

1. ULOGA FARMACEUTA NA KLINICI

Klinička farmacija kao nova zdravstvena specijalnost predstavlja aktivnosti i dužnosti kliničkog farmaceuta u razvoju i promociji racionalne i odgovarajuće primene lekova i medicinski sredstava od strane pojedinca i društva. Kraće rečeno, to je oblast farmacije koja se bavi naučnim i praktični i naučnim aspektom racionalne upotrebe lekova. Klinička farmacija povezuje farmaciju kao nauku o lekovima i farmakoterapiju koja ima za predmet proučavanja uzajamno dejstvo lekova i organizma čoveka. Klinička farmacija je nastala u bolničkom okruženju. Začeci su u Italiji i Velikoj Britaniji gde su još u 19. veku farmaceuti u bolnicama bili uključeni u lekarski tim i pratili lekare u lekarskim vizitama, a u slučaju odsustva lekara bili su odgovorni za pružanje zdravstvene pomoći pacijentima. Ovaj koncept je prihvaćen u Americi 1960-ih godina. Klinički farmaceuti tesno saraduju sa lekarima i drugim zdravstvenim profesionalcima i sastavni su deo integralnog pristupa brizi o pacijentima. Saradnja farmaceuta i lekara ima za cilj odabir optimalne terapije za svakog pacijenta ponaosob. Promovisanjem pravilne i odgovarajuće upotrebe lekova i ostalih medicinskih sredstava, obezbeđuje maksimalan klinički efekat leka (najbolji efekat, minimalne nuspojave) tako što koristi najbolju terapiju za pojedinog pacijenta u skladu sa njegovim karakteristikama (starost, funkcija bubrega, jetre, telesna masa, fiziološko stanje - trudnoća, laktacija). Nadziranjem terapije i pacijentovog pridržavanja iste ostvaruje se smanjenje neželjnih efekata leka na minimum. Farmaceut uvek mora imati spremnu alternativnu terapiju koja je odgovarajuća za što veći broj ljudi. Klinički farmaceut može da utiče na pravilnu upotrebu lekova pre, tokom i nakon prepisivanja terapije. Saradnja sa lekarima i drugim zdravstvenim radnicima rezultira najboljom mogućom i najisplativijom terapijom za pacijenta. Takva terapija se postiže savetovanjem o odabiru leka, dozi, obliku i načinu primene leka za svakog pacijenta uzimajući u obzir njihovu već postojeću terapiju, njihov način života, sposobnost razumevanja i sprovođenja terapije. Poseban naglasak stavlja na redukovanje broja lekova koje pacijent koristi odnosno polifarmaciju. Obaveštavaju zdravstveno osoblje o mogućim problemima s kojima se pacijenti mogu suočiti pri uzimanju terapije tako što im daju informacije o mogućim nuspojavama leka, očekivanom dejstvu određenog leka ili kombinacije lekova. Nadgledanjem terapije uveravaju se da je ona sigurna i delotvorna. Analizom terapije izbegava štetene interakcije lekova, neželjena dejstva i greške u propisivanju. Proučava kinetiku leka čime ima uvid u efekat lekova uske terapijske širine (npr. teofilin, digoksin...). Komunikacija sa pacijentima podrazumeva pružanje informacija o terapiji koju koriste sa ciljem da se poboljša njihovo znanje i razumevanje terapije kako bi predočio važnost pridržavanja terapije. Svaka promena terapije koja je nastala nakon savetovanja lekara mora biti evidentirana. Pored savetovanja farmaceut ima ulogu u distribuciji, izdavanju i aplikovanju lekova na klinici i bolnici, vrši kontrolu i planiranje potrošnje lekova unutar klinike (bolnice), proizvodnja lekova ukoliko gotovi nisu dostupni (terapija za karcinom i parenteralnu ishranu). Takođe igra ključnu ulogu u kliničkim ispitivanjima. Kroz razne studije dokazano je da u zdravstvenim sistemima gde je farmaceut uključen u brigu o pacijentima, dolazi do smanjivanja mortaliteta i morbiditeta kao i do smanjivanja troškova lečenja Regulatorne aktivnosti Farmaceuti u Ministarstvu zdravlja RS učestvuju u planiranju, sprovođenju i praćenju nacionalne politike lekova (izbor, nabavka i distribucija lekova). Uključeni su u donošenje Zakona i podzakonskih propisa u oblasti farmaceutski proizvoda, hrane (dijetetski suplementi) i zdravstvene ispravnosti proizvoda za opštu upotrebu (kozmetički proizvodi..). Osim toga, oni vrše nadzor nad implementacijom Zakona i propisa u privrednoj i zdravstvenoj farmaceutskoj delatnosti. Dužni su za inoviranje i usaglašavanje zakona sa regulativom u svetu. Kao najveći stručnjaci za lek, farmaceuti su najadekvatniji izvor informacija, te učestvuju u pripremi nacionalnih farmakopeja (doduše, mi nemamo nacionalnu) i formiranju esencijalne liste lekova (kod nas, pozitivna lista lekova). U okviru Republičkog zavoda za zdravstveno osiguranje farmaceuti rade u službi za analizu potrošnje i statistici lekova i medicinskih sredstava, racionalnoj upotrebi lekova, politici cene lekova i farmakoekonomiji. Rad u farmaceutskim kućama zasniva se na učestvovanju u pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima, ako je u pitanju nova supstanca, proveriti bioekvivalencu, ako se radi o generičkom leku, sporvodi regulatornu strategiju (postupak i troškovi registracije, planira rokove za izradu dokumentacije..). Takođe, izrađuje registracione dosijee, vrši ocenjivanje farmaceutske, hemijske i biološke dokumentacije, učestvuje u izradi sažetka karakteristika leka i uputstva za pacijenta (ovi dokumenti se izrađuju se od strane doktora medicine u saradnji sa mr. farmacije), vrši odabir adekvatne ambalaže, predaje dokumentaciju o leku regulatornom telu u svrhu registracije leka i prati zakone o lekovima.

2. NEŽELJENA DEJSTVA LEKOVA

Neželjeno dejstvo leka (NDL) je odgovor organizma na lek koji je štetan i neplaniran, i koji se javlja pri dozama normalno korišćenim za profilaksu, dijagnozu ili terapiju bolesti, ili izmenu neke fiziološke funkcije. Osim pomenutog, u neželjena dejstva spadaju: nepovoljne interakcije između lekova, izostanak terapijskog efekta leka i promene koje prate prekid primene leka na koji se organizam prethodno navikao.

Ne postoji lek koji nema neželjenih dejstava; postoje samo lekovi sa težim ili lakšim neželjenim dejstvima, zavisno od njihove sposobnosti da reaguju sa različitim tkivima i organima. Zato na

neželjena dejstva treba misliti uvek kada se primenjuju lekovi; tada ćemo biti u prilici da neka neželjena dejstva predvidimo, a time i izbegnemo.

Neželjena dejstva lekova predstavljaju veliko opterećenje za zdravstveni sistem. Studije su pokazale da se oko 6 odsto svih bolničkih pacijenata tamo nalazi zbog neželjenih dejstava lekova. Čak 10 do 20 odsto bolničkih pacijenata doživi bar neko neželjeno dejstvo leka dok boravi u bolnici. Međutim, postoji velika mogućnost da se neželjena dejstva izbegnu, ako se misli na njih: takvih je čak 50 odsto neželjenih dejstava.

Sva neželjena dejstva se mogu svrstati u tri velike grupe:

- A – NDL koja se mogu predvideti na osnovu mehanizma dejstva leka (npr. suvoća usta kod primene tricikličnih antidepresiva, zbog njihovog antimuskarinskog dejstva);
- B – bizarna NDL koja su nepredvidiva, retka, ne zavise od doze, obično su ozbiljna (npr. agranulocitoza kod beta-laktamskih antibiotika);
- C – NDL koja imitiraju oboljenja (npr. sindrom sličan sistemsom lupusu eritematodesu kod primene prokainamida ili hidralazina).

Učestalost neželjenih dejstava nekog leka varira: neka se javljaju češće od drugih. Da bismo imali orijentaciju, koliko je verovatno da li će se pojaviti neko neželjeno dejstvo određenog leka, ona se mogu po učestalosti svrstati u:

- vrlo česta: javljaju se kod više od 10 odsto bolesnika;
- česta: javljaju se kod 1 – 10 odsto bolesnika;
- nisu česta: javljaju se kod 0.1 – 1 odsto bolesnika;
- retka: javljaju se kod 0.01 odsto - 0.1 odsto bolesnika, i
- vrlo retka neželjena dejstva: javljaju se kod manje od 0.01 odsto bolesnika.

Od neželjenih dejstava najviše nas brinu tzv. ozbiljna neželjena dejstva. To su neželjena dejstva koja dovode do neke od sledećih posledica:

- **smrt**
- **hospitalizacija**
- **produžetak hospitalizacije**
- **invaliditet**
- **opasnost po život**
- **maligna bolest ili**
- **urođene anomalije.**

Za svaki lek koji izdajemo pacijentu, potrebno je da poznamo ozbiljna neželjena dejstva koja može izazvati, da upozorimo pacijenta na njih i upoznamo ga sa načinima njihove prevencije (npr. pacijenti koji primaju sulfonamide treba da uzimaju dosta tečnosti, kako bi se sprečila kristalizacija sulfonamida u tubulima bubrega i njihovo oštećenje).

Kada zapazimo neku neželjenu pojavu kod pacijenta koji uzima lek, mi nismo odmah sigurni da je baš taj lek prouzrokovao primećenu pojavu. Zato u početku takve pojave nazivamo „neželjenim događajima“, i možemo ih nazvati „neželjenim dejstvima“ tek kada utvrdimo uzročno-posledičnu vezu između leka i pojave. Pri utvrđivanju uzročno-posledične veze posebno obraćamo pažnju na sledeće elemente:

1. **Vremenski interval od primene leka do pojave NDL?** Ako je neželjeni događaj nastao za vreme primene leka, ili uskoro posle prestanka primene, verovatnije je posledica primene leka, nego nekog drugog faktora.

2. **Dechallenge** – Šta se dešava po prestanku primene leka? Ako se neželjeni događaj povlači posle prestanka njegove primene, verovatno se radi o neželjenom dejstvu.

3. **Rechallenge** – Šta se dešava posle ponovne primene leka? Ako posle ponovne primene leka opet uočimo neželjeni događaj, veoma je velika verovatnoća da je njime prouzrokovan.

4. **Da li je takvo neželjeno dejstvo već opisano?** Iskustva drugih sa primenom leka koga prati neželjeni događaj su nam uvek od koristi za utvrđivanje uzročnosti.

3. Farmakokinetika

pharmacon (grč.) - lek, kinein (grč.) - kretati se

Deo farmakologije koji proučava sudbinu leka u organizmu - dejstvo organizma na lek kao stranu supstancu (ksenobiotik)

Farmakokinetika: pravo dejstvo, pravog intenziteta, u pravo vreme, dovoljnog trajanja, uz minimalnu nelagodnost ili štetu

Farmakokinetika koristi i matematičku analizu farmakokinetičkih procesa

Klinička farmakokinetika:

određivanje individualne terapijske doze uz merenje koncentracije leka u biološkim tečnostima (serum ili plazma)

Proces od primene leka do pojave biološkog efekta:

1. farmaceutska faza
2. farmakokinetička faza
3. farmakodinamska faza

Farmaceutska faza

- pre primene leka-bitni faktori su :
hemijske (struktura) i fizičke osobine (veličina čestica, površina)
adjuvantne supstance i farmaceutski oblik lekovitog preparata
farmaceutski (tehnološki) procesi u pripremi preparata
- posle primene leka- bitni faktori su:
dezintegracija (raspadanje lekovitog preparata) i
rastvaranje leka

Farmakokinetički procesi

- Prolaz leka kroz biološke membrane
- Apsorpcija (resorpcija)
- Distribucija (raspodela)
- Metabolizam (metabolisanje, biotransformacija)
- Ekskrecija (izlučivanje)

Prolaz leka kroz biološku membranu

Liposolubilni (lipofilni) i nepolarni (nejonizovani, neutralni) - dobra resorpcija

Hidrosolubilni (hidrofilni) i polarni (jonizovani)- loša resorpcija

Transportni procesi

pasivni ili aktivni; bez ili sa nosačima

Difuzija: liposolubilni lekovi, mali hidrofilni molekuli, nejonizovani slabi elektroliti

Olakšana difuzija: glukoza (bez utroška ATP-a)

Aktivni transport: utrošak ATP-a

Filtracija: rastvorljivi lekovi, kroz pore kapilara, u pravcu hidrostatskog pritiska (glomerul, BBB)

Fagocitoza i pinocitoza: proteini i krupni molekuli

Paracelularno (mali polarni molekuli)-ovo se jos naziva i ultrafiltracija.

Telesne tečnosti koje mogu imati uticaja na transport jonizovanih molekula kroz membrane (ion trapping):

1. urin (pH=5-8),

2. mleko (6.4-7.6),
3. crevni sadržaj (7.5-8),
4. želudačni sadržaj (1.92-2.59),
5. prostatični ekskret (6.45-7.4),
6. vaginalni sekret (3.4-4.2)

Načini primene (aplikacije) lekova

Enteralno – preko creva

- ✧ peroralno
- ✧ rektalno

Parenteralno – para (izvan)

- ✧ intravenski
- ✧ intramuskularno
- ✧ subkutano
- ✧ intradermalno

Specijalni vidovi

- ✧ epiduralno, subarahnoidalno
- ✧ periartikularno
- ✧ intrakardijalno
- ✧ Intrapleuralno

Preko pluća (inhalacije)

Na kožu (transdermalno)

Na sluznice

- ✧ konjunktiva
- ✧ vagina
- ✧ nosna sluznica
- ✧ uretra i bešika

Za svaki put primene moramo poznavati:

- ✧ svrha - lokalno i/ili sistemsko dejstvo
- ✧ stepen apsorpcije i faktori koji na nju utiču
- ✧ dobre i loše strane (prednosti i mane)
- ✧ specijalni aspekti (npr. prvi prolaz)*

*Metabolizam prvog prolaza se odnosi na metabolizam kome podleže lek pri peroralnoj primeni. Sve supstance resorbovane u tankom crevu i većem delu debelog creva uključuju se u krvotok putem hepatične vene, pri čemu prvo prolaze kroz jetru, podležući metabolizmu pod dejstvom enzima prisutnih u jetri. Danas se smatra da u metabolizmu prvog prolaza pored enzima jetre učestvuju i enzimi enterocita.

Metabolizam prvog prolaza može za posledicu imati inaktivaciju leka ili aktivaciju proleka, pa se u zavisnosti od potrebe teži njegovom zaobilazanju (parenteralnom primenom) ili upotrebi.

Brzina apsorpcije lekova

- ✧ Brzina apsorpcije - vreme postizanja maksimalne koncentracije (C_{max})
- ✧ Obim apsorpcije - ukupna količina apsorbovanog leka (C_{ss})

Efikasnost leka zavisi i od brzine i obima apsorpcije

Biološka raspoloživost leka

Procenat leka koji se resorbuje sa mesta primene (f)

intravenski: 100% ili 1.0

ostali putevi: <100%

U širem smislu oduhvata deo leka koji dosegne mesto dejstva apsorpcija plus drugi faktori-prvi prolaz, redistribucija i dr.),

Bioekvivalencija je uporedjenje bioiskoristljivosti 2 preparata istog leka **iste jacinie i istog farm. Oblika**. Zavisi od rastvorljivosti leka, apsorpcije i tehnoloskih parametara leka (raspadanje tableta, rasttvaranje leka crevnom soku,) tip transporta kroz membrane.

Distribucija lekova

Zavisi od:

- ✧ afiniteta leka prema različitim sastojcima tkiva
 - ✧ prokrvljenosti: mozak, pluća, srce, jetra, bubrezi > mišići > masno tkivo > kosti
 - ✧ specijalne gradje tkiva i organa: krvno-moždana barijera, prostata, očna vodica

Volumen distribucije:

zapremina potrebne (prividne) tečnosti u kojoj bi celokupna količina leka u telu bila rastvorena u istoj koncentraciji kao što je aktuelna koncentracija u krvi

V_d (litara) = doza (mg) / koncentracija leka u krvi (mg/L)

V_{ss} je V_d u ravnotežnom stanju

Mali volumen distribucije, primarna distribucija u krvi

Veliki volumen distribucije, primarna distribucija u tkivima

Vezivanje leka za proteine plazme

- ✧ Albumin, alfa-1-glikoproteini (bazni lekovi), globulini (tiroksin)
- ✧ Najčešće reverzibilnim hemijskim vezama, jedno ili veći broj mesta vezivanja
- ✧ Sledi zakon o dejstvu masa
- ✧ Izražava se u % i određuje u eksperimentima

Posledice vezivanja leka za albumine:

- ✧ povećava se prividna rastvorljivost u plazmi
- ✧ smanjuje se ekskrecija i metabolizam
- ✧ vezana frakcija čini depo leka koji je trenutno nedostupan za delovanje.
- ✧ smanjena distribucija

Biotransformacija (metabolizam) lekova

Lekovi se metabolišu u čitavom organizmu:

jetra >> pluća, crevna sluznica, plazma, nervno tkivo

Lipofilni lekovi se teško izlučuju jer se reapsorbuju u tubulima bubrega

Cilj: pretvoriti lek u hidrofilnu molekulu koja se lako i trajno izluči

Faza 1: hemijske promene strukture leka, obrazovanje reaktivnih (polarnih) grupa

Faza 2: konjugacija (spajanje sa hidrofilnim molekulima)

Značaj metabolizma lekova:

- ✧ Stvaranje neaktivnih metabolita - prekid dejstva
- ✧ Stvaranje aktivnih metabolita - produženje dejstva: amitriptilin, nortriptilin
- ✧ Stvaranje toksičnih metabolita: meperidin, normeperidin (konvulzije)
- ✧ Prolek* - lek: levodopa, dopamin
- ✧ Interakcije na nivou metabolizma

*Prolek je farmakološka supstanca (lek) koja se upotrebljava u neaktivnoj ili znatno smanjenoj aktivnoj formi. Nakon primene, prolek se procesom pod nazivom **bioaktivacija** metaboliše in vivo u aktivni metabolit. Ovaj pristup se načelno koristi radi poboljšanja apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije leka

Metabolički profil leka:

% nepromenjenog leka

% metabolita svih (poznatih) metaboličkih puteva

Faktori koji utiču na biotransformaciju lekova:

- ❖ Individualne razlike
- ❖ Genetske razlike
- ❖ Ishrana i supstance iz ekološke sredine (nikotin, aminofilin)
- ❖ Životna dob i pol
- ❖ Interakcije sa lekovima
- ❖ Pridružene bolesti (bolesti jetre)

Eliminacija lekova

Sinonimi: izlučivanje, ekskrecija

- ❖ Jedan od mehanizama za prekidanje dejstva leka
- Dejstvo leka prestaje uticajem bilo kog mehanizma koji otklanja aktivni deo leka sa mesta njegovog dejstva (receptora):
- ❖ Redistribucija ("povlacenje" određene količine sa mesta distribucije)
 - ❖ Deponovanje (nagomilavanje)
 - ❖ Eliminacija (izlučivanje)
 - ❖ Metabolizam (ako se stvara neaktivan metabolit)

Putevi eliminacije:

- ❖ urin, feces, izdahnuti vazduh, ostali ekskreti (znoj, suze, mleko)

Klirens leka (clear – čistiti):

zapremina plazme koja se očisti od leka u jedinici vremena (mL/min)

Farmakovigilanca

Nijedan lek nije oslobođen rizika. Neželjene reakcije mogu da prate svaku terapijsku primenu lekova. Iako su mnogi od rizika poznati u trenutku registracije leka, neke informacije o njegovom bezbednosnom profilu izlaze na svetlo kasnije, nakon stavljanja leka u promet i povećanja njegove primene.

Pre nego se lek stavi u promet, informacije o njegovoj bezbednosti su ograničene jer potiču od njegove upotrebe u kliničkim ispitivanjima pod specifičnim, strogim i organizovanim uslovima, koji nužno ne reflektuju način njegove primene u svakodnevnoj rutinskoj zdravstvenoj praksi, kada se lek nađe u prometu. Uprkos obimnim premarketinškim ispitivanjima, pretkliničkim na životinjama i kliničkim ispitivanjima na ljudima, neke neželjene reakcije se ne mogu evidentirati ukoliko veliki broj pacijenata nije primio lek.

Zato je od velikog značaja praćenje bezbednosti svih lekova od njihovog stavljanja u promet – poznato kao farmakovigilanca.

Farmakovigilanca je proces:

- ❖ praćenja upotrebe leka u svakodnevnoj praksi kako bi se identifikovale ranije neprepoznate, neočekivane neželjene reakcije ili izmene u karakteru (priroda, ozbiljnost, učestalost) ispoljavanja neželjenih reakcija,
 - ❖ procene rizika i koristi lekova kako bi se utvrdilo koje mere treba sprovesti, ukoliko su potrebne, u cilju poboljšanja bezbedne primene leka,
 - ❖ pružanje informacija zdravstvenim radnicima i pacijentima u cilju ostvarivanja bezbedne i efikasne primene lekova,
 - ❖ praćenje uticaja i rezultata preduzetih mera.

Izvori informacija koje se koriste u farmakovigilanci:

- ❖ spontano prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove od strane zdravstvenih radnika i pacijenata,
 - ❖ kliničke i epidemiološke studije,
 - ❖ medicinska literatura,
- ❖ informacije od farmaceutske industrije,
- ❖ informacije od drugih regulatornih tela sveta,
- ❖ registri (mortalitet, morbiditet, trudnice i sl).

Prijavljivanje neželjenih reakcija na lek je osnovni metod postmarketinškog praćenja leka koji dovodi do novih saznanja o njegovom bezbednosnom profilu.

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) je nadležna za praćenje neželjenih reakcija na lekove. Tako se u Republici Srbiji svi slučajevi neželjenih reakcija na lekove prikupljaju u ALIMS-u, odnosno njegovom Nacionalnom centru za farmakovigilancu (NCF).

Neželjene reakcije ALIMS-u prijavljuju zdravstvene ustanove i zdravstveni radnici i pacijenti (spontano prijavljivanje), nosioci dozvola za lekove i sponzori kliničkih ispitivanja.

Antimikrobni lekovi

Mehanizmi delovanja antimikrobnih lekova

Postoji 5 osnovnih načina delovanja antimikrobnih lekova:

- Peptidoglikanska komponenta membrane ćelije štiti bakterijsku ćeliju od osmotskog prodiranja vode u ćeliju. Penicilini i cefalosporini ometaju izgradnju ove komponente, voda prodire u bakterijsku ćeliju i ona puca. Peptidoglikanska komponenta ne postoji kod ćelije čoveka tako da su sa tog aspekta navedeni antibiotici neškodljivi za pacijenta.
- Ćelijska membrana je važna za selektivnu propusnost određenih materija u oba smera. Destrukcijom nekih komponenti membrane uzročnika oboljenja, ćelija gubi važne metabolite i dolazi do ćelijske smrti. Na ovaj način deluje, na primer kolistin.
- Inhibicija sinteze proteina na ribozomima mikroorganizama- blokiraju se razni metabolički putevi bakterija. Na ovaj način deluju na primer eritromicin i tetraciklini.
- Delovanje na DNK i RNK- aktinomycin.
- Ometanje raznih metaboličkih puteva- sulfonamidi i izoniazid.

Izbor i primena antimikrobnih lekova

Izbor antimikrobnog leka se vrši na osnovu kliničke dijagnoze (na osnovu simptoma) ili na osnovu laboratorijske dijagnoze, odnosno identifikacije uzročnika.

Primena antimikrobnih lekova je najčešće peroralna, uglavnom na prazan želudac ili najmanje sat vremena pre jela. Intravenska primena je indikovana kod težih infekcija i ima prednost nad intramuskularnom primenom onda kada je cirkulacija krvi slaba i iz tog razloga usporeno dovođenje leka na mesto delovanja sa mesta primene intramuskularne injekcije.

Kombinacije antimikrobnih lekova

Razlozi istovremene primene dva ili više antimikrobna leka su sledeći:

- Pojačanje efekta terapije- primer je kombinacija penicilina i gentamicina kod endokarditisa.
- Umanjenje efekta rezistencije (otpornosti) mikroorganizma na jedan od lekova u toku terapije.
- Proširenje spektra delovanja terapije u slučajevima da je potrebna hitna terapija, uzročnik nepoznat a nije laboratorijski identifikovan zbog nedostatka vremena potrebnog za identifikaciju.
- Smanjenje mogućnosti neželjenih reakcija na antimikrobni lek ukoliko je neželjena reakcija posledica visoke doze. U tom slučaju se daju dva leka sa smanjenim dozama od standardnih terapijskih, svakog leka ponaosob.

Nedostaci kombinovane antimikrobne terapije su povećana mogućnost, uništavanja normalne bakterijske flore čovečijeg organizma (crevna ili vaginalna) i povećana frekvencija javljanja neželjenih delovanja u toku kombinovane terapije.

Hemoprofilaksa i supresivno lečenje

Temelj delotvorne hemoprofilakse je primena leka protiv mikroorganizma koji ima provereno veliku osetljivost na lek- primer je penicilin protiv streptokoka A.

Kategorije hemoprofilakse su sledeće:

- Prava hemoprofilaksa- primer je prevencija recidiva (relapsa) tj. ponovnog pojavljivanja oboljenja kao što je reumatska groznica čiji je uzročnik streptokok A.
- Supresija (potiskivanje) infekcije pre nego što se bolest razvije u punom kliničkom vidu (tuberkuloza, malarija)
- Prevencija egzacerbacije odnosno razbuktavanja hronične infekcije kao što je bronhitis.
- Prevencija epidemijskih bolesti kao što je dizenterija
- Prevencija oboljenja usled kontakta sa obolelim. Dete u kontaktu sa obolelim od pertusisa (veliki kašalj čiji je izazivač bacil Bortadella Pertusis) može biti zaštićeno eritromicinom.

Osnovni princip racionalne hemoprofilakse je davanje čistih doza koje su manje od terapijskih.

Hemoprofilaksa u hirurgiji

Vrši se da bi se pre hirurških intervencija sprečile potencijalne infekcije a prevencija se vrši na osnovu poznavanja i očekivanja mikroorganizma koji može izazvati infekciju. Obično se antimikrobni lek primenjuje parenteralno ili rektalno neposredno pre davanja anestezije. Karakteristični situacije za hiruršku profilaksu su:

- Operacije na debelom crevu , jer su česte infekcije ešerihijom i klostridijama. U ovom slučaju cefalosporinski antibiotici kombinovani sa metronidazolom su kombinacija prvog izbora.
- Operacije želuca kojima se uklanja pojačano lučenje HCl. U prvom momentu nakon zahvata zbog smanjenog lučenja HCl želudac naseljavaju mikroorganizmi creva. Cefarlosporin je obično dobar izbor.
- Ginekološke operacije- koristi se metronidazol kombinovan sa cefalosporinom da se spreči egzacerbacija banalne vaginalne infekcije.

Otpornost (rezistencija) uzročnika na antimikrobne lekove

U ovom smislu bakterije su najpotencijalniji rezistenti. Veoma brzo se stvaraju otporni sojevi bakterija tako da se stalno radi na razvoju novih lekova koji će delovati na rezistentne sojeve. Vrste otpornosti su:

- Tolerancija- može biti primarna ili stečena a manifestuje se da bakterija nesmetano raste i razmnožava se u prisustvu leka.
- Destrukcija- mikroorganizam inaktivira lek- primer je stafilokok koji stvara beta-laktamazu koja inaktivira penicilinski antibiotik.

Načini na koje se smanjuje rezistencija na antimikrobne lekove su sledeći:

- Primena leka na koji mikroorganizam nije rezistentan, u pravu dozi poštujući vreme trajanja terapije (ne produžavati bespotrebno terapiju).
- Kombinovanjem dva ili više lekova.
- Praćenjem razvoja otpornosti mikroorganizma klinički ili laboratorijski.
- Ograničavanje primene najnovijih lekova na koje bakterije nemaju otpornost , sve dok su lekovi starije generacije zadovoljavajućeg terapijskog učinka.

Oportunističke infekcije

Normalna bakterijska flora je prirodni kompetitor patogenim mikroorganizmima i određenim mehanizmima sprečava njihovo razmnožavanje. U slučajevima da antimikrobni lek potiskuje normalnu floru, patogena flora ostaje bez kompetitora što može dovesti do teških infekcija. Ovakve, često i letalne infekcije se nazivaju oportunističke. Najčeći uzročnici oportunističkih infekcija su kandida albicans, proteus, pseudomonas i stafilokoke.

Primer:

Enterokolitis je zapaljenje debelog i dela tankog creva a manifestuje se sluzavim, retkim i krvavim stolicama koje su česte i dovode do dehidracije). Uzročnik je Clostridium difficile koji je iako patogen prisutan u crevima ali u maloj količini jer ga kompetira normalna crevna flora. Terapija velikim dozama linkomicina, ampicilina i cefalosporina suprimira normalnu bakterijsku floru, klostridijum se razmnožava zbog nedostatka kompetitora i dolazi do infekcije. Lečenje se vrši metronidazolom uz paralelno davanje probiotika (najčešće kapsulirani lekovi koji sadrže bakterije normalne crevne flore).

Maskiranje infekcije

Predstavlja veliki problem a manifestuje se kod dve istovremene infekcije pri čemu je jedna dijagnostikovana a druga u početnom, još nedijagnostikovanom stanju. Primena leka za dijagnostikovanu infekciju maskira drugu infekciju koja se razbukta nakon završetka terapije dijagnostikovane infekcije. Primer je maskiranje sifilisa prilikom tretmana gonoreje penicilinom. Spečavanje maskiranja infekcija se vrši izborom što selektivnijeg leka na uzročnika infekcije.

Interkacije antimikrobnih i drugih lekova

Dešavaju se relativno često a primeri efekata interakcije su sledeći:

- Tetraciklini stvaraju kompleksne sa kalcijumom i gvoždjem u crevima što smanjuje resorpciju leka. Rešenje je privremeni prekid unosa preparata gvoždja ili izbacivanje mlečnih proizvoda iz ishrane u toku terapije.
- Metronidazol i cefamandol inhibiraju metabolizam alkohola zbog čega se pojačava delovanje alkoholnih pića.
- Probenecid je urikozurik odnosno lek koji pojačava eliminaciju mokraćne kiseline iz organizma a koja je uzročnik

- akutnih napada gihta. Ovaj lek značajno usporava eliminaciju penicilina iz organizma.
- Gentamicin i furosemid (diuretik) u velikim dozama izazivaju ototoksičnost. Ototoksičnost je ostecenje senzornog neuroepitela unutrašnjeg uva. U unutrašnjem uvu su dva cula – culo sluha i culo za ravnotežu, pa se ototoksični efekat može ispoljiti na jedno od ta dva ili oba istovremeno pa su manifestacije oslabljen sluh i poremećaj ravnoteže.

Uzroci neuspeha lečenja infekcija

Mogu biti sledeći:

- Otpornost mikroorganizama na lek
- Prekasno započeto lečenje što često dovodi do smtnog ishoda
- Neadekvatna primena leka u smislu doze, intervali između doza su preveliki, prekratko vreme lečenja, neodgovarajući put primene leka.
- Patološke prepreke za pristup leka mestu infekcije (gnoj).
- Prirodne prepreke za pristup leka mestu infekcije (slabo prodiranje leka kroz razna tkiva i organe).
- Prisustvo materija koje onemogućavaju delovanje leka (gnoj).
- Smanjen imunitet pacijenta.

Antibakterijski lekovi

Penicilini i cefalosporini

Opis

Spadaju u beta-laktamske antibiotike koji mogu biti prirodni i polusintetski.

Prirodni penicilini su produkti fermentacije gljivica roda *Penicilium*. Prirodni penicilini su benzilpenicilin (G) i fenoksimetilpenicilin (V). Osnovno jezgro penicilinskih antibiotika je 6-amino penicilanska kiselina i dodavanjem različitih funkcionalnih grupa na ovo jezgro dobijaju se polusintetski penicilini. Cilj polusinteze je da se dobiju penicilini otporni na beta-laktamazu (metilicilin, kloksacilin) ili da im se proširi spektar delovanja (amoksisicilin, ampicilin, karbenicilin).

Cefalosporini su dobijeni prvi put iz kulture plesni *Cephalosporium* i označavaju se kao cefalosporin N,C i P. To su prirodni cefalosporini i nemaju terapijski značaj, već se njihovom modifikacijom dobijaju polusintetski cefalosporini radi povećanja otpornosti na beta-laktamazu ili radi proširenja spektra delovanja.

Cefalosporini otporni na delovanje beta-laktamaze su cefpirom i cefotaksim.

Delovanje i farmakokinetika

Ometaju formiranje peptidoglikana zida bakterijske ćelije, zbog čega membrana puca. Neki beta-laktami su otporni na želudačnu HCl pa se mogu primenjivati oralno tabletama ili tečnim oblicima (oralne suspenzije), a ukoliko nisu otporni bira se pogodan oralni oblik (gastrorezistentna kapsula) ili način primene (parenteralno).

Nakon apsorpcije u crevima, maksimalne koncentracije penicilina se postižu za sat vremena (većina). S obzirom da su organske kiseline, imaju brzu eliminaciju bubrezima koja se može usporiti paralelnim davanjem probenecida koji usporava njihovu eliminaciju. Ukoliko postoji poremećaj funkcije bubrega potrebno je korigovati dozu.

Neželjena delovanja

Najčešće se javlja dijareja zbog supresije normalne flore creva što se koriguje probioticima a ovaj problem se javlja i kod penicilina i kod cefalosporina.

Velike doze nekih penicilina dovode do neutropenije (smanjen broj neutrofila, koji su najvažniji tip leukocita i predstavljaju prvu liniju odbrane od infekcija). Ovaj problem se može delimično korigovati paralelnim davanjem vitamina B12 koji stimuliše produkciju neutrofila. Kod žena može doći do supresije normalne vaginalne flore i razvoja gljivica, prilikom upotrebe beta-laktama obe grupe što se koriguje vaginalnom aplikacijom antimikotika.

Kožni osipi su manifestacija preosetljivosti na beta-laktame, dok se anafilaktički šok javlja uglavnom pri parenteralnoj primeni. Ampicilin i njegovi derivati izazivaju osip koji podseća na ospice ili rubeole. Neki penicilini se upotrebljavaju kao natrijumove ili kalijumove soli što dovodi do blažeg povećanja natrijuma i kalijuma u serumu.

Kod cefalosporina se nešto redje javlja anafilaktički šok u odnosu na peniciline, ali je nefritis i poremećaj funkcije jetre kao neželjeno delovanje nešto češće.

Klavulanska kiselina

Ona je inhibitor beta-laktamaze koji se najčešće kombinuje sa nekim penicilinima, primarno amoksicilinom i tikarcilinom, i primenjuje kod slučajeva infekcija izazvanih sojevima bakterija koje luče beta-laktamazu.

Mehanizam delovanja

Uprkos postojanju beta-laktamskog prstena u njenoj strukturi, klavulanska kiselina ima neznatan antibakterijski učinak. Ipak, sličnost između hemijskih struktura dozvoljava da molekul klavulanske kiseline deluje kao konkurentni inhibitor dejstva beta-laktamaze na beta-laktam kod antibiotika (ovi inhibitori se često nazivaju suicidalnim inhibitorima). Prilikom primene klavulanske kiseline zabeležena je pojava kratkotrajne žutice i akutnog hepatitisa koji uglavnom nestaju bez posebnog tretmana nešto posle prestanka primene preparata. Ovakvi neželjeni efekti su retki, i pogađaju prvenstveno one starije od 65 godina.

Karbapenemi i monobaktami

Karbapenemi i monobaktami pored penicilina i cefalosporina spadaju u beta laktamske antibiotike. Nastali su iz potrebe da se reši problem sa beta laktamazama koje proizvode Gram negativni organizmi rezistentni na peniciline.

Mehanizam dejstva ovih lekova isti je kao i kod penicilina. Svi beta laktamski antibiotici sprečavaju sintezu peptidoglikana ćelijskog zida bakterije.

Imipenem, predstavnik karbapenema, ima veoma širok spektar antimikrobne aktivnosti, deluje protiv mnogih aerobnih i anaerobnih Gram pozitivnih i Gram negativnih organizama. Međutim, mnoge meticilin-rezistentne stafilokoke manje su osetljive, a *Pseudomonas aeruginosa* u toku terapije može razviti rezistenciju.

Neželjena dejstva su slična onim kod drugih beta laktama, nauzeja (mučnina) i povraćanje su najčešći. Neurotoksičnost se javlja kod visokih koncentracija leka u plazmi.

Glavni monobaktam je aztreonam, jednostavni monociklični beta laktam sa kompleksom supstituenata, koja je rezistentna na većinu beta laktamaza. Oni imaju neobičan spektar – aktivni su samo protiv Gram negativnih bacila, uključujući sojeve bakterija *Pseudomonas*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae*; ne deluje protiv Gram pozitivnih organizama i anaeroba. Aztreonam se daje parenteralno i ima poluživot u plazmi 2 sata.

Neželjena dejstva uglavnom su slična onim koji se sreću kod drugih beta laktamskih antibiotika. Ovaj lek nema ukrštenu imunološku reakciju sa penicilinom i njegovim derivatima, pa ne prouzrokuje uobičajenu alergijsku reakciju kod osoba osetljivih na penicilin.

Sulfonamidi i trimetoprim

Sulfonamidi

Sulfonamidi su sintetski antimikrobitici koji deluju bakteriostatski, inhibiraju sintezu folne kiseline, kao i sintezu nukleotida. Primeri za sulfonamide u kliničkoj praksi su sulfadiazin, sulfadimidin, sulfametoksazol, sulfametopirazin, sulfasalazin i sulfametoksazol (zajedno sa trimetoprimom čine kotrimoksazol).

Sulfanilamid je strukturni analog para aminobenzojeve kiseline (PABA) koja je neophodna za sintezu folne kiseline kod bakterija. Sulfonamidi stupaju u kompeticiju sa PABA za enzim dihidropteroat sintetazu, što znači da efekat sulfonamida može biti savladan dodavanjem velike količine PABA.

Dejstvo sulfonamida je da inhibira rast bakterija (bakteriostatsko), a ne da ih ubija (baktericidno). Prisustvo gnoja i proizvoda raspada tkiva poništava dejstvo sulfonamida, pošto oni sadrže timidin i purine, koje bakterija koristi da bi izbegla potrebu za folnom kiselinom.

Većina sulfonamida lako se apsorbuje iz gastrointestinalnog trakta i dostiže maksimalnu koncentraciju u plazmi za 4-6 sati. Obično se primenjuju lokalno, zbog rizika od razvoja preosetljivosti i alergijskih reakcija. Lek prolazi u zapaljenske eksudate i prolazi placentnu i krvno-moždanu barijeru.

Klinička primena sulfonamida: u kombinaciji sa trimetoprimom (klotrimoksazol) kod *Pneumocystis carinii*, u kombinaciji sa pirimetaminom kod malarije rezistentne na lekove i kod toksoplazme; kod inflamatornih bolesti creva; kod inficiranih opekotina, kod nekih infekcija koje se prenose polnim putem (trahom, hlamidija, šankroid); kod nekih respiratornih infekcija (*Nocardia*); kod infekcija urinarnog trakta (retko).

Blaga do umerena neželjena dejstva su nauzeja, povraćanje, glavobolja i mentalna depresija. Cijanoza uzrokovana methemoglobinemijom može se javiti i nije tako alarmantna kao što izgleda. Ozbiljni neželjeni efekti zbog kojih je neophodno prekinuti sa terapijom su hepatitis, reakcija preosetljivosti (ospa, groznica, anafilaktička reakcija), supresija kostne srži i kristalurija. Ovo poslednje rezultat je taloženja acetilovanih metabolita u urinu.

Trimetoprim

Struktura trimetoprima slična je pteridinskom delu folne kiseline. Hemijski je sličan sa antimalarijskim lekom pirimetaminom, oba su antagonisti folata.

Trimetoprim je efikasan lek protiv većine uobičajenih patogena i takodjee je bakteriostatik. Ponekad se daje u smesi sa sulfametoksazolom i ova kombinacija zove se klotrimoksazol. Posto sulfonamidi utiču na ranu fazu istog metaboličkog puta bakterije, to jest sintezu folata, oni potenciraju dejstvo trimetoprima.

Trimetoprim primenjen oralno u potpunosti se apsorbuje iz gastrointestinalnog trakta i slobodno se raspodeljuje po tkivima i telesnim tečnostima. Dostiže visoke koncentracije u plućima i bubrezima i prilično visoke koncentracije u cerebrospinalnoj tečnosti. Kada se primeni zajedno sa sulfametoksazolom, otprilike polovina svakog leka izluči se za 24 sata.

Klinička primena: terapija infekcija urinarnog i respiratornog trakta, za infekcije izazvane *Pneumocystis carinii*.

Neželjena dejstva su mučnina, povraćanje, poremećaji krvne slike i ospa. Nedostatak folne kiseline, uzrok megaloblastne anemije i toksični efekat primene trimetoprima, može se sprečiti primenom folne kiseline.

Tetraciklini

Tetraciklini su antibiotici širokog spektra dejstva. Ovu grupu čine: tetraciklin, oksitetraciklin, doksiciklin, minociklin, metaciklin i demeklociklin. Tetraciklini deluju tako što inhibiraju sintezu proteina posle preuzimanja u osetljive mikroorgnazme putem aktivnog transporta. Tetraciklini deluju bakteriostatski, a ne baktericidno.

Spektar antimikrobnog delovanja tetraciklina veoma je širok i obuhvata Gram pozitivne i Gram negativne bakterije: *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Chlamydia* spp., spirohete i neke protozoe (amebe). Minociklin je takođe efikasan protiv *N.meningitidis* i koristi se za eradikacije ovih organizama iz nazofarinksa. Međutim, mnogi sojevi mikroorganizama postali su rezistentni na ove lekove i to je smanjilo njihovu efikasnost. Rezistencija se prenosi uglavnom preko plazmida i pošto plazmidi imaju gene za rezistenciju prema drugim antibioticima, mikroorganizmi mogu postati rezistentni i na druge lekove istovremeno.

Tetraciklini se obično daju oralno, ali se mogu dati i parenteralno. Apsorpcija većine lekova iz creva je nepravilna i nepotpuna, a poboljšava se u odsustvu hrane. Pošto tetraciklini sa metalnim jonima (kalcijum, magnezijum, gvožđe, aluminijum), formiraju neresorptivne helatne komplekse, resorpcija je smanjena u prisustvu mleka, antacida i preparata gvožđa.

Klinička primena: tetraciklini su antibiotici prvog izbora u terapiji infekcija prouzrokovanih rikacijama, mikoplazmama, hlamidijama, kao i za terapiju bruceloze, kolere, kuge i Lajmske bolesti. Veoma su korisni u terapiji mešovitih infekcija

respiratornog trakta i u terapiji akni. Pored antimikrobnog dejstva, demeklociklin se koristi kod hronične hiponatrijemije uzrokovane neodgovarajućim lučenjem antidiuretskog hormona, lek inhibira dejstvo ovog hormona.

Uobičajeni neželjeni efekti su gastrointestinalni poremećaji prouzrokovani u početku direktnim nadražajem, a kasnije modifikacijom crevne flore. Javlja se deficit kompleksa vitamina B kao i superinfekcija. Pošto obrazuju helate sa jonima kalcijuma, nakupljaju se u kostima i zubima u razvoju, uzrokujući obojenost zuba i ponekad dentalnu hipoplaziju i deformitete kostiju. Primena ovih lekova je zato strogo kontraindikovana kod dece, trudnica i dojilja. Druga opasnost za trudnoću je hepatotoksičnost.

Fototoksičnost (preosetljivost na sunčevu svetlost) karakteristična je kod primene demeklociklina. Minociklin može da izazove dozno-zavisne vestibularne poremećaje (vrtoglavicu i mučninu). Visoke doze tetraciklina mogu smanjiti sintezu proteina u ćeliji domaćina – antianabolički efekat – koji može izazvati oštećenje bubrega. Dugotrajna terapija može dovesti do oštećenja kostne srži.

Antimikotici za dermatološku primenu

Gljivična oboljenja ljudi su veoma rasprostranjena, najčešće su kontagiozna i zahtevaju dugotrajno lečenje. Javljaju se vrlo često na naborima i zatvorenim delovima kože kao što su stopala ili područje pazuha. Često zahvataju nokte, nogu i ruku, kožu trupa, ali i kosu. Gljive su biljkama slični mikroorganizmi (ali bez mogućnosti fotosinteze), koje žive na organskom materijalu, a u prirodi su proširene kao saprofiti. Od ukupno 100 000 gljiva samo ih je oko 100 patogeno za čoveka.

Nistatin

Nistatin je polieniski makrolid dobijen iz plesni *Streptomyces noursei*. To praktično znači da je nistatin antimikotički antibiotik. Deluje fungistatski i fungicidno na čitav niz gljivica in vitro. Zbog karakteristične strukture veže se za molekule ergosterola u membrani gljivice i uzrokuje stvaranje šupljina u membrani (do tada nepropustljiva membrana postaje vrlo propustljiva i gubi svoju funkciju) što uništava integritet i izaziva njeno odumiranje. Nistatin deluje fungistatski i fungicidno na saprofitske i parazitske kvasnice, naročito na *Candida* spp.

Koristi se u lečenju lokalne kandidijaze u uglovima usana, sluznice usne šupljine, creva, prostora između prstiju, noktiju, anorektalnog područja i spoljašnjeg uva, zatim kao profilaksa kandidijaze u novorođenčadi, pri dugotrajnom lečenju antibioticima širokog spektra i imunosupresivima.

Tokom oralne upotrebe nistatina retko se mogu pojaviti blaže digestivne smetnje (proliv, mučnina, povraćanje, bol u trbuhu). Na mestu upotrebe može se pojaviti iritacija kože i sluznice, a redje znakovi preosetljivosti (makulopapulozni osip).

Derivati imidazola i triazola

Ovde spadaju preparati koji sadrže bifonazol, ekonazol, izokonazol, klotrimazol, mikonazol i ketokonazol. Svi oni spadaju u grupu derivata imidazola i triazola jer imaju zajedničku strukturu imidazola (odnosno vrlo sličnog triazola). Mehanizam delovanja: sprečavaju sintezu ergosterola koji je važan deo membrane gljivica.

Klotrimazol je imidazolski antimikotik širokog spektra delovanja i jedan je od najviše korištenih antimikotika.

Nakon lokalne primene klotrimazol dobro prodire u kožu, a veoma se slabo apsorbira sistemski. Primenjuje se isključivo i samo lokalno na mestu infekcije u obliku kreme, masti ili posipa, jer ukoliko bi bio dat sistemski (oralno - tablete, intravenski ili intramuskularno - injekcije) tada bi mogao oštetiti jetru, uzrokovati poremećaje rada nervnog sistema i dr. Koristi se u lečenju gljivičnih kožnih infekcija - kandidoze, tinee versicolor i dermatomikoza uzrokovanih dematofitima osjetljivim na klotrimazol.

Na mestu upotrebe se retko mogu pojaviti nadražaj, pečenje, osip, svrab, ljuštenje ili edem kože.

Mikonazol je derivat imidazola koji deluje fungicidno posebno na dermatofite i kandidu i baktericidno na neke gram-pozitivne bacile i koke. Mikonazol sprečava sintezu ergosterola u gljivici i menja sastav lipidnih sastojaka membrane, što izaziva smrt gljivičnih ćelija. Za lečenje kožnih infekcija gljivicama dolazi u obliku kreme i namenjen je za lečenje

infekcija kože uzrokovanih gljivama iz roda *Candida*, lečenje tinea pedis, tinea cruris i tinea corporis uzrokovane dermatofitima *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* i *Epidermophyton floccosum*. Takođe, koristi se i za lečenje tinea versicolor (*pityriasis versicolor*) uzrokovane saprofitom *Pityrosporum orbiculare* (*Malassezia furfur*).

Mikonazol je za razliku od klotrimazola bolji antimikotik - nije toliko toksičan. Međutim, ne može se koristiti u obliku tableta ili kapsula, jer se iz digestivnog trakta ne apsorbira dovoljno. Dat parenteralno (injekcijama) izaziva brojne nuspojave pa se može davati samo u hitnim i po život opasnim situacijama.

Kada se daje lokalno deluje na koži i sluznicama. Dobro penetrira u kožu i zadržava se više od 4 dana na mestu primene.

Pri primeni mikonazola u obliku kreme, opisani su sporadični slučajevi maceracije, alergijskog dermatitisa, iritacije i crvenila kože.

Ketokonazol, derivat imidazola, je antimikotik širokoga spektra. Sprečava biosintezu ergosterola u gljivici i menja sastav drugih lipidnih sastojaka u membrani. Deluje na dermatofite (*Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*), kvasnice (*Candida*, *Cryptococcus*, *Torulopsis*, *Pityrosporum*), dimorfne gljivice (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*) i eumicete. Dolazi u obliku kreme, šampona ili tableta.

U obliku kreme koristi se za lečenje kožnih gljivičnih infekcija i seboreičnog dermatitisa. U obliku šampona koristi se za lečenje i sprečavanje *pityriasis versicolor*, seboreičnoga dermatitisa i peruti. U obliku tableta koristi se za lečenje površinskih i dubokih mikoza kože, dlaka i noktiju koje izazivaju dermatofiti ili kandida (dermatomikoze, onihomikoze, kronična mukokutana kandidijaza, *pityriasis versicolor* i dr.), kandidijaze usne šupljine i probavnih organa i kao sustavni antimikotik.

Upotreba ketokonazola u obliku tableta može biti opasna jer može izazvati poremećaj rada jetre. Zato je upotreba ketokonazola u pacijenata s oštećenim radom bubrega ili jetre zabranjena, kao i upotreba tableta s ketokonazolom u trudnica.

Pri lokalnoj upotrebi ketokonazola može, iako retko, do draženja ili pečenja na koži ili vlasištu, a kosa može postati masna ili suva. Ali, upotreba ketokonazola u obliku tableta može izazvati više nuspojava - retko se javljaju digestivni poremećaji, mučnina, vrtoglavica, glavobolja, fotofobija, parestezije, trombocitopenija i egzantem. Vrlo retko dolazi do alopecije, urtikarije ili bilo kakvog alergijskog osipa, a u dojenčadi do napetosti fontanele. Primećeno je takođe povećanje aktivnosti enzima jetre, sporadično i hepatitis. U pojedinim slučajevima kada su propisivane veće doze (više od 400 mg) javila se ginekomastija i oligospermija. ponekada se prolazno snizi koncentracija testosterona.

Makrolidi

Makrolidi inhibiraju sintezu proteina bakterije delujući na translokaciju. Termin makrolid se odnosi na strukturu – višočlani laktonski prsten za koji su vezani jedan ili više deoksi šećera. Njihovo dejstvo može biti baktericidno ili bakteriostatsko, što zavisi od koncentracije leka i tipa mikroorganizama.

Tokom četrdeset godina, eritromicin je bio jedini makrolidni antibiotik korišćen u kliničkoj praksi. Danas imamo na raspolaganju brojne makrolidne antibiotike i srodne lekove, ali su najvažniji klaritromicin, telitromicin i azitromicin.

Antimikrobni spektar eritromicina veoma je sličan penicilinu i dokazana je njegova efikasnost i bezbednost kao zamene, kod pacijenata osetljivih na penicilin. Deluje na Gram pozitivne bakterije i spirohete, ali ne i na većinu Gram negativnih mikroorganizama, izuzev gonokoka (*Neisseria gonorrhoeae*) i u manjem stepenu hemofilusa (*Haemophilus influenzae*), mikoplazmi (*Mycoplasma pneumoniae*), legionela (*Legionella* sp) i pojedinih hlamidija. Rezistencija se može javiti i posledica je promene veznog mesta za eritromicin na bakterijskom ribozomu, koja se prenosi plazmidima.

Azitromicin je manje aktivan protiv Gram pozitivnih bakterija nego eritromicin, a znatno efikasniji protiv *Haemophilus influenzae* i može biti efikasniji protiv *Legionella*. Ima odlično dejstvo na toksoplazmu, uništavajući ciste.

Klaritromicin i njegovi metaboliti dvostruko su aktivniji od eritromicina u terapiji *Haemophilus influenzae*, takođe su efikasni protiv *Micobacterium avium-intercellulare* i može biti veoma koristan u terapiji lepre i protiv *Helicobacter pylori*. Oba novija

makrolida efikasna su u terapiji Lajmske bolesti.

Koristi se kod sledećih infekcija: infekcija respiratornog sistema, infekcija kože i potkožnog tkiva, konjunktivitisa u novorođenčadi i pneumonije u male dece, nekomplikovanih urogenitalnih infekcija, pertusisa, listerioze, legionarske bolesti, teškog oblika akni, difterije i dr.

Makrolidi se primenjuju oralno, azitromicin i klaritromicin su mnogo stabilniji u kiseloj sredini od eritromicina. Eritromicin se može primeniti i parenteralno, iako intravenska primena može biti praćena pojavom lokalnog tromboflebitisa. Svi makrolidi se dobro raspodeljuju po svim tkivima, ali ne prelaze krvno-moždanu barijeru i slabo prolaze u sinovijalnu tečnost. Glavni put eliminacije je žuč.

Gastrointestinalni poremećaji su uobičajeni i veoma neprijatni, ali ne i opasni. Za eritromicin, zabeleženo je takođe sledeće: reakcije preosetljivosti, kao što su osip po koži i groznica, prolazni poremećaji sluha, i retko, nakon tretmana dužeg od dve nedelje, holestatska žuica. Moguća je pojava oportunističkih infekcija gastrointestinalnog trakta ili vagine.

Aminoglikozidi

Aminoglikozidi su antibiotici sa složenom hemijskom strukturom, sa međusobno sličnim antimikrobnim dejstvom, farmakokinetiskim karakteristikama i toksičnim dejstvima. Glavni predstavnici ove grupe lekova su: gentamicin, streptomycin, amikacin, tobramicin netilmicin i neomicin. Prvi otkriveni lek iz ove grupe, streptomycin (1943.godine) bio je ujedno i prvi antibiotik koji je mogao da leči tuberkulozu. Streptomycin je sve manje u upotrebi u medicini, ali je izrodio mnoge značajne naslednike.

Aminoglikozidi imaju tri ili tetrasaharidnu strukturu i sastoje se od streptamina ili nekog streptaminskog derivata (uglavnom 2-dezoksistreptamin) na koji je vezano 3 ili 4 aminošećerna ostatka.

Aminoglikozidi inhibiraju sintezu proteina bakterije. Dejstvo je baktericidno i pojačano je lekovima koji ometaju sintezu ćelijskog zida.

Rezistencija prema aminoglikozidima postaje problem. Javlja se na nekoliko načina, od kojih je najvažniji inaktivacija mikrobnim enzimima, kojih je najmanje devet. Amikacin je slab supstrat za ove enzime, ali neki mikroorganizmi su razvili enzime koji i ovaj lek mogu da inaktiviraju. Rezistencija, koja se javlja kao posledica slabog prodiranja, može se u velikoj meri nadvladati istovremenom primenom penicilina i/ili vankomicina.

Aminoglikozidi su efikasni protiv mnogih aerobnih Gram negativnih i nekih Gram pozitivnih organizama. Ovi antibiotici se pre svega koriste za lečenje infekcija izazvanih Gram-negativnim bakterijama kao što su *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* i druge. Najviše se koriste protiv Gram negativnih crevnih organizama i sepse. Mogu se davati zajedno sa penicilinom kod infekcija koje izazivaju streptokoke, *pseudomonas* i listerija. Gentamicin je najčešće korišćeni aminoglikozid, mada je tobramicin omiljeni lek iz dve grupe za infekcije uzrokovane *pseudomonasom*. Amikacin ima najširi antimikrobni spektar dejstva i zajedno sa netilmicinom deluje na infekcije uzrokovane organizmima rezistentnim na gentamicin i tobramicin.

Aminoglikozidi se ne apsorbuju iz gastrointestinalnog trakta i obično se primenjuju intramuskularno ili intravenski. Ne prolaze krvno-moždanu barijeru, prodiru kroz staklasto telo oka i dostižu visoku koncentraciju u sekretima i telesnim tečnostima, ali ne i u zglobovima i pleuralnoj tečnosti. Takođe prolaze placentalnu barijeru. Poluživot je oko 2 sata. Ukoliko je oštećena renalna funkcija, brzo nastaje akumulacija sa posledičnim povećanjem toksičnosti koje je dozno zavisno.

Ozbiljni, dozno zavisni toksični efekti, koji se mogu pojačati u toku tretmana aminoglikozidima su ototoksičnost i nefrotoksičnost.

Ototoksičnost obuhvata progresivno oštećenje sluha i dovodi do destrukcije senzornih ćelija vestibularnog kohlearnog aparata. Posledice su obično ireverzibilne. Moguća je pojava vrtoglavice, ataksije i poremećaja ravnoteže u slučaju vestibularnog oštećenja i poremećaja sluha, uključujući gluvoću, u slučaju kohlearnog oštećenja.

Nefrotoksičnost je posledica oštećenja tubula bubrega i može biti sprečena obustavom leka. Retka, ali opasna toksične reakcija je paraliza prouzrokovana neuromuskularnom blokadom.

Anksiolitici

Poremećaji anksioznosti obuhvataju: generalizovane poremećaje anksioznosti (konstantno stanje pederane amksioznosti bez ikakvog povoda ili povezanosti); panični poremećaj (napadi prekomernog straha koji se javljaju zajedno sa određenim somatskim simptomima, kao što su znojenje, tahikardija, bol u grudima, drhtanje, gušenje); fobije (jaki strahovu od određenih pojava i situacija); poremećaji usled post-traumatskog stresa (anksioznost prouzrokovana postojanim prisećanjem na prošla stresna iskustva).

Anksiolitici su lekovi koji se koriste za ublažavanje laganih psihičkih poremećaja, neuroza. Osim toga često se koriste i za ublažavanje posledica stresa, napetosti, teskobe i sličnih poremećaja.

Efeti anksiolitika su: sedacija (smirenje), eliminacija strahova, napetosti i teskobe, indukcija spavanja. Uz to anksiolitici se ponašaju kao: antikonvulzivi, centralni miorelaksansi, centralni antihipertenzivi.

U grupu anksiolitika spadaju:

- benzodiazepini (diazepam, oksazepam, medazepam, bromazepam, alprazolam, lorazepam)
- karbamati (meprobamat), nisu preporučljivi
- azaspirodekandioni (buspiron)

Nekada su kao anksiolitici često korišćeni barbiturati. Međutim, zbog vrlo čestih slučajeva predoziranja koji su rezultirali smrtnim ishodom barbiturati su izašli iz upotrebe kao anksiolitici i danas se korite samo kao antiepileptici.

Benzodiazepini

Osnovna hemijska struktura benzodiazepina sadrži sedmočlani prsten vezan za aromatični prsten sa četiri glavna supstituenta koja mogu biti modifikovana bez gubitka aktivnosti.

Benzodiazepini se dobro apsorbuju kada se uzimaju oralno, obično dostižu najveću koncentraciju u plazmi za oko 1 sat. Snažno se vezuju za proteine plazme i njihova visoka rastvorljivost u lipidima uzrokuje da se mnogi od njih postepeno nagomilavaju u masnom tkivu. Obično se unose oralno ali se mogu davati i intravenski. Svi benzodiazepini se metabolišu i na kraju se izlučuju kao glukuronidi u urinu.

Benzodiazepini se kod akutne prekomerne upotrebe smatraju manje opasnim od većine ostalih anksiolitičko/hipnotičkih lekova. Prekomerna upotreba benzodiazepina uzrokuje dugotrajno spavanje. Međutim, u prisustvu ostalih depresora CNS-a, naročito alkohola, benzodiazepini mogu prouzrokovati jaku, čak i smrtonosnu respiratornu depresiju!

Glavni neželjeni efekti su pospanost, konfuzija, amnezija i oslabljena koordinacija, što remeti manuelne veštine kao što je npr. vožnja.

Tolerancija (postepeno povećanje doze potrebne da prouzrokuje željeni efekti) pojavljuje se kod svih benzodiazepina, kao i zavisnost koja je njihova glavna mana.

Diazepam

Diazepam je benzodiazepinski preparat sa širokim područjem delovanja. Deluje anksiolitički, hipnosedativno, miorelaksirajuće i antikonvulzivno. Nakon vezivanja diazepam na receptor povećava se funkcija neurotransmitora GABA, a takođe i inhibicija u CNS-u. Rezultat je antikonvulzivno i mišićno-relaksirajuće delovanje. Koristi se za sva klinička stanja koja karakteriše napetost, anksioznost, ekscitacija, nemir, nesаница i mišićni grčevi, posebno psihoneuroze i organske neuroze.

Od svih benzodiazepinskih anksiolitika najviše se koristi upravo diazepam.

Oksazepam

Oksazepam je strukturno vrlo sličan diazepamu, a za razliku od njega ima jednu hidroksilnu grupu na diazepinskom prstenu a takođe i metilnu grupu manje na istom prstenu. Oksazepam je metabolit diazepamata. Zato je njegovo delovanje nešto slabije od diazepamata, pa se smatra blažim anksiolitikom. Koristi se za smanjenje, odnosno uklanjanje napetosti, teskobe, nemira, razdražljivosti i nesanice bez obzira da li se ti simptomi javljaju samostalno ili uz neku drugu bolest.

Alprazolam

Alprazolam je po mnogo čemu poseban anksiolitik. Prvenstveno po hemijskoj strukturi koja je komplikovanija od diazepamata i oksazepamata jer sadrži i treći triazolni prsten. Osim toga, alprazolam ima kombinovano delovanje - anksiolitično i anidepresivno. Koristi se za specifične slučajeve neuroza kombinovanih sa depresivnim ponašanjem. Takođe, alprazolam se koristi za ublažavanje napada panike.

Hipnotici i sedativi

Nesanica je najčešći poremećaj spavanja. Ona podrazumeva teškoće usnivanja, prospavljivanja, slabog kvaliteta spavanja ili neadekvatnog trajanja spavanja i pored mogućnosti za spavanje. Nesanica se može javiti kao posledica stresa, izlaganja svetlosti ili neadekvatnim ritmom spavanja. Smenski rad i ostali faktori koji remete cirkardijalni ritam spavanja mogu povećati rizik nastanka poremećaja spavanja.

Farmakoterapija nesanice podrazumeva primenu hipnotika iz grupe benzodiazepina i ne-benzodiazepinsku terapiju. Primena benzodiazepina je započela 60-ih godina prošlog veka i u ovu grupu spadaju lekovi midazolam, nitrazepam, brotizolam, triazolam. Nedostaci ove grupe hipnotika su trajanje sedacije i u periodu posle buđenja, kao i mogućnost fizičke zavisnosti kod dugotrajne upotrebe.

Hipnotici imaju depresorno dejstvo na CNS, dovode do snižavanja budnosti i otuda imaju umirujući psihološki efekat. Ovi lekovi u većim dozama imaju hipnotičko (uspavljujuće), a u preterano velikim mogu imati i štetno dejstvo.

Hipnotici skraćuju vreme ulaska u san i produžavaju vreme trajanja sna. Međutim, svi hipnotici menjaju fiziološki izgled sna jer skraćuju deo sna kada se mozak najviše odmara i kad se procesuiraju informacije prikupljene tokom dana - skraćuje se tzv. REM faza sna. Jasno je da hipnotici ne mogu biti, niti jesu ozbiljno rešenje problema nesanice, nego samo eventualno kratkoročno rešenje.

Svako nekritično i dugotrajno uzimanje hipnotika nije preporučljivo zbog velike verovatnoće razvoja zavisnosti i komplikovanja problema.

Nitrazepam

Nitrazepam je psihotropni lek, derivat benzodiazepina. Osnovni efekat je hipnotički, a poseduje i anksiolitička, antikonvulzivna i miorelaksantna svojstva. Svi efekti leka nastaju kao rezultat potenciranja aktivnosti gamaaminobuterne kiseline (GABA) u CNS-u.

Nakon oralne primene nitrazepam se dobro i brzo apsorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Maksimalne koncentracije u plazmi lek dostiže za oko 90 minuta. Većim delom (do 88%) lek se veže za proteine plazme. Kao lipofilna supstanca, nitrazepam vrlo dobro prodire u CNS. Lek prolazi placentnu barijeru i izlučuje se u majčino mleko. Metaboliše se u jetri, nakon čega se u formi neaktivnih metabolita izlučuje urinom, a manjim delom fecesom.

Indikacije su: nesanica (otežano uspavljivanje, često buđenje tokom noći i/ ili rano jutarnje buđenje koji su rezultat psihičke prenadraženosti, anksioznosti, briga, problema, konflikata, umora ili stresa); nesanica organski uzrokovana (kao dodatna terapija); epilepsija u dece (mioklonički napadi).

Primenjen u okviru preporučenog doziranja nitrazepam se veoma dobro podnosi. Lek može izazvati pospanost, dezorijentiranost, smetenost, slabost, glavobolju, vrtoglavicu, ataksiju i smetnje vida. Navedene nuspojave uglavnom su povezane sa dozom leka i najčešće se javljaju na početku terapije. Otežano gutanje, gubitak apetita, povećan intraokularni pritisak, porfirija, respiratorne smetnje i aspiraciona pneumonija su retke neželjene reakcije.

Midazolam

Midazolam je derivat imidazobenzodiazepina. Veže se za benzodiazepinske receptore u CNS-u i blokira reflekse koji idu preko retikularne formacije u produženoj moždini. Deluje sedativno, hipnotički, antikonvulzivno i muskulorelaksantno. Sa

terapijskog stanovišta značajno je da sedativni i hipnotički efekti nastupaju brzo i traju relativno kratko.

Posle parenteralne primene može doći do anterogradne amnezije, dok je jutarnje buđenje posle medikacije bez mamurluka, što omogućava normalnu aktivnost.

Midazolam je stabilan u vodenom rastvoru, ima dobru lokalnu podnošljivost, a visoka liposolubilnost razlog je brzog prodora i početka delovanja u CNS.

Apsorpcija midazolama posle intramuskularne primene brza je i potpuna, a biološka iskoristljivost veća je od 90%. Više od 96% apsorbovane doze vezano je u cirkulaciji za proteine plazme. Midazolam se intenzivno metaboliše u jetri, u prvom redu u alfa-hidroksimidazolam. 60-70% apsorbovane doze izlučuje se preko bubrega u obliku konjugovanih produkata metaboličke razgradnje.

Indikacije su: svesna sedacija dece i odraslih pre dijagnostičkih ili terapijskih intervencija koje se sprovode sa ili bez lokalne anestezije, premedikacija dece i odraslih, uvođenje u anesteziju, održavanje anestezije, dugotrajna sedacija u jedinicama intenzivne nege, ataralgezija u dece.

Može se primenjivati intramuskularno, intravenski, rektalno i kao kontinuirana intravenska infuzija.

Pospanost, produžena sedacija, konfuzija, umor, glavobolja i ataksija mogu se javiti posle parenteralne primene midazolama. Moguća je, mada retko, pojava paradoksalnih reakcija (uznemirenost, hiperaktivnost, agresivnost, nevoljni pokreti itd.), a opisano je i nekoliko slučajeva konvulzija u prevremeno rođene dece i u novorođenčadi. Primena midazolama može, čak i u terapijskim dozama, izazvati fizičku zavisnost!

Posle produženog davanja u jedinicama intenzivne nege i naglog prekida terapije, može doći do razvoja apstinencijalnih simptoma, uključujući i konvulzije.

U određenog broja pacijenata opisana je i pojava mučnine, povraćanja, štucanja, suvoće usta i opstipacije. U retkim slučajevima, tokom intravenske primene, može doći do respiratorne depresije, prestanka disanja i/ili srčanog rada. Mogućnost da se ispolje navedeni neželjeni efekti veća je u starijih osoba i u bolesnika sa respiratornom ili srčanom insuficijencijom, posebno pri neadekvatnoj brzini ubrizgavanja ili primeni visokih doza. Iz tih razloga, midazolam treba primenjivati intravenski samo ukoliko postoje uslovi za reanimaciju.

Zolpidem

Zolpidem tartrat je relativno nov hipnotik koji hemijski pripada imidizopiridinima.

Kao i benzodijazepini deluje pospešujući dejstvo GABA-e međutim za razliku od njih, zolpidem deluje selektivno samo na omega receptore, radi čega je lišen miorelaksantnog efekta.

Zolpidem se odlikuje brzim nastupom dejstva. Hrana usporava njegovu apsorpciju. Radi svog kratkog poluživota (oko 2 časa) ne uzrokuje dnevnu sedaciju. Apsorpcija zolpidema iz želudačno-crvenog trakta je brza, a biološka iskoristljivost posle peroralne primene iznosi 70%. Oko 93% apsorbovane doze vezano je u cirkulaciji za proteine plazme.

Indikacije: kratkotrajni tretman težih oblika nesanice.

Češće od ostalih neželjenih dejstava javljaju se dnevna pospanost, usporenost, konfuznost, zamor, glavobolja, vrtoglavica, slabost mišića, tremor i diplopija. Ove manifestacije obično se javljaju na početku terapije i učestalije su u pacijenata starije životne dobi. Nešto ređe javljaju se gastrointestinalne smetnje (mučnina, povraćanje, dijareja), poremećaji libida i kožne reakcije. Pojava anterogradne amnezije moguća je i pri terapijskim dozama zolpidema, ali je rizik veći pri višim dozama leka. Amnezija može biti praćena i neadekvatnim ponašanjem pacijenta.

U starijih osoba opisane su paradoksalne reakcije, po tipu uznemirenosti, intenzivne nesanice, agresivnosti, košmarnih snova, halucinacija, somnambulizma i različitih oblika poremećaja ponašanja.

U osoba sklonih zloupotrebi alkohola ili lekova i pacijenata sa psihijatrijskim oboljenjem, češće no u drugim grupama, mogu se javiti tolerancija, apstinencijalni sindrom i "rebound" fenomen.

Valerijana

Valerijana je preparat na bazi biljke Valeriana officinalis. On sadrži valepotrijate kao što je valtrat. Valepotrijati imaju lagano anksiolitičko i hipnotičko delovanje, nisu toliko efikasni kao benzodijazepini i slični lekovi ali nemaju svojstvo izazivanja

zavisnosti, pod uticajem alkohola im se ne pojačava delovanje i ne utiču na sposobnost upravljanja motornim vozilima.

Primenjuju se kada terapija benzodiazepinima i sličnim medikamentima nije opravdana, a u slučajevima psihičke napetosti, nemira, razdražljivosti, smetnje koncentracije i nesаницe.

Antidepresivi

Depresija je najčešći afektivni poremećaj, kreće se od vrlo blagog stanja koje se graniči sa normalnim sve do ozbiljnih depresija koje su praćene halucinacijama i deluzijama (bolesno verovanje u nešto što nije istinito).

Simptomi depresije uključuju emocionalne i biološke komponente: ojadjenost, apatija i pesimizam, nedostatak samopouzdanja, osećaj krivice, neadekvatnosti i ružnoće, neodlučnost, gubitak motivacije, usporenost misli i delovanja, gubitak libida, poremećaji sna i gubitak apetita.

Amitriptilin je triciklični antidepresiv. Osnovno snažno antidepresivno delovanje praćeno je otklanjanjem uznemirenosti i teskobe. Amitriptilin koči mehanizam membrane kojim se reguliše ulazak serotonina i noradrenalina u adrenergičke i serotoninergičke neurone. U farmakološkom smislu to delovanje može pojačati ili produžiti aktivnost neurona. Koristi se za lečenje endogene depresije i depresivnog poremećaja. Kao i svi triciklični antidepresivi amitriptilin ima dosta nuspojava.聽

Moklobemid je selektivni i reverzibilni inhibitor monoaminooksidaze tipa A.

Moklobemid povećava koncentraciju noradrenalina, dopamina i serotonina u mozgu, usled čega se poboljšavaju raspoloženje i psihomotorna aktivnost. Moklobemid ublažava simptome depresije: disforiju, iscrpljenost, gubitak životnog elana, poboljšava moć koncentracije i popravlja kvalitet spavanja. Klinička poboljšanja se zapažaju u toku prvih 10 dana terapije. Moklobemid ublažava tegobe koje su u vezi sa socijalnom fobijom. Indikacije su depresivni sindromi i socijalna fobija.聽

Nesаницa, uznemirenost, anksioznost, razdražljivost, vrtoglavica, glavobolja, parestezije, gastrointestinalne tegobe i kožne alergijske reakcije. Vrlo retko mogu nastati i konfuzna stanja, koja se popravljaju po prestanku terapije.

Fluoksetin izaziva manje izraženu sedaciju i druge neželjene efekte od tricikličnih antidepresiva. Dugotrajna primena fluoksetina modifikuje aktivnost serotoninских receptora što se smatra najznačajnijim efektom ovog leka u terapiji depresija. Fluoksetin je pogodan, posebno, za terapiju starijih bolesnika zbog manje izraženih neželjenih efekata kao što su npr. antimuskularni efekti i kardiotsičnost.

Fluoksetin se posle peroralne primene brzo i dobro resorbuje iz digestivnog trakta, a maksimalna koncentracija u serumu postiže se za 4 - 8 časova. Antidepresivni efekat fluoksetina nastupa posle 1-3 nedelje od početka primene leka. Fluoksetin se metaboliše u jetri. Fluoksetin se izlučuje, uglavnom putem bubrega, najvećim delom u obliku nor-fluoksetina, a u maloj meri u obliku nepromenjenog jedinjenja.聽

Indikacije su: depresija-posebno velike depresivne epizode koje ne zahtevaju sedaciju, bulimija, opsesivno-kompulsivni poremećaji.

Na kardiovaskularnom sistemu su retki neželjeni efekti. Najčešće se zapažaju palpitacije, talasi vrućine i znojenje. Na CNS-u za vreme terapije fluoksetinom mogu da se pojave, kao neželjeni efekti: razdražljivost, insomnija, glavobolja, tremor, anksioznost, somnolencija, hipomanija ili manija, konvulzije i vrtoglavica. Na gastrointestinalnom traktu najčešći neželjeni efekat je nauzeja. Suvoća usta, anoreksija, diareja, dispepsija, povraćanje i opstipacija se pojavljuju redje nego posle MAO inhibitora i tricikličnih antidepresiva. Na koži je moguća pojava akni, alopecije, hirzuitizma kao i suva koža. Artarlglija, mialgija, promena ukusa, smanjen libido, nemogućnost erekcije, zakasnela ejakulacija, zakasneli orgazam ili njegov izostanak i vizuelni poremećaji retko se pojavljuju prilikom primene fluoksetina. Kod malog broja bolesnika pojavljuju se reakcije preosetljivosti na fluoksetin koje se manifestuju kao raš, angioedem, fotosenzibilizacija, urtikarija i pruritus. Od metaboličkih neželjenih efekata veoma retko su zabeleženi: hipoglikemija, hiperholesterolemija, hipokalemija i hiponatremija.

Mianserin je atipični antidepresiv tetraciklične strukture. Dejstvo mu se bazira na različitim mehanizmima modifikovanja

sinaptičke transmisije noradrenalina i serotonina sa posledičnom normalizacijom poremećenih odnosa unutar i izmeđ u pojedinih aminergičkih sistema. Na taj način postiže veću specifičnost delovanja na sam biohemijski supstrat bolesti. Odsustvo ili zanemarivo delovanje na druge sisteme (npr. holinergički) razlog je što ovaj lek, u odnosu na klasične triciklične antidepresive, karakteriše bolja podnošljivost. Deluje sedativno i anksiolitički.

Indikacije: različiti oblici depresivne bolesti, posebno slučajevi kod kojih je potrebna sedacija pacijenta.

Najčešća neželjena dejstva mianserina su pospanost i umor. U nekim slučajevima mogu da se jave i vrtoglavica, hipotenzija, malaksalost, glavobolja i tremor. U retke neželjene efekte spadaju krvne diskrazije (leukopenija, granulocitopenija, agranulocitoza, aplastična anemija) za koje se smatra da su posledica direktne toksičnosti leka kao i imunološki posredovanih mehanizama. Takodje, izuzetno retko, lek može da prouzrokuje oštećenje jetre praćeno žuticom, ginekomastiju, bol u zglobovima, raš na koži, znojenje, sindrom nemirnih nogu, glositis i facijalni edem.

Sertralin je jak i specifičan inhibitor preuzimanja serotonina. Za razliku od tricikličnih antidepresiva tokom lečenja sertralinom nije primećen porast telesne težine, u nekih bolesnika može pri uzimanju leka nastupiti smanjenje telesne težine.

Sertralin je indikovano za lečenje simptoma depresije u bolesnika sa manijom u anamnezi ili bez nje. Sertralin je takodje indikovano za lečenje opsesivno kompulsivne bolesti i za lečenje paničnog poremećaja.

Mučnina, proliv, dispepsija, anoreksija, tremor, nesanica, pospanost, pojačano znojenje, suva usta i seksualna disfunkcija.

Paroksetin Paroksetin ne remeti psihomotornu funkciju i ne pojačava depresivni uticaj etanola. Paroksetin se dobro apsorbira nakon oralne upotrebe i podleže metabolizmu prvog prolaza kroz jetru. Paroksetin se izlučuje mokraćom i to oko 64% u obliku metabolita i manje od 2% u nepromenjenom obliku.

Koristi se u lečenju: svih tipova depresija, uključujući reaktivne i teške depresije praćene teskobom, opsesivno-kompulsivnog poremećaja i sprečavanju recidiva istog, paničnog poremećaja sa ili bez agorafobije, socijalne fobije, posttraumatskog stresnog poremećaja, generalizovanog anksioznog poremećaja.

Nuspojave paroksetina su obično blage i ne utiču na kvalitet života bolesnika. Najčešće zabeležene nuspojave su: mučnina, pospanost, znojenje, tremor, astenija, suva usta, nesanica, seksualna disfunkcija, vrtoglavica, opstipacija, proliv i smanjeni apetit.

Retko su zabeleženi: osip, akutni glaukom, retencija mokraće, periferni i facijalni edem, sinus tahikardija, trombocitopenija, serotoninergički sindrom, simptomi koji ukazuju na hiperprolaktinemiju/galaktoreju i hiponatremija.

Antiepileptici

Epilepsija je veoma čest poremećaj, kojeg karakterišu epileptički napadi. Ovi napadi imaju različite oblike i različite ishode, u zavisnosti od epizoda neuronskih pražnjenja; oblik napada zavisi od dela mozga koji je zahvaćen. Simptomi se kreću od kratkotrajnog prekida pažnje, do potpuno razvijenog napada sa snažnim konvulzijama, koji traje po nekoliko minuta. Epilepsiju ima 0,5-1% populacije. Savremeni antiepileptici efikasno kontrolišu napade epilepsije kod oko 70% pacijenata.

Naziv antiepileptik koristi se istovremeno kao i antikonvulziv, za opis lekova koji se koriste u terapiji epilepsije, kao i neepileptičkih konvulzivnih poremećaja.

Tri glavna mehanizma delovanja antiepileptika su pojačavanje delovanja gamaaminobuterne kiseline (GABA) – fenobarbiton, benzodiazepini, vigabatrin, tiagabin; inhibicija funkcije natrijumskih kanala – fenitoin, karbamazepin, valproat, lamotrigin i inhibicija funkcije kalcijumskih kanala - etosuksimid. Ostali mehanizmi delovanja nekih lekova su inhibicija oslobađanja glutamata i blok glutamatnih receptora.

Fenitoin

Fenitoin je najvažnije jedinjenje iz grupe hidantoina, koji su strukturno slični barbituratima. Veoma je efikasan u terapiji različitih formi parcijalnih i generalizovanih napada.

Fenitoin se dobro apsorbuje kada se uzima oralno, i oko 80-90% sadržaja iz plazme vezuje se za albumine. Metaboliše se u jetri preko sistema oksidaza mešovite funkcije i izlučuje najvećim delom u obliku glukuronida.

Srednje teška neželjena dejstva su vrtoglavica, ataksija, glavobolja i nistagmus (trzanje ociju), ali ne i sedacija. Pri višim koncentracijama u plazmi pojavljuju se konfuzija i smanjenje intelektualnih sposobnosti. Hiperplazija desni najčešće se razvija postepeno, kao i hirzutizam. U nekim slučajevima se javlja megaloblastna anemija. Prilično često se javljaju alergijske reakcije, uglavnom ospa. Fenitoin se takođe smatra uzrokom češće pojave fetalnih malformacija kod dece čije majke imaju epilepsiju, posebno rasep nepca. Kod malog broja pacijenata javljaju se teške idiosinkratske reakcije, uključujući hepatitis i reakcije kože.

Karbamazepin

Karbamazepin po svom farmakološkom i kliničkom delovanju podseća na fenitoin, mada se pokazalo da je on posebno efikasan u terapiji kompleksnih parcijalnih napada (psihomotorna epilepsija). Takođe se koristi u terapiji različitih neuropatskih bolova uključujući trigeminalnu neuralgiju.

Karbamazepin se dobro apsorbuje. Ima jaku indukcionu moć i poluvreme u plazmi se skraćuje na oko 15 časova kada se daje u više ponovljenih doza. Preparat sa modifikovanim (produženim) dejstvom daje se pacijentima kod kojih su se javlja dozno-zavisna neželjena dejstva.

Ovaj lek izaziva širok spektar neželjenih dejstava, od pospanosti, vrtoglavice, nesvestice i ataksije, do težih mentalnih i motornih poremećaja. Takođe, može izazvati zadržavanje vode i različita gastrointestinalna i kardiovaskularna neželjena dejstva. Učestalost i težina ovih neželjenih dejstava relativno su male u poređenju sa drugim lekovima. Veoma retko se javljaju teška oštećenja koštane srži sa neutropenijom i druge teške reakcije preosetljivosti.

Valproat

Valproat je prosta monokarboksilna kiselina, koja nema sličnosti po hemijskom sastavu sa bilo kojom grupom antiepileptika. Valproat je efikasan kod mnogih vrsta epilepsije, posebno kod epilepsija dečjeg uzrasta, gde su od posebnog značaja njegova mala toksičnost i osobina da ne izaziva sedativno dejstvo. Isto tako, valproat je veoma efikasan i kod adolescenata kod kojih se pojavljuju i grand-mal i petit-mal napadi, jer efikasno deluju na obe vrste epilepsije.

Valproat se dobro apsorbuje ako se uzimna oralno, a izlučuje se uglavnom u obliku glukuronida putem urina. Poluvreme eliminacije iznosi oko 15 časova.

Ima vrlo malo neželjenih dejstava. On izaziva stanjenje i kovrdžanje kose. Najozbiljnije neželjeno dejstvo je hepatotoksičnost. Valproat je teratogen, izaziva spinu bifidu i druge poremećaje, pa se ne sme davati u trudnoći.

Etosuksimid

Etosuksimid spada u red sukcinimida i ima selektivno dejstvo na absans napade. Glavna dejstva su inhibicija T-tipa kalcijumovih kanala, koji mogu imati ulogu u generisanju ritmičkog pražnjenja u relejnim neuronima talamusa, što je karakteristika absansnih napada.

Etosuksimid se dobro apsorbuje. Metaboliše se i izlučuje sa poluvremenom eliminacije od oko 50 časova.

Glavna neželjena dejstva su mučnina i anoreksija, ponekad letargija, vrtoglavica i nesvestica. Može da izazove toničko-kloničke napade kod osetljivih pacijenata.

Fenobarbiton

Fenobarbiton je jedan od prvih barbiturata sa antiepileptičkim svojstvima. Ima slične efekte kao i fenitoin.

Dobro se apsorbuje i oko 50% leka u krvi je vezano za albumine plazme. Oko 25% se izlučuje urinom u nepromenjenom obliku. Preostalih 75% se metaboliše, uglavnom putem oksidacije i konjugacije, posredstvom hepatičkih mikrozomnih enzima.

Glavno neželjeno dejstvo je sedacija. Ostala su megaloblastna anemija, reakcije preosetljivosti srednje jačine i osteomalacija. Ako se predozira, fenobarbiton izaziva komu i zastoj respiratornih i cirkulatornih funkcija.

Benzodiazepini

Klonazepam je jedan od najjačih antiepileptika. Pokazuje farmakološke karakteristike koje su zajedničke svim benzodiazepinima, a to su antiepileptički, sedativni, mišićno relaksirajući i smirujući efekti. Brzo deluje prigušuje mnoge tipove epileptičke aktivnosti pa se može koristiti za lečenje svih tipova epilepsije.

Diazepam se daje intravenski za lečenje epileptičkog statusa, stanja koji ugrožava život. Prednost ovog leka je u tome što deluje veoma brzo u poređenju sa drugima antiepilepticima. Kod većine benzodiazepina efekat sedacije je suviše jak da bi se mogli koristiti u terapiji održavanja.

Opioidni analgetici

Bol je subjektivno, neprijatno opažanje i osećaj, koji se može javiti usled oštećenja tkiva, njegovog predstojećeg oštećenja, ili usled psiholoških uzroka. Javlja se gotovo kod svih bolesti i povreda. To je zaštitni mehanizam čija je funkcija da organizam postane svestan opasnosti i reaguje kako bi uklonio bolni nadražaj, međutim ukoliko se bolni nadražaj ne može ukloniti onda se javlja hronični bol koji nema više zaštitnu funkciju već dodatno opterećuje obolelog. Postoji više vrsta bola a to su:

Akutni bol se zove još i brzi, oštri bol, bol uboda, električni bol... Akutni bol nastaje npr. kada se iglom ubode koža, kada se neko opeče ili kad se koža podvrgne električnom šoku. Nastaje u roku od 0,1 sekunde posle nadražaja. Akutni bol je jakog intenziteta, ali traje vrlo kratko. Ovakvi bolovi nastaju usled nadražaja receptora za bol, to su slobodni nervni završeci ili nocireceptori. Oni su široko rasprostranjeni u koži i nekim unutrašnjim tkivima kao npr. u koži, periosti, zidovima arterija, pleuri, peritoneumu, membrani zglobova, moždanim opnama. Brz i oštar bol se ne oseća u većini unutrašnjih organa. Uloga brzog bola je odbrambena, brzo se ukloniti od uzroka, ili ukloniti uzrok bola. Bitna je i njihova uloga u dijagnostikovanju različitih bolesti.

Hronični bol -Ovaj bol takođe ima više sinonima: spori bol, spori bol pečenja, potmulji bol, tupi bol. Počinje sekundu ili kasnije nakon bolnog nadražaja i vremenom se pojačava, u toku minuta, sati i dana. Hronični bol nema odbrambenu funkciju upozorenja. Ponekad ovakav bol usled senzibilizacije receptora može nastati spontano, bez spoljašnjeg uzroka. Kod akutnog bola su samo neki receptori za bol u oblasti oštećenja tkiva nadraženi. Kod hroničnog bola se broj nadraženih receptora vremenom povećava jer se stalno aktiviraju novi receptori. Takođe i prag za aktivaciju receptora se smanjuje, tj bol se javlja mnogo lakše, tako da se u krajnjem slučaju receptori mogu i spontano aktivirati u poslati svoje električne signale koji se u mozgu pretvaraju u osećaj bola.

Projektovani bol- Čovek često oseća bol u delu tela koji je znatno udaljen od mesta nastanka bola. Takav bol se naziva projektovani bol. Obično se taj bol javlja u nekom unutrašnjem organu, a projektuje na koži. Poznavanje ovog bola je jako značajno za dijagnostikovanje raznih bolesti. Ovaj bol nastaje usled povezivanja nervnih vlakana iz unutrašnjih organa i nervnih vlakana koja prenose bol iz neke oblasti kože. Visceralni bol je upravo zbog toga teško lokalizovati, ali poznavanje nekih oblika kože u kojima se tipično javlja može se zaključiti koji je organ oboleo. Obično su ovakvi bolovi izazvani ishemijskim, grčevim, istezanjem, hemijskim nadražajima unutrašnjih organa. Tipičan primer je angina pektoris-retrosternalni bol koji se javlja usled ishemijskog srca.

Somatski bol- Potiče od istezanja i povreda tetiva, kostiju, krvnih sudova, nerava. Ovaj bol je akutnog karaktera i dobro je lokalizovan.

Fantomski bol je bol koji se javlja posle amputacije nekog ekstremiteta. Pacijent oseća bol u ekstremitetu koga više nema (amputiran je).

Neuralgija je bol koji nastaje usled oštećenja nerva.

Termin opioid odnosi se na bilo koju supstancu koja proizvodi efekte slične morfinu. Opijum je ekstrakt soka biljke maka

(Papaver somniferum). Opijum sadrži mnoge alkaloidne srodne morfinu. Struktura morfina određena je 1902. godine i od tada je izučavan veliki broj polusintetskih jedinjenja i sintetskih opioida. Osim jedinjenja sličnih morfinu, opijum sadrži i papaverin, relaksans glatke muskulature.

Opioidni analgetici blokiraju sprovođenje impulsa za bol od periferije ka mozgu. U opioidne analgetike spada pre svega morfin, ali i većina derivata morfina (kao što je heroin, kodein i sl.) i sintetska jedinjenja (petidin, pentazocin, tramadol, metadon) koji imaju isti mehanizam delovanja. Tolerancija na opioide (tj. povećanje doze neophodne da se proizvede određeni farmakološki efekat) brzo se razvija. Zavisnost je drugačiji fenomen, koji se mnogo teže definiše i meri, a obuhvata dve odvojene komponente – fizičku i psihološku (psihičku) zavisnost. Fizička zavisnost vezuje se za fiziološki sindrom odvikavanja (ili apstinencijalnog sindroma). Psihička zavisnost se javlja kao jaka želja za uzimanjem leka bez potrebe

Upravo zbog narkotičkog efekta, razvoja euforičnog ponašanja i tolerancije i razvoja zavisnosti opioidi su opasni i primenjuju se samo kada za to postoji medicinsko opravdanje!

Morfin

Najvažniji efekti morfina ostvaruju se u CNS-u i gastrointestinalnom traktu, iako su opisivani i brojni drugi, manje značajni efekti na drugim sistemima. Morfin je efikasan za većinu akutnih i hroničnih bolova, iako su u principu opioidi manje korisni kod neuropatskih bolnih sindroma nego kod bola izazvanog povredama, upalima ili rastom tumora. Glavna farmakološka dejstva su analgezija, euforija i sedacija, depresija disanja i supresija kašlja, mučnina i povraćanje, suženje zenica, smanjen motilitet u gastrointestinalnom traktu, što dovodi do opstipacije, oslobađanje histamina, što stvara bronhokonstrikciju i hipotenziju.

Morfin se može davati u vidu injekcije (intravenski ili intramuskularno) ili oralnim putem, često u obliku tableta sa modifikovanim oslobađanjem (produženim dejstvom). Apsorbuje se polako i nepredvidljivo.

Neželjena dejstva koja pričinjavaju najviše problema su opstipacija i depresija disanja. Mogu se javiti i sedacija, mučnina i povraćanje, svrab, euforija. Akutno predoziranje morfinom dovodi do kome i depresije disanja.

Petidin

Petidin (meperidin) je vrlo sličan morfinu po svom morfološkom dejstvu, osim što može da izazove nemir pre nego sedaciju. Takođe ima dodatno antimuskarinsko dejstvo, koje može (kao neželjeni efekat) da ima za posledicu sušenje usta i zamagljen vid. Primenjuje se oralno ili intramuskularno i dužina dejstva mu je znatno manja nego kod morfina. Izaziva vrlo slična euforična stanja i može da izazove zavisnost u istoj meri kao i morfin. Petidin se koristi umesto morfina za analgeziju tokom porođaja, jer ima kraće dejstvo delovanja.

Fentanil

Fentanil je jedan od najjačih opioidnih analgetika i narkotika koji su danas dostupni na tržištu. Naime, on je 100 puta snažniji i potentniji od morfina. Doze koje se primenjuju su izrazito male, a fentanil je izrazito lipofilan. Zbog svih tih karakteristika on se danas primenjuje u obliku transdermalnih flastera. Fentanil u obliku flastera se koristi u terapiji hroničnog bola kod karcinoma, tvrdokornih bolova koji zahtevaju analgeziju opioidima.

Međutim, ako se fentanil primeni intravenski (u kombinaciji s recimo, droperidolom) tada nastupa stanje neuroleptanalgezije. To je stanje u kome je pacijent smiren, bez ikakvog straha, apatičan i ravnodušan na sve što mu se događa. Takođe, osećaj za bol je izrazito smanjen, ali svest ostaje očuvana. Zbog kratkog delovanja fentanila pogodan je za kratke i banalne operacije ili endoskopiju.

Pentazocin

Pentazocin je mešoviti agonist-antagonist morfina. U malim dozama, njegovo dejstvo je veoma slično morfinu, ali povećanje doze ne izaziva odgovarajuće povećanje efekta. Zbog toga u velikim dozama, pentazocin izaziva samo blagu depresiju disanja, ali izaziva izraženu disforiju sa noćnim morama i halucinacijama. Takođe teži da izazove povišenje krvnog pritiska. Pokazuje manju tendenciju da izazove zavisnost, a njegova akutna toksičnost je mnogo manja.

Tramadol

Tramadol je noviji opioidni analgetik. Njegova analgetička aktivnost je značajno slabija od one morfina. Njegova sposobnost da inhibira disanje je izuzetno slaba, dok je rizik razvoja zavisnosti minimalna. Ali, ipak je veoma dobar analgetik. Izgleda da

njegov mehanizam delovanja nije u potpunosti isti kao kod drugih opioida jer on deluje i preko noradrenalina i serotonina u kičmenoj moždini.

Tramadol se primenjuje u obliku kapsula, tableta, retard preparata, čepića, kapi i injekcija kod sledećih stanja: srednje jaki do jaki akutni ili hronični bol, bol kod tumora i infarkta miokarda, bol kod dijagnostičkih i terapijskih zahvata

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)

Reumatoidna oboljenja su jedna od najčešćih hroničnih inflamatornih stanja u razvijenim zemljama sveta, a reumatoidni artritis je najčešći uzrok invalidnosti. Promene na zglobovima, koje verovatno predstavljaju autoimunoreakciju, asastojese od inflamacije, proliferacije sinovije i erozije hrskavice i kosti.

U reumatske bolesti spadaju: zapaljenske reumatske bolesti (reumatske groznica, reumatoidni artritis, psorijatični artritis, ankilozirajući spondiloartritis, lupus eritematosus, skleroderma i dr.), degenerativne reumatske bolesti (hondroza, osteoartritis (artroza), osteohondroza, spondilitis i spondiloartritis), vanzglobni reumatizam (fibromijalgija, burzitis, tendinitis, tendovaginitis, panikulitis i dr.)

Najčešće korišćeni lekovi su nesteroidni antiinflamatorni lekovi i specifični antireumatski lekovi

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) su među najviše korišćenim lekovima širom sveta. NSAIL obuhvataju raznovrsne agense koji poseduju različite hemijske strukture. Većina ovih lekova ispoljava tri glavne vrste efekata: antiinflamatorne efekte - modifikacija inflamatorne reakcije; analgetički efekat – ublažavanje izvesnih vrsta bolova i antipiretički efekat – sniženje povišene telesne temperature. Antiinflamatorno dejstvo: smanjenje vazodilatatornih prostaglandina smanjuje vazodilataciju i indirektno smanjuje edem. Akumulacija inflamatornih ćelija nije smanjena. Analgetski efekat: smanjeno stvaranje prostaglandina znači manju senzitivizaciju nociceptivnih nervnih završetaka od strane medijataora inflamacije kao što su bradikinin i 5-hidroksitriptamin. Otklanjanje bola kod glavobolje verovatno je rezultat smanjenja vazodilatacije izazvane prostaglandinima. Antipiretički efekat: delimično je rezultat smanjenja prostaglandina koji su odgovorni za povećanje vrednosti na koju je podešena temperatura tela u hipotalamusu i time porast telesne temperature.

Uopšteno, svi pomenuti efekti ovih lekova u vezi su sa primarnim inhibitornim dejstvom na arahidonsku ciklooksigenazu i time inhibiciju produkcije prostaglandina i tromboksana, iako se izvesni aspekti dejstva mogu ostvariti i različitim mehanizmima; takođe neki od lekova ispoljavaju i druga dejstva osim onih koja se odnose na zapaljenski proces.

Zajednički neželjeni efekti: dispepsija, dijareja/opstipacija, mučnina i povraćanje, a u nekim slučajevima krvarenje iz želuca i ulceracije, osip, urtikarija, fotosenzitivne reakcije, akutna bubrežna insuficijencija, analgetska nefropastija (kod hronične upotrebe), poremećaji kostne srži i jetre.

Indometacin

Indometacin ima jako izraženo antiinflamatorno i antireumatsko dejstvo pa se uglavnom koristi kod reumatskih bolesti a ne za umirenje bolova i skidanje visoke temperature. Veliki problem je taj što izaziva brojne nuspojave - ulceracije i krvarenja u želucu, glavobolje, može doći do oštećenja bubrega, jetre, krvne slike, a može izazvati i zadržavanje vode i soli u bubregu što podiže krvni pritisak. Može izazvati halucinacije ili pogoršati depresiju.

Upotrebljava se u lečenju upalnih reumatskih bolesti: reumatoidni artritis, spondiloartritis, degenerativne bolesti zglobova kao što je osteoartroza. Takođe, indometacin se koristi za lečenje akutnog uremijskog artritisa, pseudogihta, vanzglobnog reumatizma poput burzitisa, kapsulitisa, tendinitisa, tendosinovitisa, sinovitisa i humeroskapularnog periartritisa.

Diklofenak

Diklofenak dolazi u obliku dražeja, tableta i čepića. U manjim dozama koristi se uglavnom za uklanjanje bolova (povrede, zubobolja, glavobolja, menstrualni bolovi i sl.) i za ublažavanje upale kod vanzglobnog reumatizma, a takođe može poslužiti i za snižavanje povišene telesne temperature. U većim dozama koristi se za ublažavanje simptoma reumatoidnog artritisa, osteoartroze, ankilozirajućeg spondilitisa, akutnog napada gihta i dr. Osim toga u većim dozama je pogodan ublažavanje bolova u posttraumatskih bolova.

Diklofenak je jedan od najpopularnijih nesteroidnih antireumatika i njegova potrošnja je izuzetno velika. Diklofenak, kao i svi neselektivni NSIL može uzrokovati krvarenje i ulceracije u želucu. Duže od 2 meseca se ne sme uzimati zbog opasnosti od oštećenja jetre i bubrega.

Piroksikam

Spada u grupu oksikama. Posедуje vrlo izraženo antiinflamatorno delovanje kao i indometacin, dok je po analgoantipiretskom dejstvu sličan acetilsalicilnoj kiselini. Zato se koristi za brojne reumatske bolesti: reumatoidni artritis, spondiloartritis (ankilozirajući spondilitis, psorijatični artritis, osteoartroza, pseudogicht, burzitis, kapsulitis, tendinitis, tendosinovitis, sinovitis i dr.) i vrlo je efikasan u lečenju istih.

Nuspojave kod piroksikama blaže su nego kod indometacina a i sigurniji je za dugotrajno lečenje od indometacina.

Ibuprofen

Derivat je propionske kiseline i bio je prvi lek te grupe koji se pojavio u svetu. Po svom dejstvu vrlo je sličan acetilsalicilnoj kiselini a koristi se i za lečenje reumatskih bolesti. Što se tiče nuspojava najčešće se mogu javiti želudačne nuspojave (ulceracije i krvarenje želuca), ili i neke druge ređe nuspojave - glavobolja, vrtoglavica, nesanica, uzbuđenje, razdražljivost, umor, povraćanje, ukočenost vrata i pomućenje svesti. Dugotrajna upotreba ibuprofena može dovesti do ozbiljnijeg oštećenja jetre ili bubrega.

Ketoprofen

Ketoprofen je po svojim svojstvima sličan ibuprofenu. Ima dobro antiinflamatorno i analgetsko delovanje, pogotovo kod reumatskih bolesti. Takođe, može se koristiti kod raznih bolnih stanja (postoperativni bol, menstruacija, bol kod koštanih metastaza, bol posle povreda i dr.).

Naproxen

Naproxen je najjači NSAID propionske strukture. Delovanje mu je analgetsko tako da je naproxen lek prvog izbora kod brojnih vrlo bolnih stanja (bol u mišićima, kostima i zglobovima; bol posle operacija i vađenja zuba; bol nakon povreda, uganuća i istegnuća; pri zubobolji i glavobolji). Pri ginekološkim bolestima smiruje bol i menstrualne grčeve. Osim toga, koristi se i kao lek za lečenje brojnih reumatskih bolesti.

Nuspojave su slične kao kod ostalih NSAID.

Lokalni anestetici

Lokalni anestetici su sredstva koja reverzibilno i privremeno blokiraju prenos nadražaja u perifernim nervima na mestu primjene. Molekuli lokalnog anestetika sastoje se od aromatičnog dela vezanog estarskom ili amidnom vezom za osnovni bočni lanac.

Lokalni anestetici blokiraju započinjanje i širenje akcionog potencijala tako što sprečavaju voltažno-zavisni porast provodljivosti za jone natrijuma. Iako imaju niz različitih nespecifičnih efekata na funkciju membrane, njihov osnovni zadatak je da blokiraju natrijumske kanale. Oni to postižu tako što fizički zatvaraju transmembransku poru i dolazi do interakcije sa reziduama transmembranskog heliksa. Lokalni anestetici blokiraju provodljivost u nervnim vlaknima malog prečnika bolje nego u velikim vlaknima.

Lokalni anestetici, kao što i njihov naziv govori, uglavnom se koriste da izazovu lokalni blok nerva. Predstavnicima su lidokain, tetrakain, artikain, bupivakain, mepivakain i prilokain.

Postoje velike razlike među lokalnim anesticima u pogledu brzine kojom oni prodiru kroz tkiva, što utiče na stepen nervne blokade nakon injekcije u tkivo, na početak delovanja anestezije i oporavak od nje. Lokalni anestetici su ili estri ili amidi. Estre lako hidrolizuju holinesteraze plazme, a amidi se metabolišu u jetri. Poluvreme eliminacije je relativno kratko, oko 1-2 sata.

Metode aplikacije:

- površinska anestezija – mesto primene: nos, usta, bronhijalno stablo, kornea, urnarni trakt, a primenjuju se lidokain, tetrakain, dibukain, benzokain
- infiltraciona anestezija – direktno ubrizgavanje u tkiva da bi se omogućio pristup nervnim granama i završecima, koristi se većina lokalnih anestetika

- intravenska regionalna anestezija – lokalni anestetik se ubrizgava intravenski, koristi se u hirurškim zahvatima na ekstremitetima, uglavnom se koriste lidokain i prilokain
- anestezija sa blokadom nerva – ubrizgava se u blizini nervnih stabala (npr. brahijalni pleksus, interkostalni ili dentalni nervi) da bi se izazvao periferni gubitak osećaja. Koristi se u hirurgiji, stomatologiji, analgeziji i uoptrebljava se većina lokalnih anestetika.
- spinalna anestezija – lokalni anestetici se ubrizgavaju u subarahnoidni prostor (koji sadrži likvor) i deluje na spinalne korenove i kičmenu moždinu. Koristi se u hirurškim zahvatima na abdomenu, karlici ili nozi, uglavnom kada nije moguće primeniti opštu anesteziju, najčešće se primenjuje lidokain
- epiduralna anestezija – lokalni anestetik se ubrizgava u epiduralni prostor, blokira spinalni koren. Koristi se kao i spinalna anestezija, kao i kod bezbolnog porođaja. Uglavnom se koriste lidokain i bupivakain.

Glavni neželjeni efekti lokalnih anestetika ogledaju se u CNS-u i kardiovaskularnom sistemu i oni predstavljaju glavni izvor rizika kod njihove kliničke primene. Većina lokalnih anestetika izaziva mešavinu stimulacije i depresije CNS, što često ima za rezultat nemir i tremor, a subjektivni efekti su u rasponu od konfuzije do ekstremnih psihomotornih poremećaja. Tremor može progredirati do pravih konvulzija, a dalje povećanje doze izaziva depresiju CNS. Najveća opasnost po život proizilazi iz depresije disanja u ovoj fazi. Kardiovaskularni efekti lokalnih anestetika uglavnom su rezultat depresije miokarda i vazodilatacije. To dovodi do pada krvnog pritiska. Može doći i do reakcije preosetljivosti na lokalni anestetik, uglavnom u formi alergijskog dermatitisa, a retko kao akutna *anafilaktička reakcija*.

Uroantiseptici

Infekcije urotrakta su vrlo česte. Najčešće su izazvane gram negativnim bakterijama koje su normalni stanovnici creva. Zahvataju uglavnom donji urinarni trakt (uretra, bešika). Nekada su neugodne i uporne, a ukoliko se ne leče blagovremeno mogu se proširiti na ostale delove urinarnog trakta. Daleko su češće kod žena nego kod muškaraca. Simptomi su peckanje i otežano, učestalo i bolno mokrenje. Javljaju se kod neadekvatnog održavanja higijene, prehlada, pada imuniteta ili zbog određenih anatomskih anomalija u građi urinarnog trakta. Imaju tendenciju prelaska u hronično stanje i recidive (ponovno javljanje).

Uroantiseptici su hemoterapeutici koji se koriste samo i isključivo kod urinarnih infekcija, a po jačini su između urološkog čaja i fluorohinolona. Razlog zašto se koriste samo kod uroinfekcija je činjenica da je njihova eliminacija iz krvi u urin toliko brza da doslovno projure kroz organizam bez efekata u ostalim tkivima i u potpunosti se koncentrišu samo u urinarnom traktu. Jedan od prvih uroantiseptika bio je metenaminijum mandelat. U nekim državama je i dan danas u upotrebi. Takođe se koriste jedinjenja kao što su nitrofurantoin, nitrofurantoinol, nalidiksična kiselina.

Nitrofurantoin

Derivat je nitrofurana. Deluje na brojne vrste i sojeve bakterija, a mehanizam delovanja mu se bazira na redukovanju nitro grupe u amino unutar bakterija i oštećenje bakterijske DNK. Otpornost se skoro nikada ne razvija.

Nitrofurantoin deluje baktericidno na najčešće patogene uzročnike u mokraćnom sistemu kao npr. E. coli, Enterokoke, Staphylococcus aureus i neke vrste Proteusa. Takođe se može koristiti za lečenje upala uzrokovanih bakterijskim vrstama Klebsiella-aerobacter i Proteus pod uslovom da se osetljivost tih bakterija na nitrofurantoin dokaže disk difuzijskim testom ili dilucijskom tehnikom određivanja osetljivosti. Svi sojevi Pseudomonasa otporni su na nitrofurantoin.

Koristi se za lečenje akutnih upala donjeg dela mokraćnog sistema, prevenciju rekurentnih nekomplikovanih upala donjeg dela mokraćnog sistema, prevenciju upala mokraćnog sistema posle kateterizacije ili hirurškog zahvata.

Ne sme se primeniti kod osoba preosetljivih na nitrofurantoin ili neki od pomoćnih sastojaka leka, zatim kod bolesnika kod kojih postoji oligurija, anurija ili značajno poremećena funkcija bubrega. Zbog mogućnosti nastanka hemolitičke anemije novorođenčeta usled nezrelosti enzimskih sistema eritrocita, nitrofurantoin se ne sme primeniti u terminskoj trudnoći, tokom porođaja, kod dece mlađe od 1 meseca. Takođe, ne sme se primeniti kod bolesnika sa deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze jer može uzrokovati hemolizu. Sa posebnim se oprezom primenjuje kod bolesnika sa poremećenom funkcijom bubrega i jetre, bolestima pluća, neurološkim poremećajima, alergijskom dijatezom, anemijom, dijabetesom, poremećajem elektrolita, nedostatkom B vitamina, folata.

Najčešće nuspojave povezane su sa digestivnim traktom: gubitak apetita, mučnina, povraćanje i proliv.

Diuretici

Diuretici su lekovi koji povećavaju izlučivanje jona natrijuma i vode iz organizma putem bubrega. Njihovo primarno dejstvo je smanjenje reapsorpcije jona natrijuma i hlora iz filtrata, a sekundarno-povećano izlučivanje vode, srazmerno povećanju ekskrecije natrijumhlorida (NaCl).

Diuretici se primenjuju primarno kod sledećih stanja: akutni edemi (zadržavanje vode), hronični edemi, insuficijencija bubrega, insuficijencija srca, hipertenzija. Osim toga diuretici se primenjuju i u slučajevima: forsirane diureze radi eliminacije otrova kod trovanja, diabetesa insipidusa,.

Diuretici deluju na osnovu nekoliko mehanizama: interakcijom sa specifičnim membranskim transportnim proteinima, osmotskim dejstvom zbog koga se smanjuje reapsorpcija vode iz delova nefrona propustljivih za vodu, interakcijom s enzimima, interakcijom sa hormonalnim receptorima.

Furosemid-klasični diuretik

Furosemid je snažni diuretik koji se vrlo često primenjuje u kliničkoj praksi. Hemijski gledano furosemid je sulfonamid, derivat antranilne kiseline. Veže za $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ na luminalnoj membrani debelog segmenta uzlaznog kraka Henleove petlje i blokira ga. Zbog toga u uzlaznom kraku Henleove petlje ne može doći do reapsorpcije elektrolita i vode, a lagano je blokirana reapsorpcija i u proksimalnom i distalnom tubulu. Zato povećana količina elektrolita u primarnoj mokraći zadržava vodu. Elektroliti i voda prolaze ostale delove nefrona i u povećanom obimu bivaju eliminisani u mokraćni sistem. Takođe, furosemid deluje vazodilatatorno u bubregu, što pojačava filtraciju krvi i samu diurezu.

Furosemid dolazi u obliku tableta i injekcija, pri čemu su injekcije rezervisane za pacijente koji nisu u mogućnosti uzimati lek per os ili za pacijente u hitnim kliničkim situacijama.

Furosemid se koristi za lečenje hipertenzije, u slučajevima edema povezanim sa kongestivnom insuficijencijom srca, cirozom jetre i bubrežnim bolestima uključujući nefrotski sindrom. Furosemid je pogotovo pogodan kada je neophodno primeniti medikament sa jačim diuretskim dejstvom. U hitnim slučajevima akutnog edema pluća neophodan je što brzi diuretski efekt pa se zato u tim slučajevima furosemid primenjuje intravenski ili intramuskularno.

U slučajevima hipertenzije primenjuje se oralni oblik furosemida. Moguće je primeniti ga samostalno ili u kombinaciji s drugim antihipertenzivima. Treba ga primeniti samo onda kada drugi diuretici i/ili antihipertenzivi nisu efikasni.

Furosemid se primenjuje i u preventivi akutne insuficijencije bubrega i može se koristiti kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom. Furosemid se primenjuje i kada je neophodna forsirana diureza u slučaju trovanja lekovima (predoziranje) ili nekim drugim otrovima, a upotrebljava se i za ispiranje bubrega u slučajevima kada preči akutna insuficijencija bubrega.

Moguće nuspojave jesu pankreatitis, ikterus, sistemski vaskulitis, intersticijumski nefritis, tinitus i gubitak sluha, parestezija, vrtoglavica, zamagljeni vid, aplastična anemija, trombocitopenija, ekfolijativni dermatitis,

hiperglikemija i hiperurikemija.

Pri primeni većine diuretika, zavisno od doze i trajanja lečenja, može doći do poremećaja ravnoteže vode i elektrolita, posebno pri značajno smanjenom unosu soli. Može doći do hipokalijemije. Ako je diureza značajna, mogu se javiti simptomi i znaci manjka elektrolita i volumena krvi kao što su: glavobolja, vrtoglavica, hipotenzija, slabost, pospanost, konfuzna stanja, gubitak apetita i grčevi. Može doći do povišenja mokraćne kiseline, glukoze i lipida.

Tiazidi i tiazidima slični diuretici

Glavni tiazid je bendroflumetazid. Ostali su hidrohlorotiazid i ciklopentiazid, ali i niz drugih srodnih supstanci. Lekovi sličnog delovanja su hlotalidon, indapamid, zipamid i metolazon.

Ova grupa lekova pripada diureticima srednje jačine. Oni smanjuju aktivnu reapsorpciju jona natrijuma i pratećeg jona hlora vezivanjem za elektroneutralni Na/Cl kotransportni sistem i na taj način blokiraju njegovo funkcionisanje. Oni ne deluju na prošireni ushodni deo Henleove petlje. Prouzrokuju, takođe, i značajan gubitak kalijuma; izlučivanje mokraćne kiseline i jona kalcijuma je smanjena, dok je izlučivanje jona magnezijuma povećano. Može se javiti hipohloremička alkalozna. Tiazidi imaju paradoksalno delovanje kod dijabetes insipidusa, gde smanjuju volumen izlučene mikraće. Tiazidi imaju i ekstrarenalna dejstva – prouzrokuju vazodilataciju i mogu prouzrokovati hiperglikemiju.

Tiazidi i srodni lekovi primenjuju se oralnim putem i dobro se resorbuju iz gastrointestinalnog trakta. Svi se izlučuju putem bubrega, uglavnom tubularnom sekrecijom. Oni povećavaju nivo mokraćne kiseline u plazmi, pošto stupaju u kompeticiju sa mokraćnom kiselinom za isti tubularni mehanizam sekrecije.

Ovi diuretici se primenjuju kod: hipertenzije; blage srčane insuficijencije; izraženih refrakternih edema; u prevenciji kalkuloze kod idiopatske kalciurije i nefrogenog dijabetes insipidusa. Kada se koriste u lečenju hipertenzije, početni pad krvnog pritiska nastaje usled smanjenja volumena cirkulišuće tečnosti izazvanog povećanom diurezom, a kasnije antihipertenzivni efekat nastaje verovatno usled njihovog direktnog delovanja na krvne sudove.

Neželjena dejstva koja ostavljaju teže posledice retko se javljaju. Glavni neželjeni efekti tiazida nastaju usled njihovog dejstva na bubrege; među njima, najvažniji je gubitak kalijuma. Od ostalih, pomenućemo metaboličku alkalozu i hiperurikemiju (sa mogućim nastankom gihta). Neželjeni efekti koji nisu u vezi sa glavnim renalnim dejstvima tiazida su hiperglikemija, povišenje holesterola u plazmi, impotencija, reakcije preosetljivosti (ospa na koži, krvne diskrazije, vrlo retno pankreatitis i akutni edem pluća). Kod bolesnika sa insuficijencijom jetre, tiazidi mogu izazvati hepatičnu encefalopatiju. Hiponatremija je redak neželjeni efekat, ali može imati teže posledice.

Diuretici koji štede kalijum

Diuretici koji štede kalijum deluju u sabirnim tubulima i vrlo su slabi diuretici. Predstavnici su spironolaton, triamteren i amilorid.

Zajednička karakteristika ovih diuretika je samo ta što povećavaju diurezu bez povećanog gubitka kalijuma a po drugim karakteristikama su različiti.

Spironolakton

Spironolakton ima ograničeno diuretsko dejstvo. Spironolakton se dobro resorbuje iz digestivnog trakta. Poluvreme eliminacije iznosi samo 10 minuta, ali njegov aktivni metabolit kanrenon ima poluvreme eliminacije

od 16 sati. Spironolakton ne ispoljava dejstvo odmah, već postoji latentni period od nekoliko dana. Koristi se u terapiji insuficijencije srca, primarnog hiperaldosteronizma (Connov sindrom) i sekundarnog hiperaldosteronizma prouzrokovanog cirozom jetre komplikovanom ascitom. Gastrointestinalni poremećaji nastaju veoma često. Spironolakton, sam po sebi, izaziva hiperkalijemiju, a verovatno i metaboličku acidozu. Dejstva na steroidne receptore u tkivima van bubrega mogu dovesti do ginekomastije, poremećaja menstrualnog ciklusa i atrofije testisa. Registrovani su i slučajevi peptičkog ulkusa.

Amilorid

Amilorid je derivat pteridina. Direktnim delovanjem na transport jona u nefronu pospešuje izlučivanje natrijuma u mokraću i smanjuje gubitak kalijuma. Njegovo delovanje se izvrsno nadopunjuje sa delovanjem tiazida pa se može kombinovati sa tiazidima, a najviše se kombinuje sa hidrohlorotiazidom. Postoje fiksne kombinacije amilorida i hidrohlorotiazida sa optimalnim dozama. Amilorid se slabije resorbuje, maksimalno dejstvo pokazuje nešto sporije (6h) i traje oko 24 sata. Najvećim delom se izlučuje nepromenjen putem bubrega. Primenjuje se za lečenje hipertenzije ili edema u bolesnika u kojih se ne sme rizikovati eventualna hipokalijemija i koristi se u lečenju hipertenzije ili edema u bolesnika sa već postojećom hipokalijemijom. Od nuspojava mogu se javiti hiperkalijemija, metabolička acidoza, ospa na koži. Gastrointestinalni poremećaji su retki.

Triamteren

Triamteren je kao i amilorid derivat pteridina, a delovanje mu je isto kao i kod amilorida - blokira Na⁺/K⁺ transporter jona na unutrašnjoj površini nefrona. Time dolazi do povećanog izlučivanja natrijuma i smanjenog izlučivanja kalijuma.

Triamteren se dobro resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Dejstvo mu nastupa posle 2 sata i traje 12-16 sati. Delimično se metaboliše u jetri, a delimično izlučuje nepromenjen putem bubrega. Dolazi u obliku kombinacija sa hidrohlorotiazidom. Takva kombinacija je vrlo povoljna jer se ta dva diuretika nadopunjuju u svom delovanju - triamteren briše negativno delovanje hidrohlorotiazida na koncentraciju kalijuma u krvi.

Ova kombinacija primenjuje se u slučajevima hipertenzije, edema srčanog porekla, ciroze jetre sa ascitesom i edema. Nuspojave su iste kao kod amilorida.

Osmotski diuretici

Osmotski diuretici su farmakološki inertne supstance koje se filtruju preko glomerula, ali se nekompletno reapsorbuju, ili se uopšte ne reapsorbuju, preko nefrona. Mogu se dati u dovoljno velikim dozama, tako da njihova osmolarnost postane značajan deo osmolarnosti plazme.

Pretežno se koriste za terapiju bolesnika sa povećanim intrakranijalnim i intraokularnim pritiskom i prevenciju akutne bubrežne insuficijencije. Kod akutne bubrežne insuficijencije, glomerularna filtracija je smanjena, a resorpcija natrijumhlorida i vode u proksimalnim tubulima je gotovo potpuna, tako da su distalniji delovi nefrona praktično suvi i protok mokraće se zaustavlja. Osmotski diuretici prouzrokuju retenciju tečnosti u proksimalnim tubulima i na taj način ostvaruju opisana dejstva.

Lečenje povećanog intrakranijalnog pritiska (edem mozga) i povećanog intraokularnog pritiska (glaukom) zasniva se na povećanju osmolarnosti plazme supstancama koje ne prodiru u mozak i oko; rezultat je gubitak vode iz mozga i oka. Dakle, ovo dejstvo se ne ostvaruje u bubrezima i efekat se gubi čim se diuretik izluči u mokraću.

Osmotski diuretici se obično daju intravenski. Predstavnik je **manitol**. Manitol je jak diuretik i koristi se kod forsirane diureze u stanjima akutnog trovanja (hemikalije, bakterijski toksini), kada preči akutna insuficijencija bubrega, i koristi se za smanjenje intrakranijalnog i intraokularnog pritiska.

Neželjena dejstva obuhvataju prolazno povećanje volumena ekstracelularne tečnosti i hiponatrijemiju, koji nastaju kao rezultat prelaska vode iz intracelularnog prostora. (Kod pacijenata koji su bez ikakve diureze, ovo može izazvati srčanu insuficijenciju, edem pluća ili oba poremećaja istovremeno). Primenu osmotskih diuretika mogu pratiti i glavobolja, mučnina i povraćanje.

Antihipertenzivi

Arterijska hipertenzija (povišen krvni pritisak) je, po definiciji Svetske zdravstvene organizacije, stanje u kome je sistolni (gornji) pritisak povišen preko 140mmHg a dijastolni (donji) preko 90mmHg. Povišen krvni pritisak je vrlo često bolest koja protiče sa vrlo malo simptoma, ili se oni čak i odsutni. Pacijenti sa povišenim krvnim pritiskom mogu imati vrlo raznolike simptome, zavisno od toga da li je još neki sistem organa napadnut i oštećen dugogodišnjom hipertenzijom. Organi koji najviše trpe i stradaju u hipertenziji su: srce, oči, bubrezi i krvni sudovi. Ne treba smetnuti sa uma da je hipertenzija vrlo važan faktor kardiovaskularnog rizika i da bolesnici koji imaju hipertenziju obolevaju od koronarne bolesti desetak godina ranije od svojih vršnjaka koji je nemaju. Simptomi koje najčešće imaju bolesnici sa povišenim krvnim pritiskom su: glavobolje (naročito u potiljačnom predelu), nesvestica, zujanje u ušima, nestabilnost pri hodu, bol ili slične senzacije u grudima, nedostatak vazduha, osećaj ubrzanog ili nepravilnog rada srca i tako dalje.

Pojam antihipertenziva je vrlo širok. On podrazumeva nekoliko grupa lekova koji po ATK klasifikaciji imaju svoje grupe i službeno ne spadaju u antihipertenzive po ATK klasifikaciji, ali se koriste za lečenje hipertenzije.

Metildopa

Metildopa se vezuje za određene receptore u mozgu i tako uzrokuje smanjenje uticaja simpatikusa na krvne sudove zbog čega dolazi do širenja krvnih sudova i smanjenja pritiska. Metildopa je jedinjenje sa jednim ugljenikovim atomom i zbog toga dolazi u obliku levog i desnog izomera. Aktivni je levi, pa zato kažemo da je aktivna L-metildopa.

Metildopa se jako dugo koristio kao vrlo važan antihipertenziv, ali njegov značaj opada, jer se u lečenju hipertenzije sve više koriste drugi antihipertenzivni lekovi.

Sedacija je uobičajena nuspojava metildope, mada prolazna i obično se javlja na početku lečenja ili kada se doza povećava, jer se organizam prilagođava uticaju metildope. Osim toga mogu se javiti i glavobolje, astenija i osećaj slabosti.

Doksazosin

Doksazosin kod hipertenzivnih bolesnika klinički značajno smanjuje krvni pritisak što je rezultat smanjenja sistemskog vaskularnog otpora tj. širenja krvnih sudova. Širenjem krvnih sudova smanjuje se otpor proticanju krvi (periferni vaskularni otpor) i krvni pritisak pada. Osim smanjenja krvnog pritiska, doksazosin deluje na lipide u krvi, uzrokujući signifikantno smanjenje ukupnih triglicerida i ukupnog holesterola. Doksazosin se primenjuje u lečenju hipertenzije i benigne hiperplazije prostate. Najviše se preporučuje za muške pacijente koji u isto vreme pate od hipertenzije i benigne hiperplazije prostate Takođe, koristi se u lečenju otežanog mokrenja i simptoma povezanih s benignom hiperplazijom prostate (BHP).

Nuspojave koje doksazosin može uzrokovati su vrtoglavica, posebno prilikom ustajanja iz sedećeg ili ležećeg položaja, glavobolja, umor/pospanost, slabost, edemi stopala ili potkolenica, mučnina, začepjenost nosa i/ili curenje iz nosa (rinitis). Retki su slučajevi inkontinencije mokraćne. Prijavljeni su izolovani slučajevi bolne perzistentne erekcije penisa (prijaizam).

Urapidil

Urapidil je lek koji poseduje visok afinitet za podgrupu centralnih receptora, koji takođe učestvuju u regulaciji krvnog pritiska. Dokazano je da urapidil zadržava deo antihipertenzivnog dejstva i kada su periferni receptori već blokirani.

Urapidil dolazi u dva farmaceutska oblika - kapsule i injekcije. Kapsule se koriste za dugoročno ličenje hronične hipertenzije, a injekcije za brzo lečenje kod hipertenzivnih kriza, teških i najtežih oblika hipertenzije i hipertenzije otporne na drugu terapiju. Takođe, koristi se za kontrolisano snižavanje krvnog pritiska kod bolesnika sa visokim pritiskom za vreme i/ili posle operacija.

Urapidil nema nuspojava pri prvim uzimanju (eventualno sinkopa). Kao posledica sniženja krvnog pritiska naročito na početku lečenja mogu nastupiti prolazne pojave vrtoglavice, mučnine i glavobolje. U retkim slučajevima javljaju se umor, suva usta, poremećaj spavanja, gastrointestinalne smetnje (povraćanje, proliv), alergijske reakcije (svrab, crvenilo, egzantemi), palpitacije, tahikardija ili bradikardija, osećaj pritiska i boli u

grudima i pad krvnog pritiska usled promene položaja tela (ortostatska hipotenzija).

Beta blokatori

Pored antihipertenzivnog pokazuju i druge efekte.

Propranolol

Propranolol snižava srčanu frekvencu i snagu srčane kontrakcije. Zato smanjuje udarni i minutni volumen i potrebu srčanog mišića za kiseonikom. Takođe deluje i lokalno anestetски. Koristi se u lečenju angine pectoris, aritmija, hipertenzije, hipertrofične opstruktivne kardiomiopatije, feohromocitoma.

Najčešće moguće nuspojave jesu bradikardija, srčana dekompenzacija, atrioventrikularni blok, hipotenzija, Raynaudov fenomen i parestezije; bronhospazam i pogoršanje ventilacionih funkcija; sklonost hipoglikemiji, pogotovo kod lečenja dijabetesa, mučnina, povraćanje, opstipacija; mentalna depresija, nesanica, pospanost, halucinacije, umor, purpura i eritem. Propranolol je poznat po tome što može proći krvno moždanu barijeru i ući u mozak gde uzrokuje nuspojave kao što su depresija i noćne more.

Sotalol

Sotalol je neselektivni beta-blokator koji ujedno produžava trajanje akcionog potencijala blokirajući repolarizaciono ulaznje kalijumovih jona u ćelije srčanog mišića.

Sotalol se koristi u lečenju tahikardija AV čvora, supraventrikularnih tahikardija u sklopu WPW sindroma, paroksizmalnih fibrilacija atrijuma, teških simptomatskih, malignih i nemalignih tahikardijskih ventrikularnih poremećaja srčanog ritma, hipertenzije i koronarne srčane bolesti udružene sa gore navedenim poremećajima srčanog ritma. Moguće nuspojave jesu umor, vrtoglavica, slabost, glavobolja, parestezije i osećaj hladnoće u ekstremitetima.

Atenolol

Atenolol je najvažniji i najpropisivaniji beta blokator. On selektivno blokira beta-1 adrenergičke receptore. Atenolol smanjuje, kako tokom mirovanja tako i tokom napora, frekvenciju srčanog rada, udarni volumen, sistolni i dijastolni krvni pritisak i potrebu miokarda za kiseonikom čime omogućava mnogo veći srčani rad. Ali on smanjuje i snagu srčanog mišića što je neželjeni efekat u pacijenata koji pate od kongestivne insuficijencije srca.

Atenolol se najviše koristi u lečenju hipertenzije, a i za dugotrajno lečenje angine pectoris i u lečenju tahiaritmija.

Moguće nuspojave su bradikardija, kongestivna insuficijencija srca i hladnoća ekstremiteta, ortostatska hipotenzija, aritmije, bronhospazam, može doći do smanjenja seksualne sposobnosti, pospanosti, problema sa spavanjem, umora ili slabosti, nervoze i nazalne kongestije. Od nuspojava u digestivno sistemu mogu se pojaviti opstipacija, proliv, mučnina, povraćanje.

Antiaritmici

Srčane aritmije nastaju usled poremećaja u stvaranju ili provođenju nadražaja u srcu ili istovremeno oba poremećaja. Uzroci koji dovode do srčanih aritmija mogu se podeliti u tri grupe: bolesti srca, bolesti drugih organa i opšti poremećaji. Bolesti srca su: koronarna bolest srca (angina pektoris, infarkt miokarda), zapaljenjski procesi u srcu, slabost srčanog mišića, srčane mane i dr. Bolesti drugih organa su: bolesti pluća, bolesti centralnog nervnog sistema, bolesti bubrega, bolesti endokrinih žlezda (najčešće štitaste žlezde) i bolesti gastrointestinalnog trakta. Opšti poremećaji su različite infekcije i toksična stanja, gubitak minerala ili tečnosti iz organizma, efekti nekih lekova, naročito digitalisa, diuretika i nekih lekova za lečenje srčanih aritmija

(Kinidin, Flekainid i dr.).

Značaj srčanih aritmija je dvojak. Prvo, mogu da smanje efikasnost srčanog rada i do 30%. To se odnosi na srčane aritmije sa ubrzanim srčanim radom. Drugo, mogu da budu uzrok iznenadne srčane smrti u slučaju pojava treperenja komora (fibrilacija komora). Prema poreklu srčane aritmije mogu biti iz predkomora (atrijalne) i komora (ventrikularne). Sa gledišta lečenja ova razlika je značajna iz dva razloga: 1) atrijalne aritmije su manje opasne za bolesnika, i 2) različit je pristup lečenju.

Najčešći poremećaji srčanog ritma su prevremeni srčani otkucaji (ekstrasistole). Mogu nastati u predkomorama ili komorama. Predkomorske ekstrasistole se često javljaju i kod zdravih ljudi. Mogu biti preteča treperenju i lepršanju predkomora.

Ventrikularne ekstrasistole se takođe javljaju kod zdravih ljudi, ali i kod bolesnika sa koronarnom bolešću srca, slabošću srčanog mišića, arterijskom hipertenzijom, gubitkom kalijuma i kao posledica neželjenih efekata nekih lekova (digitalisa, antiaritmika). Treperenje predkomora (Arrhythmia Absoluta, Fibrilatio atriorum) je jedna od najčešćih srčanih aritmija. Javlja se kod osoba sa koronarnom bolešću srca, slabošću srčanog mišića, bolešću mitralnog zalistka (posebno mitralnoj stenoziji), povećanoj funkciji štitaste žlezde, bolestima srčane kese (perikarda). Kod jednog broja bolesnika uzrok se ne može otkriti.

Najteži poremećaj srčanog ritma su ubrzanja rada komora (ventrikularna tahikardija) i treperenje komora (ventrikularna fibrilacija). Najčešće se javljaju u akutnom infarktu miokarda i nestabilnoj angini pectoris.

Hinidin, prokainamid

Hinidin i prokainamid su farmakološki slični. Danas su uglavnom napušteni i imaju istorijski značaj. Hinidin je jedan od najstarijih antiaritmika. on i sam može uzrokovati aritmije zbog produženja QT intervala i zbog ubrzanja provođenja impulsa iz predkomora u komore. Takođe, mogu nastati trombocitopenije i sindrom cinkonizma.

Dizopiramid

Dizopiramid je sličan hinidinu po svojim antiaritmijским efektima, kao i po svom izraženom atropiniformnom efektu, što dovodi do poremećaja vida, sušenja usta, opstipacije i retencije urina. Ispoljava jače inotropno dejstvo nego hinidin, ali je manja verovatnoća za pojavu reakcije preosetljivosti.

Dizopiramid se koristi za lečenje tahiaritmije i fibrilacije predkomora. Takođe važan je u sprečavanju i otklanjanju aritmija posle infarkta miokarda i u održavanju ritma posle elektrokonverzije.

Najozbiljnije nuspojave su sniženi krvni pritisak i hronično popuštanje srca.

Lidokain

Lidokain je zanimljiv jer je u isto vreme i lokalni anestetik i antiaritmik. . Kada se lidokain daje lokalno, u tkivo ili pored živaca, pogotovo u kombinaciji s adrenalinom on deluje kao lokalni anestetik. Međutim, ukoliko se primeni intravenski tada deluje kao antiaritmik. Lidokain se ne može primenjivati u obliku tableta ili kapsula, jer nakon apsorpcije prolazi kroz jetru gde se hidrolizuje, posle čega više ne deluje. Vrlo je efikasan u zaustavljanju ventrikularnih aritmija (fibrilacije), pogotovo u stanjima kada treba hitno reagovati, kao što je infarkt srca i tokom operacija na srcu. Takođe, daje se i posle infarkta srca radi prevencije ventrikularne fibrilacije.

Meksiletin

Meksiletin je antiaritmik koji po hemijskoj strukturi podseća na lidokain, a ima i isto delovanje. Međutim, za razliku od lidokaina, on se u jetri ne razgrađuje, pa se koristi u obliku tableta.. Koristi se za lečenje i sprečavanje ventrikularnih aritmija, ako su izazvane infarktom srca ili srčanim glikozidima.. Ne sme se davati prva tri meseca nakon infarkta miokarda ili pri otkazivanju srčane funkcije, osim u bolesnika sa po život opasnim ventrikularnim poremećajima.

Meksiletin može, kao i drugi antiaritmici, dovesti do pogoršanja aritmije ili postojećeg oštećenja rada srca. U vrlo retkim slučajevima može doći do bradikardije, predkomorske fibrilacije, palpitacija ili hipotenzije. Druge moguće nuspojave jesu mučnina, štucanje, povraćanje, pospanost, tremor, otežan govor, diplopije i ataksija.

Propafenon

On blokira natrijumove kanale, a ta blokada traje duže nego kod antiaritmika iz drugih klasa. Osim toga, propafenon ima efekat simpatikolitika tj. blokira alfa i beta-adrenergičke receptore. Takođe, ima delovanje lokalnog anestetika. Blokira stvaranje i provođenje impulsa u predkomorama I komorama, pa snažno deluje pri poremećajima srčanog ritma različitih uzroka. Najbolji je u prevenciji supraventrikularnih tahikardija, a koristi se i za lečenje tahikardije, fibrilacija predkomora i za lečenje teških ventrikularnih tahikardija.

Kao i drugi antiaritmici propafenon može pogoršati aritmije koji mogu značajno smanjiti srčanu funkciju i izazvati zastoj srca. Ostale nuspojave mogu biti gastrointestinalne smetnje, kao što su gubitak apetita, mučnina, povraćanje, opstipacija, suva usta, gorak ukus u ustima, parestezije, smetnje vida i vrtoglavica.

Kardiotonički glikozidi

Kongestivna srčana slabost (kongestivna srčana insuficijencija) podrazumeva da su jedna ili druga komora nesposobne da istisnu celu količinu ulivene krvi. To ima za posledicu povećanje pritiska u pretkomorama i venskom sistemu iza insuficijentne komore. Nastaje porast sistemskog, venskog i kapilarnog pritiska, sa transudacijom tečnosti u intersticijalni prostor. Dispneja (poremećaj disanja) je svakako prvi i osnovni znak, a javlja se kao posledica povećanog napora pri disanju. U početnoj fazi javlja se samo tokom fizičke aktivnosti, a kasnije postaje prisutna i u mirovanju. Ortopnea-dispneja u ležećem položaju, nastaje zbog prelaženja tečnosti iz abdomena i donjih ekstermiteta u grudni koš. Bolesnici zapažaju da se u toku noći, pokušavajući da spavaju na niskom jastuku, bude sa osećajem kratkog daha, nedostatka vazduha i kašljem. Paroksizmalna noćna dispneja-napadi kratkog disanja i kašlja koji se javljaju noću, bude bolesnika iz sna. Dok se obična ortopnea gubi kada bolesnik sedne sa spuštenim nogama, u ovom slučaju kašalj i sviranje u grudima perzistiraju i u ovom položaju. Zamor, slabost, smanjenje tolerancije napora su česti simptomi. Takođe, javljaju se anoreksija, mučnina, povraćanje, tup bol u predelu jetre. Kod starijih pacijenata usled slabije prokrvljenosti mozga nastaju konfuzija, smanjenje koncentracije, pamćenja, glavobolje, nesаницe. Nesanicе doprinosi i učestalo noćno mokrenje. Srčani otoci-oko skočnih zglobova i na potkolenicama, najizrazitiji su uveče, testasti, nastaju pod dejstvom zemljine težе. Jetra je uvećana, bolna, kasnije postaje sve čvršća, ascites (nakupljanje tečnosti u trbušnoj duplji), žutica nastaju zbog oštećenja jetre.

Mogu postojati i drugi znaci: bleđi, hladni i vlažni ekstermiteti, smanjeno izlučivanje mokraće, niska koncentracija natrijuma u mokraći, pozitivan albumin u mokraći.

Kardiotonički glikozidi dobijaju se od biljaka roda Digitalis. Osnovna hemijska struktura glikozida sastoji se od tri komponente: šećera, steroida i laktona. Šećer se sastoji od na neobičan način vezanih monosaharida. Laktonski prsten je odlučujući za aktivnost, a supstituisani laktoni mogu da zadrže biološku aktivnost čak i kada se ukloni steroidni deo. Veće doze glikozida izazivaju poremećaje ritma. To se može dogoditi kod koncentracija u plazmi koje su u okviru ili malo iznad terapijskih vrednosti. Usporavanje provodljivosti kroz AV-čvor može se pretvoriti u AV-blok. Osim toga što smanjuju provodljivost kroz AV-čvor, glikozidi izazivaju i ekstrasistole.

Glikozidi izazivaju snažno pojačanje tenzije u izolovanim preparatima srčanog mišića. Pojačana tenzija je posledica povišenog prolaska jona kalcijuma. Efekti kardiotoničkih glikozida pojačani su ako se vrednost jona kalijuma u plazmi smanjuje, zbog smanjene kompeticije namestu vezivanja jona kalijuma na natrijum/kalijum ATPazi.

Kardiotonički glikozidi se klinički primenjuju za usporavanje brzine rada komora kod naglih perzistentnih atrijskih fibrilacija i u terapiji srčane insuficijencije kod pacijenata sa tegobama uprkos optimalnoj upotrebi diuretika i inhibitora enzima konvertaze angiotenzina (ACE inhibitori).

Osnovno delovanje glikozida je usmereno na srce, ali neki od njegovih neželjenih efekata su ekstrakardijalni, uključujući mučninu, povraćanje, dijareju i konfuziju. Jedan od glavnih nedostaka glikozida u kliničkoj upotrebi je veoma mala razlika između efikasnosti i toksičnosti. Najopasnija nuspojava je aritmija, a osim toga javljaju se, poremećaji percepcije boja (npr. boje se poremete, pa predmeti poprimaju neprirodne boje), zamagljenost vida i ginekomastija.

Digoksin

Digoksin je jedan od najvažnijih srčanih glikozida. Povećava kontraktilnu sposobnost srca, usporava frekvenciju srčanog rada i usporava provođenje impulsa. Osim kardiotoničnog delovanja, digoksin ima i umereno diuretičko delovanje. Koristi se za lečenje akutne i hronične kongestivne insuficijencije srca, supraventrikularnih aritmija. Digoksin se aplikuje orlano ili, u hitnim slučajevima, intraveniski. To je molekul visoke polarnosti i eliminacija se vrši uglavnom putem renalne ekskrecije. Terapija digoksinom nije jednostavna zbog relativno uske terapijske širine digoksina. Nuspojave digoksina se najčešće javljaju zbog male granice između terapijskih i toksičnih doza. Od svih nuspojave najozbiljnije su srčane nuspojave. Mogu se pojaviti svi poremećaji srčanog ritma: ventrikularne aritmije uključujući ekstrasistole, ventrikularna tahikardija, supraventrikularna tahikardija, sinus bradikardija, AV blok. Veliki problem digoksina je nesigurna bioraspodivnost - kolika će biti koncentracija digoksina u krvi bolesnika, jer ima puno faktora koji utiču na vrlo osetljivo kretanje bioraspodivnosti digoksina.

Vazodilatatori u terapiji bolesti srca

Organski nitrati opuštaju vaskularne i druge glatke mišiće. Izazivaju izraženu venodilataciju, sa smanjenjem centralnog venskog pritiska. Kod zdravih osoba ovo smanjuje udarni volumen. Delovanje na vene je izraženije prilikom ustajanja, i može da izazove posturalnu hipotenziju i nesvesticu. Terapijske doze slabije deluju na male arterije nego na vene, ali izraženo je dejstvo na veće mišićne arterije. Pri većim dozama dolazi do dilatacije arterija otpora i arteriola, a arterijski pritisak pada. Bez obzira na to, koronarni protok se povećava preko koronarne vazodilatacije. Potrošnja kiseonika u miokardu se smanjuje zbog redukcije kako srčanog prethodnog tako i naknadnog opterećenja. To, zajedno sa povećanim koronarnim protokom, izaziva veliki porast sadržaja kiseonika u krvi koronarnog sinusa. Sve ovo znači, da antianginozno dejstvo nitrata obuhvata smanjenje potrošnje kiseonika, koje je posledica smanjenog kardijalnog prethodnog i naknadnog opterećenja; redistribuciju koronarnog protoka u smeru ishemičnih oblasti, preko kolateralala; i smanjivanje koronarnog spazma.

Organski nitrati se klinički primenjuju kod stabilne angine kao prevencija i terapija, kod nestabilne angine, akutne srčane insuficijencije.

Klinički značajan stepen tolerancije na antianginozne efekte nitrata ne javlja se kod uobičajenih formulacija lekova sa kratim dejstvom (npr gliceril trinitrat), ali se javlja kod lekova sa produženim dejstvom (izosorbid mononitrat) ili kada se gliceril trinitrat aplikuje u vidu kontinuirane intravenske infuzije ili kod učestale primene transdermalnih flastera sa produženim dejstvom. Glavna neželjena dejstva nitrata direktna su posledica njihove osnovne farmakološke aktivnosti i uključuju posturalnu hipotenziju i glavobolju. Tolerancija na ove efekte se relativno brzo razvija, ali se gubi nakon kratkog vremena bez nitrata.

Organski nitrati u organizmu prelaze u nitritni jon koji može reagovati sa hemoglobinom stvarajući methemoglobin. Takvo trovanje naziva se methemoglobinemija. Methemoglobin ima manji afinitet za kiseonik, pa nastupa nedostatak (hipoksija).

Gliceril trinitrat

Gliceril trinitrat se brzo inaktivira metabolisanjem u jetri. Dobro se resorbuje u ustima i aplikuje u obliku tableta koje se stavljaju pod jezik ili kao sublingvalni sprej, a efekt nastupa u roku od nekoliko minuta. Ako se proguta, nije efikasan zbog efekta prvog prolaska kroz jetru. Kada se primenjuje sublingvalno, trinitrat se konvertuje u di- i mononitrate. Njegovo dejstvo traje oko 30 minuta. Dobro se resorbuje kroz kožu, i produženo dejstvo se

postiže aplikacijom u vidu transdermalnih flastera. Kada se otopi bočica sa tabletama njegov rok upotrebe je veoma kratak, jer aktivna supstanca isparava; preparati u obliku spreja predstavljaju rešenje za ovaj problem.

Može se koristiti kod svih oblika povremenih srčanih bolova (napadi angine pectoris), kao profilaktička mera angine pectoris, akutnog infarkta srca, akutna insuficijencija miokarda i kod koronarnog spazma koji je uzrokovan uvođenjem katetera tokom koronarne angiografije.

Često se u početku lečenja javljaju glavobolje koje su uzrokovane nitratima. Iskustvom je dokazano da ova dosta učestala nuspojava nestaje nakon dugotrajnije upotrebe gliceril-trinitrata. U početku upotrebe ili nakon većih doza može doći do pada arterijskog pritiska i/ili ortostatske hipotenzije. To može biti popraćeno povećanjem srčanog ritma, vrtoglavicom i slabošću. U retkim slučajevima može doći do mučnine, povraćanja i alergičnih reakcija na koži u obliku osipa ili crvenila i ekfolijativnog dermatitisa. Osobe koje uzimaju gliceriltrinitrat ne smeju uzimati alkoholna pića.

ISMN

ISMN je od naziva izosorbid 5-mononitrat. On u svojoj strukturi sadrži tek jednu nitratnu grupu, pa deluje blaže od organskih nitrata s više nitratnih grupa kao što je gliceril trinitrat. Njegovo se osnovno delovanje, karakteriše vazodilatacijom, odnosno relaksacijom glatkog mišića krvnih sudova. Takođe dovodi i do dilatacije koronarnih arterija (uz dilataciju spastičkih područja) i, posledično, do poboljšanja dotoka krvi u srčanom mišiću. Osim primarnog hemodinamskog učinka pokazuje i inhibitorni efekat na agregaciju trombocita, kao i povoljan efekat na metabolizam srčanog mišića.

Lek se prvenstveno upotrebljava za sprečavanje (profilaksu) napada angine pectoris i nije efikasan u suzbijanju već započetog napada. Koristi se za sprečavanje i dugotrajno lečenje stabilne angine pectoris, nestabilne angine pectoris, vazospastične angine pectoris; kao dodatna terapija u nekih oblika kongestivne insuficijencije srčane funkcije. Izosorbid mononitrat deluje duže nego gliceril trinitrat, a farmakološko dejstvo je slično. Uzima se dva puta dnevno (guta se, ne aplikuje se sublingvalno) kao profilaksa (uglavnom ujutru i u podne, da bi organizam tokom noći imao period bez nitrata, kada se pacijenti ne naprežu, da bi se izbegao razvoj tolerancije). Dostupan je i u obliku sa produženim delovanjem, koji se uzima jednom dnevno, ujutru.

U početku lečenja može se javiti prolazna glavobolja. Glavobolja obično nestaje posle nekoliko dana primene. Na njih se može povoljno uticati smanjenjem doze, istovremenim uzimanjem analgetika i uzimanjem leka za vreme jela. Od drugih nepoželjnih efekata može se javiti: mučnina, lagana vrtoglavica, pad krvnog pritiska, refleksna tahikardija, crvenilo kože i lica, osećaj vrućine, nejasan vid i suva usta. Ove nuspojave većinom nestaju tokom lečenja.

ISDN

ISDN je izosorbid dinitrat. Izosorbid dinitrat, je organski nitrat koji relaksira glatke mišiće, u prvom redu krvnih sudova. ISDN se koristi u obliku lingvaleta - tableta koje se stavljaju pod jezik. Nakon sublingvalne primene delovanje nastupa nakon prosečno tri do pet minuta i traje do dva sata. Sublingvalna tableta može se progutati nakon čega delovanje započinje nakon pola sata i traje do osam sati. Koristi se za lečenje napada angine pectoris kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antianginalnim lekovima (beta-blokatori i antagonisti kalcijuma).

Nuspojave su posledica proširenja krvnih sudova i najčešće su to crvenilo kože područja glave i vrata, glavobolja, mučnina ili povraćanje, ortostatska hipotenzija, šum i zujanje u ušima. Retko se mogu pojaviti vidni poremećaji, suva usta i kožni osip.

Periferni vazodilatatori

U određenim bolesnim stanjima dolazi do pogoršavanja cirkulacije u perifernim delovima tela - glava, vrat, ruke i noge. Brojne su bolesti cirkulacije - ukoliko se protok smanji u krvnim sudovima srca tada se javlja angina pectoris ili infarkt. Pad cirkulacije u mozgu dovodi do cerebrovaskularnog inzulata tj. apopleksije - moždani udar.

Međutim, smanjenje cirkulacije u određenim nevitnim delovima tela, rukama, nogama ili u nevitnim krvnim sudovima dovodi do raznih manifestacija loše cirkulacije sa simptomima boli, slabosti i trnjenja. Česti su i poremećaji mikrocirkulacije u očima ili ušima. Ponekad, cirkulacija se toliko pogoršava da dolazi do propadanja i nekroze tkiva, pogotovo na nogama. Lekovi za lečenje perifernih vaskularnih bolesti nazivaju se periferni vazodilatatori. To su bametan, pentoksifilin, tolazolin, ciklonikat, dihidroergotoksin, naftidrofuril, kalidinogena, ifenprodil i azapetin.

Pentoksifilin

Pentoksifilin je metilksantin sa izraženim hemoreološkim delovanjem. Pentoksifilin i njegovi metaboliti povećavaju deformabilnost eritrocita, smanjuju agregabilnost trombocita i viskoznost plazme. Damaon pentoksifilin se koristi u lečenju perifernih vaskularnih oboljenja, poremećaja cirkulacije na nivou cerebralnih krvnih sudova i mnogih stanja kod kojih postoji poremećaj hemoreologije na nivou kapilara. Pentoksifilin se dobro resorbuje posle peroralne primene. Metaboliše se u jetri, pri čemu nastaju aktivni metaboliti. Izlučuje se uglavnom u obliku metabolita urinom. Poluvreme izlučivanja pentoksifilina je 3,5 h posle primene retard oblika. Osnovna indikacija za primenu pentoksifilina je poremećaj periferne cirkulacije, i to kod hronične okluzivne arterijske vaskularne bolesti, Raynaud-ovog fenomena, vaskularnih poremećaja kod dijabetes melitusa, cerebrovaskularnih oboljenja. Lek treba uzimati duže, jer se potpuno dejstvo ispoljava tek posle 2-4 nedelje primene.

Prosečno trajanje terapije ne bi trebalo da bude kraće od dva meseca. Kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ispod 10 ml/min) treba povećati razmak između dve doze. Kod pacijenata na hemodijalizi pentoksifilin treba davati u jednoj dozi, i to uveče. Ukoliko je potrebno povećavati dozu, to treba uraditi postepeno - na 4 dana. Pentoksifilin se dobro podnosi u terapijskim dozama. Od neželjenih efekata mogu se javiti mučnina, gastrointestinalni poremećaji, slabost, glavobolja. Takođe je moguća pojava crvenila, palpitacije, srčane aritmije i alergijske reakcije. Krvarenje se javlja veoma retko. Od strane CNS-a mogu se javiti nervoza, umor, glavobolja, nesanica, poremećaji vida.

Citostatici

Citostatici, antitumorski lekovi, antineoplastici, citotoksični lekovi, su hemijske supstance-lekovi koji se koriste u hemoterapiji i hemoprevenciji rasta i razvoja zloćudnih ćelija i tkiva (tumorskih ćelija i tkiva). Ove supstance po svom poreklu mogu biti prirodne, sintetičke ili polusintetičke. Glavna uloga citostatika u lečenju tumora je da remeti funkciju mitotskog aparata, što ima za posledicu izumiranje ćelija raka i zaustavljanje daljeg širenja tumorskog tkiva.

Mehanizam dejstva citostatika najčešće se ogleda u;

- remećenju sinteze i funkcije makromolekula (Dezoksiribonukleinske kiseline (DNA) , Ribonukleinske kiseline (RNK) i belančevina) ili
- remećenju funkcija ćelijskih organela (uglavnom mitotskog aparata), koji omogućava deobu ćelija (mitozu).

Kao posledica ovih dejstava dolazi do izumiranja zloćudnih ćelija (ćelija tumora). Naravno rak nije samo nenormalna deoba ćelija, pa se i zaustavljanje njihove deobe, ne može prihvatiti kao jedini mehanizam dejstava citostatika, (mada je on primaran). Mnogo je složenih mehanizama koji su uključeni u ovaj proces (koji je velika nepoznanica). Zato se danas u svetu ulažu ogromni naponi i sredstva u izučavanje ovih mehanizama.^[12]

Alkilirajuća sredstva

Alkilirajući lekovi u hemijskoj strukturi imaju jednu ili dve alkilne grupe koje reaguju sa biološki važnim delovima ćelije. Sredstva sa dve alkilne grupe mnogo su aktivniji od onih sa jednom. Glavni učinak ovih lekova je u onemogućavanju transkripcija i replikacija DNA, ometanje metabolizma belančevina i aktivnosti enzima, što njihovo dejstvo poistovećuje sa dejstvom jonizujućeg zračenja. Sva alkilirajuća sredstva suprimiraju funkciju koštane srži i uzrokuju gastrointestinalne poremećaje (mučninu i povraćanje). Dužom upotrebom, (posebno kod muškaraca), dovode do steriliteta i povećanog rizik od akutne nelimfocitne leukemije i drugih maligniteta. U grupu bifunkcionalnih alkilirajućih sredstava spadaju;

Azotni iperit (ciklofosamid, ifosfamid, mekloretamin, melfalan, klorambucil). Ciklofosamid je verovatno najčešće korišćeni alkilirajuće sredstvo. Neaktivan je dok se ne metabolize u jetri delovanjem P 450 oksidaza. Deluje snažno na limfocite i može se koristiti i kao imunosupresivni lek.

Najčešća neželjena dejstva ove grupe alkilirajućih lekova je mučnina i povraćanje, mijelosupresija i hemoragični cistitis

Etilenimini i metilmelamini (tiotepa).

Alkilsulfonati (busulfan). Busulfan pokazuje selektivno dejstvo na koštanu srž, smanjuje stvaranje granulocita i trombocita u manjim dozama, a eritrocita u većim dozama. Slabo deluje na limfoidni tkiva i gastrointestinalni trakt. Upotrebljavava se u lečenju hronične granulocitne leukemije.

Derivati nitrozoureje (karmustin, lomustin, semustin, streptozocin). Lekovi iz ove grupe, koji, zbog svoje liposolubilnosti (rastvorljivosti u mastima), mogu prolaziti krvno-moždanu barijeru i zato se koriste u terapiji tumora mozga i moždanih ovojnica. Međutim, većina derivata nitrozoureje ima izrazito kumulativno mijelosupresivno dejstvo koje nastaje 3-6 nedelja nakon početka lečenja.

Triazeni (dakarbazin). Dakarbazin, lek prekursor, aktivira se u jetri, pri čemu nastaje jedinjenje sa alkilirajućim svojstvima. Neželjena dejstva uključuju mijelotoksičnost i izrazitu mučninu i povraćanje.

Lekovi sa mehanizmom delovanja sličnim alkilirajućim agensima (kompleksi platine - cisplatin, karboplatin te prokarbazin). Cisplatin je hidrosolubilni (u vodi rastvorljiv) kompleks koji sadrži u centru atom platine okružen sa dva atoma hlora i dve amonijum grupe. Dejstvo mu je slično delovanju alkilirajućih agenasa.

Ovi lekovi mogu ozbiljno da ošteti funkciju bubrega ako se ne obezbedi odgovarajuća nadoknada tečnosti i izmokranje (diureza). Malo je mijelotoksičan, često uzrokuje tešku mučninu i povraćanje, zujanje u ušima i gubitak sluha, kao i perifernu neuropatiju, hiperurikemiju i anafilaktičke reakcije.

Karboplatin je derivat cisplatina, manje je nefrotoksičan, neurotoksičan i ototoksičan i prate ga manja učestalost mučnine i povraćanja, ali je više mijelotoksičan.

Antimetaboliti

Antimetaboliti su sintetski lekovi koji zbog svoje hemijske sličnosti sa fiziološkim materijama blokiraju stvaranje DNA i na taj način sprečavaju rast tumorskih ćelija i uzrokuju njihovo nepovratno oštećenje. Tumorske ćelije su osetljivije na delovanje ovih lekova zbog dokazanih metaboličkih razlika između normalnih i zloćudnih ćelija. Antimetaboliti su sledeći lekovi;

Analozi folne kiseline (metotreksat)

Analozi pirimidina (5-fluorouracil, 5-fluorodeoksiuridin, citarabin)

Analozi purina (merkaptopurin, tiogvanin, pentostatin, kladribin)

Svi ovi lekovi deluju specifično u S fazi ćelijskog ciklusa. Primenuju se u lečenju akutne limfoblastične, mijeloidne i limfatične leukemije, kod Hodgkinovog limfoma, karcinoma dojke, testisa ili bronha.

Protivtumorski antibiotici

Hemijska struktura molekula doksorubicina i epirubicina.

Ovi lekovi su inhibitori ćelijskog rasta. U ovu grupu pripadaju;

Antraciklini (doksorubicin, daunorubicin).

Aktinomicin

Bleomicin,

Mitomycin,

Plikamicin.

Sredstva biljnog porekla

Biljni alkaloidi;

U sredstva biljnog porekla za lečenje zloćudnih tumora spadaju biljni alkaloidi (vinblastin, vinkristin, vinorelbin, paklitaksel). Ovi se lekovi vežu za deobno vreteno i zaustavljaju deobu ćelija u metafazi, mitozamitoze i prouzrokuju njenu smrt. Zato se se u literaturi ovi lekovi još nazivaju i metafazni otrovi ili otrovi deobenog vretena. Oni takođe inhibišu sve ostale funkcije ćelije vezane za mikrotubule, kao što je fagocitoza leukocita, hemotaksa i sprovođenje nervnih impulsa.

Vinka alkaloidi

Najvažniji vinka alkaloidi su vinkristin, vinblastin i vindezin. Noviji vinka alkaloid je vinorelbin. Njihovo delovanje je moguće isključivo u toku mitoze tumorske ćelije. Oni takođe inhibišu sve ostale funkcije ćelije vezane za mikrotubule, kao što je fagocitoza leukocita, hemotaksa i sprovođenje nervnih impulsa.^[14]

Vinka alkaloidi su relativno netoksični. Vinkristin je blago mijelotoksičan, ali često uzrokuje parestezije i slabost mišića. Vinblastin je manje neurotoksičan, ali uzrokuje leukopeniju, dok je vindezin srednje mijelotoksičan i neurotoksičan.

Taksani

Taksani palitaksel i docetaksel deluju na mikrotubule, tako što ih stabilizuju u polimerizovanom stanju. Oba leka su korisna u lečenju karcinoma dojke. Paklitaksel je u kombinaciji sa karboplatinom terapija izbora za karcinom dojke.

Podofilotoksini;

Podofilotoksini su polusintetski lekovi izolovani iz korena biljke mandragore (lat. *Podophyllum peltatum*). U ovu grupu lekova pripadaju etopozid i tenipozid. Oni oštećuju DNA izazivajući njeno uzdužno cepanje.

Ostali lekovi

Drugi lekovi koji se koriste u lečenju malignih tumora (ali ne i samo tumora);

Hormonski lekovi

Tumori nastali iz hormonski osetljivih tkiva mogu biti zavisni od uticaja hormona. Lekovima koji inhibiraju sintezu odgovarajućeg hormona mogu uticati i na inhibitorno na pojedina tkiva koja zavise od tih hormona, što se koristi u lečenju tumora poreklom iz tih tkiva.

Glikokortikoidi

Oni deluju na proliferaciju limfocita i koriste se u lečenju leukemije i limfoma, ali se koriste i kao „terapija podrške“ u stanjima sa povišenim intrakranijalni pritiskom.

Estrogeni

Estrogeni (fosfestrol), blokiraju učinak androgena u androgen-zavisnim tumorima prostate, mada se malo koriste. Estrogeni se mogu koristiti da „privuku“ ćelije karcinoma dojke koje miruju u proliferišući pul kako bi bile dostupne delovanju citotoksičnih lekova.

Progestageni

Progestagena, (megestrol i medroksiprogesteron), primenjuju se u terapiji tumora endometrijskog i bubrega.

Analozi oslobađajućeg hormona za gonadotropin

Analozi oslobađajućeg hormona za gonadotropin, (goserelin), u određenim uslovima, inhibira oslobađanje gonadotropina. Ovaj lek se koristi u terapiji karcinoma dojke žena pre menopauze i karcinoma prostate.

Antagonisti hormona

Antagonisti hormona mogu biti efikasni protiv mnogih hormon-zavisnih tumora.

Anti-estrogen (tamoksifen) efikasan u određenom broju hormon-zavisnih tumora dojke i može biti koristan u prevenciji ove bolesti. U tkivu dojke, tamoksifen sprečava delovanje estrogena na specifične receptore i inhibira

transkripciju estrogen-zavisnih gena. Tamoksifen takođe pokazuje kardioprotektivno delovanje, delom zbog toga što štiti lipoproteine male gustine od oksidativnog strtesa.

Antiandrogeni, (flutamid, bikalutamid i cisproteron), koriste se u lečenju karcinoma prostate. Povećana sekrecija testosterona koja se viđa kod pacijenata sa karcinomom prostate, može se sprečiti antiandrogeni kao što je ciproteron.

Inhibitori enzima

Lekovi (citostatici) koji se koriste u hemoterapiji mogu se primeniti;

- **Intramskularno** (aplikacijom u mišić).
- **Intrapleuralno** (aplikacijom u šupljinu plućne maramice)
- **Lokalno** (nanaošanjem na tumorski proces)
- **Intravenski** (aplikacijom u venu), što predstavlja i najčešći način primene citostatika.

U toku primene citostatika moraju se dobro proučiti njihova toksična i neželjena dejstva, a u toku primene strogo poštovati propisani protokoli hemoterapije

Trenutni režimi hemoterapije primenjuju lekove u ciklusima, čija je učestalost i trajanje terapije ograničena toksičnim posledicama (neželjenim dejstvima) hemoterapeutskog leka po pacijenta ^[16].

Primena hemoterapije podrazumeva čitav niz mera, postuka i intervencija medicinskog i nemedicinskog osoblja (članova porodice itd.) koje se moraju sprovesti po tačno utvrđenom redosledu;

- Edukacija i zdrasveno vaspitni rad se bolesnikom i osobama koje brinu o bolesniku.
- Priprema bolesnika i porodice za primenu citostatika, koja obuhvata i neposrednu psihičku i fizičku pripremu bolesnika i porodice.
- Upoznavanje medicinskog osoblja sa vrstom, osobinama, toksičnim dejstvima i načinom primene citostatika.
- Priprema prostor i ostalog potrebanog materijal za neposrednu primenu leka.
- Neposredna primena citostatika i praćenje bolesnika tokom hemoterapije.
- Zbrinjavanje bolesnika, nakon eventualnih neželjenih posledica u toku hemoterapije.
- Pravilno uklanjanje preostalih citostatika i drugog materijala (medicinskog otpada) posle hemiterapije.

Otpornost na citostatike

Osim neželjenih dejstava hemoterapije, razvoj rezistencije na citostatike je takođe ograničavajući faktor za primenu ovih lekova. Otpornost najčešće nastaje zbog genske strukture tumorske ćelije i nastanka različitih mehanizama rezistencije. Da bi se savladala i sprečila pojava rezistencije tumora na citostatike, u onkologiji se široko primenjuju brojni protokoli u kojima se primenjuju neki od sledećih principa;

- primena kombinacija, većeg broja antitumorskih lekova koji su pojedinačno dokazali dejstvo protiv određenog tipa tumora,
- primena citostatika koji imaju različiti mehanizam delovanja,
- primena citostatika koji imaju različiti spektar toksičnosti,
- primena najkraćih ciklusa lečenja (što omogućava oporavak zdravim tkivima organizma)

Neželjena dejstva hemoterapije

Većina neželjenih dejstava hemoterapije postepeno nestaje sa završetkom njene primene. Zdrave ćelije se tokom vremena oporavljaju. Vreme potrebno da se neka neželjena dejstva hemoterapije otklone i povrati normalna funkcija organizma varira od osobe do osobe i zavisi od mnogih faktora, uključujući i opšte zdravstveno stanje bolesnika, vrstu primenjenih lekova itd.

Mnoga neželjena dejstva se povlače relativno brzo, ali neka mogu da potraju nekoliko meseci ili godina pre nego što potpuno nestanu. Ponekad neželjena dejstva mogu trajati i doživotno, ako na primer hemoterapija izazove trajno oštećenje sluha, pluća, bubrega, reproduktivnih organa... Određene vrste hemoterapije ponekad mogu ispoljiti neželjena dejstva sa zakašnjenjem, koja se kod nekih oblika tumora mogu pojaviti mnogo godina kasnije.

Tokom terapije pacijent se susreće sa brojnim efektima koji nisu nimalo prijatni ali su neizostavni deo lečenja. Nabrojaćemo samo neke od njih :

Mučnina i povraćanje

Mnogi citostatici izazivaju jak osećaj muke, gađenja i nagon na povraćanje. Mučnina i povraćanje se često javljaju u isto vreme, u toku hemoterapije ali to mogu biti i dva različita problema koja se javljaju nezavisno. Ovi efekti se javljaju na dan primanja terapije i traju 24 časa ali ponekad mogu trajati i 2 – 3 dana nakon date terapije.

Depresija imuniteta i pad krvne slike

Brojni citostatici ubijaju sve ćelije koje se dele. Zdrave ćelije krvi imaju sposobnost neprekidne deobe. Zbog toga nastaje pad krvne slike i to najčešće 7 dana nakon otpočinjanja hemoterapije. Prvo se registruje pad belih krvnih zrnaca, zatim trombocita a moguće je i sniženje eritrocita.

Narušena funkcija imunog sistema može dovesti do potencijalno fatalnih infekcija. Infekcije često nastaju zbog organizama normalno prisutnih u organizmu čoveka i mogu se manifestovati kao sistemske infekcije (poput sepse) ili kao lokalizovane (kao što je herpes zoster). Ponekad se hemoterapija mora odložiti zbog toga što je imuni sistem veoma oslabljen i na kritičnom nivou.

Opadanje kose

Ćelije korena kose se neprekidno dele. Ovaj proces omogućava neprekidan rast kose i obnavljanje opalih dlaka. Hemoterapija ubija ove ćelije, usporavajući proces obnavljanja kose i dovodeći do ćelavosti.

Pod uticajem citostatika dolazi do atrofije folikula dlaka pa kosa postaje tanja, krta, lako lomljiva i ispada iz folikula. Nakon okončanja hemoterapije kosa se obnavlja, u vremenskom roku koji je individualan.

Krvarenje

Lekovi koji remete brzu podelu ćelija čine to i sa krvnim ćelijama, što može izazvati veoma često i smanjenje trombocita u krvi. Smanjenje trombocita je uzrok pojave modrica i krvarenja u koži i sluzokoži.

Rane na ustima – mukozitis

Ova komplikacija se javlja izuzetno retko i to samo u pacijenata koji primaju veoma agresivne protokole. Takvi protokoli se primenjuju kada prvobitni lekovi nisu dali očekivane rezultate pa se konzilijum odmah opredeli za druge lekove.

Promene se karakterišu plitkim aftama, ulcerima na sluzokoži usne duplje ali i na jednjaku pa i u crevima. Ove ulceracije su posledica kratkotrajnog prekida obnavljanja ćelija sluzokože zbog čega ona postane istanjena i sa ogoljenim nervnim završecima. Pacijent teško podnosi hranu i vodu u ustima jer ga peče i boli pa izbegava i da jede. Ranice počinju između 5 – 8 dana terapije i traju i po 7 dana.

Prolivi

Ponekad se mukozitis u crevima komplikuje kašastim i prolivkastim stolicama. Pojava i vreme trajanja je slično kao i kod ranica na usnoj duplji, jer im je i mehanizam nastanka isti.

Umor

Umor je jedan od najčešćih sporednih efekata hemoterapije i može da varira od blage letargije do osećaja potpune nesposobnosti. On se razlikuje od osećaja umora posle dugog i napornog dana i ne gubi se nakon odmora i spavanja. Svakodnevni (fiziološki) umor je najčešće kratkotrajan i prolazan, dok umor izazvan tumorom izaziva dugotrajne tegobe. Umor u toku hemoterapije ima tendenciju da bude najizraženiji na početku i na kraju ciklusa terapije, i kao i većina sporednih efekata hemoterapije, on obično nestaje kada se hemoterapija završi. Umor može biti prouzrokovan hemoterapijom ali i drugim faktorima koji potiču od samog tumorskog procesa.

Kožne reakcije

- *Prolazno crvenilo* – koprivnjača pri čemu promene mogu biti lokalne ili generalizovane a mogu ih pratiti i goznica, temperatura, hipotonija... Ako se radi o jako izraženoj urtikariji terapija se prekida.
- *Hiperpigmentacija* – ako se javi u toku hemoterapije lokalizovana je na noktima, sluzokoži usne duplje i duž vena na kojima se primenjuje hemoterapija. Hiperpigmentacija se obično javlja 2 – 3 nedelje nakon hemoterapije i traje oko 10 – 12 nedelja.
- *Telangiektazije* – proširenje krajnjih grana kapilara krvnih sudova.

Lekovi za poremećaj kiselosti

Želudac izluči oko 2,5 litra soka dnevno. Glavni sastojci soka su pepsinogeni, koje luče glavne ili pepsinogene ćelije kao i hlorovodonična kiselina (HCL) i unutrašnji faktor koje luče parijetalne i acidofilne ćelije. Sluz luče sluzne ćelije, bikarbonatni joni se takođe sekretuju i bivaju zarobljeni u sluzi, tako da se formira pH gradijent od 1-2 u lumenu do 6-7 na površini sluznice. Sluz i bikarbonati formiraju celovit želatinozni sloj koji štiti mukozu od želudačnog soka. Taj sloj mogu oštetiti alkohol i žuč.

Glavna patološka stanja u kojima je korisno smanjiti sekreciju kiseline su peptički ulkus (i duodenalni i želudačni), refluks ezofagitis (kod koga želudačni sok oštećuje jednjak) i Zollinger-Ellisonov sindrom (retko oboljenje koje izaziva tumor koji luči gastrin).

Blokatori histaminskih H2 receptora

Blokatori histaminskih H2 receptora kompetitivno antagonizuju dejstvo histamina na svim H2 receptorima, ali se uglavnom koriste za inhibiciju sekrecije kiseline u želucu. Oni inhibiraju sekreciju kiseline izazvanu delovanjem histamina, gastrina i acetilholina; sekrecija pepsina se takođe smanjuje sa smanjenjem zapremine želudačnog soka. Ovi lekovi ubrzavaju i zarastanje duodenalnih ulkusa, što su pokazale brojne kliničke studije. Recidivi se mogu javiti kada se prekine primena blokatora H2 receptora.

Klinička primena: peptički ulkus, refluks ezofagitis.

Lekovi koji se koriste u praksi su cimetidin i ranitidin. Novi blokatori H2 receptora, kao što su nizatidin i famotidin, takođe su na raspolaganju.

Pomenuti lekovi se primenjuju oralno i dobro se apsorbuju. Takođe, postoje preparati cimetidina i ranitidina za intramuskularnu i intravensku upotrebu.

Neželjena dejstva se retko javljaju. Do sada su opisani: proliv, nestabilnost, bolovi u mišićima, prolazna ospa i hipergastrinemija. Cimetidin nekada izaziva ginekomastiju kod muškaraca, a retko dovodi do slabljenja seksualne funkcije. Cimetidin može usporiti metabolizam a time pojačati dejstvo velikog broja lekova, uključujući oralne antikoagulanse i triciklične antidepresive. Takođe može izazvati konfuziju kod starih osoba.

Registrovani lekovi

- **Cimetidin** - Belomet (Belupo, Hrvatska)
- **Ranitidin** - Ranisan (Zdravlje Srbija), Ranitic (Salutas Pharma GMBH Nemačka), Ranitidin (Galenika Srbija), Ranitidin (Hemofarm Srbija), Ranitidin (Zorka Pharma Srbija), Ranitidin (Panfarma Srbija), Ranitidin (Remevita Srbija), Ranitidin (Tomekos Pharma Srbija), Ransana (Habitpharm Srbija), Ulcodin (Alkaloid Makedonija), Ulcogut (Pro.Med. CS Praha Češka), Ranital (Jugoremedija Srbija)
- **Famotidin** – Famotidin Alkaloid (Alkaloid Makedonija), Famotidin (Hemofarm Srbija), Quamatel (Gedeon Richter Mađarska).

Inhibitori protonske pumpe

Prvi inhibitor protonske pumpe bio je supstituisani benzimidazol-omeprazol. Deluje tako što ireverzibilno inhibira protonsku pumpu, krajnji korak na putu sekrecije kiseline. Značajno smanjuje i bazalnu i stimulisanu sekreciju kiseline u želucu. Neaktivan je pri neutralnom pH, ali pošto je slaba baza, nakuplja se u kiseloj sredini kanalića stimulisanih parijetalnih ćelija, gde biva i aktiviran. Zbog selektivnog nakupljanja u oblastima sa niskim pH, omeprazol ima specifično dejstvo na parijetalne ćelije. Ostali inhibitori protonske pumpe su lansoprazol, pantoprazol i rabeprazol. Pantoprazol se aktivira samo u izrazito niskom pH te je zato bolji od omeprazola. Koristi se za lečenje težih oblika peptičkog ulkusa i GERB-a. Važno je napomenuti da dolazi i u obliku intravenskih injekcija koje se koriste u bolnicama za lečenje teških oblika peptičkih bolesti. Pantoprazol ulazi u metabolizam preko citohrom P 450 enzimskog sistema u jetri, tako da se ne isključuje mogućnost interakcije s lekovima.

Klinička primena: peptički ulkus, refluks ezofagitis, kombinovana terapija infekcije *Helicobacter pylori*, Zollinger-Ellisonov sindrom.

Omeprazol se primenjuje oralnim putem, u obliku kapsula. Apsorpcijom dospeva u krv, a potom u parijetalne ćelije i njihove kanaliće. Mada mu je poluvreme eliminacije oko 1 čas, dejstvo samo jedne dnevne doze na želudačnu sekreciju trajeće 2-3 dana, zato što se akumulira u kanalićima.

Neželjeno dejstva nisu česta. Glavobolja i proliv ponekad poprimaju teži oblik, osip je takođe moguć. Opisana je i pojava vrtoglavice, somnolencije, konfuzije, impotencije, ginekomastije i bola u mišićima i zglobovima.

Registrovani lekovi

- **Omeprazol** – Omeprazol (Srbolek Srbija), Omezol (Alkaloid Makedonija), Loseprazol (Liconsa Španija), Omep (Salutas Pharma GMBH Nemačka), omeprazol (Intas Pharmaceuticals Indija)
- **Pantoprazol** – Controloc (Altana Pharma Nemačka), Pulcet (Nobelfarma Ilac Sanayii ve Ticaret Turska)

Antianemici

Antianemici su lekovi za **lečenje anemija**. Anemija je prisutna kada je koncentracija hemoglobina u krvi manja od 130g/l u muškaraca i 120g/l u žena. Uzroci anemije mogu biti: nedovoljna ili pogrešna **sinteza hemoglobina**(nedostatak gvožđa), loše formiranje eritrocita (megaloblastna anemija i aplastične anemija), pojačano **propadanje eritrocita** (hemolitička anemija), akutno ili **hronično krvarenje**. Opšti simptomi svih oblika anemija jesu jednaki -**bledilo** kože i sluznice, izraziti kardiovaskularni odgovor na fizički stres, slabost, kratki dah, **iscrpljenost i vrtoglavica**.

Gvožđe

Preparati gvožđa se koriste za **sprečavanje i lečenje anemija** uzrokovanih nedostatkom gvožđa, dodatno **unošenje gvožđa** u trudnoći, dojenju, usled operativnih zahvata, gubitka krvi, neodgovarajuće ishrane, povećane potrebe u dece i dr.

U organizmu ima otprilike 3,5 - 5 g gvožđa. 65-70% tog gvožđa se nalazi u hemoglobinu, 4% u mioglobinu, 2,5% u koštanoj srži, 0,1% u enzimima koji sadrže gvožđe (npr. citohromi), a 25% preostalog gvožđa nalazi se u rezervi u jetri u obliku feritina i hemosiderina. Dnevne potrebe za gvožđem iznose 1 mg dnevno za muškarce i 2 mg za žene. Gvožđe se u gastrointestinalnom sistemu apsorbira od 10 do 15 %. Gvožđe iz biljnih izvora (voće, povrće, žitarice) slabije se apsorbira nego gvožđe iz životinjskih izvora (meso, mleko, jaja). **Deficit gvožđa** u organizmu može da nastane usled povećanog gubitka gvožđa (hronična, mala krvarenja iz digestivnog trakta, čir, hijsusna hernija, divertikuloza, tumori digestivnog trakta, produžena menstrualna krvarenja, tumori materice, paroksizmalna noćna hemoglobinurija), loše apsorpcije (ahlorhidrija, odstranjenje želuca, resekcija želuca, celijska bolest), povećane potrebe (pubertet, trudnoća, dojenje) i nedovoljnog unošenja gvožđa hranom.

Gvožđe se uobičajeno primenjuje oralno, mada se u specijalnim okolnostima može dati i parenteralno. U slučaju anemije zbog nedostatka gvožđa primenjuju se preparati sa gvožđem. Oni brzo i potpuno ispravljaju deficit gvožđa pod uslovom da je **apsorpcija normalna**. U oralnim preparatima se koriste jedinjenja dvovalentnog gvožđa - gvožđe (II) glicin sulfat, gvožđe (II) fumarat i gvožđe (II) sulfat ili jedinjenja trovalentnog gvožđa kao što su (III) gvožđe proteinsukcinilat i gvožđe (III) hidroksipolimaltinski kompleks. Lečenje oralnim gvožđem primenjuje se najmanje 3 do 6 meseci. To neće samo korigovati anemiju nego će i popuniti skladišta gvožđa. Dvovalentni oblici obično mogu izazvati nuspojave. Te **nuspojave** su obično bol u želucu, abdominalni grčevi, zatvor ili proliv. Takođe, mogu izazvati krvarenje u želucu. Boja stolice kod osoba koji uzimaju pripreme gvožđa najčešće je crne boje ali to nije opasno. Trovalentno gvožđe u obliku kompleksnog spoja gvožđe i proteinsukcinilata nije rastvorljivo u kiselj sredini (pH ispod 5), i lagano se rastvara u neutralnom i alkalnoj sredini (pH iznad 6,5).

Preparati gvožđa nisu bezazleni i njihovom prečestom upotrebom (predoziranje) može se javiti i toksičnost, pogotovo kod male dece koje progutaju tablete. Velike doze oralnog gvožđa mogu uzrokovati **nekrotizirajući gastroenteritis** sa povraćanjem, prolivima, bolom u abdomenu, krvavim prolivima, letargijom i dispnejom.

Cijanokobalamin

Vitamin B 12 je **hidrosolubilni vitamin**. Izvori ovog vitamina su gotovo isključivo namirnice životinjskog porekla. U ljudskom organizmu deponovan je u jetri (50-90 %). Zajedno sa folnom kiselinom spada u antianemične vitamine. Pošto vitamin sadrži kobaltov atom dobio je ime (cijano) **kobalamin**. Vitamin B12 vrši nekoliko metaboličkih funkcija, delujući kao **koenzim akceptor vodonika**. Njegova najvažnija uloga je da deluje kao koenzim za **redukciju ribonukleotida u dezoksiribonukleotide**, neophodnu stepenicu u replikaciji gena. Prirodni izvori: namirnice životinjskog porekla - džigerica, bubrezi, mleko, meso, jaja, sirevi, ribe i školjke. Temren (namirnica od fermentisanog sojinog zrna), dok soja ne sadrži ovaj vitamin. Dve glavne funkcije vitamina B12 su stimulacija rasta i **stimulacija formiranja i sazrevanja eritrocita**. Pravilan metabolizam proteina i aminokiselina (metionin, triptofan, tirozin), sinteza nukleinskih kiselina, sprečava pojavu perniciozne anemije, neophodan je za normalnu funkciju i održavanje integriteta nervnih i epitelnih ćelija. Vitamin B12 kao i drugi B vitamini ima važnu ulogu u pretvaranju masti, ugljenih hidrata i belančevina u energiju. Presudan je za proizvodnju genetskog materijala RNK i DNK kao i mijelina, koji stvara zaštitni omotač oko nerava.

Cijanokobalamin dolazi u formi **intramuskularnih injekcija**. Cijanokobalamin koristimo za lečenje i sprečavanje hematoloških i neuroloških poremećaja izazvanih nedostatkom toga vitamina: poremećaji njegove apsorpcije, npr. pri pernicioznoj anemiji, pri totalnoj ili subtotalnoj gastrektomiji, pri Crohnovoj bolesti, celijski i idiopatskoj steatoreji, pri poremećajima crevne flore zbog tropskog sprua, pri multiplim divertikulima tankog creva ili sindromu " **blind loop**", pri infestaciji pantjčarom *Diphyllobothrium latum*, pri metilmalonskoj aciduriji i kod strogih vegetarijanaca i dece koju doje vegetarijanke.

Folna kiselina

Folna kiselina je po hemijskoj strukturi **pteroilmonoglutaminska kiselina**. Još se naziva **folacin** i vitamin B 11. U organizmu se folna kiselina javlja u redukovanom obliku, 5,6,7,8-tetrahidrofolna kiselina, odnosno kao

koenzim F, čija je uloga da reverzibilno vezuje i otpušta jedan ugljenikov atom što je potrebno za sintezu DNK. Folati učestvuju u sintezi timina iz uracila i u razgradnji histidina u glutaminsku kiselinu. Učestvuju i u procesima pretvaranja serina u glicin i u sintezi metionina iz homocisteina. Apsorpciju pomažu vitamini B-kompleksa, vitamin C i H (biotin), a odmažu stres, kafa, duvan. U slučaju manjka enzima za varenje apsorpcija se smanjuje za 50 %, a kod deficita cinka smanjuje se za 53 %. Apsorbovanje ometaju i razne infekcije digestivnog trakta. Folna kiselina u organizmu učestvuje u sintezi purinskih baza, holina i nekih aminkokiselina. Sem toga ona je od velike važnosti za pravilan razvoj ćelija krvi. Zanimljivo je da je folna kiselina neophodna i za rast mikroorganizama. Neophodna je za metabolizam nukleinskih kiselina (DNK i RNK). Folna kiselina sama za sebe ima protektivnu ulogu protiv nekih oblika raka pa čak i terapijsku vrednost

Koristi se za prevenciju i **terapiju megaloblastne anemije** izazvane deficitom folata kod smanjenog unosa hranom, malapsorpcijskog sindroma povezana s bolestima jetre, bolestima tankog creva, dugotrajnim stresom ili infekcijama i povećanim izlučivanjem. Takođe, folnu kiselinu treba davati i kad postoji povećana potreba tokom trudnoće i dojenja, dugotrajnog lečenja antagonistima folne kiseline (metotreksat), antikonvulzivima, adrenokortikoidima, analgeticima, androgenom, sulfasalazinom i kod hronične hemolizne anemije.

Eritropoetin (EPO)

Eritropoetin je hematopoezni faktor rasta koga proizvode najviše ćelije bubrega, a u manjoj meri i makrofagi. Prirodni eritropoetin je veliki glikozidni polipeptid sa 165 aminokiselina i molekulskom težinom od 30 400. U terapijske svrhe se koristi rekombinantni humani eritropoetin, koji se proizvodi iz ćelija sisavaca rekombinantnom DNK tehnologijom. Takav **eritropoetin** proizvodi se u dve forme: alfa i beta, ali one imaju isti klinički značaj pa je u terapijskoj primeni jedinstveni epoetin ili kako se još naziva - EPO. Eritropoetin stimuliše razmnožavanje eritrocita i njihovo sazrevanje u koštanoj srži.

Prirodni eritropoetin se luči kao odgovor na tkivnu hipoksiju (nedostatak kiseonika). U prisutnosti anemije proizvodi se više eritropoetina, koji signalizira koštanoj srži da proizvodi više eritrocita. Takva korekcije anemije pretpostavlja da koštana srž nije oštećena lekovima ili hroničnim bolestima, da ima dovoljno gvožđa i drugih faktora. Pri anemiji ili hipoksemiji renalna sinteza i sekrecija eritropoetina mogu porasti za 100 i više puta. Međutim, u slučaju hroničnih bubrežnih bolesti, insuficijencije bubrega, kada pacijent mora ići na dijalizu, **sekrecija eritropoetina** znatno je oštećena i pacijent zapada u anemiju. Eritropoetin može biti koristan u lečenju anemija kod oštećenja koštane srži i sekundarnih anemija zbog malignih bolesti, hroničnih upala i AIDS-a. Takođe, eritropoetin je koristan kod anemija uzrokovanih terapijom zidovudinom u pacijenata s HIV-om, za lečenje anemije u bolesnika s multiplim mijelomom, **non-Hodgkin limfomom** i mijelodisplastičnim sindromom, za prevenciju i lečenje anemije u bolesnika obolelih od karcinoma lečenih hemoterapijom na bazi platine.

Epoetin može da se aplikuje intravenski, supkutano ili intraperitonealno. Najbolji odgovor postiže se posle supkutane aplikacije, a najbrži posle intravenske injekcije.

Antitusici

Kašalj je zaštitini refleksni mehanizam koji otklanja strane čestice i sekret iz bronhija i bronhiola. Ovaj refleks se neadekvatno aktivira u toku inflamacije u respiratornom traktu ili neoplazmi. U ovakvim slučajevima mogu se primeniti lekovi koji suprimiraju suvi bolni kašalj koji prati različita oboljenja. To su antitusici (ili supresori kašlja). Mora se dobro zapamtiti da ovi lekovi smiruju kašalj kao simptom, ali ne i uslove koji su do njega doveli. To su dakle simptomatski lekovi. Kod kašlja koji prati bronhiektazije ili hronični bronhitis, antitusici mogu prouzrokovati štetno zgušnjavanje sputuma i njegovu retenciju. Ove lekove ne treba koristiti ni u lečenju kašlja koji prati astmu.

Najefikasniji lekovi u grupi antitusika su opiodi – morfin, kodein, folkodin, metadon, dekstrometorfan ili noskapin, koji kada se primenjuju u efektivnim dozama imaju česta neželjena dejstva: pospanost, mučninu, zatvor i fizičku zavisnost. To su tzv. centralni antitusici sa opiodnim delovanjem. Sa druge strane, postoje

sintetski centralni antitusici (butamirat, fedrilat, glaucin, pipazetat, klofedanol), koji imaju brojne prednosti: smanjuju razdražljivost centra za kašalj i efikasno smiruju suvi nadražajni kašalj, ne deluju depresivno na CNS i centar za disanje, selektivno deluju na centar za kašalj, ne deluju na opijatne receptore i ne dovode do stvaranja zavisnosti, imaju veliku terapijsku širinu, ne deluju na tonus glatkih mišića gastrointestinalnog trakta i ne dovode do opstipacije, dobro se resorbuju iz GIT-a, te brzo postižu terapijske koncentracije u plazmi, a ne stupaju ni u interakciju sa drugim lekovima.

Postoje i periferni antitusici, kao što su: pentoksiverin, prenoksidiazin, benzonat i sluzave droge (koren i list belog sleza, cvet crnog sleza, gomolj kaćuna).

Istraživanja u oblasti refleksa kašlja i potencijalnih mehanizama senzibilisanog refleksa kašlja otkrila su nekoliko potencijalnih mesta dejstava za nove lekove. Pored neopioidnih lekova kao što je nociceptin, razvijeni su i novi opioidni lekovi. To su, osim mi-agonista, i kapa- i delta-receptorski agonisti. Antagonisti neurokininskog, bradikininskog i vaniloidnog (VR-1) receptora mogu biti korisni u sprečavanju kašlja, jer blokiraju efekte tahikina i aktivaciju senzornih nerava. Lokalni anestetici i blokatori natrijum-zavisnih kanala i kalijum-kalcijum zavisnih aktivatora aferentnih nerava predstavljaju inhibitore refleksa kašlja. Neki od ovih novih agenasa mogu da deluju kao antitusici centralno ili periferno ili na oba načina. Još uvek za veliki broj ovih jedinjenja nisu sprovedena brojna potrebna klinička ispitivanja. Međutim, postoji velika potreba za efektivnijim antitusicima koji nemaju neželjene efekte.

Kodein

Kodein je metilmorfin, opijat, koji deluje slabije analgetički od poznatih opioidnih analgetika, ali je zato efikasan kao antitusik. Osim toga, takođe smanjuje i sekreciju u bronhiolama, zgušnjava sputum i inhibira cilijarnu aktivnost. Koristi se kod suvog, nadražajnog, neproduktivnog kašlja različitog porekla, ali je upotreba kodeina uglavnom ograničena kod obolelih od karcinoma bronha i pluća, zbog činjenice da može izazvati zavisnost.

Kodein se ne koristi tokom prva tri meseca trudnoće, niti za vreme dojenja. Uz primenu preporučenih doza, primena kodeina ne izaziva značajnije nuspojave. Moguća je pojava opstipacije, povraćanja, vrtoglavice, pospanosti.

Dekstrometorfan

Dekstrometorfan predstavlja d-izomer kodeinskog analoga levorfanola: za razliku od L-izomera ne deluje na opijatne receptore, pa nema analgetičko dejstvo i ne izaziva zavisnost. Posедуje blag sedativni efekat. Njegovo antitusičko dejstvo je posledica centralnog delovanja na centar za kašalj u produženoj moždini: povećava prag nadražaja. Njegova antitusička aktivnost je ekvivalentna aktivnosti kodeina, samo kod njega ima neznatno manje neželjenih efekata u smislu opstipacije i inhibicije mukocilijarnog klirensa.

Indikacije: akutni suvi kašalj ili ako perzistentni kašalj otežava san i/ili uobičajene dnevne aktivnosti, hronični suvi kašalj

Retka neželjena dejstva: mučnina i/ili promene gastrointestinalnog trakta, neznatna pospanost, a ponekad i vrtoglavica. Znaci predoziranja su ekscitacija, konfuzija, respiratorna depresija, kao i depresija CNS-a.

Folkodin

Folkodin sadrži derivat morfina koji ima jako izraženo inhibitorno delovanje na refleks kašljanja. Njegovo antitusičko delovanje je 2-3 puta jače od delovanja morfina i kodeina. Kao i kod ovih lekova, ono verovatno nastupa usled depresivnog delovanja na centar za kašalj u produženoj moždini. Sprečavanje kašlja nastupa brzo i traje dugo. Za razliku od morfina, folkodin nema analgetski efekat, ne uzrokuje spazme niti povećanje tonusa u gastrointestinalnom traktu, ne deprimira disanje i na njega se ne stvara tolerancija niti se razvija toksikomanija.

Ovaj lek, međutim, ima blago i nespecifično depresivno delovanje na centralni nervni sistem, može delovati sedativno, antikonvulzivno i može potencirati hipnotičko delovanje barbiturata.

Indikacije: akutni i kronični kašalj koji se javlja kao popratni simptom u bolestima disajnih puteva (faringitis, laringitis, traheitis, bronhitis, bronhopneumonija, fibrinozna pneumonija, bronhiektazije, tuberkuloza, suvi pleuritis i neoplazme organa za disanje).

Folkodin se odlično podnosi i nije toksičan. Njegovi mogući neželjeni efekti su slični kodeinskim (respiratorna depresija, pospanost, mučnina, kožni osip, edem lica, pruritus, hipotenzija).

Butamirat

Butamirat-citrat umiruje kašalj delovanjem na centralni nervni sistem. Ni hemijski ni farmakološki nije srodan sa alkaloidima opijuma i ne izaziva zavisnost.

Primenjuju za lečenje jakog akutnog i hroničnog suvog (neproduktivnog) kašlja, za pre- i postoperativno smirivanje kašlja kod hirurških zahvata i bronhoskopija, za veliki kašalj.

Povremena neželjena dejstva leka: vrtoglavica, pospanost, mučnina i proliv. Retka neželjena dejstva leka: osip i koprivnjača.

Ekspektoransi

Bronhijalna sluz je viskozna sluzava tečnost koju luče ćelije disajnih puteva. Njena funkcija je fizička blokada direktnog kontakta bronhijalne sluznice i vazduha koji ulazi u disajne puteve, vlaženje i zagrevanje vazduha na putu prema alveolama. Kod upala pluća i disajnih puteva dolazi do prevelikog lučenja sluzi i posledičnog otežanog dolaska vazduha u pluća. Iako se disajni putevi putem refleksa kašlja pokušavaju rešiti viška sluzi iskašljavanjem, to ponekad nije moguće, pa se zbog toga koriste ekspektoransi.

Ekspektoransi su lekovi koji služe za podsticanje i ubrzanje uklanjanja bronhijalne sluzi iz disajnih puteva

Ekspektoranske se dele na tri glavne grupe:

- sekretolitici - pojačavaju bronhijalnu sekreciju tečnosti i na taj način razmekšavaju i otapaju sluz (ipekakuana, ekstrakti bršljena, glicirize, senega, jaglaca, verbaskuma, eterična ulja timijana, eukaliptusa, metvice, anisa, bora i terpentinsko ulje)
- mukolitici - menjaju fizikalnohemijska svojstva sluzi uzrokujući smanjenje viskoznosti sluzi (bromheksin, acetilcistein, karbocistein, dornaza alfa)
- sekretomotorici - podstiču uklanjanje sluzi pojačanjem pokreljivosti cilijarnih resica (eterična ulja)

Acetilcistein

Acetilcistein smanjuje viskoznost sluzi u respiratornom sistemu, olakšava iskašljavanje i ublažava oteženo disanje zbog nakupljene sluzi u disajnim putevima. Acetilcistein deluje tako što sluz pretvara u tečni oblik i olakšava njeno izlučivanje. Istovremeno deluje i na sastav izlučene sluzi, koja je zato ređa.

Upotrebljava se pri akutnoj prehladi, kad se povećava stvaranje sluzi u disajnim putevima (prvenstveno u plućima) i kad je iskašljavanje otežano i kod oboljenja kao što su hronični i akutni bronhitis, pneumonija, emfizem, traheobronhitis, tuberkuloza, bronhiektazije, amiloidoza, atelektaza, pulmonalne komplikacije kod cistične fibroze, bronhopulmonalne komplikacije posle operacije. Osim toga, acetilcistein se koristi i za pripremu bolesnika za bronhoskopiju i bronhografiju

Bolesnici obično vrlo dobro podnose acetilcistein. Nuspojave nisu česte. Mogu se javiti digestivne tegobe (suva

usta, mučnina, povraćanje, dispepsija, kolike i proliv), glavobolja, umor, reakcija preosetljivosti, pospanost, iscedak iz nosa, krvav ispljuvak, upala usne sluznice.

Karbocistein

Molekul karbocisteina hemijski blokira sulfhidrilnu grupu, koja je odgovorna za osobine mukusa. Na taj način karbocistein je mukolitik i mukoregulator. Inhibicijom bradikininških efekata karbocistein istovremeno utiče na povećanje sinteze sijalomucina, koji lako veže vodu, te se na taj način smanjuje viskozitet mukusa, što omogućava lakše iskašljavanje plućnog ispljuvka. Karbocistein redukuje hiperplaziju i hipertrofiju mukosekretorne zone, a deluje istovremeno lokalno antiflogistički. Normalizacijom sekrecije bez razgradnje mukusa, karbocistein deluje regulatorno i na ostale strukture u kojima se stvaraju mukoproteini, kao u gastrointestinalnom i genitourinarnom traktu, i u unutrašnjem uhu.

Posle oralne primene karbocistein se dobro apsorbuje iz gastrointestinalnog trakta, a najviša koncentracija postiže se za dva sata. Zadržava se u plazmi između 3 i 24 sata. Distribuirana se najvećim delom u plućno tkivo, jetru i srednje uvo. Oko 30% karbocisteina izlučuje se urinom u nepromenjenom obliku, a ostatak u obliku neaktivnih metabolita.

Koristi se kod bolesti respiratornog trakta sa hipersekrecijom viskoznog sputuma (hronični i akutni bronhitis, hronična respiratorna insuficijencija, plućna tuberkuloza komplikovana hroničnim bronhitisom, bronhiektazije s bronhorejom, bronho pulmonalne supuracije, mukoviscidoza) i kod pripreme bolesnika za bronhoskopiju, bronhografiju, bronho-aspiraciju

Primenjen u propisanim dozama, karbocistein retko izaziva neželjene efekte. Uglavnom se ispoljavaju u gastrointestinalnom i respiratornom traktu. Najčešće se javlja mučnina, gastralgija, povraćanje i dijareja. Retko se javlja glavobolja.

Bromheksin

Bromheksin je sintetski analog vazicina, alkaloida koji se nalazi u biljci *Adhatoda vasica*. Najčešći je i najviše upotrebljiviji ekspektorans. Uzrokuje degradaciju kiselih mukopolisaharida pojačavanjem formiranja lizozoma i aktivacijom hidrolaza. U isto vreme dolazi do stimulacije ćelija u zidu bronha koji luči tečnost. Kao rezultat dolazi do smanjenja viskoznosti sluzi i lakšeg iskašljavanja.

Koristi se za razređivanje bronhijalnog sekreta kod svih oblika akutnih i hroničnih bronhopulmonalnih oboljenja sa poremećenom bronhijalnom sekrecijom i otežanim iskašljavanjem.

Nuspojave bromheksina su neznatne, u vrlo retkim slučajevima mogu se javiti tegobe u digestivnom traktu i osip na koži.

Ambroksol

Ambroksol kompletno utiče na poremećene funkcije sluzokože disajnih puteva. Reguliše stvaranje i viskozitet sekreta, olakšava iskašljavanje sekreta i olakšava disanje. Ambroksol takođe pomaže u stvaranju plućnog surfaktanta, smanjuje bronhijalni hiperreaktivitet a ispoljava i antioksidativni učinak.

Primenjuje se kod akutnih i hroničnih oboljenja respiratornog trakta povezanih sa poremećajem stvaranja i iskašljavanja sekreta, npr. akutni i hronični bronhitis, hronična opstruktivna plućna bolest, bronhijalna astma, pneumonija, cistična fibroza, laringitis, sinusitis.

Ambroksol se podnosi veoma dobro. Retko se javljaju želudačne tegobe (osećaj punoće, podrigivanje, mučnina), proliv ili kožni ekcemi.

Dornaza alfa

Dornaza alfa je posebna DNK hidrolaza, enzim koji hidrolizuje DNK. Dornaza alfa hidrolizuje DNK u bronhijalnoj

sluzi što uvelike smanjuje viskoznost bronhijalne sluzi pacijanata sa cističnom fibrozom. U terapijske svrhe koristi se dornaza alfa koja je rekombinantna ljudska DNK hidrolaza, genetički identična verzija prirodnog ljudskog enzima koji razgrađuje vanćelijsku DNK.

Koristi se u lečenju bolesnika sa cističnom fibrozom, starijih od pet godina, kod kojih je vitalni kapacitet (FVC) veći od 40% od predviđenog, kako bi se poboljšala njihova plućna funkcija.

Česte nuspojave su faringitis i promena glasa. Povremeno su se mogu javiti laringitis i osip sa i bez svraba.

Laksativi

Laksativi (laksansi) jesu lekovi za lečenje zatvora stolice. Zatvor stolice (opstipacija, konstipacija) je stanje u kome osoba ima neugodno ili retko pražnjenje creva. Takva osoba ima tvrdnu stolicu koja teško prolazi, a i osećaj da se rektum nije u potpunosti ispraznio. Postoji akutni i hronični zatvor. Zatvor može za posledicu imati oboljenja debelog creva usled koncentriranja toksina iz fecesa.

Razlozi nastanka zatvora mogu biti: promjena ishrane, neadekvatna ishrana, fizička neaktivnost, lekovi (antacidi, soli bizmuta, gvožđa, antihipertenzivi, narkotici, sedativi), poremećaji štitnjače, hiperkalcijemija.

Ponekad je za lečenje takvog stanja potrebno samo prilagoditi ishranu. A često je zatvor samo simptom neke druge bolesti.

Osmotska sredstva

U osmotske laksanse spadaju supstance koje se slabo apsorbuju – purgativne soli i laktuloza, natrijum sulfat, polialkoholi (glicerol, manitol, sorbitol), organske kiseline koje se slabo resorbuju (limunska, vinska i jabučna kiselina). Putem osmoze omogućavaju povećanje zapremine crevnog soka, što dovodi do ubrzane pasaže kroz tanko crevo i dospevanja u kolon veoma voluminoznog sadržaja. Usled rastezanja zida kolona, defekacija nastaje sat vremena posle uzimanja laksanasa. Mogu se javiti i grčevi u truhu.

Od soli se uglavnom upotrebljavaju magnezijum-sulfat i magnezijum-hidroksid. Ove soli su nerastvorljive, zadržavajući vodu povećavaju zapreminu stolice. Magnezijum se iz ovih jedinjenja apsorbuje u malim količinama koje ne daju sistemsku neželjena dejstva, ali ih ipak treba izbegavati kod male dece i bolesnika sa oslabljenom renalnom funkcijom, jer mogu izazvati srčani blok, neuromišićnu blokadu ili depresiju CNS-a.

Laktuloza je polusintetsko jedinjenje, disaharid sačinjen od fruktoze i galaktoze. U kolonu se pod dejstvom bakterija razlaže na ova dva šećera, koji se slabo apsorbuju. Njihovom fermentacijom nastaju mlečna i sirćetna kiselina, koje deluju kao osmotski laksansi. Laktulozi je potrebno 2-3 dana da ispolji dejstvo.

Neželjena dejstva se javljaju kod velikih doza: nadimanje, grčevi, proliv i poremećaj elektrolita. Može se razviti tolerancija.

Glicerol se primjenjuje kao laksativ, a deluje osmotski, tako da navlači vodu u lumen creva iz okolnih tkiva. Sadržaj creva time postaje mekši i crevna funkcija biva olakšana. Dostupan je u obliku tečnosti ili čepića. Takav laksativ može pomoći u više situacija: kada je potrebno razviti normalnu crevnu funkciju nakon perioda loše ishrane i nedostatka fizičke aktivnosti, zatim u pripremi za pregled ili operaciju, pre porođaja, u periodu od par dana nakon porođaja i može pomoći kod konstipacije često uzrokovane drugim lekovima. Neke nuspojave pri njegovoj upotrebi mogu biti nelagodnost u truhu, grčevi, gasovi. Treba uzeti u obzir i mogućnost alergijskih reakcija.

Laksansi koji povećavaju volumena creva

Ovi laksativi povećavaju volumen stolice. Zadržavajući vodu u lumenu creva, povećavaju zapreminu crevnog sadržaja i tako ubrzavaju peristaltiku. Potrebno je nekoliko dana da ispolje dejstvo, ali im je dobra strana to što nema neželjenih efekta koji ostavljaju neželjene posledice. To su npr. pektini iz voća (smokve, šljive), mekinje, ljuskice semena metilceluloza, sterkulija, agar i ljuska ispagule.

Omekšivači stolice

Ovi laksativi olakšavaju defekaciju tako što razvodnjavaju i omekšavaju feces. To su tečni parafin (koji se ne koristi zbog sumnje u kancerogenost) i maslinovo ulje. Takođe, u ovu spada i natrijum dokuzat koji nije ništa drugo nego posebna vrsta deterdženta. Danas su uglavnom napušteni.

Antiapsorpcijski laksativi

U pitanju su izrazito jaki laksativi. Deluju na način da izazivaju ulazak vode ili blokadu apsorpcije vode pa stolica postaje mekana. Zapravo, ovakva sredstva izazivaju stanje proliva. To su npr. ricinusovo ulje, krotonovo ulje i dr

Nadražajni laksativi

Vrlo snažno, efikasno i direktno podstiču zid debelog creva uzrokujući stezanje i pomeranje stolice. To su, bisakodil, senozidi A i B iz biljke sene (*Cassia angustifolia*), ramnozidi iz kore krkavine (*Rhamnus frangula*), fenolftalein, glikozidi iz rabarbare (*Rhei rhizomae*). Treba istaći da se oni mogu koristiti vrlo ograničeno jer izazivaju grčeve, a takođe mogu uzrokovati zavisnost jer ukoliko se često uzimaju razvijaju sindrom lenjih creva. Takođe, često i produženo uzimanje takvih laksativa izazivaće oštećenje debelog creva.

Sena laksativno dejstvo duguje derivatima antracena, koji sa šećerima grade glikozide. Lek neizmenjen dospeva do kolona, a u njemu se pod dejstvom bakterija raskida glikozidna veza i oslobađaju antracenski derivati. Apsorbuju se i direktno deluju na mienterički pleksus, pa preko njega izazivaju kontrakciju glatkih mišića i na taj način i defekaciju.

Bisakodil je hemijski i farmakološki srodan fenolftaleinu, ali mu je djelovanje 10 do 20 puta potentnije. U tankom crevu se resorbuje i nakon biotransformacije izlučuje u tanko crevu preko žuči. On deluje na sluznicu podstičući peristaltiku creva. Delovanje mu počinje tek za 6 do 12 sati, ali ako se primeni u obliku čepića tada delovanje započinje puno brže - za pola sata do sat vremena.

Antidijabetici

Šećerna bolest ili dijabetes melitus uz aterosklerozu i hipertenziju jedna je od najčešćih bolesti u starijoj populaciji. Za šećernu bolest smatramo manjak prirodnog insulina (hipoinsulinemija) u krvi i s tim povezana povišen nivo glukoze u krvi (hiperglikemija).

Da bi glukoza ušla u tkiva (mozak, mišići, jetra...) neophodan je hormon insulin. Taj peptid luče posebne grupe ćelija (β -ćelije) u pankreasu koje nazivamo Langerhansova ostrvca. Bez njega glukoza ne može ući u tkiva. Prisustvo insulina osigurava da glukoza ulazi u tkiva gde se koristi za dobijanje energije dok ulaskom u jetru glukoza se skladišti u obliku glikogena koji predstavlja rezervu energije.

Razlikuju se 2 tipa šećerne bolesti:

- Diabetes melitus 1 (DM1) - obolevaju uglavnom mlađe osobe. To je autoimuna bolest, imunološki sistem napada ćelije koje u pankreasu proizvode insulin i uništava ih kao da su strano telo. Organizam ubrzo ostaje bez imalo insulina i neophodno je parenteralno uzimanje insulina.
- Diabetes melitus 2 (DM2) - dolazi do smanjene osetljivosti tkiva na insulin ili ćelije nedovoljno luče inzulin. Kod ovog oblika DM-a insulina ima, ali ga nema dovoljno ili ga ima dovoljno ali nije delotvoran. Tada vrlo često nije potrebno uzimati parenteralni insulin nego tek prilagoditi ishranu i održavati telesnu aktivnost. U slučaju daljeg napredovanja bolesti neophodno je primeniti oralne antidijabetike.

Postoji nekoliko grupa oralnih antidijabetika:

- Derivati bigvanida (metformin)
- Derivati sulfonilureje (glibenklamid, hlorpropamid, glikvidon, gliklazid, glimepirid)
- Inhibitori alfa-glukozidaze (akarboza)
- Tiazolidindioni (glitazoni)
- Ostali (repaglinid)

Bigvanidi

Jedini bigvanid koji se trenutno primenjuje je metformin. Metformin smanjuje proizvodnju glukoze u jetri i pomaže glukozu da dođe u mišiće gde je potrebna. Ne pomaže u proizvodnji više insulina i efikasan je samo kod ljudi kod kojih pankreas još može da izlučuje insulin. Dejstvo postiže pojačanim iskorišćavanjem glukoze u perifernim tkivima, smanjenjem deponovanja glukoze u obliku glikogena u jetri i usporavanjem apsorpcije glukoze u crevima. Karakteristično za metformin je to da ukoliko dođe do predoziranja metforminom nivo glukoze neće pasti ispod prihvatljive (hipoglikemija).

Najuobičajenija nuspojava primene metformina vezana je uz digestivni trakt. Može doći do mučnine i povraćanja, promene stolice ako se uzimaju velike doze. Metformin ne povećava telesnu proizvodnju insulina i zato ne povećava telesnu težinu. Zbog toga je metformin dobar izbor za gojazne osobe.

Derivati sulfonilureje

Ovoj grupi pripadaju sledeći lekovi: glibenklamid, gliklazid, glipizid, glimepirid i tolbutamid. Svi lekovi iz ove grupe podstiču pankreas na izlučivanje više insulina nego obično. Osnovno mesto delovanja sulfonilureje (SU) su β -ćelije Langerhansovih ostrvaca gde stimuliše sekreciju insulina i time smanjuju glikemiju. Tako može delovati u slučaju dijabetesa tipa 2 zato što pankreas, iako prirodno ne luči dovoljno insulina, i dalje funkcioniše pa može da poveća lučenje insulina. Uzimanjem bilo kog leka koji povećava nivo insulina veća je mogućnost porasta telesne težine. Sa povećanjem težine teže je kontrolisati šećer u krvi i zato je jako važno paziti na težinu. Ostale nuspojave su retke i, kada se ipak dogode, blage. Većina derivata sulfonilureje prolazi kroz placentu i stimuliše fetalne β -ćelije da oslobađaju insulin, izazivajući tešku hipoglikemiju na rođenju (glibenklamid je izuzetak), zbog toga je kontraindikovana primena derivata sulfonilureje u trudnoći.

Inhibitori alfa-glukozidaze

Inhibitori alfa-glukozidaze, kao što je akarboza, smanjuju nivo šećera u krvi inhibicijom (zaustavljanjem) enzima alfa-glukozidaze u digestivnom traktu. To odlaže apsorpciju šećera. Inhibitori alfa-glukozidaze mogu smanjiti porast šećera u krvi do kog dolazi nakon obroka. To može biti korisno u ograničavanju hroničnih komplikacija dijabetesa. Mogu se primenjivati sami ili uz metformin ili SU. Najčešća neželjena dejstva su flatulencija (gasovi), tečne stolice, bol u truhu i nadimanje.

Tiazolidindioni (glitazoni)

Nedavno predstavljena grupa lekova su tiazolidindioni ili insulinski 'senzitizeri'. To su pioglitazon i roziglitazon. Ovi lekovi povećavaju osetljivost telesnih ćelija na delovanje insulina. Takođe smanjuju proizvodnju glukoze u jetri. Mogu se primenjivati sami, ali se često kombinuju sa SU zbog boljeg delovanja. Najčešća neželjena dejstva roziglitazona i pioglitazona su porast telesne mase i retencija tečnosti. U retkim slučajevima od nuspojava zapažene su i blaga anemija ili povećanje nivoa određenih enzima u krvi, što upućuje na oštećenje jetre.

Repaglinid (regulatori glikemije uz obroke)

Regulatori glikemije uz obroke grupa su lekova koja se od nedavno primenjuje u lečenju dijabetesa tipa 2. Prvi od njih je repaglinid. Lekovi kao što je repaglinid deluju stimulisanjem pankreasa na lučenje više insulina, ali samo u vreme i neposredno posle obroka. Delovanje repaglinida brže je i traje kraće od delovanja SU. U u poređenju sa SU, uzimanjem repaglinida smanjena je opasnost od nastanka hipoglikemije.

insulin

Insulin je polipeptidni hormon koji reguliše metabolizam ugljenih hidrata, pa se koristi za lečenje šećerne bolesti. Insulin je peptid koji se sastoji od 51 aminokiseline, a izgrađen je u obliku dva lanca, međusobno povezana s dva disulfidna mosta. Nastaje u beta ćelijama, u ostrvcima hormonski aktivnih ćelija (Langerhansova ostrvca). Pankreas sintetizuje neaktivni oblik insulina, tzv. proinsulin, koji čini polipeptidni lanac sastavljen od 84 aminokiseline. Pre njegovog prolaska iz pankreasa u krv, jedan proteolitički enzim katalizuje raskidanje lanca proinsulina na dva mesta i izdvajanje peptidnog fragmenta, koji sadrži 33 aminokiseline.

Glavni efekat delovanja insulina je smanjenje koncentracije glukoze u krvi. Povećanje koncentracije glukoze u krvi, iznad određene vrednosti je signal za lučenje insulina. Insulin zatim ubrzava unošenje glukoze iz krvi u ćelije mišića i masnog tkiva i njeno dalje razlaganje. U jetri, čije su ćelijske membrane propustljive za glukozu, insulin indukuje sintezu enzima. Ti enzimi katalizuju bilo degradaciju glukoze, bilo njenu polimerizaciju u glikogen. Najzad, insulin inhibira i enzime koji katalizuju razlaganje glikogena na glukozu. Nedostatak insulina u organizmu izaziva šećernu bolest (Diabetes melitus).

Bolest se leči tako što pacijenti svakodnevno uzimaju insulin, i to u obliku injekcija. Kad bi se u organizam unosi preko usta, proteolitički enzimi u digestivnom traktu bi ga veoma brzo razložili. Nekada su bili korišćeni samo svinjski ili goveđi insulini, dok se danas koriste gotovo isključivo humani insulini (proizvodi tehnologijom rekombinantne DNA). Insulin se pakuje u različite forme - od bočica (flakona), preko karpula, do penova za jednokratnu upotrebu, u koncentracijama od 40 do 300 i.j. (insulinskih jedinica) po mililitru. Na svakom pakovanju insulina stoji datum proizvodnje i rok trajanja, ili datum do kada je lek upotrebljiv.

Primenjuje se parenteralno i to supkutano - pod kožu, ali se u hitnim stanjima može primeniti i intravenski ili ređe intramuskularno. Intraperitonealno ubrizgavanje insulina koristi se kod dijabetičara sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom koji su na peritonealnoj dijalizi. Insulin se može apsorbovati preko pluća, pa inhalacija aerosola predstavlja perspektivni put primene. Nekada je primena insulina zahtevala upotrebu šprica i igala, međutim danas se skoro svi oblici insulina primenjuju uz pomoć štrcaljki u obliku olovke - Pen system. Takva primena je praktična za svakodnevna injektiranja, vrlo jednostavna i sterilna. Ubrizgavanje insulina pomoću pumpe je najbolji način jer se insulin ubrizgava kontinuirano. Nedostaci ove metode su ti što pumpa mora da bude tokom 24h uz bolesnika.

S obzirom na brzinu, intenzitet i trajanje delovanja insulina delimo ih na 4 grupe:

- Insulini brzog delovanja
- Insulini srednjedugog delovanja
- Insulini srednjedugog delovanja s brzim nastankom učinka
- Insulini dugog delovanja

Insulinski analozi

Analozi insulina predstavljaju modifikovane molekule insulina kojima je povećana rastvorljivost i ubrzana apsorpcija, a sačuvana biološka aktivnost. Zbog brže apsorpcije analoga sa brzim dejstvom, on je pogodniji za sprečavanje postprandijalne hiperglikemije od brzodelujućeg humanog insulina. Postoje i analozi sa srednje brzim i sporim dejstvom. Insulinski analozi produženog dejstva, bez pika dejstva kao i kratkodelujući analozi mogu smanjiti rizik od hipoglikemije.

Insulin lizpro – analog insulina, deluje brže, ali kraće od prirodnog insulina, što omogućava bolesnicima da sebi daju injekciju neposredno pre obroka.

Insulin glargin je stvoren da se obezbedi stalno bazalno dopremanje insulina i imitira fiziološka bazalna sekrecija insulina posle obroka.

Glavni neželjeni efekat insulina je hipoglikemija. Alergija na humani insulin nije česta, ali je moguća.

Bronhodilatatori

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) čine hronični bronhitis i emfizem. Hronični bronhitis se definiše kao bolest obeležena produktivnim kašljem, stvaranjem sluzi u disajnim putevima i iskašljavanjem veći broj dana najmanje tri meseca godišnje tokom dve godine. Emfizem pluća je stanje trajnog proširenja vazdušnih prostora u plućima udružen sa razaranjem alveola. Bronhijalna astma hronična je upala disajnih puteva, sa napadima suženja bronha.

U terapiji bronhijalne astme i HOBP koriste se dve osnovne grupe lekova i to bronhodilatatori i antiinflamatorni lekovi. Bronhodilatatori su efikasni u reverziji bronhospazma koji se javlja u ranoj fazi astme. U bronhodilatatore spadaju: beta2-adrenergički agonisti, metilksantini, antagonisti cistein-leukotrienskih receptora i antagonisti muskarinskih receptora.

Beta2-adrenergički agonisti

Glavni efekat beta2-adrenergičkih agonista u terapiji asme je širenje bronija, i to direktnim dejstvom na beta2-adrenergičke receptore na glatkim mišićima. Ovi lekovi relaksiraju bronhijalne mišiće bez obzira koji je spazmogen uključen u razvoj bronhokonstrikcije. Oni, takođe sprečavaju oslobađanje medijatora iz mastocita, kao i oslobađanje jednog od primarnih medijatora inflamacije TNF-alfa iz monocita. Beta2-adrenergički agonisti pored ovoga, mogu dejstvom na cilije, da povećavaju mukocilijarni klirens u bronhijama.

Ovi lekovi se primenjuju inhalatorno, u obliku aerosola, praška ili rastvora, mada se neki od njih mogu primeniti i oralno ili parenteralno. Za aplikaciju ovih lekova u obliku aerosola danas se koriste poseban oblik inhalatora sa odmerenim dozama.

U terapiji bronhijalne astme koriste se dve grupe beta2-adrenergičkih agonista i to: lekovi sa kratkim dejstvom – salbutamol i terbutalin. Ovi lekovi se primenjuju u inhalaciji, uz postizanje maksimalnog dejstva tokom 30 minuta od primene i trajanje destva od 4-6 sati; ovi lekovi se uglavnom uzimaju u simptomatskoj terapiji, po potrebi. Koristi se i bambuterol. Druga grupa su lekovi sa dužim dejstvom – npr. salmeterol. Ovi lekovi se primenjuju u inhalaciji i njihovo dejstvo traje oko 12 sati. Koriste se redovno, dva puta dnevno, kod bolesnika kod kojih se glukokortikoidima ne postiže potpuna kontrola bolesti. Ostali lekovi iz ove grupe su formoterol, fenoterol, pirbuterol i reproterol.

Beta2-adrenergički agonisti se upotrebljavaju i radi popravljavanja disajne funkcije kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća.

Najveći broj neželjenih efekata koji prate upotrebu beta2-adrenergički agonisti su posledica njihove apsorpcije i ulaska u sistemsku cirkulaciju. Tremor je njihovo najčešće neželjeno dejstvo

Salbutamol

Salbutamol je selektivni simpatomimetik koji deluje na beta-2-adrenergične receptore bronhijalnih mišića, ali ne i na beta-1-adrenergičke receptore srca. Zato izaziva izdašnu dilataciju bronha bez nepoželjnih kardiovaskularnih pojava. Spada u grupu simpatomimetika za lečenje astme sa kratkim delovanjem - počinje delovati najbrže za oko 5 minuta, maksimum delovanja postiže za sat vremena, a sveukupno drži 4-6 sati. Salbutamol ipak može izazvati i nuspojave koje su karakteristične za neselektivne simpatomimetike kao što su palpitacije, bol u grudima, ubrzano lupanje srca, tremor i nervoza. Te su nuspojave puno češće kod salbutamola koji se uzima u obliku tableta, a pogotovo fini tremor skeletnih mišića koji je zavisen od doze, a najuočljiviji je na rukama. Neki bolesnici osećaju i napetost skeletnih mišića.

Salmeterol

Salmeterol je, kao i salbutamol, selektivni simpatomimetik koji se veže za beta-2-adrenergičke receptore i stimuliše ih. Ali, za razliku od salmeterola, on spada u grupu dugodelujućih inhalacionih simpatomimetika-bronhodilatatora, a primenjuje se samo u obliku inhalacija.

On se ne koristi za ublažavanje napada astme, nego se svakodnevno, redovno primenjuje kako bi dugoročno držao disajne puteve otvorenim i zato sprečio pojavi napada astme ili barem smanjio broj učestalih napada astme. U tu svrhu, on se koristi kao dodatak inhalacionim kortikosteroidima za prevenciju napada astme. Takođe, koristi se i za ublažavanje simptoma hronične opstruktivne bolesti pluća.

Kod salmeterola mogu se javiti klasični simptomi beta-2-simpatomimetskih agonista, kao što je fino drhtanje ruku i glavobolja, ali nakon nekog vremena takve nuspojave nestaju. Takođe, kod nekih pacijenata koji inače imaju problema sa srcem mogu se javiti i aritmije.

Formoterol

Formoterol je noviji inhalacioni selektivni agonist beta-2-receptora. Kao i salmeterol i on je dugodelujući simpatomimetski bronhodilatator, a koristi se u kombinacijama sa inhalacionim kortikosteroidima za sprečavanje napada astme. Takođe, formoterol se koristi za ublažavanje simptoma opstrukcije disanja u hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća. Najčešće se koristi u obliku fiksne kombinacije s kortikosteroidom budezonidom. Formoterol deluje brzo, delovanje mu počinje u roku od jedne do dve minute, a dejstvo traje 12 sati.

Kao i kod ostalih simpatomimetskih bronhodilatatora, nuspojave koje se češće javljaju jesu tremor ruku i glavobolje.

