуба.

Да би сви састојци пасте за зубе били хомогено измешани, додаје се **конституенс (везујуће средство)**, који је најчешће карбокси метил целулоза.

---

Понекада се у пасте додају коригенси укуса (заслађивачи: нпр. сахарин), антисептици (натријум флуорид, стронцијум хлорид, уреа, амонијум фосфат) и боје (метил-плаво, магента).

**Средства за испирање** усне дупље су заправо раствори којима се усна дупља испира, после чега се испљуну. Користе се ради превенције каријеса и за лечење гингивитиса и стоматитиса. Ова средства имају следеће састојке:

- Алкохол, 10-20%, ради дезинфекције, растварања других супстанци и корекције укуса;
- Хумектанти, глицерол и сорбитол (5-20%), повећавају вискозност препарата и дају му слаткаст укус;
- Сурфактанти (полиоксиетилен сорбитол, натријум лаурил сулфат) омогућавају да препарат пени и скида прљавштину;
- Коригенси укуса (ментол, пеперминт, цимет, метил салицилат);
- Боје (метил-плаво, магента);
- Лекови који се додају у средства за испирање:
  - Антихистаминик + кортикостероид + антибиотик, за лечење стоматитиса
  - Алопуринол за лечење стоматитиса
  - Пилокарпин за лечење недовољног лучења пљувачке
  - Амфотерицин Б за лечење кандидијазе
  - Транексамична киселина за спречавање крварења после операције
  - Хлорхексидин глуконат за превенцију плака
  - Хексетидин због антибактеријског дејства

## ЛЕКОВИ ЗА ЛОКАЛНУ ХЕМОСТАЗУ У УСНОЈ ДУПЉИ

После тешких екстракција зуба или обимнијих хируршких интервенција у усној дупљи оперативно место може доста да крвари. Крварење се може зауставити применом на место интервенције ресорптивног коагулантног средства: оксидисана регенерисана целулоза, сунђер од желатина, колаген (синтетски или микрокристални или свињски), н-бутил-2-цијано-акрилатни лепак или фибрински лепак (састоји се углавном од тромбина и фибриногена). Када се ови



хемостатици поставе у рану, она се може преко ушити ресорптивним концем ; пацијенту затим треба дати смотуљак влажне газе да преко њега загризе, а да газа притисне на рану – после око 10 минута притиска крварење обично стане.

**Желатински сунђер** има следеће карактеристике:

- величина 1 x 1 x 1 центиметар
- потпуно се апсорбује ако остане на месту примене после неколико недеља
- не изазива алергије
- има неутралан рН
- апсорбује крв до 50 пута веће тежине од сопствене
- може се применити сув или натопљен физиолошким раствором
- може да се сече и обликује
- производи се од колагена из коже свиња.

Механизам дејства желатинског сунђера је следећи: тромбоцити који долазе у контакт са сунђером бивају оштећени и ослобађају тромбопластин; тромбопластин интерагује са протромбином и калцијумом и настаје тромбин. Сем наведеног, желатински сунђер даје механичку основу за настанак угрушка.

**Н-бутил-цијаноакрилат** је супстанца која се у присуству слабе базе (нпр. мало воде) полимеризује кроз егзотермну реакцију. Полимеризација наступа за 10 секунди; због полимеризације слеplјују се ивице ткива једне за друге. Овај хемостатик се може применити код периодонталних операција или за хемостазу после вађења зуба.

**Оксидисана целулоза** се добија излагањем обичне целулозе неком оксидационом средству (нпр. водоник пероксиду). Оксидационо средство доводи до стварања алдехидних и кето група у целулози, тако да она лакше активира систем коагулације крви. Примена оксидисане целулозе на површину која крвари, уз краткотрајан притисак зачепи капиларе и активира процес коагулације. Целулоза се ресорбује после 7 дана. Примењује се сува или натопљена са физиолошким раствором.

**Колаген за хируршке процедуре** у стоматологији се добија из Ахилове тетиве говечета. То је сунђераста, еластична структура. Примени се на рану која крвари, и континуирано притиска 2 до 5 минута; може да се уклони или остави на месту апликације.

**Фибрински лепак** има следеће карактеристике:

- састоји се из две компоненте: фибрин + фактор 13 и тромбин + калцијум
-

- када обе компоненте дођу у контакт, настаје угрушак
- фибрин је добијен из плазме давалаца
- тромбин је говеђег порекла
- препарат носи ризик од трансмисије инфекције хепатитисом Б, Ц или ХИВ-ом

После операције или вађења зуба, када се хемостаза успостави, долази до активирања процеса фибринолизе. Фибринолиза нагриза коагулуме, и после неколико дана може изазвати накнадно крварење. Да би се то спречило, пацијентима се после операције даје да испирају уста раствором који садржи **антифибринолитике** (5% транексамична киселина, 4 пута дневно, 7 дана, или 25% епсилон-аминокапронска киселина, 4 пута дневно, 7 дана). Оваква локална примена антифибринолитика је врло ефикасна, јер смањује учесталост постоперативних крвављења са 40% на само 7%.

**Поступак са пацијентима на хроничној оралној антикоагулантној терапији** којима се мора узвршити екстракција зуба:

- није потребно прекидати примену оралних антикоагуланаса
- хемостаза се постиже постављањем желатинског сунђера и сутурама свилом преко сунђера
- учесталост постоперативног крварења је од 5 до 15%, и не зависи од висине ИНР-а.

## ЛИТЕРАТУРА

Ackland SP. Drug treatment of breast cancer. Aust Prescr 1998; 21: 15-9.

Anonimous. New drugs. Aust Prescr 1998; 21: 49.

Anonymous. Rasburicase. Aust Prescr 2003; 26:70.

Anonymous. Bonsetan. Aust Prescr 2003; 26:69.

Arsenijević S. Organska hemija. 4. izd., Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1978: 477 str.

Bahl R. Local Anesthesia in Dentistry. Anesth Prog 2004; 51: 138-142.

Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Nelson Textbook of Pediatrics. 15<sup>th</sup> ed., WB Saunders Co, Philadelphia, 1996: pp 2200.

Белеслин Д. Историја фармакологије: професор Радивоје Павловић за углед покољењима. Фармакотерапија данас 2003; 1(4-5): 44-5.

Белеслин Д. Историја фармакологије: професор Радивоје Павловић, темељ српске фармакологије. Фармакотерапија данас 2003; 1(6-7): 44-5.

Белеслин Д. Историја фармакологије: професор Илија Димитријевић, један од стубова науке. Фармакотерапија данас 2003; 1(8-9): 44-5.

Белеслин Д. Историја фармакологије: први потпуни уџбеник из фармакологије у Србији. Фармакотерапија данас 2003; 1(10-11): 44-5.

Белеслин Д. Осамдесет година фармакологије у Србији. Фармакотерапија данас 2004; 2(1-2): 44-5.

Bennet JC, Plum F. Cecil Textbook of Medicine. 20<sup>th</sup> ed., WB Saunders Co, Philadelphia, 1996: pp. 2233.

---

Benet LZ, Galeazzi RL. Noncompartmental determination of the steady-state volume of distribution. *J Pharm Sci* 1979; 68: 1971-1974.

Benson RC. Priručnik iz akušerstva i ginekologije. 2. izd., Savremena Administracija, Beograd, 1989: 939 str.

Bev-Lorraine T, Dreisbach RH. Trovanja, priručnik. 13. Izdanje, Data Status, Beograd, 2005.

Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S. Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30(6): 518-21.

Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S, Hashomer T. Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: comparison of local hemostatic modalities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88(2): 137-40.

Богдановић С. Фармакологија. 1 издање, Научна Књига, Београд, 1967: 830 str.

British National Formulary. No 35, British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, 1998: 736 str.

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11<sup>th</sup> ed., McGraw - Hill, New York, 2006.

Budavari S. The Merck Index. 12<sup>th</sup> ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, 1996: pp 1741.

Capizzi RL: Recent developments and emerging options: The role of amifostine as a broad-spectrum cytoprotective agent. *Semin Oncol* 26 (suppl 7):1-2, 1999.

Clinical Pharmacology, Gold Standard Multimedia Inc.  
(<http://www.gsm.com>)

Craig CR, Stitzel RE. Modern Pharmacology with Clinical Applications. 6<sup>th</sup> edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

Dahl JE. Toxicity of endodontic filling materials. Endodontic Topics 2005; 12: 39–43.

Greenstein B, Greenstein A. Medical Biochemistry at a Glance. 1st ed., Blackwell Science Ltd, Oxford, 1996: pp 117.

Hall M. Serotonin syndrome. Austral. Prescr. 2003; 26:62-3.

Haslett C, Chilvers ER, Hunter JAA, Boon NA. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 18<sup>th</sup> edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1999.

Hill SJ, Ganellin CR, Timmerman H, Schwartz JC, Shankley NP, Young JM, Schunack W, Levi R, Haas HL. International union of pharmacology. XIII classification of histamine receptors. Pharmacol Rev 1997; 49: 253-78.

Hollister LE. Clinical Pharmacology of Psychotherapeutic Drugs. 2<sup>nd</sup> ed., Churchill Livingstone, New York, 1983: pp. 214.

Holmes LB, Wyszynski DF, Baldwin EJ, Habecker E, Glassman LH, Smith CR. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy. Birth Defects Research 2006; 76: 5.

Hope RA, Longmore JM, Hodgetts TJ, Ramrakha PS. Oxford Handbook of Clinical Medicine. 3<sup>rd</sup> ed., Oxford University Press, Oxford, 1993: pp. 837.

Hudson SA, Boyter AC. Pharmaceutical care of the elderly. The Pharmaceutical Journal 1997; 259: 686-8.

Hull D, Johnston DI. Essential Paediatrics. 1<sup>st</sup> ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1981: pp. 305.

Јанковић С. Индивидуализација дозирања антибиотика код хируршких болесника. Рад уже специјализације. Медицински факултет, Београд, 1996.

---

Јанковић С, Простран М, Тодоровић З. Фармакологија и токсикологија, 2. издање, Медицински факултет, Крагујевац, 2007.

Kalant H, Roschlau WHE. Principles of Medical Pharmacology. 6<sup>th</sup> ed., Oxford University Press, Oxford, 1998; pp. 957.

Karlson P. Biokemija. 8. izd., Školska knjiga, Zagreb, 1989: 396 str.

Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology. 10<sup>th</sup> ed., McGrawHill Lange, Boston, 2007.

Kažić T, Rumboldt Z. Klinička kardiovaskularna farmakologija. 1. izd., Medicinska knjiga, Beograd - Zagreb, 1988: 415 str.

Koutsilieris M, Sourla A. Recent advances in the clinical management of advanced stage prostate cancer. Epith Klin Farmakol Farmakokin IE 1997: 11: 27-31.

Lullman H, Mohr K, Ziegler A, Bieger D. Pocket Atlas of Pharmacology. 1<sup>st</sup> ed., Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1993: pp. 214.

Маретић З. Наше отровне животиње и биљке. Стварност, Загреб, 1986.

McLachlan A, Ramzan I. Meals and medicines. Austr Prescr 2006; 29: 40-2.

Neal MJ. Medical Pharmacology at a Glance. 2<sup>nd</sup> ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1992: pp. 88.

Perry MC (ed): Toxicity of chemotherapy. Semin Oncol 19(5):453-609, 1992.

Pharmacopoea Jugoslavica MCMXXXIII. Kraljevina Jugoslavija, Ministarstvo socijalne politike i narodnog zdravlja, Sanitetsko odeljenje, Beograd, 1933: 820 str.

Plečas D, Jovanović - Mičić D, Plečas D, Rosić N. Osnovni lekovi u trudnoći i laktaciji. 1. izd., Nauka, Beograd, 1996: 200 str.

Popović J, Sabo A, Mikov M. Priručnik iz farmakologije, toksikologije i kliničke farmakologije (opšti deo). 1. izd., Nova Prosveta, Beograd, 1995: 144 str.

Ramsey PG, Larson EB. Medical Therapeutics, 2<sup>nd</sup> ed., W.B. Saunders Company, London, 1993: pp. 633.

Rees J, Ritter J, Spector R. Aids to Clinical Pharmacology and Therapeutics. 3<sup>rd</sup> ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1993: pp. 291.

Reynolds JEF. Martindale The Extra Pharmacopoeia. 33<sup>th</sup> ed., The Pharmaceutical Press, London, 2003.

Richard Pazdur, William J Hoskins, Lawrence R Coia, Lawrence D Wagman. Cancer Management: A Multidisciplinary Approach., 5<sup>th</sup> ed., PRR, Inc., Melville, New York, 2001.

Sanford JP, Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 27<sup>th</sup> ed., Antimicrobial Therapy Inc, Vienna, 1997: pp. 134.

Sanford JP, Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 38<sup>th</sup> ed., Antimicrobial Therapy Inc, Vienna, 2008.

Schmucker DL. Aging and Drug Disposition: An Update. Pharmacol Rev, 1985; 37: 133-148.

Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Husser WC. Principles of Surgery. 6<sup>th</sup> ed., Mc Graw Hill Inc., New York, 1994: pp. 2074.

Scully C, Wolff A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002; 94: 57-64.

Seale JP. Anticholinergic bronchodilators. Aust Prescr 2003; 26: 33-5.

Sing S. Pharmacology for dentistry. New Age International (P) Ltd. New Delhi, India.

---

Stanulović M (urednik). Lekovi u prometu 2008. 1. izd., Ortomedics, Novi Sad, 2008.

Stanulović M, Sabo A, Rončević N. Klinička farmakologija dečijeg uzrasta. 1. izd., Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1991: 111 str.

Stojanović V. Ratna hirurgija, II deo. 1. izd., Naučna Knjiga, Beograd, 1955: 382 str.

Tierney LM,Jr., McPhee SJ, Papadakis MA. 2008 Current Medical Diagnosis & Treatment. 47<sup>th</sup> edition, Lange Medical Books/McGraw-Hill, New York, 2008.

Varagić V, Milošević M. Farmakologija. 21. izd., Elit-Medica, Beograd, 2007: 724 str.

de Vries HE, Kuiper J, de Boer AG, Van Berkel TJC, Breimer DD. The blood-brain barrier in neuroinflammatory diseases. Pharmacol Rev 1997; 49: 143-56.

Waller DG, Renwick AG, Hillier K. Medical Pharmacology and Therapeutics. 2<sup>nd</sup> edition, Elsevier Saunders, Edinburgh, 2005.

Widdop B. Therapeutic Drug Monitoring. 1<sup>st</sup> ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1985: pp. 359.

Wilkins R, Cross S, Megson I, Meredith D. Oxford Handbook of Medical Sciences. 1<sup>st</sup> edition, Oxford University Press, Oxford, 2006.