

ФАРМАКОЛОГИЈА
И
ТОКСИКОЛОГИЈА
ЗА СТОМАТОЛОГЕ

Слободан М. Јанковић

Крагујевац, 2021.

Аутор:

проф. др Слободан М. Јанковић

Рецензенти:

проф. др Зоран Тодоровић

проф. др Душан Ђурић

Издавач: Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

За издавача: проф. др Владимир Јаковљевић, декан

Уредник: проф. др Слободан М. Јанковић

Технички уредник: проф. др Слободан М. Јанковић

Лектор и коректор: Нера Јанковић, мастер, филолог романиста

CIP - Каталогизација у публикацији - Народна библиотека Србије, Београд

615.03(075.8)(0.034.2)

615.9(075.8)(0.034.2)

ЈАНКОВИЋ, Слободан, 1961-

Фармакологија и токсикологија [Електронски извор] : за стоматологе /

Слободан М. Јанковић. - Крагујевац : Универзитет, Факултет медицинских

наука, 2021 (Крагујевац : Графопромет). - 1 електронски оптички диск

(CD-ROM) ; 12 cm

Системски захтеви: Нису наведени. - Насл. са насловне стране документа. -

Тираж 50. - Садржи библиографију.

ISBN 978-86-7760-154-6

а) Фармакологија б) Токсикологија

COBISS.SR-ID 34097673

Одлуком Комисије за издавачку делатност Факултета медицинских наука у Крагујевцу бр. 06-2304/3 од 4.3.2021. године ова књига се издаје као помоћни уџбеник.

ПРЕДГОВОР

Ова књига је намењена пре свега студентима стоматологије, а затим и студентима високих школа здравствене струке. Учињен је напор да се комплексна материја фармакологије и токсикологије сажме, скрати и поједностави, како би књига задовољила потребе наведених струка, а истовремено не би превише оптеретила студенте. Већим делом ова књига је оригинално дело, са новим текстовима, али садржи и делове који су преузети из претходних књига истог аутора, пре свега зато што се одређене теме не могу једноставније и прецизније објаснити него што је аутор у ранијим делима то већ учинио. Ипак, компилација нових и старих текстова чини квалитативно нову целину, и зато се издаје као нова публикација. Такође, ова књига служи за стицање општих знања из фармакологије и токсикологије, и не могу се пацијенти директно лечити према њој; приликом примене било ког лека који се помиње у овој књизи треба консултовати најновија сазнања наведена у Сажетку карактеристика тог лека и њима дати предност у односу на информације наведене у овој књизи.

проф. др Слободан М. Јанковић

САДРЖАЈ

ОПШТА ФАРМАКОЛОГИЈА	8
АУТОНОМНИ НЕРВНИ СИСТЕМ (АНС)	16
Анафилактичка реакција.....	22
Лечење анафилактичке реакције.....	23
ЕФЕКТИ АДРЕНЕРГИЧКИХ И АНТИАДРЕНЕРГИЧКИХ ЛЕКОВА У УСНОЈ ДУПЉИ.....	24
ЕФЕКТИ ХОЛИНЕРГИЧКИХ И АНТИХОЛИНЕРГИЧКИХ ЛЕКОВА У УСНОЈ ДУПЉИ.....	26
ЦЕНТРАЛНИ НЕРВНИ СИСТЕМ (ЦНС)	27
СЕДАТИВИ И ХИПНОТИЦИ	27
АНТИПСИХОТИЦИ.....	28
АНТИДЕПРЕСИВИ	29
ПСИХОСТАБИЛИЗАТОРИ.....	30
АНТИЕПИЛЕПТИЦИ.....	30
ОПИОИДИ	31
ЛЕКОВИ КОЈИ ИЗАЗИВАЈУ ЗАВИСНОСТ	32
НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ	33
ЛЕКОВИ ЗА ЛЕЧЕЊЕ ГИХТА	34
ПАРАЦЕТАМОЛ	34
ПРИМЕНА АНАЛГЕТИКА У СТОМАТОЛОГИЈИ.....	34
Нежељена дејства аналгетика у усној дупљи	35
НЕУРОМИШИЋНИ БЛОКАТОРИ.....	36
ЛОКАЛНИ АНЕСТЕТИЦИ.....	36
Последице предозирања локалних анестетика	37
Принципи примене локалних анестетика у стоматологији.....	37
ОПШТИ АНЕСТЕТИЦИ	38
ФАРМАКОЛОГИЈА КАРДИОВАСКУЛАРНОГ СИСТЕМА	39
АНТИХИПЕРТЕНЗИВИ	39
ДИУРЕТИЦИ.....	41
БЛОКАТОРИ КАНАЛА ЗА КАЛЦИЈУМ	43

НИТРАТИ	43
БЕТА-БЛОКАТОРИ.....	44
КАРДИОТОНИЧКИ ГЛИКОЗИДИ.....	45
ЛЕЧЕЊЕ СРЧАНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ.....	46
АНТИАРИТМИЦИ	46
ЛЕКОВИ ПРОТИВ ХИПЕРЛИПИДЕМИЈЕ.....	47
ФАРМАКОЛОГИЈА ХОРМОНА	48
ХОРМОНИ ХИПОТАЛАМУСА И ХИПОФИЗЕ.....	48
ИНСУЛИН	50
ОРАЛНИ АНТИДИЈАБЕТИЦИ.....	51
ГЛУКАГОН.....	53
ТИРОКСИН И АНТИТИРОИДНИ ЛЕКОВИ.....	54
КОРТИКОСТЕРОИДИ	54
ПРИМЕНА КОРТИКОСТЕРОИДА КОД БОЛЕСТИ ЗУБА И УСНЕ ДУПЉЕ	55
ЕСТРОГЕНИ И ГЕСТАГЕНИ.....	56
АНДРОГЕНИ.....	57
ЛЕЧЕЊЕ БЕНИГНЕ ХИПЕРПЛАЗИЈЕ ПРОСТАТЕ	57
ЛЕЧЕЊЕ ОСТЕОПОРОЗЕ	58
ФАРМАКОЛОГИЈА КРВИ И ТКИВА.....	59
ОРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНТНИ ЛЕКОВИ.....	59
ХЕПАРИН.....	59
НИСКОМОЛЕКУЛАРНИ ХЕПАРИНИ.....	60
ВИТАМИН К.....	60
КОАГУЛАНТНИ ЛЕКОВИ ЗА ЛОКАЛНУ ПРИМЕНУ У УСНОЈ ДУПЉИ	61
ГВОЖЂЕ	62
ВИТАМИН Б12 И ФОЛНА КИСЕЛИНА	62
АНТИАГРЕГАЦИОНИ ЛЕКОВИ	63
ИНТЕРАКЦИЈЕ АНТИАГРЕГАЦИОНИХ ЛЕКОВА СА ДРУГИМ ЛЕКОВИМА КОЈИ СЕ КОРИСТЕ У СТОМАТОЛОГИЈИ	64

НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА АНТИАГРЕГАЦИОНИХ ЛЕКОВА У УСНОЈ ДУПЉИ	64
ФИБРИНОЛИТИЦИ	65
РАСТВОРИ ЗА ИНТРАВЕНСКУ ПРИМЕНУ	65
ФАРМАКОЛОГИЈА РЕСПИРАТОРНОГ ТРАКТА	66
ЛЕЧЕЊЕ БРОНХИЈАЛНЕ АСТМЕ И ХРОНИЧНЕ ОПСТРУКТИВНЕ БОЛЕСТИ ПЛУЋА.....	66
ЕКСПЕКТОРАНСИ	67
АНТИТУСИЦИ	68
КИСЕОНИК	68
ФАРМАКОЛОГИЈА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНОГ ТРАКТА.....	68
ЕМЕТИЦИ И АНТИЕМЕТИЦИ	68
ЛЕЧЕЊЕ ПЕПТИЧКОГ УЛКУСА	69
ЛЕЧЕЊЕ СПАЗМА У БИЛИЈАРНОМ, УРИНАРНОМ И ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНОМ ТРАКТУ	70
ЛЕЧЕЊЕ ОПСТИПАЦИЈЕ.....	70
АНТИДИЈАРОИЦИ	71
АНТИМИКРОБНА ТЕРАПИЈА.....	71
ПРИНЦИПИ ПРИМЕНЕ АНТИБИОТИКА	71
ПРОФИЛАКТИЧКА ПРИМЕНА АНТИБИОТИКА.....	72
БЕТА-ЛАКТАМСКИ АНТИБИОТИЦИ	73
Пеницилини	74
Цефалоспорини.....	75
Карбапенеми	75
ТЕТРАЦИКЛИНИ	76
МАКРОЛИДНИ АНТИБИОТИЦИ.....	76
ХЛОРАМФЕНИКОЛ	77
АМИНОГЛИКОЗИДИ	77
СУЛФОАМИДИ	78
ХИНОЛОНИ	79
ГЛИКОПЕПТИДИ	80

МЕТРОНИДАЗОЛ.....	81
ЛЕЧЕЊЕ ТУБЕРКУЛОЗЕ	82
АНТИБИОТИЦИ ДЕЛОТВОРНИ ПРОТИВ ИНФЕКЦИЈА ЗУБА И УСНЕ ДУПЉЕ	83
АНТИСЕПТИЦИ И ДЕЗИНФИЦИЈЕНСИ.....	85
НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА АНТИСЕПТИКА И ДЕЗИНФИЦИЈЕНАСА	87
АНТИСЕПТИЦИ КОЈИ СЕ ПРИМЕЊУЈУ У УСНОЈ ДУПЉИ.....	88
АНТИМИКОТИЦИ.....	89
АНТИВИРУСНИ ЛЕКОВИ.....	92
ЛЕЧЕЊЕ ВИРУСНИХ ИНФЕКЦИЈА У УСНОЈ ДУПЉИ	94
ЛЕЧЕЊЕ АМЕБИЈАЗЕ И ТРИХОМОНИЈАЗЕ.....	95
ЛЕЧЕЊЕ ШУГЕ И ВАШЉИВОСТИ ГЛАВЕ	95
ЛЕЧЕЊЕ ХЕЛМИНТИЈАЗЕ	96
ИМУНОСУПРЕСИВИ.....	96
Имуносупресиви који делују на Т лимфоците	97
Имуносупресиви који делују на Б лимфоците.....	97
Имуносупресиви који делују на цитокине	98
Поликлонска антитета	98
Имуносупресиви са дејством на више врста ћелија имуног система.....	99
ЦИТОСТАТИЦИ.....	100
ЛЕКОВИ КОЈИ СМАЊУЈУ ОСЕТЉИВОСТ ДЕНТИНА И АДСТРИГЕНСИ.....	102
СРЕДСТВА КОЈА СМАЊУЈУ ОСЕТЉИВОСТ ДЕНТИНА	102
АДСТРИНГЕНСИ	105
Камфор	105
Токсичност камфора	105
ЛЕКОВИ ЗА МУМИФИКАЦИЈУ ПУЛПЕ И ЛЕКОВИ ЗА ИЗБЕЉИВАЊЕ ЗУБА ..	106
ПАСТЕ ЗА ЗУБЕ И СРЕДСТВА ЗА ИСПИРАЊЕ УСНЕ ДУПЉЕ	109
ЛЕКОВИ ЗА ЛОКАЛНУ ХЕМОСТАЗУ У УСНОЈ ДУПЉИ	110
ФЛУОР У СТОМАТОЛОГИЈИ	112
СРЕДСТВА ЗА ОТКЛАЊАЊЕ ПЛАКА.....	113

КОНТРАСТНА СРЕДСТВА КОЈА СЕ КОРИСТЕ У РАДИОЛОГИЈИ.....	114
НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА ЛЕКОВА	118
ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ ЛЕЧЕЊА ТРОВАЊА	121
ПОДЕЛА ЛЕКОВА ПО ПОРЕКЛУ И НАЧИНУ ЧУВАЊА.....	122
Подела по пореклу.....	122
ЧУВАЊЕ И ОЗНАЧАВАЊЕ ЛЕКОВИТИХ ПРЕПАРАТА.....	123
РЕЦЕПТ.....	124
<i>Прописивање готових лекова</i>	127
Прописивање магистралних лекова.....	128
ГАЛЕНСКИ ПРЕПАРАТИ.....	129
ЛИТЕРАТУРА.....	130

ОПШТА ФАРМАКОЛОГИЈА

Назив супстанца користимо за било који хемијски ентитет, од елемената до најсложенијих једињења. Супстанце које имају биолошку активност, тј. испољавају неки ефекат у хуманом организму, се могу сврстати у лекове и отрове у ужем смислу. Лекови су биолошки активне супстанце које можемо користити за постављање дијагнозе, спречавање или лечење болести, а отрови у ужем смислу супстанце које у организму човека имају искључиво штетна дејства. Лек такође може постати отров, ако се примени у превеликим дозама, тј. предозира.

Део фармакологије који се бави дејством лека на организам човека се назива **фармакодинамика**. Лек може деловати на организам човека специфично, тако што се везује за тачно одређене место у организму, које назвамо рецептор (обично су то молекули функционалних протеина). У том случају дејство лека ће бити ограничено само на структуре организма које на себи имају одговарајући рецептор, чиме се постиже тачно одређени ефекат уз минимум нежељених дејстава на другим структурама. Највећи број лекова које данас користимо делује специфично, што одражава интензиван развој фармакологије у прошлости. Ипак, данас још увек користимо изванредан број лекова чији механизам дејства је неспецифичан, тј. испољава се на свим ћелијама и ткивима на које лек наиђе. На пример, хипертони раствор натријум хлорида користимо и данас, и то веома успешно, за лечење хроничног синуситиса, јер такав раствор силама осмозе „извлачи“ воду из слузокоже носних

ходника, тиме смањује оток слузокоже и отвара улазе у синусе омогућавајући дренажу гнојног садржаја и излечење.

Лек се везује за рецептор или слабим везама или јаким ковалентним везама. Ако се веже слабим везама онда га са рецептора може истиснути други лек (или нека ендогена супстанца) који се везује за исти рецептор. Таква врста антагонизма између два лека се назива **КОМПЕТИТИВНИ АНТАГОНИЗАМ**. Ако се лек веже за рецептор јаким ковалентним везама, онда је тај рецептор трајно инактивиран тј. у потпуности губи функцију. Дејство таквог лека ће престати тек пошто ћелије синтетишу нови рецептор, што се обично догоди у року од 24 часа. Такву врсту антагонизма називамо **НЕКОМПЕТИТИВНИ АНТАГОНИЗАМ**.

Када се агонисти вежу за рецептор, изазивају одређене промене у ћелији, које резултују одређеним ефектом. Те промене називамо **УНУТРАШЊОМ АКТИВНОШЋУ**. Кад се антагониста веже за рецептор он не изазива промене унутар ћелије, тј. нема унутрашњу активност. Ефекат антагонисте се може испољити само ако је рецептор за који се везује иначе под сталном активацијом до које доводе ендогени агонисти, обично неуротрансмитери, хормони или аутокоиди (локалне сигналне супстанце).

Да би лек испољио свој ефекат у организму, потребно је да активира (или блокира, ако је у питању антагониста) довољан број рецептора, што значи да треба пацијенту дати довољну количину лека тј. дозу. Доза лека која испољава минимални ефекат, тј. која активира минималан број рецептора довољан за испољавање клинички значајног ефекта се назива праговном дозом. Са повећањем дозе лека имаћемо повећање и ефекта све до момента када смо активирали све расположиве рецепторе у организму; тада смо постигли максимални ефекат, и даље повећање дозе неће моћи да повећа ефекат, већ ће лек почети да делује и на друге рецепторе услед високе концентрације у ткивима, доводећи до штетних дејстава (која називамо токсичним). Што је распон између праговне дозе (коју још називамо и минималном ефективном дозом) и најмање дозе која изазива токсичне ефекте већи, то је лек безбеднији за примену, па за такав лек кажемо да има **велику терапијску ширину**. Лекове са великом терапијском ширином је лако примењивати у пракси: дозе не морамо превише прецизно одређивати, а у случају да неки други лек подиже или спушта концентрацију примарног лека у крви (то се назива интеракцијом између лекова) последица неће бити. Друга мера релативне безбедности лека је **терапијски индекс**, тј. однос дозе лека која код 50 % болесника изазива токсични ефекат и дозе лека која код 50 % болесника изазива жељени ефекат. Било коју од ове две мере да користимо у пракси, јасно је да лекови са уском терапијском ширином, односно малим терапијским индексом, представљају велики проблем за болеснике који их узимају. Некада и незнатно повећање дозе може довести до појаве токсичних ефеката.

У такве лекове спадају антиепилептици, антикоагулантни лекови и кардиотонички гликозиди; када примењујемо лекове из ових група, покушавамо да додатним мерама спречимо настанак токсичних ефеката, а да ипак остваримо жељени терапијски ефекат (нпр. меримо концентрацију антиепилептика у крви, пратимо тест згрушавања крви, пратимо ЕКГ и слично).

Постоји свега неколико начина на које функционишу рецептори за лекове, тј. само неколико механизма којим активација рецептора доводи до промена унутар ћелије. Према тим механизмима сви рецептори (којих иначе има више стотина) у организму човека се могу сврстати у пет група, које још називамо и „суперфамилијама“ рецептора. Прву групу чине **рецептори јонски канали**, који се налазе у мембрани ћелија и сачињени су од неколико подјединица између којих постоји пролаз (канал) за јоне. Ови канали су најчешће затворени, а отварају се када се лек веже за рецептор, после чега кроз њих јони пролазе према градијенту концентрације, изван ћелије – унутар ћелије, или обрнуто. Пролазак јона (натријума, калијума, калцијума или хлора) доводи до промене наелектрисања спољашње и унутрашње стране ћелијске мембране, што даље доводи до отварања других јонских канала који су зависни од наелектрисања мембране и већег уласка или изласка истих или других јона. У крајњем ове промене доводе до пораста или снижења концентрације калцијума у цитоплазми, која је окидач за реакције ћелије какве су контракција или секреција. С обзиром да се отварање или затварање јонских канала мери милисекундама, реакција ћелија на лекове који делују на рецепторе јонске канале настаје веома брзо, у року од неколико секунди. У фамилију рецептора јонских канала спадају никотински рецептори за ацетилхолин, јонотропни рецептори за глутамат и многи други.

Рецептори трансмембрански ензими се такође налазе у мембрани ћелија. Са спољашње стране мембране за рецептор се везује лек, док је цитоплазматски део рецептора заправо ензим (најчешће тирозин киназа, али и серин-треонин киназа, и тирозин фосфатаза), који врши фосфорилацију или дефосфорилацију других функционалних протеина унутар ћелије на аминокиселини тирозину. По везивању лека за рецептор два суседна рецептора се повежу дисулфидним мостовима (димеризација) и онда њихови унутрашњи делови врше фосфорилацију или дефосфорилацију. Функционални протеин који је фосфорилисан (или дефосфорилисан) постаје активан и фосфорилише неке наредне функционалне протеине, док се не дође до активације ефекторних структура у ћелији (обично контракције или секреције). Рецепторе трансмембранске ензиме користе хормони попут инсулина и многи фактори раста, чији ефекат не мора да буде тренутан, већ се јавља после неколико десетина минута или сати.

Трансмембрански рецептори везани за Јанус киназе су веома слични рецепторима трансмембранским ензимима – разлика је само у томе што цитоплазматски део рецептора није ензим, већ је у блиском контакту са посебним ензимом који се зове Јанус киназа. По везивању лека за рецепторе такође долази до димеризације и затим активације Јанус киназа које даље врше фосфорилацију функционалних протеина унутар ћелије. Рецептори за инфламаторне цитокине спадају у суперфамилију трансмембранских рецептора везаних за Јанус киназе.

Посебно је велика суперфамилија **рецептора везаних за Г протеине**. То су такође мембрански рецептори чији аминокиселински ланац 7 пута пролази кроз мембрану, правећи функционалне петље у и ван ћелије. По везивању лека за такав рецептор, његова трећа цитоплазматска петља активира протеин везан за гуанозин-трифосфат (по томе се зове Г-протеин), који даље доводи до стварања секундарних гласника у цитоплазми. Г-протеин се инактивира пошто потроши енергију из гуанозин-трифосфата и настане гуанозин-монососфат. У ову групу рецептора спадају алфа и бета адренергички рецептори, мускарински рецептори, рецептори за хипофизне хормоне (лутеинизирајући и фоликулостимулирајући хормон) и многи други. После активације рецептора везаних за Г-протеине до ефекта долази за неколико десетина секунди до неколико минута.

Најзад, пета фамилија рецептора се односи на рецепторе који се налазе у цитоплазми, тј. на тзв. **интраћелијске рецепторе**. Да би лек могао да делује на ове рецепторе, мора бити довољно липосолубилан, како би претходно прошао кроз ћелијску мембрану. Када се нађе у цитоплазми, лек се везује за рецептор, а тај комплекс затим одлази у једру, где утиче на експресију одређених гена, односно доводи до синтезе одређених функционалних или структурних протеина. Сви хормони и витамини са стероидном грађом су довољно липосолубилни, тако да се њихови рецептори налазе унутар ћелије (нпр. кортизол, алдостерон, тестостерон, естроген, прогестерон, витамин Д). Да би се у пуној мери развио ефекат лека који делује преко интраћелијског рецептора, потребно је да прође готово цео један дан, тако да код њихове примене треба рачунати на латентни период до почетка дејства, тј. ефекат се не може одмах очекивати.

Кретање лека кроз организам човека, са места примене до места елиминације, је комплексан процес, који се састоји од апсорпције, дистрибуције, биотрансформације и излучивања. Део фармакологије који се бави проучавањем кретања лека кроз организам се назива **фармакокинетика**. Лекови се могу примењивати ентералним путем (преко гастроинтестиналног тракта) или парентерално (сви остали видови примене). Ентерална примена лека код које пацијент прогута лек се назива оралном применом, и то је пут примене који се најчешће користи, пре свега због једноставности, а затим и због веће безбедности од осталих.

После оралне примене лекови се највећим делом апсорбују у првом делу танког црева, који се назива јејунум. Јејунум је најдужи део танког црева који има јако велику површину (његова слузокожа је јако набрана у виду ресица, а и саме епителне ћелије на површини ресица имају набрану луминалну мембрану, тзв. микровиле). После апсорпције у танком цреву лекови улазе у венски крвоток црева, одакле преко портне вене улазе у јетру, да би тек пошто прођу кроз јетру доспели до системске циркулације. Ако јетра има велики капацитет за биотрансформацију лека, може се догодити да само мали део апсорбованог лека доспе до системске циркулације као неизмењен. Поред тога, у епителним ћелијама јејунума постоје два механизма која додатно отежавају апсорпцију лекова: пумпа гликопротеин П, који избацује лекове назад у лумен и цитохром П-450 који разграђује лекове оксидацијом. Да би лек могао уопште да се примењује оралним путем, неопходно је да претходно наведени процеси дозволе да значајан део унетог лека доспе неизмењен до системске циркулације, одакле ће даље бити однет на место деловања. Фракцију (део) унете дозе лека која доспе до системске циркулације неизмењена називамо **биоискористљивошћу**.

После апсорпције и доспећа до системске циркулације, лек се дистрибуира даље по организму. Колико ће лек далеко доспети, тј. да ли ће се проширити само у крвној плазми и екстраћелијском простору или ће продрети и у ћелије, зависи од његове липосолубилности и везивања за поједине специфичне транспортере, који иначе преносе преко ћелијских мембрана нормалне састојке организма, тј. нутритивне и градивне материје, хормоне, неуротрансмитере и разне друге локалне регулаторне факторе. Липосолубилни лекови и лекови који се везују за специфичне транспортере продиру и у ћелије, и доспевају у централни нервни систем који је иначе од крви одвојен непрекинутим слојем ендотелних ћелија између којих нема отворених пролаза (такви су на пример антипсихотици или антидепресиви, који морају продрети до можданих структура да би деловали). С друге стране, хидросолубилни лекови без посебних транспортера се углавном дистрибуирају у екстраћелијској течности (нпр. пеницилини и цефалоспорини). Липосолубилни лекови се још у значајној мери везују за протеине крвне плазме (слабо кисели лекови за албумине, а слабо алкални лекови за алфа-глобулин); на део лека који је везан за протеине крвне плазме се може гледати као на депо лека, јер он директно не може доспети до места деловања у ткивима, већ је само у динамичкој равнотежи са слободним леком у крвној плазми. Величина која нам говори колико је лек далеко допро у организму се назива волумен дистрибуције. **Волумен дистрибуције** се израчунава као однос дозе лека и концентрације у крви. То је запремина у којој би се лек дистрибуирао када би у свим деловима тела концентрација лека била иста као у крви.

Док се хидросолубилни лекови на релативно једноставан начин могу елиминисати из организма путем излучивања у бубрезима, са липосолубилним

лековима то није случај, јер се после филтрације у гломерулима бубрега потпуно реапсорбују назад у крв у тубулима и сабирним каналићима нефрона. Да би се ипак липосолубилни лекови могли елиминисати, хумани организам је кроз еволуцију развио процесе биотрансформације таквих лекова и њихово претварање у хидросолубилне метаболите. Главно место биотрансформације је јетра, и тај процес има **две фазе**: прва фаза обухвата оксидацију, редукцију и хидролизу, а друга коњугацију тј. спајање лека са хидросолубилним супстанцама. Оксидација лека се врши на цитохрому П-450. Неки лекови убрзавају оксидацију лекова на цитохрому П-450 (нпр. антиепилептици), а други лекови успоравају оксидацију (нпр. еритромицин). Ови први су **ИНДУКТОРИ** а други су **ИНХИБИТОРИ** метаболизма лекова. Истовремена примена таквих лекова са другим лековима који се такође биотрансформишу на цитохрому може довести до великог смањења или повећања концентрације у крвној плазми ових других, што резултује смањењем односно повећањем ефекта. Такву појаву називано фармакокинетском интеракцијом између лекова. Фаза коњугације подразумева везивање претходно оксидисаног, редукованог или хидролизованог лека са глукуронском, сирћетном или сумпорном киселином, или са аминокиселином глицином. Највећи део биотрансформисаних лекова (метаболита) је фармаколошки неактиван, али познат проценат може имати исту или чак и већу активност него лек од кога су настали.

Хидросолубилни лекови и хидросолубилни метаболити се у бубрегу излучују **гломерулском инфилтрацијом и тубуларном секрецијом**. Тубуларна секреција има два система: катјонски и ањонски, које користе лекови слабе базе, односно слабе киселине. На излучивање лекова у бубрегу може доста утицати рН урина, јер лек може постати више или мање јонизован, тј. више или мање хидросолубилан. Ако је лек слаба база, биће више јонизован у киселом урину, па ће се лакше излучивати (јер ће се мање реапсорбовати кроз зид тубула у крвоток); ако је урин алкалан, лек слаба база ће бити мање јонизован, па ће се мање и излучивати. Управо је обрнуто са лековима који су слабе киселине по хемијском карактеру: биће више јонизовани у алкалном урину (и више се излучивати), а мање јонизовани у киселом урину (и мање се излучивати, јер ће се више реапсорбовати у крв из тубула бубрега. Пошто рН урина можемо да мењамо (нпр. ако пацијент узима натријум-бикарбонат, урин ће постати алкалан, а ако узима витамин Ц, постаће кисео), можемо и да утичемо на брзину излучивања појединих лекова.

Колико је ефикасан процес елиминације лека можемо проценити одређивањем параметара као што су клиренс лека и време полу-елиминације. **Клиренс лека** је запремина крвне плазме која се ослободи од лека у јединици времена, а **време полуелиминације** је време за које концентрација лека у плазми падне на половину почетне вредности. Већина лекова се после примене препоручених доза елиминише

линеарном кинетиком тј., елиминација је у толико већа уколико је већа концентрација лека у крви. Мањи број лекова се елиминише **сатурационом** кинетиком, што значи да постоји ограничен капацитет за елиминацију. Код линеарне кинетике елиминације не долази до нагомилавања лека у крви, већ се после поновљене примене успоставља одређена стабилна концентрација лека, уз мање варијације на почетку и крају дозног интервала. Када лечимо пацијента ми и тежимо да постигнемо стабилну концентрацију лека у крви, јер само тада можемо очекивати и стабилан и поуздан ефекат. Ситуацију у којој се постигне стабилна концентрација лека у крви називамо **равнотежно стање, јер се тада да се цела доза лека елиминише у дозном интервалу (зато и нема даљег пораста концентрације лека у крви)**. Равнотежно стање наступа после 4-5 дозних интервала који су једнаки времену полу-елиминације лека. Код лекова који се елимишу сатурационом кинетиком није могуће постићи равнотежно стање, већ се код њих лек континуирано нагомилава у организму; да би избегли појаву токсичних ефеката тада прибегавамо контроли концентрације лека у крви и смањењу дозе.

На брзину елиминације лекова може утицати и функција јетре или бубрега. Елиминација лекова код болести јетре је смањена само ако је наступила тешка форма инсуфицијенције јетре. Тада обично треба смањити дозу за 50%. Код инсуфицијенције бубрега, ако се лек излучује неизмењен преко бубрега за више од 70% (или ако је збир излученог неизмењеног лека и његовог активног метаболита већи од 70% од укупно унетог лека) и ако је инсуфицијенција умерена (клиренс креатинина 20 – 50 ml/min) смањује се доза лека за 50%. Ако пак постоји тешка инсуфицијенција бубрега (клиренс креатинина мањи од 20 ml/min) доза лека се смањује за 50% и дозни интервал се удвостручује.

Код старих особа (старијих од 65 год) дозе већине лекова треба смањити бар за 30%, зато што се у старости смањује мишићна маса, смањује елиминациона моћ бубрега и зато што су старије особе осетљивије на дејство лекова. Неке лекове не треба уопште примењивати код старих особа, јер могу довести до ерозивног гастритиса са крварењем (нпр. диклофенак), погоршања когнитивне способности (оријентација, мишљење и памћење, нпр. после примене бензодиазепина), погоршања глаукома или ренџије урина (нпр. антихистаминици прве генерације због антихолинергичког ефекта) и другог. Зато је формирана тзв. Бирс-ова листа лекова које не треба давати старим особама; листа је доступна на интернету, и од лекара се очекује да је поштују, тј. да лекове са листе не прописују старима.

Примена лекова код деце захтева посебну пажњу, и то утолико више што је дете млађе. Новорођенчад и одојчад у прва три месеца живота имају још увек неразвијене механизме елиминације лекова. Функција бубрега је веома мала, и прогресивно се увећава до нормалних вредности тек до краја прве године, а у прва

три месеца још увек цитохроми и коњугациони механизми у јетри немају пун капацитет. Зато су дозе лекова код новорођенчади и јако мале одојчади по килограму телесне тежине знатно мање него код старије одојчади. Мада постоје извесне формуле за прерачунавање дозе лекова за децу на основу дозе лекова за одрасле, у пракси их не треба користити, јер су непрецизне. Лекове деци дозирамо искључиво на основу препорука из Сажетака карактеристика лекова, које су обично по килограму телесне масе детета. Такође, код јако мале деце избегавамо интрамускуларни пут примене лекова, јер би због неразвијености мишића интрамускуларне ињекције направиле велика оштећења, која би се касније у животу испољила као контрактуре.

Када су у питању жене, примена лекова ван периода трудноће и лактације нема неких значајних специфичности у односу на примену лекова код мушкараца. Међутим, примена лекова током трудноће може носити ризик од настанка урођених анормалија (ако се лек користи у току првог тромесечја) или од фетотоксичних ефеката (ако се користи у другом и трећем тромесечју). Настанак урођених анормалија због употребе лекова у првом тромесечју се назива тератогеним ефектом. Лекови се међусобно јако разликују по склоности да изазову урођене анормалије или фетотоксичне ефекте. Код неких је ризик и до 10% (нпр. код антиепилептика валпроата), а код неких није уопште повишен у односу на ризик код особа које нису узимале лекове у трудноћи (нпр. код примене пеницилина или цефалоспорина). За добру процену ризика од урођених анормалија после примене неког лека неопходно је консултовати литературу и потражити резултате опсервационих студија публиковане у медицинским часописима. Што се тиче примене лекова у лактацији, треба имати на уму да сви лекови продиру у млеко мајке, али се разликује доста проценат дозе дате мајци који доспе до детета од лека до лека. Отуда је и овде потребно за сваки лек посебно вршити процену ризика, на основу публикованих резултата опсервационих студија.

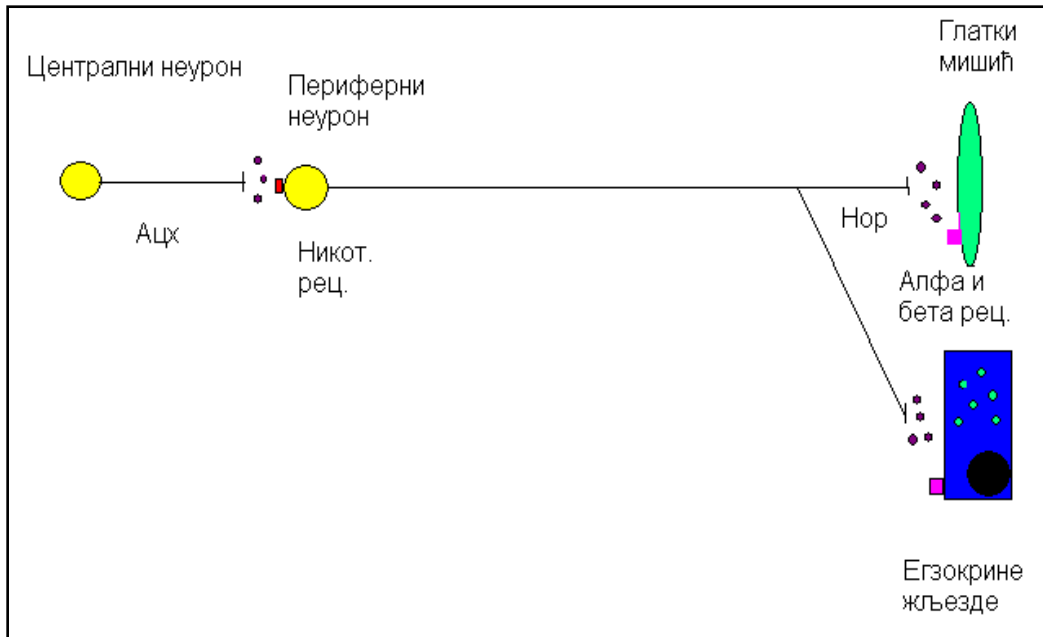
Да би лек добио дозволу да се прописује пацијентима у рутинској пракси, претходно мора да буде испитан у експериментима на животињама, а затим кроз клиничке студије. У експериментима на животињама испитује се ефекат лека на различитим органским системима, као и његова токсичност (акутна и хронична), и евентуални штетни ефекти на фертилитет и репродукцију, потенцијално канцерогено и мутагено дејство. Тек ако се у експериментима на животињама покаже да лек није много токсичан, наставља се испитивање на људима, тј. клиничке студије. Клиничка испитивања лекова се обављају у четири фазе: (1) испитивање на здравим добровољцима (испитује се фармакокинетика лека); (2) испитивање на малом броју пацијената, уз употребу више различитих доза, како би се утврдило која је најоптималнија; (3) испитивање на великом броју пацијената, уз коришћење принципа обавезне контролне групе, случајног сврставања пацијената у контролну

или експерименталну групу и двоструке слепости (ни лекар ни пацијент не знају да ли пацијент прима лек или плацебо, тј. супстанцу без фармаколошког ефекта); и (4) епидемиолошке студије, које се спроводе после пуштања лека у промет, и имају опсервациони карактер.

АУТОНОМНИ НЕРВНИ СИСТЕМ (АНС)

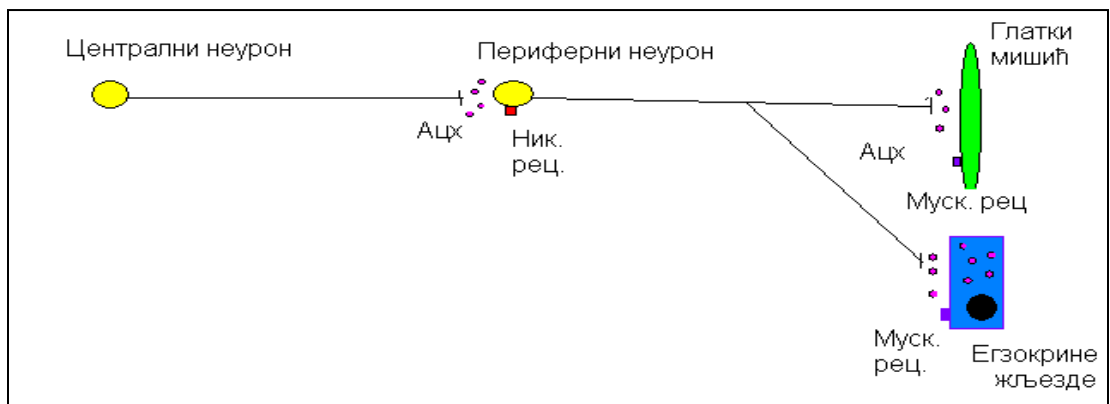
У функционалном смислу аутономни нервни систем (тако се назива јер на њега не можемо да утичемо свешћу) се састоји из симпатикуса и парасимпатикуса. **Симпатикус** у функционалном смислу има централни и периферни неурон. Аксон централног неурона се назива и преганглијско влакно. Периферни неурон (назива се још и ганглијска ћелија, јер се налази у макроскопски видљивим накупинама нервних ћелија које се зову ганглије) шаље свој аксон до ефекторних ћелија. Аксон периферног неурона се зове и постганглијско влакно. На завршетку преганглијског влакна излучује се ацетилхолин и он делује на никотинске рецепторе на ганглијским ћелијама. На завршецима постганглијских влакана излучује се норадреналин који делује на алфа и бета рецепторе на ефекторним ћелијама (углавном ћелије глатких мишића и ћелије жлезда). Мада постоји више подтипова алфа и бета рецептора, у терапијском смислу значајни су једино **алфа1 ($\alpha 1$) и алфа2 ($\alpha 2$) од алфа рецептора, и **B1 и B2 од бета рецептора**. Алфа1 рецептори су постсинаптички, и преко њих се преносе дејства норадреналина на глатке мишиће крвних судова и сфинктера уринарног и гастроинтестиналног тракта. Алфа 2 рецептори су пресинаптички, и њихова функција је да ограничавају ослобађање неуротрансмитера из нервних завршетака. И бета 1, и бета 2 рецептори су постсинаптички: бета 1 се налазе у срцу и бубрегу, а бета 2 на глатким мишићима респираторног тракта и утеруса, где доводе до релаксације.**

Слика 1. Функционална организација симпатичког нервног система.



Парасимпатикус такође има преганглијска и постганглијска влакна. На завршецима преганглијских влакана парасимпатикуса излучује се ацетилхолин који делује на никотинске рецепторе на ганглијским ћелијама. На завршецима постганглијских влакана парасимпатикуса такође се излучује ацетилхолин који делује на мускаринске рецепторе. Мускаринских рецептора има пет подтипова, али су од њих најзначајнији М2 (налази се у срцу) и М3 (налази се на глатким мишићним ћелијама и егзокриним жлездама).

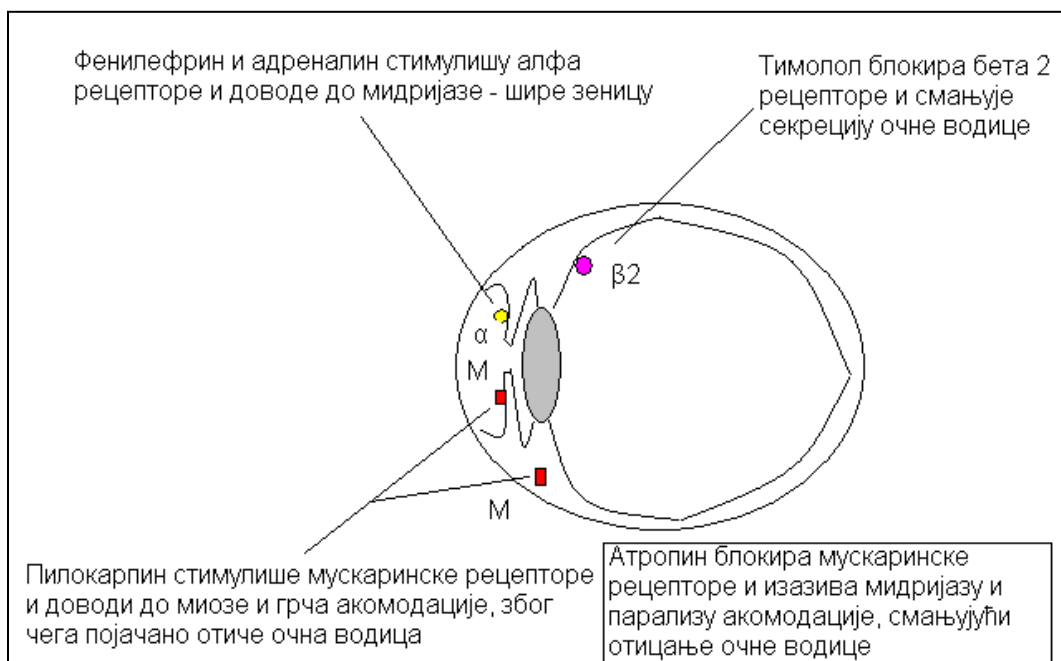
Слика 2. Функционална организација парасимпатикуса.



У оку парасимпатикус изазива миозу и грч акомодације (контражује цилијарни мишић). Оба ова ефекта се одвијају преко активације мускаринских рецептора. Лек пилокарпин у виду капи за очи, активира мускаринске рецепторе и изазива миозу и грч акомодације, али услед дејства пилокарпина олакшава се отицање очне водиче из ока, па се пилокарпин користи за лечење акутног глаукома (болести која се карактерише наглим порастом притиска у оку, који прати јак бол услед растезања очне јабучице). С друге стране атропин и хоматропин блокирају мускаринске рецепторе у оку, изазивају мидријазу (ширење зеница) и парализу акомодације (али тиме и отежавају отицање очне водиче, па код пацијента са иначе повишеним притиском у оку могу провоцирати напад акутног глаукома). Атропин и хоматропин користимо као припрему за преглед очног дна, али и за наизменично изазивање мидријазе код упале предњег дела ока, како би се спречио настанак прираслица дужице за роњачу или сочиво.

Симпатикус у оку изазива мидријазу и повећава стварање очне водиче. Зато користимо блокатор $\beta 2$ рецептора тимолол у лечењу хроничног глаукома.

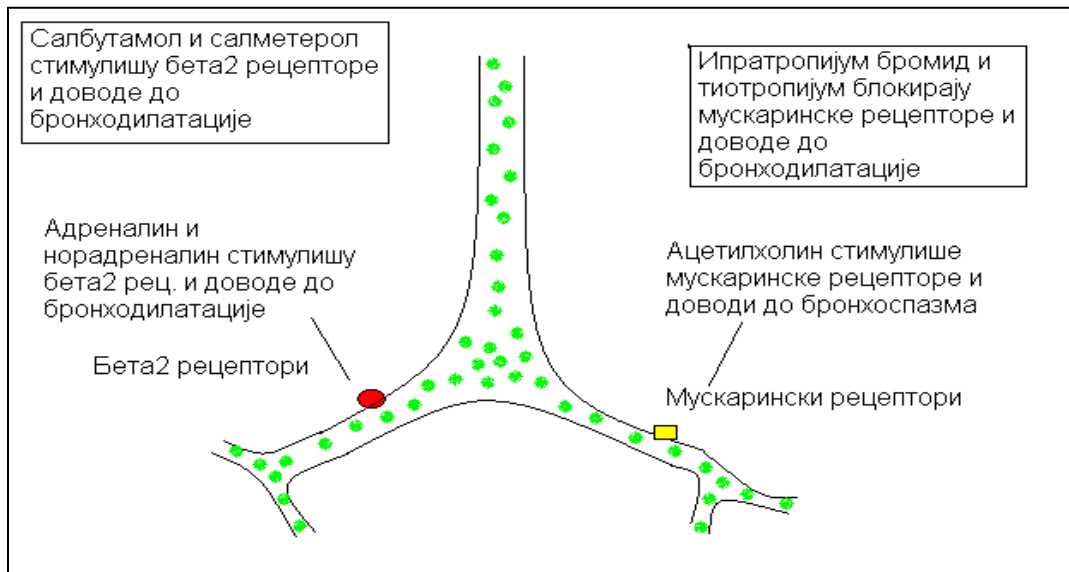
Слика 3. Ефекти симпатикуса и парасимпатикуса на око.



У дисајним путевима парасимпатикус изазива бронхоконстрикцију преко $M3$ мускаринских рецептора а симпатикус изазива бронходилатацију преко $\beta 2$ рецептора. Зато користимо блокатор мускаринских рецептора ипратропијум или тиотропијум да

би се изазвала бронходилатација. Такође користимо β_2 агонисте (краткоделујући салбутамол и дугоделујући салметерол) за изазивање бронходилатације.

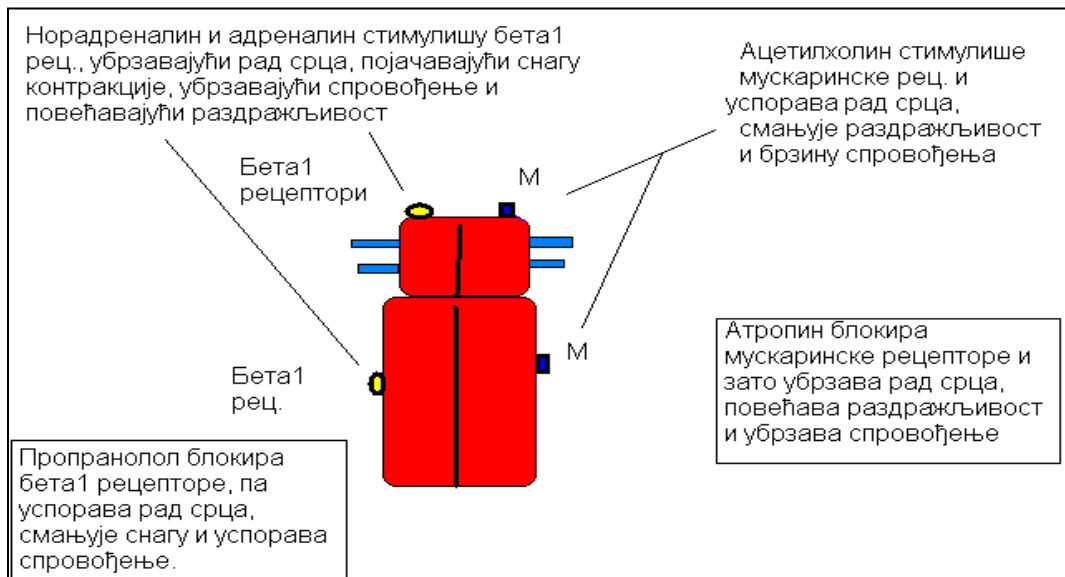
Слика 4. Ефекти симпатикуса и парасимпатикуса на бронхијално стабло.



Симпатикус у срцу изазива појачање снаге срчане контракције, убрзање рада срца, убрзање спровођења импулса и већу раздражљивост срца. Све ове ефекте симпатикус постиже преко активације β_1 рецептора. У случају да је рад срца недовољан, нпр, код кардиогеног шока, рад срца можемо појачати стимулацијом β_1 рецептора помоћу добутамина. С друге стране, помоћу β блокатора можемо да смањимо рад срца и потрошњу кисеоника, што нам је корисно за лечење хипертензије, срчане инсуфицијенције, ангине пекторис и аритмије. Највише од β блокатора користимо неселективни блокатор пропранолол и β_1 селективне блокаторе (метопролол и бисопролол).

Парасимпатикус у срцу изазива успорење рада, смањење брзине спровођења импулса и смањење раздражљивости. На снагу срчане контракције парасимпатикус делује слабо јер не инервише коморе. Парасимпатикус у срцу делује преко мускаринских M_2 рецептора. Помоћу атропина који блокира мускаринске рецепторе можемо да убрзамо рад срца ако неко има брадикардију.

Слика 5. Ефекти симпатикуса и парасимпатикуса на срце.

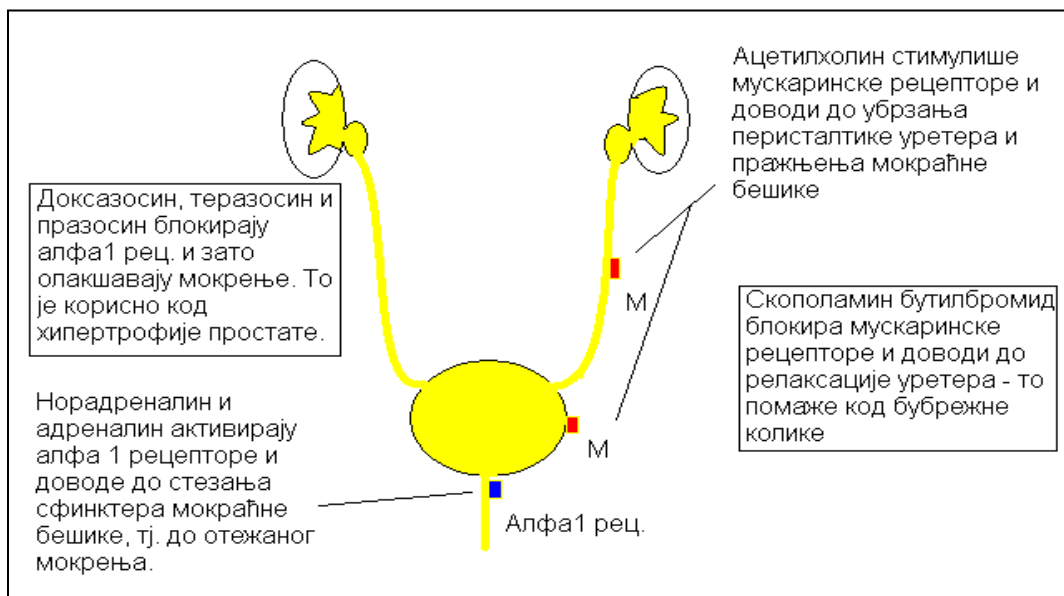


У *дигестивном тракту парасимпатикус* убрзава перисталтику и повећава секрецију желуца активацијом мускаринских рецептора. *Симпатикус* доводи до пораста тонуса сфинктера у дигестивном тракту, услед њихове контракције због активације алфа 1 рецептора.

У *крвним судовима унутрашњих органа* и коже *симпатикус* изазива вазоконстрикцију преко алфа 1 рецептора. У крвним судовима екстремитета симпатикус изазива вазодилатацију преко β_2 рецептора.

Симпатикус отежава мокрење јер преко алфа рецептора доводи до спазма сфинктера уретре. Зато код особа са увећаном простатом дајемо лекове који блокирају алфа рецепторе, да би пацијенти могли лакше да мокре. Примери су лекови празосин, доксazosин и тамсулосин. Парасимпатикус контрахује мокраћну бешику преко мускаринских рецептора и убрзава мокрење.

Слика 6. Ефекти симпатикуса и парасимпатикуса на уринарни тракт.



На гравидни утерус симпатикус делује преко β_2 рецептора изазивајући релаксацију. Зато ми данас још увек повремено користимо β_2 агонисте (ритодрин) ради спречавања превремених порођаја.

Ацетилхолин се разграђује под дејством ацетилхолин естеразе. Ако тај ензим блокирамо са ирверзибилним блокаторима (органофосфати, бојни отрови) или реверзибилним блокаторима (неостигмин , физостигмин) постижемо исто стање као када је парасимпатикус активираан. Неостигмин користимо за убрзање перисталтике црева код паралиничког илеуса. Тровање са органофосфатима или бојним отровима лечимо **атропином**, који блокира мускаринске рецеторе и **пратидоксимом** који ослобађа ензим од отрова.

Блокатори рецептора за хистамин се деле на H_1 и H_2 блокаторе. H_1 блокатори се користе пре свега за лечење алергија и за превенцију повраћања приликом вожње (кинетоza). Прва генерација H_1 блокатора има за нежељено дејство поспаност и блокаду мускаринских рецептора (антихолинергичко дејство). Примери из ове групе лекова су дифенхидрамин, који се даје орално, и хлорпирамин, који се примењује интравенски. Друга генерација H_1 блокатора не изазива поспаност али код неких пацијената може да изазове аритмију (нпр. лоратадин), посебно ако се примени истовремено са антибиотицима из групе макролида (еритромицин, кларитромицин, азитромицин) који инхибирају њихов метаболизам на цитохромима. H_2 блокатори смањују секрецију киселине у паријеталним ћелијама желуца и зато се користе за лечење гастритиса, пептичког улкуса и гастроезофагеалног рефлуksа. У данашње

време се користе и код тешких болничких пацијената, парентералним путем, како би спречили настанак стрес улкуса на желуцу и крварења из таквих улкуса. Пример лека из ове групе је ранитидин.

Од лекова који *делују преко рецептора за серотонин* најважнији су **суматриптан**, који прекида напад мигрене јер активира 5-НТ1D рецепторе, и **онданстерон**, који се користи за лечење повраћања после примене цитостатика или постоперативног повраћања, јер блокира 5-НТ3 рецепторе у центру за повраћање можданог стабла. Примена суматриптана је ризична код особа које пате од ангине пекторис, јер може изазвати спазам коронарних артерија и провоцирати исхемију срчаног мишића. Палонсетрон, такође блокатор 5-НТ3 рецептора, делује знатно дуже од ондансетрона, па се користи за спречавање одложеног повраћања код неких врста цитостатика.

Анафилактичка реакција

Анафилакса је тешка системска алергијска реакција са потенцијално фаталним исходом. Она почиње нагло, траје најдуже 38 сати, захвата један или више система органа и ствара један или више симптома и знакова: ангиоедем, стридор, диспнеју, копривњачу, свраб, повраћање или шокно стање.

Анафилактичка реакција настаје услед имунолошки изазваног ослобађања медијатора из мастоцита и/или базофила, после излагања неком антигену, на кога је особа била претходно сензибилисана. Антигени су најчешће из венома инсеката, лекови, латекс, из кикирикија, из бадема, пистаћа, из рибе, јаја, млека и пшенице.

Анафилактоидне реакције се клинички не могу разликовати од анафилактичких реакција, али у њиховом настанку не игра улогу реакција ИгЕ антители-антиген, тј. није у питању имунолошки механизам настанка. Анафилактоидне реакције се могу јавити после примене нестероидних антиинфламаторних лекова, опиоида или контрастних средстава у радиологији.

Симптоми анафилактичке реакције обично настају после пар минута од излагања алергену, али понекад постоји и латентни период од једног сата. Око 80 одсто анафилактичких реакција се заврши у једном маху, али код преосталих 20 одсто постоји *двофазни ток*, тј. симптоми се смире после примене терапије, да би затим после (у просеку) око 10 часова (опсег се креће од 1 до 38 сати) дошло до поновне појаве симптома. Код трећине болесника та друга фаза је тежа од прве.

Табела 1. Симптоми и знаци анафилактичке реакције.

Систем органа	Симптом или знак
Нервни систем	несвестица, вртоглавица, ретко конвулзије
Горњи дисајни путеви	кијање, промуклост, стридор, едем ларинкса, кашаљ
Око	свраб, сузе, црвенило
Доњи дисајни путеви	диспнеја, бронхоспазам, тахипнеја, цијаноза
Кардиоваскуларни систем	тахикардија, хипотензија, аритмије, застој срца, инфаркт
Кожа	црвенило, свраб, копривњача, ангиоедем
Гастроинтестинални систем	мука, повраћање, пролив, бол у трбуху

Лечење анафилактичке реакције

Први лек који треба применити када наступи анафилактичка реакција је адреналин, 0.3 – 0.5 mg *интрамускуларно* (0.3 – 0.5 ml разблажења 1:1000). Супкутану примену треба избегавати, јер је апсорпција лека са места примене непредвидљива. Интравенску примену треба резервисати само за тежак анафилактички шок, јер је такав пут примене скопчан са високим ризиком од настанка аритмија. Ако се адреналин примењује интравенски, мора се претходно разблажити у односу 1: 10.000.

Доза адреналина код деце је 0.01 mg/kg, до максимално 0.3 mg. Дозе адреналина и код одраслих, и код деце, се могу понављати *на сваких 10 минута*, све док се знаци и симптоми анафилаксе не повуку, или не дође до појаве нежељених дејстава лека (палпитације, тремор, страх).

Такође, треба обезбедити пролазност дисајних путева код болесника, и применити кисеоник. После адреналина, болеснику треба дати блокаторе хистаминских H₁ и H₂ рецептора, дифенхидрамин 50 mg и ранитидин 50 mg, интравенски. Комбинација H₁ и H₂ антихистаминика је делотворнија од примене само

H₁ антихистаминика. Ако болесник има бронхоспазам, корисно је применити салбутамол (агонист бета-два рецептора) у виду инхалације.

Свим болесницима са анафилаксом треба дати и кортикостероиде (нпр. метилпреднизолон, 125 mg, интравенски, или 50 mg преднизона орално). Они могу да спрече настанак друге фазе анафилактичке реакције. Ако су болесници екстремно хипотензивни, треба им дати интравенски 500 ml физиолошког раствора.

Ако је болесник са анафилактичком реакцијом на хроничној терапији са бета-блокаторима или инхибиторима ангиотензин-конвертујућег ензима, неће добро реаговати на адреналин. Тада треба применити глукагон, који не делује преко бета-рецептора, а има хронотропно, инотропно и вазоактивно дејство, и изазива ослобађање катехоламина из нервних завршетака.

Када дође до побољшања стања болесника, терапију са антихистаминицима и кортикостероидима наставити још четири дана. По потпуном смиривању анафилаксе, неопходно је утврдити на који антиген је болесник алергичан како би могао у будућности да га се клони. То се може учинити алергијским кожним пробама и утврђивањем присуства специфичних ИгЕ антитела.

Сваки пацијент који је једном доживео анафилаксу требало би да уз се увек има **ауто-инјекцију адреналина** (у специјалним средствима за примену, која подсећају на оловку) и буде обучен да је на себи примени чим наступи нова анафилактичка реакција. У неким земљама пацијенти носе огрлице са привеском, на коме пише да су алергични на одређени антиген. На тај начин лекари им могу ефикасно помоћи у случају да се поново појави анафилакса.

ЕФЕКТИ АДРЕНЕРГИЧКИХ И АНТИАДРЕНЕРГИЧКИХ ЛЕКОВА У УСНОЈ ДУПЉИ

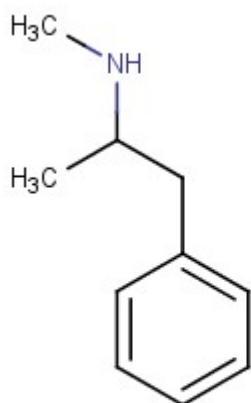
Од адренергичких лекова у стоматологији се највише користи адреналин. Адреналин се може применити само парентерално, јер после оралне примене бива брзо разграђен од стране моноамино-оксидаза у дигестивном тракту. Обично **је адреналин помешан у истом препарату са неким локалним анестетиком**, тако да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

Код овакве примене адреналина треба бити опрезан ако је пацијент стара особа или особа са болесним срцем. Адреналин се са места ињекције ипак апсорбује и крвљу допрема до срца, где може активирати бета1 рецепторе, и довести до убрзања рада срца и појачања снаге његове контракције. Такав ефекат појачаве потрошњу кисеоника у срцу, па ако особа има сужене коронарне артерије, због недовољног допремања кисеоника у срце може настати инфаркт миокарда.

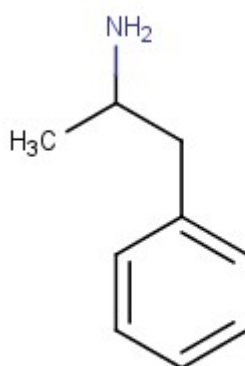
Адреналин се такође убризгава у ткиво усне дупље код хируршких интервенција са **обилним крварењем**. Због вазоконстрикције коју изазива адреналин дејством на алфа рецепторе долази до смањења крварења, па хирург има времена да ушибе рану или обави жељену интервенцију.

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

Метамфетамин је дериват амфетамина који се илегално справља „кувањем“ од псеудоефедрина. Том приликом настаје „прљав“ препарат метамфетамина са пуно примеса корозивних супстанци: сумпорна киселина, црвени фосфор, литијум и друго. Када особа ужива метамфетамин пушењем, ове корозивне материје се нађу у диму и депонују на зубима и деснима, нагризајући их.



МЕТАМФЕТАМИН



АМФЕТАМИН

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

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

Пацијенти који узимају алфа блокаторе (нпр. празосин) или централне антихипертензиве алфа-метилдопу или клонидин понекада пате од **постуралне хипотензије**, јер симпатички нервни систем не може да се прилагоди наглом паду крвног притиска приликом устајања. Такве особе при наглом устајању могу због пада крвног притиска да доживе смањен проток крви кроз мозак, што резултује краткотрајним губитком свести и падом (тзв. синкопа). Зато особе на хроничној терапији овим лековима морају постепено да устају са зубарске столице: прво да седну и остану седећи 15-так секунди, а онда да устану.

ЕФЕКТИ ХОЛИНЕРГИЧКИХ И АНТИХОЛИНЕРГИЧКИХ ЛЕКОВА У УСНОЈ ДУПЉИ

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

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

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

Атропин се због блокаде мускаринских рецептора и смањења секреција пљувачке користи у лечењу ексцесивне хиперсаливације у случају када треба обавити неку реконструктивну интервенцију у усној дупљи, а претерано лучење пљувачке омета рад. Тада је довољно дати пацијенту таблету од 0.4 мг атропина 1 сат пре интервенције, и секреција пљувачке ће скоро сасвим престати.

ЦЕНТРАЛНИ НЕРВНИ СИСТЕМ (ЦНС)

СЕДАТИВИ И ХИПНОТИЦИ

Седативи су лекови који успоравају и ублажавају реакцију особе која их узима на стресне стимулусе из спољашње средине. Мада седативи у већим дозама могу успавати особу која их користи, после буђења заостаје мамурлук који је доста непријатан. Због тога су створени лекови који примарно олакшавају западање у сан и спречавају превремено буђење; такве лекове називамо хипнотичима. Данас још увек користимо две врсте седатива: **бензодиазепине и барбитурате**. Обе групе делују преко рецептора за ГАБА-у (гама-аминобутерну киселину), тако што олакшавају дејство ове аминокиселине, која је инхибиторни неуротрансмитер у централном нервном систему. ГАБА делује на две врсте рецептора, А (канал за јоне хлора) и Б (канал за јоне калијума), после чије активације долази до хиперполаризације ћелијске мембране и инактивације ћелије чија је то мембрана. Бензодиазепини повећавају учесталост отварања рецептора за ГАБУ тип А, а барбитурати продужавају време за које је отворен тај рецептор. Због различитог механизма дејства, бензодиазепини ни у највећим дозама не могу довести до смрти пацијента услед престанка дисања, док

барбитурати то могу. Управо због те разлике и веће безбедности, данас као седативе и хипнотике користимо само бензодиазепине. Од бензодиазепина највише користимо **диазепам** који има дуго дејство (више од једног дана) и **лоразепам**, који делује краће (око 6 сати). Пошто изазивају зависност, бензодиазепине не би требало користити дуже од три недеље. Бензодиазепине никако не треба мешати са алкохолом јер алкохол појачава њихово депресивно дејство на мозак, све до престанка дисања. Од барбитурата користимо највише **фенобарбитон**, али не као седатив већ за лечење епилепсије, и **тиопентон-натријум**, за увођење пацијента у општу анестезију интравенским путем.

Од лекова који стимулишу ЦНС, данас највише користимо **метилксантине (кофеин, теофилин и теобромин)**. Ови лекови стимулишу рецепторе за аденозин, и инхибирају фосфодиестеразу, због чега долази до накупљања сАМР-а (циклични аденозин-монофосфат). Кофеин се користи за лечење апнее (престанка дисања) код новорођенчади и одојчади, која настаје услед незрелости нервног система. Теофилин је користан бронходилататор, који се много користио у лечењу бронхијалне астме и хроничног опструктивног синдрома плућа, али је последњих година због израженог стимулативног дејства на срце (убрзава срчани рад и повећава потрошњу кисеоника у миокарду, па може провоцирати исхемију уколико пацијент има коронарну болест) уступио место другим лековима, који се примењују углавном путем удисања (инхалације). Теобромин се никада није користио као лек, али се налази у многим чајевима и енергетским пићима чија намена је да одрже будност.

АНТИПСИХОТИЦИ

Антипсихотици су лекови који сузбијају симптоме психозе, пре свега тзв. „позитивне“ (поремећаје когниције и перцепције), а у мањој мери „негативне“ симптоме (повлачење у себе, губитак интересовања за околину). Антипсихотици се деле на **типичне (прва генерација) и атипичне (друга генерација)**. И једни и други делују тако што блокирају допаминске рецепторе у мозгу, при чему је за антипсихотично дејство најважнија блокада D2 допаминских рецептора. Поред тога, атипични антипсихотици блокирају и серотонинске 5-НТ2 рецепторе, због чега су активнији у сфери „негативних“ симптома.

Скоро сви антипсихотици изазивају као нежељена дејства хиперпролактинемију и повећање апетита, али типични антипсихотици поред тога изразито узрокују моторне поремећаје (стање слично паркинсонизму, невољни грчеви мишића и сл.), док атипични мање изазивају моторне а више метаболичке поремећаје

(гојазност, хиперлипидемију, хипергликемију). Од **типичних** најчешће се користе **халоперидол и хлорпромазин**, а од **атипичних** **рисперидон, арипипразол, клозапин и оланзапин**. Када се прописује антипсихотик, у принципу се користи само један лек, јер комбинација антипсихотика нема јачи ефекат од монотерапије, док су нежељена дејства знатно чешћа.

Халоперидол има посебно место у медицини и стоматологији, јер се осим за лечење психоза успешно користи за смиривање делирантних болесника (особе које нису оријентисане у времену, простору и према другим личностима, а уз то су психофизички немирне, чак агресивне), као интравенска ињекција. Пацијент добија на два сата по 5 милиграма халоперидола интравенски, све док се не смири (максимална дневна доза је 20 милиграма).

АНТИДЕПРЕСИВИ

Антидепресиви су лекови који се користе за лечење психотичне депресије, паничног поремећаја и многих фобија (нпр. социјалне фобије). Сви антидепресиви почињу клинички да делују тек после латентног периода од 2-3 недеље, и могу се сврстати у четири групе према механизму дејства:

1) Трициклични антидепресиви (најважнији представници су амитриптилин и имипрамин), који појачавају норадренергичку трансмисију у мозгу и делују веома ефикасно у лечењу депресије. Међутим, они имају изражено нежељено дејство на рад срца (проаритмогени ефекат) и антимукаринско нежељено дејство (сува уста, опстипација, ретенција мокраће, пораст интраокуларног притиска, тахикардија).

2) Блокатори преузимања серотонина, који делују тако што појачавају серотонергичку трансмисију у мозгу. Најважнији представници су: **пароксетин, циталопрам и сертралин**. Боље се подносе од трицикличних (не делују проаритмогено нити антихолинергички), па су зато данас они лекови првог избора у лечењу депресије. Ипак, понекада могу изазвати озбиљна нежељена дејства као што су крварење из гастроинтестиналног тракта, хипонатријемичка или серотонински синдром (повишена температура, мишићни грчеви, поремећаји свести).

3) Хетероциклични антидепресиви, су лекови са мешовитим особинама трицикличних и блокатора преузимања серотонина. Међу њима се издвајају тразодон и нефазодон са хипнотичким дејством поред антидепресивног, и венлафаксин и миртазапин (овај последњи лек такође има хипнотички ефекат, и за разлику од блокатора преузимања серотонина, повећава апетит).

4) Инхибитори моноамино-оксидазе (МАО), који делују тако што спречавају разградњу норадrenalина на моноамино-оксидази. Данас се највише користи **моклобемид**, који је селективан за МАО-А подтип ензима. Када пацијенти узимају инхибиторе МАО, не смеју истовремено да користе друге антидепресиве, лекове који су симпатомиметици и храну која садржи тирамин (стари сир, вино) јер може доћи до хипертензивне кризе. Интересантно је да један од савремених антибиотика, линезолид, такође делује као МАО инхибитор, па треба избећи истовремену примену тог лека са антидепресивима.

Слично антипсихотицима, антидепресиви се користе као монотерапија, тј, не комбинују се, осим у изузетним ситуацијама. Ако желимо да прекинемо примену антидепресива, то се ради постепено, смањењем дозе кроз неколико месеци. У противном, нагли прекид примене антидепресива може изазвати апстиненцијални синдром (узнемиреност, депресивност, раздражљивост и др.)

ПСИХОСТАБИЛИЗАТОРИ

Психостабилизатори су лекови који спречавају превелике осцилације расположења код пацијената са биполарним поремећајем (манично-депресивном психозом). Још увек се за ову сврху најпре користи **литијум- карбонат**, али ако пацијенти не подносе тај лек могу се користити неких антиепилептици (пре свега **валпроична киселина**, али и ламотригин, карбамазепин или топирамат). **Литијум карбонат** има доста нежељених дејстава (оштећење тубула бубрега, штитасте жлезде, појава акни на кожи лица, тремор), па се зато мора мерити његова концентрација у крви. Особе које су на терапији литијумом морају доста водити рачуна о уносу и губитку натријума: пошто јон литијума има сличне карактеристике као јон натријума, у случају недовољног уноса или појачаног губитка (нпр. дијареја, примена снажних диуретика) литијум ће улазити у ћелије уместо натријума приликом деполаризације мембране, па ће његова токсична дејства бити израженија.

АНТИЕПИЛЕПТИЦИ

Антиепилептици су лекови који спречавају или прекидају епилептички напад. Већина антиепилептика се користи за превенцију напада, док се прекид напада спроводи интравенском применом бензодиазепина, и то диазепама, лоразепама или мидазолама. При томе треба имати на уму да се не прекида лековима сваки

епилептички напад, јер ће већина проћи спонтано, без последица по пацијента (довољно је само пацијента поставити на место где се неће повредити). Напад се прекида само ако пређе у епилептички статус, тј. траје дуже од 30 минута, јер тада због недовољне оксигенације и интензивних контракција могу настати ацидоза и оштећење попречно-пругастих мишића, па чак и отказивање бубрега ако се ослободи превише миоглобина из мишића и зачепи тубуле бубрега.

Лекови који спречавају епилептичке нападе се бирају на основу врсте епилепсије коју пацијент има. Увек се прво покушава контрола напада са само једним леком, а ако се не успе, неретко пацијенти узимају два, па чак и три антиепилептика истовремено. Нажалост, и поред комбиноване терапије, око 30% пацијената има епилепсију отпорну на лекове, тј. код њих се учесталост напада не може смањити.

Карбамазепин, фенобарбитон, валпроична киселина, ламотригин, топирамат и леветирацетам се користе за лечење генерализованих епилепсија осим апсанса, као и за лечење парцијалних епилепсија. За превенцију напада код апсанса (пацијент само губи свест, нема контракција нити губитка мишићног тонуса) користимо **етосукцимид или валпроичну киселину**.

Пошто антиепилептици имају уску терапијску ширину, неопходно је периодично мерити концентрацију антиепилептика у крви да би се спречила појава токсичних ефеката и да би се видело да ли антиепилептик делује тј, да ли пацијент уопште узима лек. Примена антиепилептика не сме да се прекида нагло, јер пацијент може да упадне у статус епилептикус. Када пацијенту који је на антиепилептицима прописујемо неки други лек морамо да проверимо да ли ступа у интеракцију са антиепилептиком, јер су они познати по непожељним интеракцијама. Нарочито карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин често ступају у интеракције, јер убрзавају метаболизам других лекова на цитохрому 3А4, и тако снижавају њихову концентрацију у серуму.

ОПИОИДИ

Опијум је смола која исцури из незрелих чаура опијумског мака после њиховог засецања специјалним ножићем. У овој смоли се налазе морфин, носкапин и кодеин, благо алкалне супстанце која се због тога називају алкалоидима. Морфин, носкапин и кодеин активирају посебне опиоидне рецепторе на нервним путевима који преносе осећај бола, инхибирају те путеве и спречавају да постанемо свесни бола. Осим наведених природних супстанци, постоји доста синтетских једињења која делују на исти начин, па се све такве супстанце једним именом називају опиоиди.

Опиоиди су и дан-данас најјачи лекови против болова (аналгетици) којима располажемо.

Морфин је први опиоид који је ушао у употребу, и још увек се највише користи од свих опиоида. Мофин може да се примењује парентерално и орално, и користимо га за сузбијање најјачих болова, било да настају акутно (нпр. бол после прелома велике кости) или хронично (бол код карцинома). Поред морфина користимо често **оксикодон** (орално), **метадон** (орално), и **фентанил** (трансдермални фластер). Посебну групу опиоида чине тзв. парцијални агонисти, тј. лекови који стимулишу опиоидне рецепторе у мањој мери од претходно наведених опиоида (а који се иначе зову и „пуни агонисти“) и утичу и на друге рецепторе: меперидин, пентазоцин, буторфанол и трамадол. Парцијални агонисти делују слабије на бол од пуних агониста, а због дејства на друге рецепторе често код пацијената изазивају ноћне море, конфузију и поремећаје перцепције.

Највећа опасност код примене опиоида је депресија дисања која настаје ако се предозирају или ако пацијент већ има ослабљену респираторну функцију. Зато када примењујемо ове лекове морамо да контролишемо дисање пацијента. Ако број респирација у минути буде мањи од 8, доза опиоида треба да се одмах смањи. Други проблем код примене ових лекова је у томе што изазивају зависност, па постоји велика тенденција злоупотребе. Иначе опиоиди изазивају и друга нежељена дејства, од којих је опстипација најчешћа. Карактеристичан знак да је неко на терапији опиоидима су веома уске зенице, јер опиоиди изазивају изразиту миозу.

У случају да је пацијент предозирањем опиоидима, и да прети опасност од престанка дисања, може се помоћи интравенском применом налоксона, лека који блокира опиоидне рецепторе.

ЛЕКОВИ КОЈИ ИЗАЗИВАЈУ ЗАВИСНОСТ

Као што је већ речено, опиоиди изазивају зависност код особе која их узима дуже време. Зависност настаје услед навикавања ћелија нервног система на стално присуство лека који стимулише опиоидне рецепторе, које постепено смањују број својих рецептора. Уколико се примена опиоида прекине нагло, неурони одједном остају без довољне активације опиоидних рецептора, и јавља се скуп симптома (узнемиреност, грчеви у мишићима, хладна и најежена кожа, секреција из носа) који називамо апстиненцијални синдром. Апстиненцијални синдром се може прекинути поновном применом неког од опиоида; иначе, без лечења апстиненцијални синдром пролази за 7 дана.

Поред опиоида, и други лекови са дејством на централни нервни систем могу изазвати зависност, од којих су најзначајнији – **алкохол, седативи, стимуланси (кокаин, амфетамин) и халуциногени**. Код већине ових лекова се приликом наглог прекида примене јавља апстиненцијални синдром, негде лакши (код стимуланаса), негде тежи (код алкохола). Изузетно код престанка примене халуциногена нема појаве апстинанцијалног синдрома. Уколико желимо да пацијента ослободимо зависности и да избегнемо појаву апстиненцијалног синдрома, принцип лечења је следећи: лек који изазива зависност се замењује препаратом из исте групе који има знатно дуже деловање а затим се доза тог новог препарата постепено смањује (кроз више недеља).

НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Лекови који немају стероидну грађу (структурна формула нема стероидно језгро које имају холестерол, котрикоsterоиди и полни хормони), а делују тако што смањују упалу у ткивима, се називају нестероидни антиинфламаторни лекови. Механизам дејства ових лекова је инхибиција цикло-оксигеназе и због тога спречавање синтезе простагландина. Постоје две циклооксигеназе: тип 1 и тип 2. Услед блокаде циклооксигеназе типа 2 углавном настају жељена дејства ових лекова: антиинфламаторно (смањују упалу), аналгетичко (смањују бол) и антипиретичко (смањују телесну температуру). Због блокаде циклооксигеназе типа 1 настају углавном нежељена дејства: оштећење слузокоже желуца са појавом крварења из желуца, оштећење функције бубрега код дуготрајне употребе, и одлагање порођаја ако се користе у касној трудноћи. Сви лекови из ове групе могу да погоршају бронхијалну астму, зато што услед блокаде стварања простагландина настају веће количине леукотриена који доводе до бронхоконстрикције. Такође, неки од лекова из ове групе, међу којима је диклофенак, могу погоршати стање болесника са срчаном инсуфицијенцијом, па их код таквих болесника треба избегавати.

Најзначајнији лекови из ове групе су: **ацетилсалицилна киселина, диклофенак, ибупрофен и кеторолак**. Од свих лекова из ове групе, само ацетилсалицилна киселина инхибира ирверзибилно циклооксигеназу, што јој омогућава да у малим дозама делује и антиагрегационо (спречава таложње тромбоцита и настанак тромба у артеријским крвним судовима). У настојању да се направе нестероидни антиинфламаторни лекови који неће имати нежељена дејства, синтетисани су селективни блокатори циклооксигеназе 2, од којих се данас још користи целекоксиб. Нажалост, ни са применом селективних блокатора наведена нежељена дејства нису сасвим елиминисана.

ЛЕКОВИ ЗА ЛЕЧЕЊЕ ГИХТА

Гихт или подагра настаје због повећаног стварања мокраћне киселине у организму. Мокраћна киселина се таложи у зглобовима (посебно у зглобу палца ноге) и изазива болове и упале. Напад гихта обично провоцира уношење алкохола. Напад гихта се **прекида** применом малих доза **колхицина** који спречава кретање леукоцита. Напад гихта се **спречава** применом **алопуринола** или **фебуксостата** који спречавају синтезу мокраћне киселине или применом **пробенецида** који повећава излучивање мокраћне киселине. Колхицин је врло токсична супстанца (изазива отказивање готово свих виталних органа), али се овде примењује у субтоксичним дозама, па се одлично подноси (понекад изазове мучнину и бол у трбуху). Ако нема колхицина, примењују се нестероидни антиинфламаторни лекови.

ПАРАЦЕТАМОЛ

Парацетамол је стари лек који за разлику од нестероидних антиинфламаторних лекова делује само аналгетски и антипиретски. Погодан је за примену у трудноћи за лечење болова и повишене температуре јер не штети плоду. Такође је одличан избор за лечење болова и повишене температуре код особа са обољењима желуца, јер не делује надражајно на слузокожу. Може се примењивати и орално, и парентерално.

Важно је не применити више од 4 грама парацетамола дневно. Ако се предозира, у јетри долази до стварања токсичног метаболита бензохинона који доводи до некрозе јетре. Да би то спречили, пацијенту предозираним парацетамолом дајемо антидот ацетилцистеин који неутралише токсични метаболит везујући реактивне кисеоничне групе за своје SH радикале.

ПРИМЕНА АНАЛГЕТИКА У СТОМАТОЛОГИЈИ

После престанка дејства локалне анестезије (око сат до два после интервенције) треба омогућити пацијенту отклањање бола помоћу аналгетика. Најбоље је да пацијент попије аналгетик одмах по завшетку интервенције, док

локална анестезија још делује, јер ће онда по престанку дејства анестезије његов ефекат на смањење бола бити пун, па пацијент неће осетити бол

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

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

Нежељена дејства аналгетика у усној дупљи

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

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

НЕУРОМИШИЋНИ БЛОКАТОРИ

У ову групу спадају лекови који се везују за никотинске рецепторе у попречно-пругастим мишићима, блокирају их, и тако доводе до парализе мишића. Постоје две врсте:

1) Деполаризирајући неуромишићни блокатори, који прво изазову ситније, некоординисане контракције мишића (фасцикулације) па онда парализу. Представник је **сукцинил-холин**. Дејство му је кратко, 5-10 минута јер га разграђује ацетилхолин естераза.

2) Недеполаризирајући, који само блокирају никотинске рецепторе и одмах доводе до парализе. Данас се највише користе **рокуронијум и векуронијум** из ове групе лекова. Дејство недеполаризирајућих блокатора траје дуже од дејства сукцинилхолина, око тридесет минута до сат времена. У случају да треба да прекинемо дејство недеполаризирајућих блокатора раније, то можемо учинити интравенском применом **неостигмина**, који услед блокаде ацетилхолин-естеразе узрокује нагомилавање ацетилхолина и компетитивно истискивање блокатора са никотинских рецептора.

Сукцинил-холин користимо само за увођење пацијента у анестезију (да би омогућили ендотрахеалну интубацију), а недеполаризирајуће блокаторе за релаксацију мишића током опште анестезије, како би хирург могао да обави операцију без отпора мускулатуре пацијента.

ЛОКАЛНИ АНЕСТЕТИЦИ

Локални анестетици су лекови који блокирају канале за јон натријума у нервним влакнима и тако спречавају преношење импулса тј. преношење осећаја бола. Постоје две групе локалних анестетика: **естри (прокаин, тетракаин) и амиди (лидокаин, бензокаин, артикаин)**. Локалне анестетике користимо код екстракције зуба или мањих хируршких интервенција тако што их убризгавамо у околину места где се ради интервенција (инфилтрациона локална анестезија) или у близину нерва који инервише то место (спроводна локална анестезија). После примене локалног анестетика треба сачекати 5 до 10 минута да почне њихово дејство, тј. да се изгуби осећај бола. Ако се локални анестетик сам убризга, дејство обично траје око 30 минута, што некада није довољно да се обави интервенција. Зато се у стоматологији обично користе препарати који у истој ампули уз локални анестетик садржи и

адреналин. Адреналин доводи до вазоконстрикције на месту примене, што успорава апсорпцију локалног анестетика и омогућава да се он дуже задржи и дуже делује тамо где је примењен. После примене препарата локалних анестетика са адреналином анестезија траје 60-90 минута.

Последице предозирања локалних анестетика

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

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

Принципи примене локалних анестетика у стоматологији

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

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

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

ОПШТИ АНЕСТЕТИЦИ

Општи анестетици су лекови који доводе до депресије ЦНС-а тако да особа под њиховим дејством губи свест, не осећа бол, додир, нити може да се покреће. Циљ опште анестезије је да депресија ЦНС-а буде довољно дубока да се постигне претходно наведено, а да витални центри (центар за дисање и кардиоваскуларни центар у продуженој моздини) неометано раде. Дејство анестетика се остварује поступно, како се повећава њихова концентрација у мозданом ткиву: у првој фази пацијент је још увек свестан, само не осећа бол, у **другој фази** пацијент постаје немиран али изгуби свест, у **трећој фази** је без свести са опуштеном мускулатуром и не реагује на спољне дражи. У трећој фази се врше хируршке интервенције. Ако се општи анестетици предозирају настаје **четврта фаза** тј. депресија центра за дисање и кардио-васкуларног центра у продуженој моздини због чега пацијент умире. Општи анестетици се према начину примене могу поделити на **интравенске и инхалационе**.

Интравенски анестетици делују кратко (око 10 минута) и служе нам само за увођење пацијента у општу инхалациону анестезију или за кратке интервенције. За увођење у анестезију се највише користе тиопентон натријум и пропофол, а за мање интервенције мидазолам. Пошто тиопентон натријум и пропофол имају тенденцију да доведу до хипотензије и депресије виталних центара ако се дају у већим дозама, код деце и старих особа се за општу интравенску анестезију користи кетамин, који чак благо повишава крвни притисак.

Инихалациони анестетици се примењују у **виду гаса или паре** преко дисајних путева. Од гасова највише се користи **азот-субоксид** а од пара највише се користе **сево-флуран, халотан и енфлуран**. Инихалациони анестетици се користе за одржавање опште анестезије. Улазе у организам преко дисајних путева и плућа и истим путем излазе напоље када престанемо са применом анестезије, користећи у оба случаја градијент концентрације као покретачку силу. Пошто општи анестетици сами по себи не делују аналгетски, у току опште анестезије пацијенту се додају опиоидни аналгетици, и то најчешће фентанил или његови деривати алфентанил или суфентанил. Наведени општи анестетици у виду паре имају као нежељено дејство

настанак коморских аритмија на срцу, па анестезиолози морају о томе посебно да воде рачуна.

ФАРМАКОЛОГИЈА КАРДИОВАСКУЛАРНОГ СИСТЕМА

АНТИХИПЕРТЕНЗИВИ

Хипертензија се дели на: **прехипертензију** (дијастолни притисак до 90 мм живиног стуба а систолни до 140 мм), **хипертензију I стадијума** (дијастолни 90 – 100 мм, систолни 140 – 160 мм) и **хипертензију II стадијума** (веће вредности притиска од 100 мм дијастолни и 160 мм систолни). Прехипертензију можемо да лечимо само хигијенско дијетеским мерама (пацијент треба да смрша, више кретања, не треба да досољава храну, треба да престане са пушењем и коришћењем алкохола). **Хипертензију I стадијума** морамо да лечимо лековима, али тек пошто испитамо узрок хипертензије. За хипертензију I стадијума можемо дати један лек из следећих група лекова;

1) Бета 1 (β_1) селективни блокатори –њих дајемо углавном млађим пацијентима - примери бета 1 (β_1) селективних блокатора су **метопролол и бисопролол**.

2) Инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима (АЦЕ – инхибитори), на пример **каптоприл, еналаприл, рамиприл, лизиноприл, квинаприл и други**. АЦЕ-инхибитори блокирају конвертазу тј. ензим који ствара ангиотензин 2. АЦЕ-инхибитори најбоље делују код особа чија је хипертензија бубрежног порекла (нпр. нефропатија код дијабетичара, хипертензија код инсуфицијенције бубрега). Ови лекови морају пацијенту да се уводе постепено, почев од најмање ефективне дозе, која се затим кроз неколико недеља повећава до оптималне дозе. Ако би се увели нагло, у максималној дози, пацијент би доживео претерану хипотензију због чега би се могао онесвестити и повредити. Поред тога, неки пацијенти не подносе ове лекове зато што изазивају упоран суви кашаљ (услед блокаде конвертазе, која иначе разграђује и брадикинин, долази до накупљања тог инфламаторног медијатора у дисајним путевима, упале и надражаја нерава). Код таквих пацијената АЦЕ-инхибиторе замењујемо са лековима који инхибирају рецепторе за ангиотензин 2 (**валсартан, ирбесартан и други**). Поред већ поменутих нежељених дејстава, АЦЕ-инхибитори имају тенденцију да доводе до хиперкалијемije.

3) Диуретици су лекови који повећавају излучивање урина У лечењу хипертензије користимо тиазидне диуретике (**хидрохлортиазид, политиазид**) који могу највише да повећају излучивање мокраће за 2 – 3 литра дневно. У лечењу хипертензије тиазидне диуретике користимо у мањим дозама него кад их користимо за лечење едема, па тада они не испољавају нежељена дејства. Кад тиазидне диуретике користимо у већим дозама за лечење едема они изазивају хипокалемију и могу да погоршају дијабетес и гихт. Диуретике Хенлеове петље (**фуросемид, етакринска киселина**), који могу да повећају излучивање мокраће и до 10 литара дневно, користимо за лечење хипертензије само код пацијената који имају инсуфицијенцију бубрега, зато што такви пацијенти не реагују на тиазидне диуретике. Диуретици Хенлеове петље имају иста нежељена дејства као и тиазидни (хипокалемија, погоршање дијабетеса и гихта).

4) Блокатори канала за калцијум доводе до снижења артеријског крвног притиска услед дилатације артерија. У лечењу хипертензије се највише користе **амлодипин и нифедипин**.

Код пацијената са хипертензијом у I стадијуму у почетку користимо један од лекова из поменутих група, бирајући на основу могућих нежељених дејстава, евентуалних доданих позитивних ефеката и карактеристика пацијента (нпр. пацијентима који имају хипертензију и дијабетес обавезно дајемо АЦЕ-инхибитор, јер осим што регулише притисак успорава развој нефропатије; старим пацијентима не дајемо веће дозе бета-блокатора, јер оне могу погоршати срчану инсуфицијенцију, итд.). Ако се не регулише хипертензија са једним леком, онда дајемо комбинацију од два или три лека из различитих група.

Хипертензију у II стадијуму лечимо применом снажних антихипертензива (тзв. антихипертензивни друге линије):

1) Селективни алфа блокатори услед блокаде алфа 1 (α_1) рецептора доводе до снажне вазодилатације, која значајно снижава крвни притисак. Проблем код примене ове групе лекова може бити рефлексна тахикардија (мада се ређе јавља него код неселективних алфа блокатора), тј. пад притиска изазива активацију барорецептора у луку аорте и каротидном синусу, и рефлексним путем убрзање срчаног рада. Од лекова из ове групе најчешће се користе **празосин, теразосин и доксазосин**.

2) Централни антихипертензивни (алфа метилдопа, клонидин) услед стимулације пресинаптичких алфа 2 рецептора у централном нервном систему смањују ослобађање неуротрансмитера, па тиме смањују активност целог симпатичког нервног система. Услед смањене активности симпатикуса настају вазодилатација и успорење рада срца, што резултује падом крвног притиска. Код мушкараца ови лекови доводе до поремећаја ејакулације, а код пацијената оба пола алфа-метилдопа

може довести до хемолитичке анемије (зато је потребно пратити крвну слику повремено), док клонидин у случају наглог прекида примене може проузроковати екстреман скок притиска.

Нагли пораст крвног притиска (преко 160/110 мм живиног стуба) зове се **хипертензивно хитно стање**. Ако пацијент са тим порастом притиска нема неуролошких испада (парализа, губитак свести, или слично), онда му на терену или амбуланти можемо дати да прогута блокатор канала за калцијум – нифедипин у виду ретардне таблете од 20 мг, или једну таблету од 50 мг каптоприла. Оваква терапија ће у наредних неколико сати довести до постепене нормализације крвног притиска. Некада је постојала погрешна пракса интравенске примене вазодилатора (нпр. диазоксида) и наглог обарања притиска, што је услед исхемије миокарда могло да доведе до смртног исхода. Ако пацијент има нагло повишен притисак и неуролошке испале, ради се о правој **хипертензивној кризи**, и онда после оралне примене нифедипина или каптоприла мора бити хитно транспортован у болницу где се наставља лечење спором интравенском применом вазодилатора какав је нитропрусид-натријум.

ДИУРЕТИЦИ

Као што је већ поменуто, диуретици су лекови који повећавају количину излученог урина у јединици времена. Постоји пет најзначајнијих група диуретика:

1) Тиазидни диуретици делују на дистални тубул где ометају реапсорпцију Na^+ и Cl^- . Због повећаног губитка Na^+ , на крају дисталног тубула се Na^+ појачано реапсорбује а у замену се више избацује K^+ . Зато је главна компликација примене ових диуретика хипокалемија. Представници ове групе су **хидрохлортиазид и политиазид**. Користе се и такозвани “тиазидима слични диуретици“, који имају другачију молекулску грађу, али исти механизам дејства (кинетазон, метолазон). Тиазидни и њима слични диуретици могу највише да повећају излучивање мокраће за око 2-3 литра дневно. Користе се за лечење едема код хроничне срчане инсуфицијенције, а у упола мањим дозама за лечење хипертензије. Осим хипокалемије изазивају још хипергликемију и хиперурикемију.

2) Диуретици Хенлеове петље делују на дебели крак Хенлеове петље где спречавају реапсорпцију Na^+ , K^+ и Cl^- . Овакво дејство резултује појачаним губитком K^+ и хипокалемијом. Главни представници су **фуросемид, буметанид и етакринска киселина**. Ово су снажни диуретици који могу да повећају излучивање урина и за 10 литара дневно. Користе се за лечење већих едема код срчане инсуфицијенције, едема

плућа и за лечење едема и хипертензије код бубрежне инсуфицијенције, зато што тиазидни диуретици не делују код хипофункционалних бубрега. Осим хипокалемије, ови лекови изазивају хипергликемију и хиперурикемију. Пошто диуретици Хенлеове петље повећавају излучивање Ca^{++} , користе се и за лечење хиперкалцемије код малигних болести, заједно са инфузијом физиолошког раствора. Диуретике Хенлеове петље не треба користити за лечење хипертензије, јер су им нежељена дејства изразитија него код тиазидних диуретика. Њихова интравенска примена треба да буде спора, јер у противном може доћи до оштећења слуха.

3) Осмотски диуретици су лекови који се после филтрације у гломерулима не реасорбују из тубула већ за собом повлаче воду услед дејства принципа осмозе. Главни представник је **манитол**. Осмотски диуретици се користе само краткотрајно за лечење едема мозга после повреда и повишеног интраокуларног притиска код акутног глаукома. У овим стањима они извлаче воду из мозга и ока, а затим је преко бубрега повлаче у урин. Код примене ових лекова постоји опасност од настанка акутног едема плућа, зато што се повећава запремина екстрацелуларне течности, па се морају пажљиво дозирати.

4) Диуретици који штеде калијум повећавају диурезу не доводећи до губитка, већ до задржавања јона калијума у организму. Постоје две врсте ових диуретика, једна која блокира дејство алдостерона (представници су **спиронолактон и еплеренон**), и друга која омета реасорпцију јона натријума и излучивање K^+ у ћелијама дисталног тубула бубрега (у тим ћелијама се јон натријума размењује за јон калијума, па кад нема реасорпције натријума, нема ни излучивања калијума; представници су **амилорид и триамтерен**). Спиринолактон и еплеренон се користе за лечење асцитеса и тешких форми срчане инсуфицијенције. Амилорид и њему слични диуретици се користе само у комбинацији са тиазидним диуретикима да би спречили губитак K^+ који изазивају тиазидни диуретици. Диуретици који штеде калијум се не смеју давати заједно са АЦЕ-инхибиторима и лековима који блокирају рецепторе за ангиотензин, зато што обе групе лекова повећавају ниво K^+ у крви, па може настати тешка хиперкалемија.

5) Инхибитори карбоанхидразе су лекови који ометају реасорпцију бикарбоната у проксималним тубулима. Представник ове групе је **ацетазоламид**. Његово дејство се губи после неколико недеља примене тако да данас ову групу диуретика не користимо.

БЛОКАТОРИ КАНАЛА ЗА КАЛЦИЈУМ

Лекови из ове групе блокирају канале за јон калцијума у мембранама ћелија срца и глатких мишића крвних судова тако да мање Ca^{++} улази у те ћелије. Последица њиховог дејства у крвним судовима је релаксација ћелија глатких мишића, тј, вазодилатација (примарно артеријских крвних судова). Последица блокаде канала за Ca^{++} у срцу је смањење брзине спровођења и смањење снаге срчане контракције. Од лекова из ове групе **верапамил** делује више на срце него на крвне судове, **дилтиазем** делује подједнако и на срце и на крвне судове, а **нифедипин** и **амлодипин** делују готово једино на крвне судове. Зато верапамил користимо за лечење аритмија (преткоморских) и за лечење ангине пекторис (посебно вазоспастичне ангине). Нифедипин и амлодипин користимо примарно за лечење хипертензије. Дилтиазем можемо да користимо за сва наведена стања.

Блокатори канала за калцијум имају мало нежељених дејстава, али треба да их избегавамо код особа које већ примају β блокаторе, да не би дошло до сабирања њиховог дејства на срце и до настанка А-В блока. Такође, блокаторе канала за калцијум не треба примењивати код особа са срчаном инсуфицијенцијом, јер су студије показале да се ризик од смртог исхода повећава.

НИТРАТИ

Нитрати делују преко ослобађања азотмооксида (NO) из свог молекула, који затим индукује стварање цикличног гуанозин-монофосфата (cGMP) и доводи до релаксације глатких мишића крвних судова. Зато нитрати доводе до вазодилатације и артерија и вена, при чему се вене више шире од артерија. Од нитрата користимо **нитроглицерол** за прекид напада ангине пекторис. Нитроглицерол пацијент ставља под језик да би лек из усне дупље брже доспео до срца и да би се избегао пролаз кроз јетру, јер се тамо толико брзо разграђује, да до системске циркулације не доспе нимало активног лека. Дејство нитроглицерола траје само 20 – 30 минута.

Поред нитроглицерола користимо нитрате са дужим дејством од којих је најважнији **изосорбид-мононитрат**. Овај лек пацијент узима за превенцију напада ангине пекторис. Проблем код примене нитрата је појава тахифилаксије тј, толеранције која настаје брзо. Да би се спречио настанак тахифилаксије, пацијент ове лекове пије ујутру и у подне а не узима увече, како би се организам преко ноћи опоравио и поново постао осетљив на нитрате следећег дана. То међутим ствара један нови проблем: ујутро, непосредно по буђењу, док пацијент још није попио јутарњу

дозу, концентрација изосорбид-мононитрата у крви је толико ниска да пацијент може добити напад ангине пекторис (та појава се назива „ефекат нултог сата“). Иначе је најчешће нежељено дејство нитрата главобоља услед дилатације крвних судова главе и врата.

БЕТА-БЛОКАТОРИ

Лекови из ове групе блокадом бета рецептора у срцу спречавају претерано стимулативно дејство симпатикуса на срце, што је веома корисно код срчане инсуфицијенције, хипертензије, ангине пекторис и аритмија. Могу бити **неселективни**, када блокирају β_1 и β_2 рецепторе, на пример **пропранолол**, и **селективни** који блокирају само β_1 рецепторе у срцу, на пример **метопролол** и **бисопролол**. Данас се превасходно користе бета 1 селективни блокатори (са изузетком примене пропранолола код аритмија) који због блокаде β_1 рецептора у срцу смањују снагу срчане контракције, смањују фреквенцију срца, смањују раздражљивост и брзину спровођења. За лечење срчане инсуфицијенције се користе и бета 1 блокатори који поред основног дејства блокирају и алфа 1 рецепторе у крвним судовима, што додатно смањује оптерећење срца (такав лек је нпр. **карведилол**).

Неселективни бета-блокатори могу због блокаде β_2 рецептора у бронхијама да изазову погоршање бронхијалне астме или хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП). Како се то може догодити и са селективним бета 1 блокаторима (јер селективност није апсолутна), ове лекове треба избегавати код пацијената са бронхијалном астмом и ХОБП-ом. Примена бета-блокатора је ризична и код дијабетичара, јер могу прикрити знаке хипогликемије, а и олакшати настанак хипогликемије пошто отежавају мобилизацију глукозе из гликогена.

Упозорење!

Бета блокаторе и АЦЕ-инхибиторе уводимо у терапију пацијента постепено, тј, почињемо од најмање дозе и кроз неколико недеља повећавамо дозу до оне која највише одговара пацијенту. Тиме избегавамо погоршање функције срца и претерану хипотензију.

Ако треба да прекинемо примену ових лекова, то се такође ради постепено тј, смањујемо полако дозу кроз неколико недеља до потпуног укидања. У

противном може доћи до погоршања основне болести коју смо лечили.

Једном речју: почни полако и прекидај полако!

КАРДИОТОНИЧКИ ГЛИКОЗИДИ

Кардиотонички гликозиди су добили име по свом дводелном молекулу, чији један део (генин) повећава снагу срчане контракције („тонизира“ срце), а други обезбеђује растворљивост лека у води и кретање кроз организам (низ шећера, тј. гликозидни део). Најзначајнији представник ове групе лекова је **дигоксин**. Кардиотоници блокирају Na^+ , K^+ , АТР-азу у мембрани срчаних ћелија због чега долази до деполаризације, затим се отварају канали за Ca^{++} . Јон Ca^{++} улази у ћелије, везује се за тропонин и појачава снагу контракције миокарда. Због оваквог дејства кардиотоници се још увек користе за лечење срчане инсуфицијенције, али само када се симптоми не могу контролисати другим лековима (примат у лечењу срчане инсуфицијенције данас имају АЦЕ-инхибитори и бета-блокатори, јер је за њих показано да смањују смртност ових болесника за чак 30%). Осим тога они стимулишу парасимпатичка влакна у срцу и доводе до ослобађања ацетилхолина, који затим преко мускаринских рецептора успорава спровођење кроз А-В чвор. Тиме се смањује број импулса који из преткомора пролазе у коморе. Ово дејство кардиотоника користимо за лечење атријалне фибрилације како би смањили број импулса који активирају коморе.

Кардиотоници се лако могу предозирати јер имају уску терапијску ширину. Њихова нежељена дејства се испољавају на срцу и ван срца. Кардијална нежељена дејства су коморске аритмије, у почетку екстрасистоле по типу бигеминије (један нормалан, па затим један абнормалан откуцај), које касније могу прећи у коморску тахикардију и фибрилацију. Екстракардијална нежељена дејства кардиотоника су мучнина и повраћање, виђење жутог халоа око предмета и психоза. Токсичност кардиотоника се повећава ако пацијент има хипокалемију па је треба обавезно кориговати код особа које примају кардиотонике. Предозирање кардиотоника можемо успешно лечити антидотом, **Фаб фрагментима** антитела које се везује за кардиотонике и спречава њихово дејство на ткива.

ЛЕЧЕЊЕ СРЧАНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ

Као што је већ поменуто, данас су лекови избора за лечење срчане инсуфицијенције лекови из групе АСЕ-инхибитора и бета-блокатора. Ове две групе лекова не само да ублажавају симптоме срчане инсуфицијенције, него смањују и смртност. Кардиотоничке гликозиде данас користимо само за лечење срчане инсуфицијенције праћене израженом симптоматологијом и фибрилацијом преткомора. Кардиотоници смањују симптоматологију срчане инсуфицијенције али не и смртност.

АНТИАРИТМИЦИ

Антиаритмици су лекови којима спречавамо појаву озбиљнијих поремећаја ритма срца (тахикардију, флатер и фибрилацију) или већ настале поремећаје прекидамо. Антиаритмици се не користе за лечење обичних екстрасистола. Деле се на 4 групе: **I група** - антиаритмици који блокирају јонске канале за Na^+ ; главни представници су **прокаинамид** и **хинидин (Ia група)**, **лидокаин (Ib група)** и **пропафенон (Ic група)**; **II група** - бета-блокатори који услед блокаде β_1 рецептора у срцу смањују утицај симпатикуса на срце; у овој групи као антиаритмик највише се користи **пропранолол**; **III група** - лекови који блокирају јонске канале за K^+ , а представници ове групе су **соталол** и **бретилијум**; **IV група** – антиаритмици који блокирају канале за Ca^{++} , главни представник је **верапамил**.

Посебан антиаритмик који делује готово свим претходно поменутиим механизмима јесте **амјодарон**.

Нежељено дејство многих антиаритмика јесте слабљење снаге срца, а сви антиаритмици могу и сами да проузрокују аритмије, посебно ако се узимају у већим дозама. Први знак да антиаритмик може проузроковати озбиљну коморску аритмију је промена у дужини интервала између Q зупца и краја Т-таласа у електрокардиограму (ЕКГ-у): ако тај интервал постане дужи од 460 милисекунди при нормалном ритму срца, пацијент је под великим ризиком да добије озбиљну коморску аритмију, па треба хитно кориговати дозу антиаритмика који пацијент већ прима.

Антиаритмике у терапију може увести само кардиолог и то у болничким условима. Не сме се нагло прекидати коришћење антиаритмика, јер при наглом прекиду може доћи до појаве аритмије. Најважнија употреба антиаритмика данас је везана за лечење коморских аритмија после инфаркта миокарда. У ту сврху данас се

највише користи амјодарон. Иако је то веома ефикасан лек, амјодарон има јако изражена нежељена дејства ако се дуго користи: фиброза плућа, оштећење тироидне жлезде, замућење рожњаче, сивкаста пребојеност коже и опадање косе. Само мало веће дневне дозе амјодарона од препоручених делују токсично на јетру, изазивајући хемијски хепатитис. Зато се трудимо да амиодарон користимо што краће, и у што мањим, а ипак делотворним, дозама.

ЛЕКОВИ ПРОТИВ ХИПЕРЛИПИДЕМИЈЕ

Ниво холестерола у серуму би требало да буде испод 5 mmol/l а ниво триглицерида испод 2 mmol/l. Ако су ове вредности више, пацијент би морао да држи дијету са мало масти и мало простих угљених хидрата у исхрани. Ако после три месеца дијете није дошло до нормализације нивоа холестерола и триглицерида, требало би применити лекове за снижење масноћа у крви. Ове лекове пацијент мора да узима доживотно и да истовремено држи дијету.

За снижење нивоа холестерола користимо пре свега лекове из групе **стати**на који делују тако што смањују синтезу холестерола у јетри. Представник ове групе је **аторвастатин**. Проблем код примене ових лекова је могуће оштећење јетре и/или попречно-пругастих мишића. Зато морамо периодично да меримо ниво трансминаза у плазми пацијента и да га упозоримо да одмах прекине узимање лекова ако осети болове у мишићима. Код појаве болова у мишићима треба измерити ниво креатинкиназе у плазми, ензима који је маркер оштећења ћелија попречно-пругастих мишића.

Недавно је у употребу ушло моноклонско антитело против једног специфичног протеина из крви, који иначе смањује број рецептора за LDL-липопротеине (липопротеини из крви богати холестеролом) на ћелијама јетре. Назив тог моноклонског антитела је **еволокумаб**. Поткожном применом еволокумаба на сваке 2 недеље постиже се повећање броја рецептора за LDL-липопротеине на ћелијама јетре, које онда убрзано преузимају ове липопротеине богате холестеролом, што резултује великим падом нивоа холестерола у крви (и до 75% у односу на почетне вредности). Еволокумаб је тренутно најефикаснији лек за снижење холестерола у крви којим располажемо.

Ниво триглицерида смањујемо лековима из групе **фибрата**, који повећавају разградњу хиломикрона и VLDL (Very Low Density Lipoproteins) честица у периферним ткивима. Представник је лек **безафибрат**. Слично статинима, фибрати могу да оштете јетру и мишиће, а могу и да доведу до настанка камена у жучној кесици.

ФАРМАКОЛОГИЈА ХОРМОНА

ХОРМОНИ ХИПОТАЛАМУСА И ХИПОФИЗЕ

У хипоталамусу се луче пептидни хормони који преко локалне циркулације доспевају директно до предњег режња хипофизе и тамо контролишу ослобађање других хормона. Гонадорелин (гонадотропин рилизинг хормон - GRH) је природни хормон хипоталамуса који контролише ослобађање гонадотропних хормона у хипофизи. У малим дозама, и када се користи интермитентно (пулсно) гонадорелин стимулише ослобађање гонадотропних хормона FSH (фоликулостимулирајући хормон) и LH (лутеинизирајући хормон), док у случају континуиране примене доводи до престанка лучења ових хормона у хипофизи. Синтетисано је више аналога гонадорелина који се примењују као депо препарати интрамускуларно или поткожно (трипторелин, гoserелин), тако да услед континуираног присуства у крви доводе до блокаде ослобађања гонадотропина (FSH и LH). Аналоги гонадорелина се користе у лечењу хормон-зависних тумора (нпр. карцинома простате), ендометриозе и превременог пубертета, јер блокирајући ослобађање гонадотропина спречавају синтезу полних хормона у јајницима код жена и тестисима код мушкараца, а тиме и њихов утицај на циљна ткива.

Гонадотропини FSH и LH се користе у лечењу неплодности код мушкараца и жена. Код жена се овим хормонима индукује овулација, а код мушкараца поспешује сперматогенеза. Некада су се ови хормони добијали из мокраће трудница (тамо се налази хумани хорионски гонадотропин који делује као лутеинизирајући хормон) и жена у менопаузи (тамо се налази хумани менопаузни гонадотропин, који је уствари природни фоликулостимулирајући хормон). Данас се користе препарати фоликулостимулирајућег и лутеинизирајућег хормона који су произведени рекомбинантном технологијом, уношењем и активацијом одређеног гена у ћелијским линијама. Примењују се поткожно, са размаком од неколико дана, све док се не постигне овулација код жена, а код мушкараца повећа број функционалних сперматозоида. Најважније нежељено дејство гонадотропина је појава **синдрома хиперстимулације оваријума**, када пацијенткиња осећа бол у трбуху, и када се у трбушној и грудној дупљи накупља течност. Ако се не лечи на одговарајући начин (прекид примене гонадотропина, уравнотежен унос течности), синдром хиперстимулације оваријума се може компликовати отказивањем функције бубрега или флеботромбозама.

Соматотропни хормон (СТН – хормон раста) се надокнађује деци која га не стварају у нормалној количини у хипофизи, па због тога заостају у расту. Данас се за надокнаду користе искључиво препарати хормона раста добијени рекомбинантном технологијом. Као нежељена дејства соматотропног хормона могу се јавити отоци екстремитета са или без синдрома карпалног тунела, гинекомастија код мушкараца и бол у леђима. У случају да се соматотропни хормон лучи више него што је потребно, тј. неконтролисано (нпр. када постоји тумор хипофизе, па се код деце јавља гигантизам, а код одраслих акромегалија), његово лучење се може смањити применом аналога хипоталамусног хормона соматостатина, који ће инхибирати ћелије тумора и довести до њиховог убрзаног пропадања. Аналоги соматостатина су октреотид (октапептид) и ланреотид (циклични октапептид) који се дају интрамускуларно једном месечно. Други начин за сузбијање претераног дејства хормона раста на циљна ткива је примена *пегвисоманта*, блокатора рецептора за хормон раста; пегвисомант је такође протеинске природе, и даје се као поткожна ињекција.

У случају да особа има тумор хипофизе који секретује пролактин, ако је женског пола доћи ће до аменореје и галактореје, а ако је мушког, до гинекомастије, па чак и галактореје, уз смањење синтезе тестостерона. Раст тумора који луче пролактин се може зауставити и нормализовати ниво пролактина у серуму ако се примене агонисти допаминских рецептора: *бромокриптин*, *каберголин* и *квинаголид*. Ови лекови се примењују орално и веома су ефикасни, али код малог броја пацијената изазивају ретроперитонеалну фиброзу и/или ендокардијалну фиброзу која доводи до инсуфицијенције валвула у срцу.

У задњем режњу хипофизе луче се пептидни хормони **окситоцин** и **вазопресин**. Окситоцин користимо за индукцију и стимулацију порођаја у виду интравенске инфузије, а и за поспешивање секреције млека у виду назалног спреја. Вазопресин (антидиуретски хормон – АДН) користимо за лечење дијабетес инсипидуса (појачано излучивање мокраће због недостатка антидиуретског хормона) и за смањење крварења из варикса једњака. Дугоделујући аналог вазопресина се назива терлипресин. И вазопресин, и терлипресин могу довести до исхемије миокарда, аритмија и пораста крвног притиска.

У случају да се вазопресин лучи више него што треба, па се у бубрезима смањује излучивање воде, може настати хипонатремија. Хипонатремију овог типа можемо лечити блокатором рецептора за антидиуретски хормон, *толвантаном*, који се примењује оралним путем. Блокатор рецептора за окситоцин се зове *атосибан*. Користи се као токолитик, тј. за спречавање превременог порођаја и побачаја у касној трудноћи јер смањује контракције утеруса.

ИНСУЛИН

Инсулин је хормон који омогућава улазак глукозе у ћелије, и њено учешће у интраћелијском метаболизму. Инсулин користимо за лечење дијабетеса тип 1, дијабетеса у трудноћи и неких пацијената са дијабетесом тип 2 код којих се контрола болести више не може остварити оралним антидијабетицима. Такође, кад се пацијенти са дијабетесом тип 2 који узимају оралне антидијабетике оперишу, онда пре, за време и после операције морају да пређу на инсулин. Први препарат инсулина је ушао у клиничку употребу 1923. године, и морао се примењивати више пута дневно у виду ињекција.

Данас препарате инсулина делимо на кратко-делујуће, средње-делујуће и дуго-делујуће. Кратко-делујући инсулин се још назива и **кристални** инсулин. Он се једини може давати и поткожно и интравенски. Почиње да делује после пола сата и делује око 6 сати. Средње-делујући инсулини су **инсулин-ленте** (добијен променом величине кристала инсулина) и **изофан-инсулин** (добијен мешањем инсулина са протамином). Примењују се само поткожно и почињу да делују после 2 сата, а дејство им траје 24 сата. Дуго-делујући инсулини су **инсулин-ултраленте** (са још већим кристалима од инсулина ленте) и **протамин-цинк-инсулин** (са већим садржајем протамина од изофан инсулина). Дају се само поткожно. Почињу да делују после око 3 сата, а дејство им траје и до 36 сати. На тржишту се налази велики број инсулина различитих произвођача и под различитим именима, али се сви они могу сврстати у неку од поменутих врста инсулина. Некада су ови препарати инсулина израђивани од инсулина животињског порекла, међутим, због њихове велике имуногености, данас се производе и користе искључиво хумани инсулини, добијени рекомбинантном технологијом из ћелијских линија.

Класична терапија са инсулином је таква да пацијент прима једну дневну дозу средње-дугог инсулина ујутру (тзв „базални“ инсулин), а затим пола сата пре доручка, ручка и вечере по једну додатну дозу кристалног инсулина (тзв. „болус“ инсулин). Ефекат инсулина пратимо преко нивоа гликемије или кроз проценат гликозилираног хемоглобина који би требао да буде мањи од 7,5 %. Ниво гликозилираног хемоглобина се мери на свака 3 месеца.

Осим препарата природног инсулина, постоје и аналози инсулина, тј. лекови који се од инсулина разликују у по томе што је нека од аминокиселина замењена у пептидном ланцу. Они су скупљи од обичних инсулина јер су комфорнији за примену. Један део аналога спада у такозване ултракратко-делујуће препарате, као што су **инсулин-аспарт**, **инсулин лиспро** и **инсулин глулизин**. Ови лекови се дају као и кристални инсулин пре сваког obroка али пацијент после њихове примене може

одмах да једе (чак се они могу примењивати и у току оброка), док после примене кристалног инсулина мора тачно да сачека пола сата. Постоје и аналози инсулина који делују дуго, нпр. **инсулин-гларгин, инсулин деглудек или инсулин детемир**. У односу на класичан дугоделујући инсулин, ови аналози се одликују постепенијим почетком дејства, стабилним нивоом у крви без „скокова“ и још дужим дејством.

У пракси се понекада користе „премикси“ инсулина, тј. комбиновани препарати који садрже у истој инјекцији средње/дугоделујући и краткоделујући инсулин или аналоге. Мада се они примењују у мањем броју ињекција дневно (једна до две), што може бити примамљиво пацијентима, не остварују тако добру контролу гликемије као када се посебно примењују базални и болус инсулини.

Инсулини се класично припремају у концентрацији од 100 јединица на 10 мл. Међутим, у последње време се праве и препарати концентрованих инсулина, и до 500 јединица на 10 мл, који се примењују код пацијената чије потребе за инсулином су изузетно велике. Постоји и препарат краткоделујућег инсулина који се примењује путем инхалације, па га пацијенти могу користити уместо ињекција „болус“ инсулина пре оброка. Овај инхалаторни инсулин код неких пацијената може изазвати бронхоспазам, па је неоподан мониторинг на спирографи сваких 6 месеци.

Главна нежељена дејства инсулина су хипогликемија и атрофија поткожног ткива на месту примене.

ОРАЛНИ АНТИДИЈАБЕТИЦИ

Орални антидијабетици су лекови који представљају алтернативу инсулину у лечењу шећерне болести тип 2. Мада могу успешно контролисати ниво гликемије у крви, за њих још увек није доказано да спречавају учесталост компликација дијабетеса, што се иначе постиже дисциплинованом применом адекватних доза инсулина. Постоји неколико група оралних антидијабетика, али се терапија увек започиње прво леком из групе бигванида – метформином. Тек ако се помоћу метформина на постигне контрола гликемије и гликозилираног хемоглобина, њему се додају лекови из других група, тако да се пацијент обично лечи комбинацијом оралних антидијабетика. Инсулин се укључује у терапију дијабетеса тип 2 у случају да орални антидијабетици не могу да контролишу болест у довољној мери, као и за време хируршког лечења у болници или лечења тешких инфекција.

Деривати сулфонилуреје – представник ове групе је **глипизид**. Механизам дејства деривата сулфонилуреје је затварање канала за K^+ у мембрани бета ћелија панкреаса,

због чега долази до деполаризације и ослобађања инсулина. Најважнија нежељена дејства ових лекова су: хипогликемија, повећан апетит и хипонатремија. Због њиховог дуготрајног дејства, хипогликемија је посебно честа код пацијената са инсуфицијенцијом бубрега и код старих пацијената.

Меглитиниди – представник је **репаглинид**. И ови лекови ослобађају инсулин из панкреаса, али за разлику од лекова из претходне групе делују кратко, само два сата. Главна нежељена дејства меглитинида су хипогликемија и повећана учесталост акутног коронарног синдрома.

Бигваниди – главни представник ове групе је **метформин**. Данас се лечење шећерне болести другог типа готово увек започиње метформином. Лекови из ове групе поспешују улазак глукозе у периферна ткива. Добре стране ових лекова су што смањују апетит и ретко изазивају хипогликемију. С друге стране, метформин може довести до погоршања функције бубрега, посебно у околностима када је пацијент дехидриран или је његова циркулација кроз бубреге угрожена. Зато се примена метформина прекида два дана пре и два дана после великих оперативних захвата, као и за време рендгенских снимања код којих се користе једна контрастна средства. Пацијент који је на терапији метформином треба повремено да контролише функцију бубрега – уколико клиренс креатинина опадне испод 30 мл/мин, метформин се не сме користити. Најзад, бигваниди могу код пацијента изазвати млечно-киселинску ацидозу, па треба на њу помислити ако се пацијент пожали на болове у трбуху, грчеве у мишићима, слабост и отежано дисање.

Тиазолидиндиони – представници су **пиоглитазон** и **росиглитазон**. Ови лекови поспешују искоришћавање глукозе у периферним ткивима, јер имитирају дејство инсулина. Могу изазвати хипогликемију, али и задржавају течност у организму, па се може погоршати стање пацијентима који имају срчану инсуфицијенцију. Росиглитазон понекада изазива и исхемију миокарда. Пиоглитазон повећава ризик од настанка карцинома мокраћне бешике, као и фрактура костију стопала или шака код женских особа са остеопорозом. Због наведених нежељених дејстава, лекови из ове групе се користе изузетно ретко или се уопште не користе.

Лекови који делују преко инкретина. Инкретини (полипептид налик на глукагон 1 и од глукозе зависни инсулинотропни пептид) су пептидни хормони који се излучују у слузокожи танког црева после оброка, и повећавају ослобађање инсулина, смањују ослобађање глукагона и успоравају пражњење желуца. Сва наведена дејства доприносе успореној апсорпцији глукозе и снижењу гликемије. Направљени су њихови аналози, од којих су најпознатији ексенатид и лираглутид. **Ексенатид** и **лираглутид** се примењују као поткожне ињекције. Други начин за појачање дејства инкретина је блокада њихове разградње, што се постиже лековима из групе **глиптина**

(нпр. **ситаглиптин**), који се примењују орално, и блокирају ензим дипептидил-паптидазу 4, што иначе разграђује инкретине. Аналоги инкретина могу погоршати функцију бубрега и изазвати панкреатитис или парезу желуца. Главна нежељена дејства глиптина су повећан ризик од панкреатитиса и хипогликемија. Добра страна аналога инкретина је у смањењу смртности пацијената који их примају, што је посебно доказано за лираглутид.

Блокатори транспортера за глукозу у ћелијама тубула бубрега. Дапаглифлозин и емпаглифлозин су лекови из ове групе који блокирају транспортер за глукозу у ћелијама проксималних тубула (то је заправо ко-транспортер глукозе и натријума тип 2, чији капацитет за транспорт је велики), услед чега се спречава реасорпција глукозе и повећава њено излучивање урином. Ови лекови се користе као додатна терапија дијабетеса тип 2, уз већ постојеће лекове које пацијент узима. Дапаглифлозин и слични лекови се не могу прописивати пацијентима код којих је функција бубрега ослабљена, а треба их избегавати и код особа које су у стању дехидратације; такође је забележен пораст броја случајева дијабетичке кето-ацидозе са овим лековима у односу на друге оралне антидијабетике. С друге стране, показано је за емпаглифлозин да **смањује смртност** код особа са дијабетесом или срчаном инсуфицијенцијом, што представља додатни разлог за коришћење ових лекова.

Посебан орални антидијабетик је лек **акарбоза**. Он делује тако што инхибира разградњу сахарозе у лумену црева па се глукоза теже апсорбује. Користи се само као додатни лек.

ГЛУКАГОН

Глукагон је хормон који луче алфа-ћелије ендокриног панкреаса, чија улога се своди на стимулацију гликогенолизе и ослобађање глукозе из јетре, због чега настаје хипергликемија. Такође релаксира глатке мишиће гастроинтестиналног тракта, убрзава рад срца и појачава снагу срчане контракције. Глукагон се користи као ињекција од 1 мг за лечење хипогликемијске коме, акутне срчане инсуфицијенције (мада новије студије нису доказале његову ефикасност) и брадикардије код предозирања бета-блокатора.

ТИРОКСИН И АНТИТИРОИДНИ ЛЕКОВИ

Тироксин (тетра-јод-тиронин) је хормон штитасте жлезде који се користи оралним путем за лечење хипотиреозе и струме. У периферним ткивима тироксин се претвара у три-јод-тиронин, који је активни облик, и који у ткивима изазива ефекте.

У случају да се тироксин претерано лучи (хипертиреоза), користимо лекове који инхибирају уградњу јода у тирозин, па смањују секрецију тироксина. Представници ове групе су **метимазол** и **пропилтиоурацил**. Код примене ова два лека лекар опште праксе и стоматолог треба да пазе на појаву повишене температуре и грлобоље код пацијента. Грлобоља и повишена температура могу да настану због агранулоцитозе (пада броја неутрофилних гранулоцита), до које понекад доводе метимазол и пропилтиоурацил. Кад се то деси пацијента хитно треба послати у болницу ради интензивне антибиотске терапије и прекинути даљу примену лека.

Хипертиреоза може да се лечи и једнократном употребом радиоактивног јода који потпуно уништи штитасту жлезду. После такве терапије пацијент мора доживотно да узима надокнаду тироидних хормона, тј. тироксин, оралним путем.

КОРТИКОСТЕРОИДИ

Под кортикостероидима подразумевамо хормоне који се луче из коре надбубрежне жлезде (алдостерон, гликокортикоиди, андрогени). Од кортикостероида највећу клиничку употребу имају гликокортикоиди, који се луче из ћелија средње зоне коре (зона фасцикулата); у највећој мери се од гликокортикоида лучи **кортизол**, који када се припрема као лек носи назив **хидрокортизон**. Кортизол има велики број ефеката у организму, од којих се највише у пракси користе антиедематозно, антиинфламаторно, имunosупресивно, антиалергијско и антитуморско дејство. Поред хидрокортизона, постоји више синтетских гликокортикоида, од којих највише користимо: **дексаметазон** (за лечење едема уопште, посебно едема мозга, даје се и орално, и парентерално), **метилпреднизолон** (за лечење тешких алергијских реакција, тешких напада астме и инфламаторних болести; даје се парентерално) и **преднизон** (користи се оралним путем). Кортикостероиди се везују за интраћелијске рецепторе и регулишу експресију протеина.

Због ових дејстава кортикостероиди се користе за лечење едема, разноразних упала (укључујући аутоимуне болести), за лечење анафилактичке реакције, за спречавање одбацивања трансплантата и за лечење леукемија и лимфома. У

стоматологији је посебно значајна постоперативна употреба дексаметазона, који смањује оток због нагњечења ткива и тако убрзава опоравак (примењује се једна доза интрамускуларно одмах после операције). Дексаметазон такође спречава постоперативно повраћање. Гликокортикоиди се доста примењују и у виду инхалације, за превенцију и лечење напада бронхијалне астме (нпр. беклометазон, флутиказон и др.).

Ако се гликокортикоиди дају до 7 дана, практично ни немају нежељених дејстава, а ако се дају дуже изазивају Кушингов синдром, хипертензију, остеопорозу, стрес улкусе, катаракту, атрофију коже са пустулозном оспом и атрофију надбубрега. После дуже примене не смеју се нагло прекидати, јер може доћи до акутне инсуфицијенције надбубрега.

ПРИМЕНА КОРТИКОСТЕРОИДА КОД БОЛЕСТИ ЗУБА И УСНЕ ДУПЉЕ

Кортикостероиди се примењују код великог броја обољења зуба и усне дупље, пре свега због свог антиинфламаторног и антиедематозног дејства.

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

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

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

Ендодонтски бол. После инструменталног или хемијског лечења канала у корену зуба, због јаке инфламације пацијенти трпе изузетно јак бол. Ако се приликом

интервенције на корену у сам канал корена зуба убризга мала количина триамцинолон ацетонида, он ће смањити упалу и спречити настанак јаког боле после интервенције.

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

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

ЕСТРОГЕНИ И ГЕСТАГЕНИ

Женски полни хормони, естрогени, нормално постоје у три форме: **естрадиол**, који се ствара у јајницима, **естрон** који настаје метаболисањем естрадиола, али и трансформацијом андрогена андростендиона у масном ткиву (па је стога главни естроген у менопаузи) и **естриол**, који је најприсутнији у трудноћи, јер се ствара у плаценти. Ако се чисти естрогени примене орално, брзо се метаболишу у јетри, и мали проценат доспева до системске циркулације. Зато се користе сулфатни естри естрона за оралну употребу, које називамо коњуговани естрогени, и који се могу примењивати орално уз задовољавајућу биоискористљивост. Синтетски естрогени, нпр. **етинил естрадиол или местранол** су такође отпорнији на разградњу у јетри, па се могу примењивати оралним путем.

Естрогени се користе за контрацепцију, за надокнаду хормона у менопаузи и за прекид менорагије (дисфункционално крварење из утеруса које се наставља на нормалну менструацију). У прве две индикације естрогени се обавезно комбинују са гестагенима код жена које имају материцу (тј. није уклоњена операцијом), јер се тиме смањује ризик од настанка карцинома ендометријума. Најозбиљније нежељено дејство естрогена јесте већа склоност настанку венских тромбоза. Поред тога доводе до хипертензије и повећавају учесталост карцинома дојке и ендометријума.

Селективни модулатори рецептора за естрогене (**тамоксифен и ралоксифен**) блокирају естрогене рецепторе у неким ткивима, а стимулишу их у другим, док понегде уопште немају ефекта. Тако тамоксифен блокира естрогене рецепторе у тумору дојке, па се користе за лечење тумора дојке који су осетљиви на естрогене. Ралоксифен стимулише естрогене рецепторе у костима, па се користи за лечење постменопаузалне остеопорозе.

Природни гестаген је **прогестерон**, који се ствара у жутом телу после овулације, у плаценти и у кори надбубрега. Због брзе разградње у јетри, прогестерон се може примењивати само парентерално, у виду депо ињекција. Синтетски гестагени (**норетиндрон, левоноргестрел, дезогестрел**, итд.), који такође активирају рецепторе за прогестерон, су отпорнији на разградњу у јетри, па се могу примењивати оралним путем. Гестагени се користе у комбинацији са естрогенима као орални контрацептиви, и за надокнаду хормона у менопаузи. Нежељена дејства гестагена су главобоља, депресивност, акне, хирзутизам и пораст телесне тежине.

АНДРОГЕНИ

Од андрогена као лек се користи **тестостерон** који се примењује у виду депо-интрамускуларне ињекције. Тестостерон се користи код мушкараца са хипогонадизмом. Осим тестостерона користе се **анаболички стероиди** који делују слабије маскулинизирајуће од тестостерона али повећавају запремину и снагу мишића јер поспешују уградњу аминокиселина. Анаболичке стероиде користимо за лечење кахексије (нпр. код пацијената на хемодијализи или оних који се лече од инфекције вирусом ХИВ-а) – пример је анаболички стероид **нандролон**, који се примењује као депо препарат, нандролон-деcanoат, на две недеље, у виду интрамускуларне ињекције.

Блокатор рецептора за тестостерон је лек **флутамид**. Користи се за лечење карцинома простате који је завистан од тестостерона.

ЛЕЧЕЊЕ БЕНИГНЕ ХИПЕРПЛАЗИЈЕ ПРОСТАТЕ

Бенигно увећање простате је често код мушкараца старијих од 50 година. Лечи се применом **финастерида или дутастерида**, лекова који блокирају ензим 5-алфа-редуктазу и претварање тестостерона у активни облик дихидротестостерон. Ови

лекови се примењују 6 месеци и постепено долази до смањења простате. Главна нежељена дејства финастериди и дутастериди су импотенција и смањење квалитета сперме. Осим блокатор 5-алфа-редуктазе, пацијенти са бенижном хипертрофијом простате узимају и алфа-блокатор (нпр. тамсулосин), који релаксира сфинктер у врату мокраћне бешике и тако додатно олакшава мокрење. Терапија комбинацијом блокатора 5-алфа-редуктазе и алфа-1 блокатора је ефикаснија него терапија са сваким од тих лекова посебно.

ЛЕЧЕЊЕ ОСТЕОПОРОЗЕ

Сви пацијенти који имају остеопорозу (чија је густина кости мања него што је нормално, тј. Т-скор мањи од -2,5) треба да узимају **витамин Д** у дози од око 400 јединица и **калцијум-карбонат** у дози од 1,5 грам дневно. Међутим, само коришћење витамина Д и калцијума није довољно, јер ће остеопороза и поред тога напредовати. Лекови првог избора за остеопорозу су **бифосфонати** који спречавају разградњу кости, јер инхибирају дункционисање остокласта. Представници ове групе су **алендронат**, који се узима орално, и **памидронат**, који се примењује у виду и.в. ињекције. Уколико се не узимају са довољно воде, па заостану у доњој трећини једњака, орални бифосфонати могу изазвати тежак езофегитис са настанком улцерација. С друге стране, парентерално примењени бифосфонати имају тенденцију да оштете функцију бубрега, посебно код особа које већ имају инсуфицијенцију тог органа.

Један број пацијената који узимају бифосфонате неће повољно реаговати на те лекове, тј. остеопороза ће и даље напредовати. У таквој ситуацији бифосфонате замењујемо са **деносумабом** (моноклонско антитело против протеина из крви који активира остеокласте), или **терипаратидом** (синтетски паратхормон са 34 аминокиселине који активира остеокласте због интермитентног начина примене). Оба наведена лека се примењују као поткожна ињекција (деносумаб једном у 6 месеци, а терипаратид свакодневно). Деносумаб повећава склоност настанку инфекција коже (нпр. херпеса), а терипаратид повишава ниво холестерола у крви, изазива депресију и неуралгичне болове.

ФАРМАКОЛОГИЈА КРВИ И ТКИВА

ОРАЛНИ АНТИКОАГУЛАНТНИ ЛЕКОВИ

Класични орални антикоагулантни лекови ометају редукцију витамина К у јетри, због чега се смањује концентрација фактора коагулације у крви. Најважнији лек из те групе је **варфарин**. Када се почне са применом варфарина, мора да прође један до три дана да би се смањила коагулабилност крви у довољној мери. Ефекат варфарина се мери помоћу INR односа (то је количник протромбинског времена пацијента и протромбинског времена контроле), који треба да буде између 2 и 3. Класични орални антикоагуланси се користе за лечење дубоке венске тромбозе и плућне емболије, као и за превенцију емболије код атријалне фибрилације. Такође се прописују доживотно пацијенту који има вештачке валвуле. Ако се орални антикоагуланси предозирају, њихово дејство се може прекинути одмах применом свеже замрзнуте плазме (која садржи факторе коагулације), а са закашњењем од 12 до 24 сата применом витамина К. Најтеже нежељено дејство варфарина је крварење у мозгу или гастроинтестиналном тракту, које настаје уколико се његов ефекат на коагулацију појача услед предозирања или интеракција са другим лековима или храном.

У настојању да се превазиђе несигурно дозирање варфарина, створени су тзв. „нови“ орални антикоагулантни лекови, који делују или директном инхибицијом тромбина (**дабигатран**), или директном инхибицијом активираних фактора коагулације Ха (**ривароксабан, апиксабан**). Нови орални антикоагулантни лекови се такође користе за лечење дубоке венске тромбозе и превенцију емболије код атријалне фибрилације, али за разлику од варфарина, код њих није потребно праћење ефекта помоћу теста налик на INR-тест. За разлику од варфарина, ови лекови мање ступају у интеракције са другим лековима или храном, али је озбиљно крварење у мозгу или гастроинтестиналном тракту и код њих заступљено у готово истој мери као код варфарина.

ХЕПАРИН

Хепарин је мешавина сложених угљених хидрата који се добијају из слузокоже дигестивног тракта домаћих животиња. Хепарин се везује за антитромбин 3 и заједно са њим инхибира тромбин (фактор коагулације 2). Хепарин се примењује

интравенски и поткожно. Почиње да делује одмах. Користи се за превенцију дубоке венске тромбозе код хируршких интервенција или дуготрајног лежања, као и за лечење дубоке венске тромбозе и емболије плућа. Антикоагулантни ефекат хепарина се мери активираним парцијалним тромбопластинским временом (аРТТ), које треба да буде око 2 пута дуже него без примене хепарина.

Примена хепарина не треба да буде дуготрајна, јер после недељу дана примене постоји могућност настанка тромбоцитопеније, која је праћена тромбозама у артеријама екстремитета, што се манифестује гангренама врхова прстију. Ако настане оваква „хепарином-индукована тромбоцитопенија“, примена хепарина се одмах прекида, и потребно је применити директне инхибиторе тромбина парентерално, као што су **бивалирудин и аргатробан**, како би се спречиле даље тромбозе. Да би се избегла могућност настанка тромбоцитопеније, примена хепарина се већ после 5-7 дана замењује применом оралних антикоагуланаса (2-3 дана се преклапа примена у случају варфарина, док не почне да делује).

НИСКОМОЛЕКУЛАРНИ ХЕПАРИНИ

Нискомолекуларни хепарини се добијају пречишћавањем обичног хепарина, тако да су ланци угљених хидрата знатно краћи, али садрже секвенцу која је носилац терапијског ефекта. Нискомолекуларни хепарини делују преко инхибиције фактора коагулације 10, и примењују се поткожно, обично у предео око пупка. Користе се за исте индикације као и хепарин, али је њихова примена лакша, зато што није потребно да се контролише аРТТ. Најважнији представници нискомолекуларних хепарина су **еноксапарин и далтепарин**. Нажалост, и нискомолекуларни хепарини могу изазвати „хепарином-индуковану тромбоцитопенију“, па је потребан опрез код њихове примене када се примењују дуже (нпр. код трудница, или ако пацијент из неког разлога не може да узима оралне антикоагулансе).

ВИТАМИН К

Витамин К је неопходан за синтезу фактора коагулације. Када нема довољно витамина К, долази до појаве крвављења у многим ткивима, а најопаснија су крвављења у мозгу и из слузокоже желуца или дуоденума на месту улкуса. Недостатак витамина К се јавља код новорођенчади (нарочито код недонесене деце), зато што они још немају бактерије у цревима које иначе стварају витамин К. Такође

се недостатак витамина К јавља код опструктивне жутице. Најзад, витамин К понекада морамо применити и у случају предозирања варфарина.

Постоје три форме витамина К, К₁, К₂ и К₃, али се највише користи **витамин К₁ или фитоменадион**. Фитоменадион се примењује интравенски или интрамускуларно (само код новорођенчади). Интравенска примена мора бити веома спора, јер код брзе примене долази до ослобађања хистамина и других медијатора из мастоцита и базофила, па настаје стање слично анафилактичкој реакцији, које се назива „анафилктоидна реакција“ (пацијент има хипотензију, отежано дисање због отока дисајних путева, може настати уртика на кожи и сл.).

КОАГУЛАНТНИ ЛЕКОВИ ЗА ЛОКАЛНУ ПРИМЕНУ У УСНОЈ ДУПЉИ

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

Оксидисана целулоза се добија излагањем обичне целулозе неком оксидационом средству (нпр. водоник пероксида). Оксидационо средство доводи до стварања алдехидних и кето група у целулози, тако да она лакше активира систем коагулације крви.

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

ГВОЖЂЕ

Услед недостатка гвожђа у исхрани или хроничног губитка крви настају хипохромне анемије, код којих број еритроцита није много снижен, али је у њима јако смањена количина хемоглобина. Тада пацијенту треба надокнадити гвожђе. Ако знамо да у једном литру крви има 470 мг гвожђа и ако знамо колики је ниво хемоглобина у крви пацијента, можемо да израчунамо количину гвожђа коју треба дати пацијенту. То рачунамо на следећи начин – разлику између концентрације хемоглобина код здравог човека и концентрације хемоглобина нашег пацијента делимо са концентрацијом хемоглобина код здравог човека. Добијену бројку (мора бити мања од 1) множимо са 470 милиграма и са бројком 5 (то је због 5 литара крви) чиме добијамо количину гвожђа која недостаје у крви. Овој количини додајемо још 500 мг, колико гвожђа иначе има у јетри код здравог човека. Овако израчунату количину гвожђа пацијенту можемо да дамо интравенски у виду само једне ињекције (препарат Fe-декстран или Fe-глуконат). Ако пацијенту желимо да гвожђе надокнадимо оралним путем, дајемо Fe-сулфат али у количини која је 10 пута већа од израчунате, зато што се из дигестивног тракта апсорбује само 10% унете количине гвожђа.

Код оралне примене гвожђе редовно изазива мучнину и губитак апетита, јер делује надражајно на слузокожу желуца. Такође, после оралне примене гвожђа столица поприма црну боју, па на то треба упозорити пацијента. С друге стране, парентерална примена гвожђа је понекада праћена анафилактичком реакцијом.

ВИТАМИН Б12 И ФОЛНА КИСЕЛИНА

Ако у организму недостају витамин Б12 и/или фолна киселина настаје мегалобластна анемија. Код недостатка витамина Б12 настаје још и оштећење нервних путева у задњим стубовима кичмене мождине, што се манифестује губитком проприоцепције (осећаја положаја у коме је екстремитет), и назива се фуникуларна мијелоza. Оба витамина су неопходна у процесима метилације нуклеинских база. Ако пацијент има мегалобластну анемију, пошто не знамо да ли је у питању недостатак оба или само једног витамина, морамо надокнадити и витамин Б12 и фолну киселину.

Витамин Б12 дајемо у виду интрамускуларне ињекције од 2,5 мг једном месечно. Фолну киселину дајемо оралним путем у виду једне таблете од 5 мг дневно. Поред тога, фолну киселину треба давати у дози од 0,4 до 1 мг дневно свим

трудницама у првој половини трудноће јер она спречава настанак аномалија неуралне цеви.

АНТИАГРЕГАЦИОНИ ЛЕКОВИ

Антиагрегациони лекови спречавају настанак тромба у артеријама, пре свега коронарним и артеријама мозга. Зато се ови лекови дају особама које су под ризиком од настанка инфаркта миокарда и мозга, ради превенције тих стања, и посебно су делотворни ако је пацијент већ имао проблема са атеросклерозом, тј. има симптоматску коронарну болест или је већ прележао један мождани удар. У таквим ситуацијама се пацијентима ради превенције артеријских тромбоза даје један од антиагрегационих лекова, који они узимају трајно.

Посебно се издвајају пацијенти којима се због коронарне болести угради у коронарне артерије стент, тј. метална цевчица која одржава проходност крвог суда. Такви пацијенти од момента уградње стента па наредних годину дана морају узимати двојну антиагрегациону терапију, јер су под повишеним ризиком за настанак тромбозе и зачепљења стента.

Први антиагрегациони лек је био **аспирин** у мањим дозама (до 100 мг дневно), јер омета синтезу тромбоксана у тромбоцитима и тако смањује агрегацију тромбоцита. После аспирина развијено је неколико лекова који блокирају пуринаргичке рецепторе типа P2Y₁₂, на које иначе делују ендogene супстанце аденозин, аденозин-ди и -три фосфат, активирајући тромбоците. Први из ове групе је био **клопидогрел**, чији је главни недостатак што сам није активан, већ мора да се у јетри трансформише до активног метаболита да би деловао, при чему активни метаболит инхибира пуринаргички рецептор ирверзибилно. Код једног броја особа ови ензими су мање активни, па клопидогрел није био ефикасан, а могуће су и бројне интеракције са другим лековима који блокирају метаболизам клопидогрела. Ирверзибилност ефекта клопидогрела такође може представљати проблем уколико пацијент мора да се изненада подвргне хируршкој интервенцији, јер ће бити под већим ризиком од крварења. Клопидогрел су потом сменили **тикагрелор** и **прасугрел**, лекови који реверзибилно блокирају исте пуринаргичке рецепторе (P2Y₁₂), од којих тикагрелор не захтева претходну активацију кроз метаболизам, тј. директно је активан, па му је ефекат далеко поузданији од ефекта клопидогрела.

ИНТЕРАКЦИЈЕ АНТИАГРЕГАЦИОНИХ ЛЕКОВА СА ДРУГИМ ЛЕКОВИМА КОЈИ СЕ КОРИСТЕ У СТОМАТОЛОГИЈИ

Мада се у литератури може наћи велики број описаних интеракција антиагрегационих лекова са другим лековима, само мали број интеракција има клинички значај, тј. утиче на даље лечење пацијента или погоршава његово здравствено стање. **Аспирин** интерагује са оралним антикоагулантним лековима или хепарином, доводећи до даљег слабљења згрушавања крви, тако да пацијенти могу доживети озбиљно крварење из усне дупље, често после неке интервенције. Да се то не би десило, треба избегавати истовремену примену аспирина са оралним коагулансима или хепарином. Такође, ако се аспирин примени заједно са антидепресивима блокаторима преузимања серотонина, долази до појачања његовог антиагрегационог дејства и крварења. Примену аспирина такође треба избегавати код пацијената који већ користе *нестероидне антиинфламаторне лекове (углавном ради њиховог аналгетског ефекта)*, јер се тада нежељена дејства аспирина појачавају, посебно на гастроинтестиналном тракту.

Слично аспирину, **клопидогрел** због свог антиагрегационог ефекта интерагује са оралним антикоагулантним лековима или хепарином, доводећи до даљег слабљења згрушавања крви, тако да се после неке интервенције у усној дупљи може јавити крварење. Читав низ лекова слаби антиагрегациони ефекат клопидогрела, углавном због ушпитања у његов метаболизам: карбамазепин, ципрофлоксацин, еритромицин, есомепразол и омепразол, флуконазол, флуоксетин и флувоксамин. Осим карбамазепина, који ефекат клопидогрела повећава због убрзаног метаболизма и стварања активног метаболита, остали лекови инхибирају ензиме који врше метаболизам клопидогрела и тиме ометају стварање *активног метаболита*, који заправо има антиагрегациони ефекат.

НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА АНТИАГРЕГАЦИОНИХ ЛЕКОВА У УСНОЈ ДУПЉИ

Најзначајнија нежељена дејства антиагрегационих лекова у усној дупљи су:

- појава акутних улцерација слузокоже
- крварење после интервенције
- булзне манифестације Стивен-Џонсоновог синдрома. Стивен-Џонсонов синдром се карактерише настанком пликова на кожи и слузокожама. Овај синдром настаје услед активације Т-цитотоксичних лимфоцита означених као ЦД8, који заједно са природним ћелијама убицама ослобађају гранулизин и

перфорин, протеине који доводе до апоптозе кератиноцита (ћелија епидерма). Такође из макрофага се ослобађа лиганд који се везује за Фас рецептор на кератиноцитима, активира га, и доводи до апоптозе кератиноцита. Услед одумирања кератиноцита, епидерм се одваја од дерма, у том простору се накупља интерстицијумска течност и настају пликови (буле). Смртност овог синдрома је око 20%.

ФИБРИНОЛИТИЦИ

Ови лекови доводе до превођења плазминогена у плазмин, супстанцу која разграђује тромб. Тромболитике дајемо једнократно интравенски да би се разбио тромб у коронарним артеријама код инфаркта миокарда, у церебралним артеријама код инфаркта мозга, у плућним артеријама код емболије плућа (само код пацијената са екстремном тахикардијом и хипотензијом) и у дубоким венама код изузетно великих тромбоза које се шире у илијачне вене и доњу шупљу вену.

Најзначајнији фибринолитици су **стрептокиназа**, која сме да се примени само једном (због могућности настанка алергије у значајном проценту), **алтеплаза** и **тенектеплаза**, који могу да се користе више пута. Алтеплаза је уствари хумани ензим, ткивни активатор плазминогена. Тенектеплаза је донекле измењена алтеплаза, тако да њен ефекат траје знатно дуже од ефекта алтеплазе, и има још једну предност: може се дати у виду интравенске ињекције, дакле за краће време од алтеплазе, која се даје као интравенска инфузија. Највећа опасност код примене тромболитика је крварење.

РАСТВОРИ ЗА ИНТРАВЕНСКУ ПРИМЕНУ

За надокнаду течности користимо кристалоидне и колоидне растворе. Од кристалоидних користимо растворе који су изотонични са крвном плазмом (тј. имају 300 mOsmol/l). То су **5% глюкоза**, **0.9% NaCl**, **Рингеров раствор** (који сем NaCl има и Ca⁺⁺ и K⁺) и **Хартманов раствор** (има исти састав као Рингер плус лактат). Ако дајемо лекове у интравенској инфузији, можемо користити само 5% глюкозу или 0.9% NaCl, а никако Рингеров или Хартманов раствор зато што се у ова два раствора налази јон Ca⁺⁺ који се везује за лекове и таложи их.

Колоидни раствори су декстриани, раствор желатина и раствор хидроксиетил-скроба. Колоидни раствори за разлику од кристалоидних имају већи потенцијал да задрже течност унутар крвних судова, јер не пролазе у потпуности кроз зидове

капилара у периваскуларно ткиво. Колоидне растворе користимо веома ретко код најтежих болесника у интензивним негама.

Од значаја нам је још у практичној медицини стандардни 7.4%-тни раствор КСl-а, који у 1мл има 1 ммол K^+ . Изабрана је оваква концентрација ради лакшег дозирања, јер одмеравањем броја милилитара уствари одбројавамо број милимола које треба применити. Овај раствор користимо за надокнаду K^+ , тако што одређену количину додајемо у кристалоидни раствор пре интравенске инфузије (максимално 20 милимола по боци раствора од 500 милилитара). Раствор 8.4% $NaHCO_3$ такође има у 1 ml 1 mmol бикарбоната. Овај раствор користимо интравенски за корекцију ацидозе. На крају, хипокалцемију лечимо интравенском применом препарата Ca^{++} - дајемо 10 ml 10%-тног Ca^{++} -глюконата.

ФАРМАКОЛОГИЈА РЕСПИРАТОРНОГ ТРАКТА

ЛЕЧЕЊЕ БРОНХИЈАЛНЕ АСТМЕ И ХРОНИЧНЕ ОПСТРУКТИВНЕ БОЛЕСТИ ПЛУЋА

У лечењу бронхијалне астме имамо 2 кључна момента: превенцију напада и прекид напада астме. Када је у питању хронична опструктивна болест плућа, погоршања (егзацербације) настају услед инфекције и отока респираторне слузокоже, па се примењују слични лекови као код бронхијалне астме.

За превенцију напада астме или погоршања опструктивне болести плућа користимо лекове које можемо примењивати у виду инхалације или оралним путем. У виду инхалације користимо пре свега **кортикостероиде**, који смањују упалу у дисајним путевима и тако олакшавају пролаз ваздуха. Од инхалаторних кортикостероида данас се највише користе флутиказон, беклометазон и будесонид. Пошто се примењују путем инхалације, само мала количина кортикостероида се апсорбује у крви, па су нежељена дејства мало изражена. Најчешћи проблем је појава кандидијазе у усној дупљи.

Веома често се у лечењу и астме и хроничне опструктивне болести плућа примењује фиксна комбинација кортикостероида и дугоделујућих бета 2 агониста (салметерол, формотерол, вилантерол и др.). Кортикостероиди смањују оток слузокоже, а бета 2 агонисти релаксирају глатке мишиће и шире дисајне путеве. Понекада се овој двојној терапији додаје и трећи лек у виду инхалације, блокатор

мускаринских рецептора (ипратропијум делује краткотрајно, а тиотропијум дуготрајно), који додатно релаксира глатке мишиће, и шири дисајне путеве.

Један део пацијената са бронхијалном астмом може да има користи и од примене **блокатора рецептора за леукотриене** који се примењују оралним путем, монтелукаста и зафирлукаста. Пошто су леукотриени инфламаторни медијатори, а делују и бронхоконстрикторно, блокада њиховог дејства олакшава стање пацијената и чини да лакше дишу. Понеки пацијент после коришћења **монтелукаста или зафирлукаста** добије Чург-Штраусов синдром, који се састоји од еозинофилије, еозинофилне пнеумоније и васкулитиса, и мора се лечити кортикостероидима.

Напади бронхијалне астме и погоршања хроничне опструктивне болести се лече **парентералном или оралном применом кортикостероида**, који снажним дејством смањују упалу у прекидају напад односно погоршање. У нападу се могу дати и краткоделујући бета 2 агонисти у виду инхалације (**салбутамол**), као и ињекције **аминофилина** (теофилин у етилен-ди-амиду) који због блокаде фосфодиестеразе и активације аденозинских рецептора доводи до бронходилатације; у најтежим случајевима се може применити и поткожна ињекција адреналина, који такође шири дисајне путеве дејством на бета 2 рецепторе, али и смањује оток слузокоже услед вазоконстрикције, после дејства на алфа 1 рецепторе.

ЕКСПЕКТОРАНСИ

Експекторанси су лекови који служе да олакшају искашљавање густог секрета. Можемо да користимо од природних лекова **чај од јагорчевине (Primula) или чај од бршљана, Hedera helix** (обе биљке садрже сапонине, који делују надражајно на слузокожу желуца и рефлексно изазивају кашаљ), а од синтетских **бромхексин или његов дериват амброксол**, у виду таблета. Уместо експекторанаса, за лакше искашљавање можемо да користимо и муколитике, који разводњавају секрет помоћу својих сулфхидрилних група. Најзначајнији препарат који користимо **је ацетил- цистеин**. Међутим, муколитике не смеју да користе људи са улкусом на желуцу или дванаестерцу, јер они разграђују и заштитни слој слузи у овим органима, и могу да доведу до крварења.

АНТИТУСИЦИ

Антитусици су лекови који сузбијају упоран, сув кашаљ. Код мале деце, значајан антитусички ефекат постиже и обичан сируп, тј. концентровани раствор шећера у води. Код старијих се највише користе антитусици са централним дејством, као што су **бутамират или кодеин**. Проблем код антитусика са централним дејством јесте могућност депресије дисања, па их треба избегавати код особа код којих је дисање иначе угрожено (нпр. код тешких облика хроничне опструктивне болести плућа). Блажи облик сувог кашља можемо да лечимо нешкодљивим **чајем од белог слеза**, који садржи слузаве материје што облажу слузокожу и спречавају надражај нервних завршетака.

КИСЕОНИК

Кисеоник примењујемо најчешће у концентрацији од 28% преко маске или носних кататера, брзином од 4-6 л/мин. Примену 100%-тног кисеоника треба избегавати и ограничити временски, јер дужа примена доводи до оштећења слузокоже дисајних путева и настанка трахеобронхитиса са израженом секрецијом, па и до оштећења самих плућа. Кисеоник примењујемо кад год постоји хипоксија, али треба да будемо опрезни код пацијената са хроничном опструктивном болешћу плућа, који су већ дуже времена цијанотични. Ти пацијенти дишу само на основу регистрације нивоа кисеоника у крви, јер им је центар за дисање постао неосетљив на угљен-диоксид. Кад им дамо кисеоник, они могу престати да дишу, па је код њих потребна посебна пажња при примени кисеоника.

ФАРМАКОЛОГИЈА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНОГ ТРАКТА

ЕМЕТИЦИ И АНТИЕМЕТИЦИ

Најефикаснији лек за изазивање повраћања јесте **сируп од ипекакуане**. Довољна је једна велика кашика сирупа да изазове повраћање после 10 минута. Ако не располажемо ипекакуаном, повраћање можемо да изазовемо поткожном ињекцијом **апоморфина**. Нажалост, ови препарати нису редовно доступни на

тржишту у нашој земљи. Повраћање не сме да се изазива кад је пацијент без свести (могао би да усахне повраћени садржај и угуши се), кад је отрован киселинама или базама (могло би доћи до руптуре једњака), кад је отрован нафтом и њеним дериватима (ако се удахне повраћени садржај настаје аспирациона пнеумонија са високом смртношћу) или кад је отрован супстанцама које изазивају епилептички напад (нпр. кокаин, јер повраћање може провоцирати епилептички напад).

Повраћање које настаје због војње било којим превозним средством се може спречити применом антихистамина Н1, као што је **дифенхидрамин**, један сат пре путовања оралним путем. Такво повраћање се може спречити и применом трансдермалних **фластера који садрже скополамин**.

Повраћање после операције или код блажих болести гастроинтестиналног тракта може се прекинути применом **метоклопрамида**, орално или парентерално, који блокира допаминске рецепторе у центру за повраћање. У односу на метоклопрамид знатно је ефикаснији у спречавању постоперативног повраћања кортикостероид **дексаметазон**.

Повраћање због примене цитостатика спречавамо применом, један сат пре цитостатика, лекова који блокирају серотонинске 5-НТЗ рецепторе. Пример лекова из ове групе су **онданстерон и гранисетрон**. У лечењу повраћања које је ипак настало после примене цитостатика данас се користе комбинације блокатора 5-НТЗ рецептора и дексаметазона.

ЛЕЧЕЊЕ ПЕПТИЧКОГ УЛКУСА

Да бисмо излечили пептички улкус потребно је да урадимо две ствари: да смањимо секрецију киселине и да уништимо *Helicobacter pylori*. Секрецију киселине смањујемо помоћу шестонедељне примене блокатора протонске пумпе (**пантопразол, лансопразол и др.**), који готово у потпуности прекидају секрецију киселине из паријеталних ћелија. *Helicobacter* уништавамо истовременом применом два антибиотика; најчешће примењујемо **амоксацилин, кларитромицин или метронидазол**. Понекада се антибиотицима додаје и препарат бизмута. Антимикробна терапија пептичког улкуса траје 7- 14 дана. Лекар је у обавези да пре почетка лечења утврди тестовима постојање *Helicobacter pylori* и да после завршеног лечења истим тестом потврди да више *Helicobacter*-а нема. Данас се као најпоузданији користи тест на *Helicobacter pylori* у столици. Раније су се за смањење секреције киселине уместо блокатора протонске пумпе користили хистамински Н2- блокатори (**ранитидин, фамотидин**), али они највише могу да смање секрецију киселине за

70%. Данас блокатори протонске пумпе имају предност зато што јаче делују на смањење секреције киселине од H₂-блокатора. Важно је спречити продужену употребу блокатора протонске пумпе (преко 6 недеља), јер се тада испољавају озбиљна нежељена дејства: већа учесталост пнеумоније и појава интерстицијалног нефритиса.

ЛЕЧЕЊЕ СПАЗМА У БИЛИЈАРНОМ, УРИНАРНОМ И ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНОМ ТРАКТУ

Спазми настају увек када постоји нека опструкција у билијарном, уринарном или гастроинтестиналном тракту. Они с ене могу излечити док се опструкција не отклони, али се могу ублажити применом спазмолитика. Спазме лечимо применом блокатора мускаринских рецептора, **скополамин бутил-бромид** или **пропантелина**, који релаксирају глатке мишиће. Спазме можемо да лечимо и применом блокатора канала за калцијум, нпр. **нифедипина**, али морамо да пазимо да не оборимо сувише притисак пацијенту. Такође се у последње време за лечење спазма у уретеру користе алфа 1 блокатори, како би релаксирани доњи део уретера и олакшали елиминацију заглављеног камена.

ЛЕЧЕЊЕ ОПСТИПАЦИЈЕ

Сматра се да особа пати од опстипације ако има мање од 3 столице недељно. Опстипацију је најбоље лечити применом **биљних влакана** (нпр. пшеничних мекиња) и повећаним уносом течности, јер те мере повећавају волумен садржаја црева и тиме изазивају пражњење. Када је потребно брзо пражњење црева (тј. не може се чекати дан-два да биљна влакна почну да делују), можемо применити осмотске лаксансе, који привлаче воду и зато шире лумен црева изазивајући пражњење. Најпознатији осмотски лаксанси су **магнезијум-сулфат (горка со)** и **лактолоза**. Постоји и група лаксанса који надражују зид црева, као што су **бисакодил** или **антрахинонски препарати** из биљака. Ови лекови делују после латентног периода од 6 - 8 сати, тако што стимулишу неуроне у зиду дебелог црева. Надражајне лаксансе пацијенти не би требало да користе у дужем временском периоду, јер постоји сумња да оштећују неуроне у зиду црева, па се временом развијају прво зависност, а онда и толеранција, а слузокожа колона постаје тамно пигментована (меланоза колона).

АНТИДИЈАРОИЦИ

Дијареју инфективног порекла не лечимо антидијароицима већ само надокнађујемо пацијенту течност и електролите, а код инвазивних инфекција примењујемо и антибиотике (инвазивна инфекција: пацијент има температуру, крв и слуз у столици). Антидијароице примењујемо само код дијареје која нема инфективни узрок. Користимо **лоперамид**, лек који стимулише опиоидне рецепторе, изазивајући успорење мотилитета црева. Друга могућност је да применимо **дифеноксилат**, лек који блокира мускаринске рецепторе и тако успорава мотилитет црева.

АНТИМИКРОБНА ТЕРАПИЈА

ПРИНЦИПИ ПРИМЕНЕ АНТИБИОТИКА

Антибиотици су лекови који уништавају микроорганизме (**бактерициди**) или заустављају њихово размножавање (**бактериостатици**), кроз ометање метаболичких и процеса раста микроорганизама.

Принципи примене антибиотика су следећи:

1. Примењујемо их само ако смо сигурни да се ради о бактеријским инфекцијама или инфекцијама изазваним микоплазмама, хламидијама или рикецијама.
2. Антибиотике примењујемо одмах по постављању дијагнозе бактеријске инфекције јер би одлагање довело до погоршања стања пацијента (такав приступ се назива „емпиријска примена“), али пре прве дозе обавезно узимамо узорак течности или ткива и шаљемо га у микробиолошку лабораторију ради изолације узрочника и испитивања осетљивости („антибиограм“).
3. Антибиотик мора да покаже своје дејство најкасније трећег дана од почетка примене. Ако је трећег дана стање пацијента боље настављамо са применом истог антибиотика. Ако је пацијентово стање горе или исто, антибиотик морамо променити. Зато важи златно правило за лекара опште праксе „Ако је прописао антибиотик пацијенту, мора да му закаже контролу за три дана.“

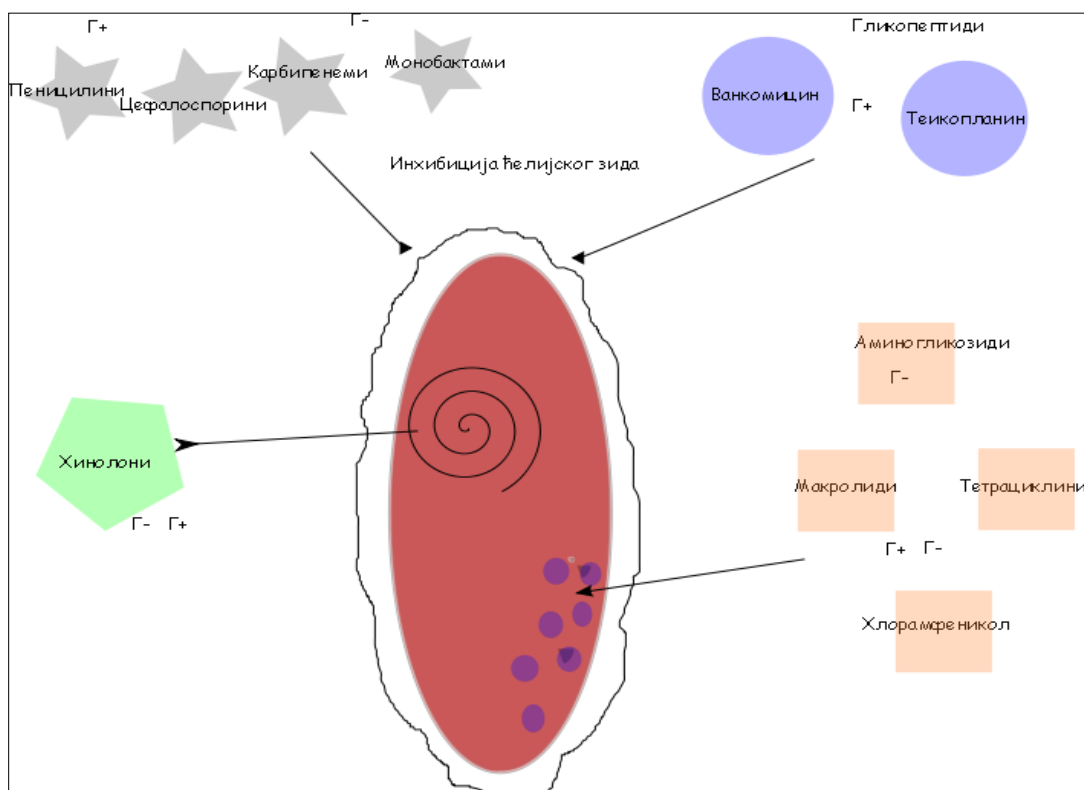
4. Антибиотици не могу сами да доведу до излечења уколико пацијент има апсцес или страно тело. Неопходно је да се апсцес издренира а страно тело уклони.

ПРОФИЛАКТИЧКА ПРИМЕНА АНТИБИОТИКА

Профилактичка примена антибиотика подразумева примену пре него што је настала инфекција. Она је оправдана у следећим случајевима:

- 1) Пре хируршке интервенције којом се пацијенту уграђује страно тело или одстрањује неки од већих органа (на пример дебело црево); примењује се само једна доза око сат времена пре првог реза на кожи.
- 2) Код стоматолошких интервенција, код пацијената који су прележали реуматску грозницу или имају неко обољење срчаних залистака.
- 3) Примена код пацијената којима је одстрањена слезина због повреде, најмање годину дана од операције.
- 4) Код особа које живе у истој породици са туберкулозним болесником.

Слика 7. Механизам дејства антибиотика. Бета лактами (означени звездицама) и гликопептиди (означени круговима) ометају синтезу ћелијског зида, хинолони (означени петоуглом – цiproфлoксацин, левофлoксацин и мoксифлoксацин) ометају транскрипцију ДНК, док аминогликозиди, макролиди, тетрациклини и хлорамфеникол (означени квадратима) ометају синтезу протеина у бактеријској ћелији.



БЕТА-ЛАКТАМСКИ АНТИБИОТИЦИ

Постоје четири групе бета-лактамских антибиотика : **пеницилини, цефалоспорини, карбипенеми и монобактами.**

Сви ови антибиотици у свом молекулу имају бета-лактамски прстен, и сви делују тако што спречавају синтезу ћелијског зида бактерија. Код примене ових лекова због сличне хемијске грађе постоји проблем укрштене алергијске реакције. То

значи, ако неко постане алергичан на један од лекова из ових група, постоји значајна вероватноћа да је алергичан и на остале (од 1 до 8%). Зато таквим пацијентима морамо да применимо антибиотике из других група, а да нису бета-лактамаи.

Пеницилини

Делимо их на природне и полусинтетске. Од природних пеницилина најважнији су **пеницилин Г (бензилпеницилин)**, који се даје интарвенски или интрамускуларно у виду депо препарата (мешавина бензил пеницилина и прокаин-бензилпеницилина), и **пеницилин В (феноксиметилпеницилин)** који се даје орално. Природне пеницилине данас највише користимо за лечење стрептококних инфекција (тонзилитис, целулитис) и инфекција изазваних кластридијом (проузроковач гас гангрене).

Од полусинтетских пеницилина значајне су две групе:

А) полусинтетски пеницилини отпорни на пеницилиназу, пример је **клоксацилин**, који се користи за лечење стафилококних инфекција, јер стафилокок ствара бета-лактамазу; нажалост, пеницилини из ове групе нису доступни за коришћење у Србији.

Б) полусинтетски пеницилини са широким спектром дејства. Најважнији лек из ове групе је **амоксицилин**. Амоксицилин делује осим на стрептокок и на грам-негативне бактерије као што су протеус и ешерихија коли, и хемофилус инфлуенце. Зато се амоксицилин користи за лечење инфекција усне дупље, средњег ува, синуса, респираторних путева, мокраћних путева. Амоксицилину се често додаје препарат клавуланске киселине која инхибира бета-лактамазу, па комбинацију **амоксицилина и клавуланске киселине** користимо за лечење тежих инфекција, него сам амоксицилин, а посебно је добра за превенцију инфекција после уједа паса, неких других животиња или човека. У случају да се амоксицилин примени код особе која има вирусну инфекцију (посебно инфективну моноклеозу), може се очекивати појава кожне оспе. Такође, веће дозе клавуланске киселине су повезане са хепатотоксичношћу. Посебну подгрупу чине полусинтетски пеницилини са проширеним спектром дејства, какав је **пиперацилин**, који делују и на бактерије склоне настанку резистенције (нпр. *Klebsiella* или *Pseudomonas*); њихова ефикасност се додатно повећава комбинавањем са инхибитором бета-лактамаза **тазобактамом**.

Цефалоспорини

Цефалоспорине делимо у пет генерација на основу времена њихове синтезе и на основу спектра дејстава.

Прву генерацију (**цефалексин** – орална примена, **цефазолин** – парентерална) користимо за инфекције изазване претежно грам-позитивним бактеријама (нпр. инфекције коже и поткожног ткива, респираторне инфекције, профилакса инфекција у хирургији са цефазолином).

Цефалоспорине друге генерације (**цефалор-** орално, **цефуросим-** парентерално) користимо са слабије инфекције изазване грам-позитивним и грам-негативним бактеријама (нпр. синуситис са цефалором, профилакса инфекција у хирургији са цефазолином).

Цефалоспорине треће генерације (**цефтриаксон** и **цефтазидим**) користимо само за озбиљне инфекције изазване грам-негативним бактеријама. Примењују се парентерално, и користе у болницама за лечење уринарних, интраабдоминалних, респираторних и инфекција централног нервног система. Цефтазидим посебно добро делује на *Pseudomonas aeruginosa*. У циљу проширења њиховог ефекта и на бактерије које стварају бета-лактамазе, комбинују се са инхибиторима бета лактамаза: **цефтазидим са авибактамом**, а **цефтолозан са тазобактамом**.

Цефалоспорине четврте генерације (**цефепим**) користимо само за најтеже инфекције и грам-позитивним и грам-негативним бактеријама. Цефепим одлично продире у кости, плућа и централни нервни систем, па се показао успешним у лечењу инфекција тих регија.

Пету генерацију чини цефалоспорин **цефтаролин**, који поред дејства на велики број грам позитивних и грам негативних бактерија има снажан ефекат на метицилин-резистентан стафилокок, па се данас углавном и користи за инфекције тим узрочником, посебно на кожи, поткожном ткиву и плућима.

Карбапеними

Карбапеними су бета-лактами са веома широким спектром дејства. Делују на велики број грам-позитивних и грам-негативних бактерија, али и на анаеробне бактерије, што није случај са цефалоспоринима. **Ертапенем, меропенем и имипенем са циластатином** (циластатин спречава разградњу имипенема у бубрезима) су

антибиотици из ове групе који се дају парентерално за најтеже инфекције абдомена, мале карлице, коже и поткожног ткива пнеумоније, као и за сепсу. Ертапенем за разлику од меропенема и имипенема не делује на *Pseudomonas aeruginosa*, па се зато примењује само за инфекције које започињу ван болнице, где је учесталост те бактерије знатно мања. Карбапенема се добро подносе, само код ретких пацијената могу провоцирати епилептички напад (ертапенем и имипенем) или изазвати оштећење ћелија јетре (меропенем). Примењују се искључиво интравенски.

Монобактама делују само на грам-негативне бактерије; њихов главни представник азтреонам није одобрен за употребу у нашој земљи.

ТЕТРАЦИКЛИНИ

Тетрациклини спречавају синтезу протеина у бактеријама. Имају веома широк спектар дејства јер делују на грам-позитивне, грам-негативне бактерије, микоплазме, хламидије и рикеције. Користимо **доксициклин** који се даје орално једном дневно и који се излучује преко жучи и **тетрациклин** (и њему сличне антибиотике) који се излучује преко бубрега, и дају се оралним путем на 6 сати. Тетрациклини су познати по томе да изазивају мучнину и повраћање, а не смемо да их дајемо деци млађој од 12 година, да се не би исталожили у зубној глеђи и костима. Добра особина тетрациклина је у томе што ретко ступају у интеракције са другим лековима, и што не делују проаритмогено, па се могу давати старијим особама са срчаним обољењима.

Тетрациклине не треба узимати заједно са млеком и млечним производима, јер калцијум из тих намирница са тетрациклинима прави нерастворљиве комплексе који се не могу апсорбовати.

МАКРОЛИДНИ АНТИБИОТИЦИ

У ову групу спадају **еритромицин, азитромицин, кларитромицин и рокситромицин**. Макролиди спречавају синтезу протеина у ћелији бактерија и тако заустављају њихов раст. Добро делују на грам-позитивне бактерије, микоплазме, хламидије, рикеције и легионелу (бактерија која изазива легионарску болест). У пракси ове лекове највише користимо за лечење респираторних инфекција, посебно пнеумоније коју пацијент добије ван болнице и за ерадикацију хеликобактера пилори (проузроковач улкуса). Од њих највише нежељених дејстава има еритромицин који

може да изазове повраћање код деце а понекад и оштећење јетре (посебно се то дешавало са сољу еритромицин-естолат, док је то са еритромицин-етилсукцинатом, који се данас далеко више користи, веома ретко).

Макролидима је сличан **клиндамицин** који добро делује на инфекције узроковане стафилококом и анаеробним бактеријама. Посебно је добар за лечење стафилококних инфекција костију (јер добро продире у кост) и за лечење инфекција на глави посебно пореклом из усне дупље. Клиндамицин нешто чешће од осталих антибиотика изазива претерани раст анаеробне бактерије *Clostridium difficile* који резултује колитисом и дијарејом. Такође код једног броја особа може довести до оштећења хелија јетре.

ХЛОРАМФЕНИКОЛ

Хлорамфеникол је стари антибиотик са изузетно широким спектром дејства, за кога се својевремено сматрало да може излечити готово све инфекције (називали су га „магични метак“). Хлорамфеникол инхибира синтезу протеина у бактеријама и делује на грам-позитивне, грам-негативне бактерије, рикеције и микоплазме, али не делује на хламидије него чак погоршава инфекције изазване тим узрочницима. Мада је веома ефикасан и одлично продире у све делове организма, хлорамфеникол користимо ретко, само када нема могућности примене другог антибиотика. Разлог за то је његова мијелотоксичност: код значајног процента пацијената хлорамфеникол изазива леукопенију, тромбоцитопенију, а веома ретко може изазвати апластичну анемију. Такође, код недонешене деце и новорођенчади уопште, примена хлорамфеникола у већим дозама због незрелих метаболичких путева у јетри и споре елиминације доводи до нагомилавања лека и настанка „**синдрома сиве бебе**“ (хипотензија, бледо-цијанотична кожа, дистензија абдомена и смрт за неколико сати). Данас најчешће користимо хлорамфеникол за лечење инфекција централног нервног система које нису реаговале на друге антибиотике.

АМИНОГЛИКОЗИДИ

Аминогликозиди су антибиотици са великим, поларним молекулима који инхибирају синтезу протеина у бактеријским ћелијама. Они имају релативно узак спектар дејства, јер делују само на грам-негативне бактерије (*E. Coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*), и у мањој мери на стрептокок и стафилокок. Зато их

користимо само за лечење инфекција мокраћних путева или за теже инфекције унутрашњих органа у комбинацији са бета-лактамским антибиотицима (са којима делују синергистички). Примењују се само парентерално, јер због поларности својих молекула не могу да се апсорбују из црева. Главни представници су **амикацин**, **гентамицин** и **тобрамицин**. Најважнија нежељена дејства аминогликозида су оштећење бубрега (нефротоксичност) и унутрашњег ува (ототоксичност).

Аминогликозиди делују на бактерије утолико јаче уколико је њихова концентрација у крви виша; зато се примењују у једној дневној дози која представља збир доза које би се иначе давале на 8 сати.

СУЛФОНАМИДИ

Сулфонамиди су једињења код којих је у молекулу сулфатна група везана за амино-групу. Они ометају синтезу фолне киселине код бактерија тако што ометају редукцију пара-аминобензојеве киселине до дихидро-птероата. Сулфонамиди су се некада много више користили за лечење бактеријских инфекција, а данас највише користимо комбинацију **сулфаметоксазола** са **триметапримом** (ова два лека доводе до тзв. секвенцијалног блока синтезе тетраhydro-фолне киселине, јер сулфаметоксазол блокира синтезу фолне киселине, а триметоприм редукцију дихидро-фолне киселине у тетраhydro-фолну киселину), која се назива **бактрим** или **котримоксазол**. Бактрим се највише користи за лечење респираторних инфекција и инфекција уринарног тракта. Дозира се увек 2 пута 2 таблете дневно (свака таблета садржи 400 милиграма сулфаметоксазола и 80 милиграма триметоприма). Поред котримоксазола, данас се користи **сулфацетамид** у виду капи за очи, **сребро-сулфадиазин** за спречавање секундарне инфекције опекотина, **сулфасалазин** за лечење инфламаторних болести црева и **сулфисоксазол** за лечење инфекција уринарног тракта.

Сулфонамиди имају широк спектар дејства, али се на њих релативно брзо развија резистенција. Поред бактерија, делују на узрочнике маларије и токсоплазмозе. Метаболишу се делом у јетри, и метаболити излучују у урину.

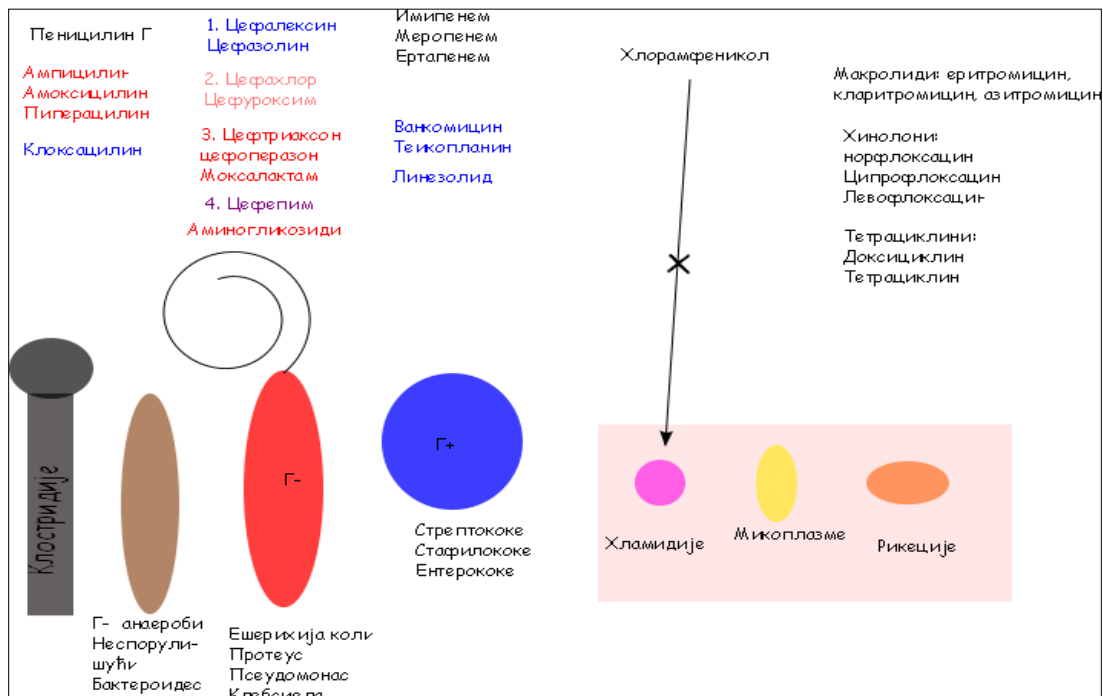
Сулфонамиде избегавамо код трудница, дојиља и деце млађе од 2 месеца, јер истискују билирубин са албумина, доводећи до хипербилирубинемije и керниктеруса, тј. оштећења базалних ганглија у мозгу. Такође, сулфонамиди могу код осталих пацијената изазвати оштећење костне сржи, бубрега и тешке булозне оспе по кожи. Да би се спречило оштећење бубрега, пацијенти који узимају сулфонамиде треба да пију пуно течности и обезбеде диурезу од бар 1,5 литара мокраће дневно.

ХИНОЛОНИ

Хинолони су антибиотици који ометају функционисање бактеријске ДНК тако што блокирају ензим ДНК-гиразу. Некада су се делили на **нефлуориране**, као што је била пипемидна киселина, који су постизали ефективне концентрације само у мокраћи (називали су се уроантисептицима), и на **флуориране** хинолоне, који постижу добре концентрације у свим ткивима, па се користе за лечење системских инфекција. Међутим, онедавно је пипемидна киселина повучена из употребе, док се флуорирани хинолони још увек користе, али уз ограничења. Флуорохинолони имају широк спектар дејстава, делују на грам-позитивне, грам-негативне бактерије, микоплазме, рикеције и хламидије; једино не делују на анаеробне бактерије. Најзначајнији флуорирани хинолони су: **ципрофлоксацин** (који се користи за лечење инфекција урогениталног тракта и путничке дијареје), **левофлоксацин** (који се користи за лечење ванболничке пнеумоније) и **моксифлоксацин** (који се користи за ванболничку пнеумонију, али и за компликоване инфекције коже и меких ткива). Ови лекови се примењују и орално, и интравенски; ципрофлоксацин се најбрже елиминише, па се примењује у више дневних доза, док се левофлоксацин и моксифлоксацин обично примењују једном дневно.

Употреба флуорираних хинолона је данас ограничена само на лечење инфекција код којих нема одговарајуће алтернативне антибиотске терапије, јер њихова нежељена дејства могу имати трајне последице. Пре свега, флуорохинолони доводе до поремећаја функционисања везивног ткива па се код неких пацијената јављају руптуре тетива, чак и месецима после престанка њихове примене. Оштећују нервни систем, доводећи до периферне неуропатије, депресије, слабљења слуха, вида и чула мириса. Не користе се у трудноћи јер су тератогени, ни код деце јер ометају раст зглобних хрскавица. Поред свега тога, склони су да изазову поремећај цревне флоре и дијареју, па чак и колитис услед прерастања *Clostridium-a difficile* који лучи токсине.

Слика 8. Спектар дејства антибиотика.



ГЛИКОПЕПТИДИ

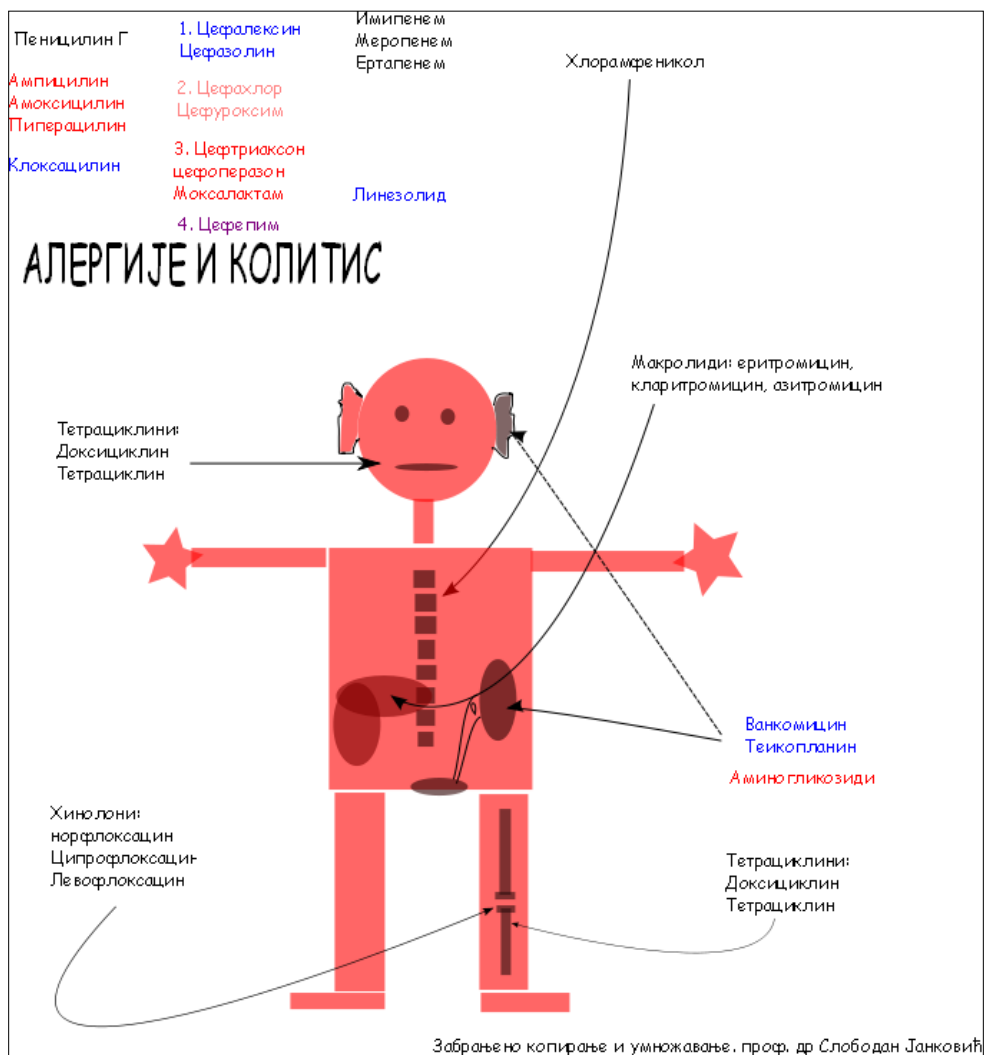
Гликопептидни антибиотици ванкомицин и теикопланин имају велике поларне молекуле и се примењују само интравенски у болничким условима, пре свега за лечење инфекција изазваних метицилин-резистентним стафилококом и ентерококама. Механизам дејства ових антибиотика је ометање синтезе ћелијског зида бактерија. Оба антибиотика су нефротоксични и ототоксични. Гликопептиди се не метаболишу, већ се неизмењени излучују у урину. Када се ванкомицин даје у инфузији, инфузија мора трајати бар 2 сата, да не би дошло до „**синдрома црвеног човека**“ – црвенило лица, врата и грудног коша. Ванкомицин можемо да применимо и орално али само за лечење псеудомембранозног колитиса који изазива Clostridium difficile.

МЕТРОНИДАЗОЛ

Метронидазол је лек који делује само на анаеробне бактерије (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*), факултативно анаеробне инфекције (*Gardnerella vaginalis*, *Helicobacter pylori*), амебе и трихомонас. Метронидазол се у ћелијама узročника инфекције редукује, што даље повећава улазак метронидазола и настанак слободних радикала; слободни радикали оштећују ДНК и доводе до смрти бактерија или протозоа. Метронидазол се користи за лечење инфекција у усној дупљи, за елиминацију *Helicobacter*-а *pylori*, за лечење компликованих интраабдоминалних инфекција, бактеријске вагинозе, колитиса изазваног са *Clostridium difficile*, амевне дизентерије, трихомонасне инфекције гениталних органа и других протозоалних инфекција танког и дебелог црева (ђардијаза и балантидијаза). У лечењу ових инфекција метронидазол се може примењивати орално или интравенски.

Када пацијент узима метронидазол не сме конзумирати алкохол, јер лек инхибира алдехидну дехидрогеназу и доводи до нагомилавања ацет-алдехида и тзв „дисулфирамске реакције“, тј. мучнине, црвенила лица, осећаја врућине, понекад и повраћања. Предуга примена метронидазола доводи до неуропатије.

Слика 9. Нежељена дејства антибиотика.



ЛЕЧЕЊЕ ТУБЕРКУЛОЗЕ

Туберкулозу није лако излечити: бацили су тешко доступни леку јер се налазе унутар ћелија човека. Зато је неопходно да терапија траје најмање 6 месеци. Такође, због велике склоности бацила туберкулозе да постану резистентни на лек који се примењује као монотерапија, пацијенте са овом болешћу увек лечимо комбинацијом четири лека прва два месеца, а онда пацијенти преостала 4 месеца узимају два лека. Антитуберкулотици прве линије су **изониазид** (спречава синтезу ћелијског зида

микобактерија; уз изониазид се обавезно узима витамин В6 како би се спречили неуротоксични ефекти; изониазид је и хепатотоксичан), **рифампицин** (блокира синтезу РНК у микобактеријама; хепатотоксичан је и мокраћу пребијава наранцасто; индукује метаболизам кногих лекова у јетри, услед чега слаби њихов ефекат), **етамбутол** (такође инхибира синтезу ћелијског зида; може да изазове упалу оптичког нерва) и **пиразинамид** (механизам дејства није јасан, али посебно добро делује на интраћелијски постављене бациле; веома је хепатотоксичан). Етамбутол и пиразинамид се дају само прва два месеца терапије, док се изониазид и рифампицин дају свих 6 месеци.

АНТИБИОТИЦИ ДЕЛОТВОРНИ ПРОТИВ ИНФЕКЦИЈА ЗУБА И УСНЕ ДУПЉЕ

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

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

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

Неке денталне инфекције (пулпитис, периапикални периодонтитис, локализовани дентоалвеоларни апсцес, гингивитис изазван плаком) не треба лечити

антибиотицима, већ интервенцијама као што су инцизија, третман канала корена зуба или локална иригација. С друге стране, теже инфекције као што су перикоронитис, латерални периодонтални апсцес и фацијални целулитис треба лечити и антибиотицима и хируршки. Антибиотик избора за инфекције зуба и усне дупље је амоксицилин 500 мг на 8 сати, орално. Код пацијената који су скоро примали антибиотике боље је дати амоксицилин са клавуланском киселином. Ако је пацијент алергичан на пеницилин, лек избора је клиндамицин (150 до 450 мг на 6 сати орално) или метронидазол 200 мг на 8 сати. Ако пацијент има улцерозни гингивитис, перикоронитис или периодонтални апсцес, боље је применити метронидазол 250 мг на 8 сати.

У лечењу апикалног апсцеса и перикоронитиса примењује се комбинација амоксицилина и метронидазола. Актиномикоза усне дупље се лечи амоксицилином или доксициклином изузетно дуго, око 6 недеља, јер антибиотици споро продиру у актиномикозна жаришта која су оживљено измењена. За стафилококни лимфаденитис у субмандибуларној регији најбољи избор је примена клиндамицина.

Посебан проблем код инфекција усне дупље (посебно инфекција корена кутњака) је могућност њиховог ширења преко пода усне дупље на врат, и даље на медијастинум (средогруђе). У наведеним просторима бактеријске инфекције се брзо шире; инфекција праћена великим отоком која захвата под усне дупље и шири се на врат се назива **Лудвигова ангина**. Најчешћи узрочници Лудвигове ангине су стрептококе, стафилококе и анаеробне бактерије типа *Bacteroides*, па се у лечењу примењује комбинација великих доза кристалног пеницилина Г у виду интравенске инфузије, и клиндамицина или метронидазола.

Код хроничног периодонтитиса се локално (у гингивалне „цепове“) може примењивати антибиотик ако је постигнута добра контрола плака, а и даље је периодонцијум инфламиран. Прво се направи дебридман корена зуба (скидање биофилма), а затим примени антибиотик локално у виду пасте, гела или импрегнисаних влакана. Локално се примењују Миноциклин, тетрациклин, метронидазол и антисептик хлорхексидин. Сматра се да Миноциклин и тетрациклин делују не само антибактеријски, већ и да спречавају разградњу алвеоларне кости услед инхибиције матрикс-металопротеиназа које луче бактерије. У клиничким студијама локална примена антибиотика није показала значајну ефикасност, па се код тежих стања саветује системска примена антибиотика: тетрациклини или амоксицилин у комбинацији са метронидазолом.

АНТИСЕПТИЦИ И ДЕЗИНФИЦИЈЕНСИ

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

Антисептици и дезинфицијенси су супстанце које неспецифично делују на микроорганизме вршећи денатурацију њихових структурних и функционалних протеина. Они су сувише токсични за ткива да би се примењивали системски, па се зато користе искључиво локално. Према хемијској грађи могу се сврстати у 10 група:

- I) **Алкохоли**. Највише се користи етанол ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{OH}$) у концентрацији од 70%. Њиме се врши чишћење коже пре примене ињекције и пре хируршке интервенције (тада се кожа прво очисти бензином, затим алкохолом и на крају препаратом јода).
- II) **Киселине**. Борна киселина (H_3BO_3) се користи као 3% раствор за испирање шупљих органа (мокраћне бешике, вагине, ректума). У виду праха користи се за посипање газа на ранама које су инфициране са *Pseudomonas aeruginosa*.
- III) **Феноли**. Први од фенола је коришћен обични фенол, познат под називом карболна киселина ($\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$). Енглески хирург Листер је први почео еру антисепсе (1864. године) управо употребом карболне киселине. Раствор карболне киселине (3-5%) се користи за дезинфекцију инструмената који се не могу стерилисати топлотом и за дезинфекцију подова и зидова. Сличну употребу имају и крезолни (метил-феноли).
- IV) **Оксидациона средства**. Ове супстанце врше оксидацију протеина микроорганизама и на тај начин их денатуришу. Калијум перманганат ("хиперманган", KMnO_4) се у разблажењу од 1:5000 користи за испирање рана. Водоник пероксид ("хидроген", H_2O_2) се у виду 3% раствора користи за испирање рана; не само да оксидише микроорганизме, већ ствара пену (због ослобађања кисеоника) која чисто механички избацује нечистоће из ране. Такође делује локално хемостатички. Веома дубоке ране не треба испирати водоник пероксидом јер ослобођени кисеоник може ући у отворене крвне судове и изазвати гасну емболију. У десетоструко већем разблажењу (0,3%) водоник пероксид се може употребити за испирање усне шупљине и орофаринкса.
Једињење сирћетне киселине са водоник пероксидом (персирћетна киселина, $\text{CH}_3\text{-COOOH}$) се користи за дезинфекцију предмета.
- V) **Халогена једињења**. То су супстанције које у свом молекулу имају неки халогени елемент (обично јод или хлор). Алкохолни раствор јода (тинктура

јода: 6,5г јода + 2,5г калијум јодида + 91г концентрованог алкохола) се користи за чишћење коже пре хируршке интервенције, за премазивање околине ране и за брзу припрему руку хирурга. У новије време за чишћење коже користе се једињења јода са поливинил-пиролидоном, тзв. повидон-јод, раствор и пена. Са препаратима јода треба бити опрезан код мале деце јер експесивна апсорпција са коже може довести до хипотиреозе.

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

- VI) **Детерџенти**. Детерџенти су површински активне материје чији катјонски део продире кроз мембрану микроорганизама и разара је. Катјонски део скоро увек садржи кватернерни азот. Бензалконијум хлорид и други детерџенти се примарно користе за дезинфекцију предмета и подова.
- VII) **Сапуни**. Механизам дејства сапуна је исти као код детерџената, али је овде део молекуле који продире у мембрану микроорганизама ањон. Сапуни су уствари натријумове или калијумове соли масних киселина. Користе се за прање и дезинфекцију коже пре хируршке интервенције.
- VIII) **Тешки метали**. Сребро нитрат (AgNO_3) у концентрацији од 0.1% (Кредеове капи) се са успехом користио за превенцију инфекције ока проузроковачем гонореје; сваком новорођенчету се укапавала по једна кап овог раствора у оба ока. Штапићи сребро нитрата се користе као каустично средство за отклањање хипертрофичних гранулација у ранама.
Сублимат (живин хлорид, HgCl_2) се у разблажењу од 1:1000 користи за дезинфекцију предмета и, у недостатку бољих средстава, за брзу дезинфекцију руку хирурга после прања. Једињење живе тимеросал (0,001-0,004%) се користи као презерватив за вакцине и серуме.
- IX) **Боје**. Генцијана виолет је природна боја која се у као 1% раствор користи за лечење резистентне кандидијазе усне дупље новорођенчади (соор). Риванол је акридинска боја која се као 0,1% раствор користи за испирање рана.
- X) **Алдеҳиди**. Формалдеҳид и глутаралдеҳид се користе за дезинфекцију гумених катетера и оптичких инструмената. Инструменти и катетери се ставе у затворен простор заједно са таблетама формалдеҳида из којих активна супстанца полако испарава. Глутаралдеҳид се користи у виду раствора (2%) који мора да се алкализује (пХ око 8) да би се активирао.

НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА АНТИСЕПТИКА И ДЕЗИНФИЦИЈЕНАСА

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

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

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

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

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

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

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

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

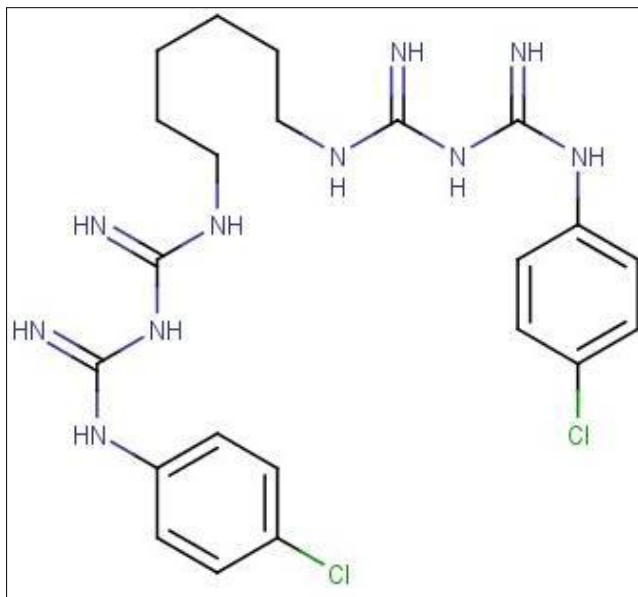
Хексахлорофен (хлор-фенол) и крезол (метил-феноли) делују каустично, изазивају хемолизу, оштећење бубрега и јетре, и депресију ЦНС-а. Хронична употреба хексахлорофена код беба доводи до вакуоларне енцефалопатије.

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

Борна киселина (H_3BO_3) се добија из боракса ($Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$) и користи као отров за бубашвабе. Ако се попије, делује локално надражајно (бол у трбуху, повраћање, пролив – зелено-плав садржај). Пацијент цео поцрвени, личи на “куваног рака”. Оспа је посебно присутна на табанима, длановима и задњици; после 1-2 дана долази до десквације. Може доћи и до оштећење бубрега. Алопеција се јавља код хроничне изложености. Код тровања борном киселином активни угаљ не вреди користити, јер се не везује за ову киселину. Хемодијализа може бити од користи.

АНТИСЕПТИЦИ КОЈИ СЕ ПРИМЕЊУЈУ У УСНОЈ ДУПЉИ

Антисептици се користе у оквиру паста за зубе и других препарата ради превенције формирања бактеријског плака. За ту сврху користе се бис-бигванидни антисептици (хлорхексидин), кватернерна амонијумова једињења (цетилпиридинијум и бензалконијум-хлорид), феноли, оксидациона средства, детергенти и аминок-алкохоли. До сада је највећу ефикасност показао хлорхексидин. За спречавање плака антисептици се користе у виду течности за испирање уста, жвакаће гуме и пасте за зубе. Најчешћа концентрација у којој се користи хлорхексидин је 0.12%, док се цетилпиридинијум употребљава у концентрацији од 0.1%.



хлорхексидин

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

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

АНТИМИКОТИЦИ

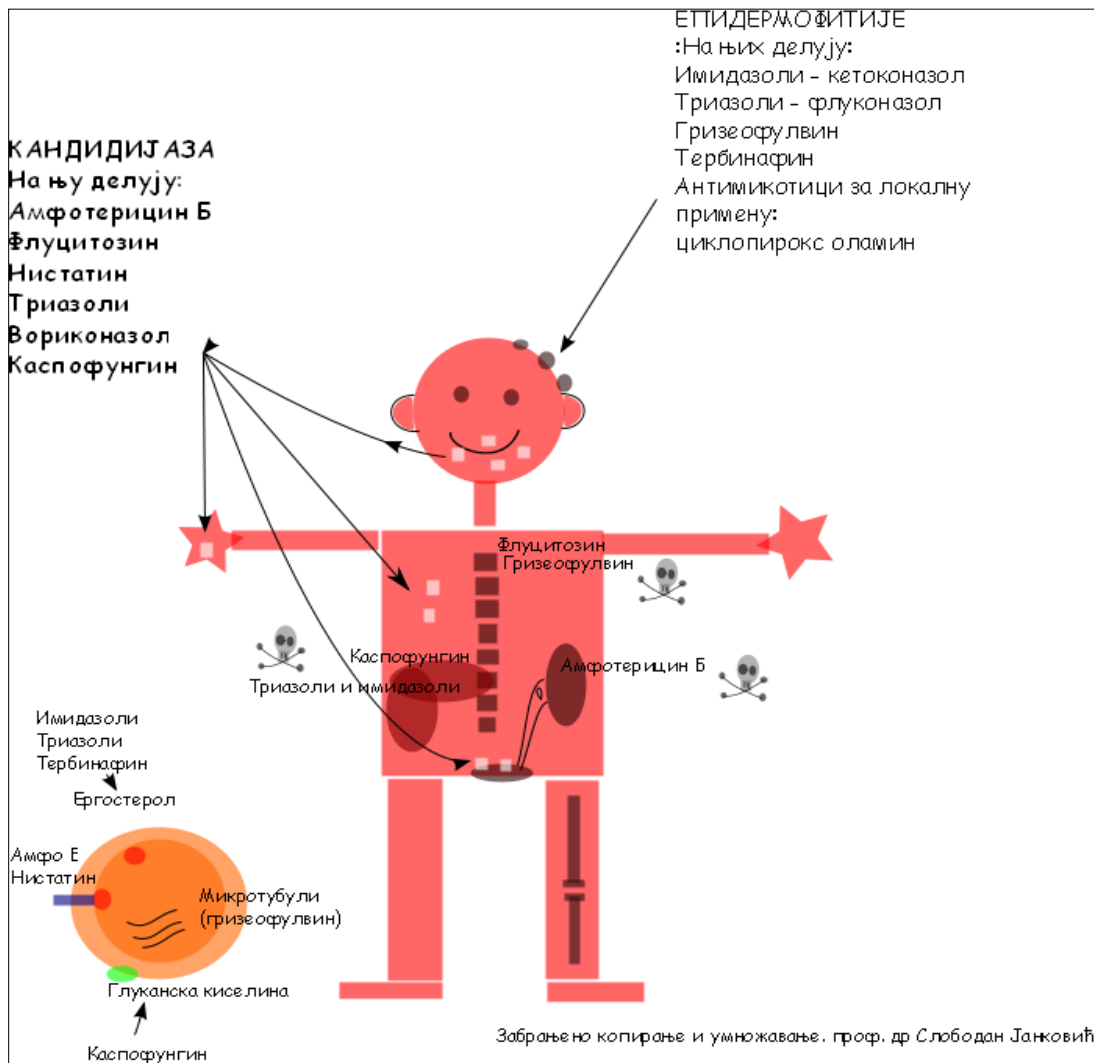
Гљивице које најчешће инфицирају човека су епидермофитије (које расту само на кератину и не продиру дубље кроз кожу), кваснице из групе *Candida* и *Pneumocystis jiroveci*, плесан *Aspergillus* и диморфне гљивице (прелазе из форме плесни у форму квасница и обрнуто) *Blastomices* и *Histoplasma*. У Србији се инфекције са врстама *Blastomices* и *Histoplasma* практично не срећу, док осталих гљивичних инфекција има. Инфекције *Candida*-ом обично захватају слузокоже, а код имунодефицијентних и декрепидних болесника продиру у крвоток и изазивају сепсу. *Pneumocystis jiroveci* изазива пнеумонију код болесника са синдромом стечене

имунодефицијенције, а плесан *Aspergillus* захвата плућа, али и друге околне органе, не поштујући границе између ткивних одељака.

Кожне инфекције епидермофитијама можемо да лечимо оралном применом **гризеофулвина или тербинафина** кроз неколико месеци. Међутим гризеофлувин је хепатотоксичан и оштећује костну срж, а тербинафин може оштетити јетру, и зато за лечење епидермофитија чешће користимо локалну терапију са **имидазолима (клотримазол, еконазол, миконазол)**. Имидазоли делују тако што ометају синтезу ергостерола у мембрани гљивичних ћелија.

Инфекције кандидом лечимо локалном (у вагини, цревима, између прстију на рукама, у усној дупљи) применом **нистатина** који је потпуно нешкодљив јер се не апсорбије са места примене. Нистатин се везује за ергостерол у мембрани гљивице и прави отворе на мембрани кроз које улази вода доводећи до прскања гљивице. Теже облике кандидијазе (езофагитис, уринарну инфекцију, пнеумонију, сепсу) лечимо системском применом **триазола** (имидазоли са три атома азота у петоциклусу) – најчешће **флуконазола**. Флуконазол и остали триазоли су хепатотоксични и ометају метаболизам других лекова. Ако постоји резистенција на триазоле, примењујемо ехинокандине (каспофунгин, аидулафунгин) који ометају синтезу 1-бета-гљукана у ћелијском зиду гљивица. **Ехинокандини** се добро подносе; код малог броја пацијената могу деловати хепатотоксично. Код кандидијазе која је резистентна и на имидазоле, и на ехинокандине, примењујемо као терапију последње линије амфотерицин Б, лек са истим механизмом дејства као нистатин, али мање токсичан од њега (ипак и амфотерицин Б делује нефротоксично), који се даје интравенски. Изузетак од осталих су инфекције респираторног тракта изазване са *Pneumocystis jiroveci*, које не реагују на наведене антигљивичне лекове, већ на лекове који ремете синтезу тетрахидрофолне киселине код узрочника, котримоксазол и пентамидин.

Слика 10. Антигљивични лекови.



АНТИВИРУСНИ ЛЕКОВИ

Вирусне инфекције које најчешће захтевају лечење су: лабијални херпес, генитални херпес, херпес зостер, инфекција ока цитомегаловирусом, инфлуенца, хепатитис В, хепатитис С и синдром стечене имунодефицијенције (AIDS).

Лабијални и генитални херпес се данас лече превасходно ацикловиrom, леком који после активације са тимидин киназом блокира ДНК полимеразу вируса. **Ацикловир** се може примењивати и орално, и парентерално, и из организма се релативно брзо излучује преко бубрега, па се зато мора давати на 4-5 сати. Када је пацијент на терапији ацикловиrom, потребно је да узима доста течности, како не би дошло до оштећења бубрега услед кристализације у тубулима. Ацикловир се може давати и терапијски, и профилактички, код пацијената који имају честе рецидиве. Херпес зостер такође лечимо ацикловиrom, само већим дозама него херпес лабијалис или генитални херпес.

Цитомегаловирус је присутан код многих особа, али се реактивира и изазове ретинитис само када дође до слабљења имуног система, тј. имуносупресије. Лечи се **ганцикловиром**, леком који после активације фосфорилацијом инхибира ДНК полимеразу вируса. Лечење се започиње интравенском применом лека, да би се затим наставило оралним путем. Ганцикловир има штетно дејство на костну срж, доводећи до супресије крвних лоза и последичне леукопеније или тромбоцитопеније.

Инфлуенцу лечимо антивирусним лековима само код особа код којих очекујемо слаб имуни одговор и компликације (старе особе, имунокомпромитовани, пацијенти са коморбидитетима), код особа које су примљене на болничко лечење или код особа са веома тешком клиничком сликом. Лекови за инфлуенцу су **оселтамивир**, који блокира вирусну неураминидазу и тиме улазак вируса у ћелије, и **балоксавир**, који инхибира ендонуклеазу и репликацију РНК вируса. Оба лека се примењују оралним путем. Оселтамивир код деце понекада може изазвати конфузију и склоност самоповређивању, па о тој могућности треба водити рачуна.

За лечење хепатитиса В користи се **интерферон-алфа2а**, који је припремљен као пегилирани интерферон-алфа, што значи у виду депо-препарата. Проблем код примене интерферона-алфа јесте чињеница да понекад изазива депресију, анемију и неутропенију. Непосредно после примене ињекције пацијент може имати симптоме сличне грипу (повишена температура, малаксалост) који су пролазни. Ако интерферон алфа не може да заустави напредовање болести, пацијенту се прописују **тенофовир или ентекавир**. Оба лека могу изазвати млечну ацидозу, док тенофовир још може довести до оштећења функције бубрега, нефрогеног инсипидног дијабетеса

или чак акутног попуштања бубрега. Тенофовир и ентекавир инхибирају вирусну ДНК полимеразу хепатитис В вируса.

До пре неколико година интерферон-алфа 2а се користио као главни лек за лечење хроничног хепатитиса С, али је данас потпуно замењен новим лековима који делују директно на вирус хепатитиса С. Постоји више лекова који се могу користити, али се они сврставају у групу инхибитора вирусне полимеразе (највише коришћен је **софосбувир**), у групу инхибитора протеазе (највише коришћени су **боцепревир** и **гразопревир**) или у групу која нижира функцију протеина NS5А који је неопходан за функционисање вирусне полимеразе (највише коришћен је **ледипасвир**). Ови лекови се дају у комбинацији од два лека са различитим механизмом дејства, при чему претходно мора да се провери којим генотипом од 6 могућих је инфициран пацијент, и да ли изабрани лекови делују на тај генотип. Терапија траје 12 недеља, и за то време више од 90% пацијената се трајно излечи. Нежељена дејства софосбувира су главобоља, мучнина, депресивност, понекад смањен број леукоцита, док ледипасвир изазива осећај замора и слабости. Боцепревир код знатног броја болесника може изазвати анемију и леукопенију.

За лечење AIDS-а (синдром стечене имунодефицијенције) користи се више група лекова које ометају поједине фазе у размножавању вируса. Прва је била откривена група **инхибитора реверзне транскриптазе**, која се дели на три подгрупе: нуклеозидни (зидовудин, ставудин, ламивудин, емтрицитабин), нуклеотидни (тенофовир) и не-нуклеозидни (невирапин, ефавиренц). Ови лекови имају изражена нежељена дејства на костној сржи, што се запажа као појава леукопеније и/или анемије, могу изазвати млечну ацидозу и понекад панкреатитис. **Инхибитори вирусне протеазе** су следећа група лекова за AIDS (ритонавир, саквинавир, индинавир и др.) која се даје у комбинацији са претходном, а од нежељених дејстава има липодистрофију, оштећење јетре, интеракције са другим лековима на цитохромима у јетри (обично инхибирају метаболизам других лекова и повишавају њихове концентрације у крви) и понекад поремећаје ритма рада срца. **Вирусну интегразу** инхибира долутегравир, чија нежељена дејства су оштећење јетре и алергијске реакције. Најзад, улазак вируса у ћелије човека инхибирају **маравирук** (узима се орално) и **енфувиртид** (примењује се поткожно). Маравирук понекада може изазвати жутицу и оштећење јетре, а енфувиртид реакцију на месту примене, неуропатију и већу учесталост пнеумоније.

Лекове за AIDS дајемо увек у комбинацији од најмање 3 лека. Ако пацијент са AIDS-ом дође код лекара опште праксе, најважније је да лекар приликом прописивања других лекова провери у литератури да ли нема интеракције са лековима против AIDS-а. Такође је важно код пацијента периодично (на 3 месеца) контролисати крвну слику, креатинин, трансминазе, билирубин и гликемију јер ови

лекови често делују токсично на костну срж и јетру. Пацијенти са AIDS -ом су такође склони настанку пнеумонија и других бактеријских инфекција, тако да при појави првих знакова инфекције заслужују примену антибиотика.

ЛЕЧЕЊЕ ВИРУСНИХ ИНФЕКЦИЈА У УСНОЈ ДУПЉИ

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

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

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

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

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

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

ЛЕЧЕЊЕ АМЕБИЈАЗЕ И ТРИХОМОНИЈАЗЕ

Амебе изазивају упалу дебелог црева код човека, праћену хроничним проливом са примесама крви и слузи. Амебијазу лечимо оралном применом **метронидазола**, који убија вегетативне облике амеба, и применом **дилоксанид-фууроата**, који убија цистичне облике амеба. Амебе се могу трајно излечити само применом оба лека.

Трихомонијаза је полна инфекција изазвана протозоом *Trichomonas vaginalis*. Лечи се оралном применом **метронидазола**, обавезно код оба партнера.

ЛЕЧЕЊЕ ШУГЕ И ВАШЉИВОСТИ ГЛАВЕ

Шуга се лечи локално, применом на целу кожу (изузев главе) **25% бензил-бензоата** или **0.3% линдана** (органохлорни инсектицид). Код вашљивости косе, на поглавину наносимо **1% линдан** или **1% пиретрин**. Пиретрин је мање токсичан и ефикаснији од линдана. Поред наношења ових инсектицида на косу, да би се особа сасвим излечила неопходно је и механичко уклањање јаја ваши („гњида“) са косе упорним чешљањем специјалним, густим чешљем повремено умоченим у 9%-тни раствор сирћетне киселине.

ЛЕЧЕЊЕ ХЕЛМИНТИЈАЗЕ

У нашим крајевима среће се више врста хелмината који могу паразитирати у телу човека. Од ваљкастих црва, најчешћи су *Enterobius vermicularis* (величине око 1 центиметар, живи у цревима и полаже јаја перианално), *Ascaris lumbricoides* (величине око 15 центиметара, живи у цревима, ако се намножи може зачепити црево), *Trichinella spiralis* (живи привремено у цревима, ларве продиру кроз зид црева и одлазе у мишиће и друге органе где угину), *Ankylostoma duodenale* и *Strongyloides stercoralis* (живе у танком цреву и хране се крвљу из зида црева, тако да доводе до анемије). Од плjosнатих црва код нас се срећу јетрени метиљи (*Fasciola hepatica*), а од тракастих црва свињска и говеђа пантљичара (*Tenia solium* и *Tenia saginata*, које живе у цреву). Најзад, ларве псеће пантљичаре могу продрети у јетру и друге унутрашње органе и тамо се претворити у цисте (*Echinococcus*).

Enterobius vermicularis и *Ascaris lumbricoides* се успешно лече **мебендазолом**, који се примењује орално најдуже 3 дана. Приликом лечења ових глиста треба лечити све чланове домаћинства. *Ankylostoma duodenale* и *Strongyloides stercoralis* се лече **албендазолом** или **тиабендазолом**, док се *Trichinella spiralis* и *Echinococcus* лече само **албендазолом**. **Празиквантел** је лек избора за пантљичаре, док се јетрени метиљи лече **триклабендазолом**. Сви бензимидазоли (мебендазол, тиабендазол, албендазол и триклабендазол) ометају стварање микротубула у ћелијама паразита, али се разликују по афинитету за везивање за различите структуре микротубула, па отуда разлике и у спектру деловања. Најважнија нежељена дејства бензимидазола су главобоља и оштећење ћелија јетре. Празиквантел повећава пропустљивост мембрана ћелија паразита за калцијум, услед чега доводи до парализе пантљичаре, откачињања од зида црева и елиминације у столицу. Празиквантел испољава само блаже нежељене ефекте: главобољу, губитак апетита, слабост. Сви наведени лекови се узимају оралним путем.

ИМУНОСУПРЕСИВИ

Имуносупресиви су лекови који супримирају функционисање имуног система и тиме или спречавају одбацивање трансплантата, или аутоимуне процесе, где имуни систем напада сопствене ћелије. Имуносупресиви се могу поделити према делу имуног система на који делују.

Имуносупресиви који делују на Т лимфоците

Ова група имуносупресива се дели на лекове који блокирају сигнал 1 (примарна интеракција Т лимфоцита са антиген-презентујућом ћелијом) или сигнал 2 (додатна интеракција између Т-лимфоцита и антиген-презентујуће ћелије која доводи до комплетне активације Т лимфоцита). **Сигнал 1** блокирају инхибитори калцинеурина (**циклоспорин и такролимус**) тако што спречавају иницијалну активацију Т-лимфоцита после интеракције са антиген-презентујућом ћелијом. Калцинеурин иначе дефосфорилише нуклеарни фактор (НФ) активираних Т-ћелија, који затим прелази из цитоплазме у једро, и доводи до транскрипције гена. Циклоспорин и такролимус имају заједничко нежељено дејство – оштећење бубрега због вазоконстрикторног ефекта и директног токсичног дејства на ћелије тубула бубрега. **Сигнал 2** блокирају лекови који се везују за CD80/86 протеине на антиген-презентујућим ћелијама или за CD28 протеине на Т лимфоцитима (иначе је интеракција ова два протеина неопходна да дође до пуне активације Т-лимфоцита). **Абатацепт и белатацепт** су антитела настала фузијом Фц фрагмента хуманих антитела и цитотоксичног протеина број 4 везаног за Т лимфоците (CTLA4), која се везују за CD80/86 и тако блокирају имуни одговор.

Имуносупресиви који делују на Б лимфоците

Имуносупресиви који делују преко Б лимфоцита могу утицати на способност тих ћелија да стварају антитела, али и на њихове интеракције са Т лимфоцитима, чиме се спречава појачање имуног одговора. Један број лекова блокира CD20 трансмембрански протеин на Б лимфоцитима, који иначе регулише њихов улазак у деобни циклус и диференцијацију; блокада CD20 протеина је праћена смањењем функције Б лимфоцита. У блокаторе CD20 рецептора спадају **ритуксимаб** (химерно моноклонско антитело) и **офатумумаб** (хуманизовано моноклонско антитело) који се користе у лечењу више аутоимуних обољења, нпр. нефритиса. Моноклонска антитела изазивају инфузионе реакције (порасти температуре, хипотензију, бронхоспазам) и могу довести до реактивације неких вирусних инфекција, нпр. хепатитиса В.

Посебно се корисним као имуносупресив показао **бортезомиб**, који инхибира протеазоме, тј. разградњу оштећених протеина у цитоплазми. Пошто су плазма ћелије високо метаболички активне, њихово функционисање зависи од правовременог отклањања дисфункционалних и оштећених протеина, тако да примена бортезомиба

може много утицати на функционисање плазма ћелија и њихову способност да секретују антитела. Нежељена дејства су цитопеније и периферна неуропатија.

Имуносупресиви који делују на цитокине

Најстарији лекови који неселективно смањују стварање и ослобађање цитокина су **кортикостероиди**. Они инхибирају транскрипционе факторе NF- κ B и активаторски протеин-1, услед чега се смањује синтеза прекурсора цитокина, и смањује имуни одговор у целини. Кортикостероиди смањују секрецију цитокина и број Т-лимфоцита, док на Б лимфоците не делују значајно. Кортикостероиди су веома ефикасни имуносупресиви, али имају много нежељених дејстава.

Од имуносупресива са селективним дејством на поједине цитокине издвајају се моноклонско тело **базиликсимаб** (блокира рецептор за интерлеукин 2, који иначе активира Т лимфоците; користи се за спречавање акутног одбацивања трансплантата бубрега) и група моноклонских антитела која се везују за тумор некроза фактор алфа (TNF-алфа) спречавајући његово стимулишуће дејство на пролиферацију Т1 лимфоцита и синовијалне ћелије да продукују колагеназу и тако разарају хрскавицу и кост (TNF-алфа инхибитори: **инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб**). За TNF-алфа се везује и **етарнецепт**, химерни протеин који се састоји од рецептора за TNF-алфа и Фц фрагмента хуманих антитела. Заједничко нежељено дејство ових лекова је већа учесталост инфекције са интраћелијским патогенима (туберкулоза, криптококоза, кокцидиомикоза). TNF-алфа инхибитори се највише користе у лечењу реуматских болести.

Блокада интерлеукина 6 се показала веома корисном код реуматоидног артритиса, јер се спречава његово дејство на диференцијацију CD8 Т лимфоцита и Б лимфоцита. **Тоцилизумаб** је хуманизовано моноклонско антитело које се везује за интерлеукин 6 и спречава његово дејство.

Поликлонска антитела

Гама-глобулини за интравенску примену су препарати добијени из плазме великог броја давалаца. Пошто представљају мешавину великог броја антитела против најразличитијих антигена, интравенски гама-глобулини везују многе проинфламаторне протеине и антигене, инхибирају фиксацију комплекса у

тквивима и стимулишу ослобађање неких антиинфламаторних медијатора. Нежељена дејства интравенских гама-глобулина су акутна инсуфицијенција бубрега, инфузиона реакција и појава тромбоза.

Антитимоцитни глобулин је поликлонални препарат који садржи антитела против више антигена на Т лимфоцитима. Када се примени интравенски, доводи до уништења великог процента Т лимфоцита, што смањује вероватноћу да ће трансплантат бити одбачен. После његове примене често се јављају инфузионе реакције, понекада и плућни едем.

Имуносупресиви са дејством на више врста ћелија имуног система

Алемтузумаб је моноклонско антитело које се везује за CD52 протеин на мамбранама и Т и Б лимфоцита, тако да доводи до великог смањења броја и једне и друге врсте лимфоцита, што значи да су ослабљени и ћелијски, и хуморални имунитет.

У лимфоцитима свих врста постоји регулаторни пут под називом mTOR који је значајан за прелазак тих ћелија из G1 у S фазу ћелијског циклуса. **Сиролимус** и **еверолимус** блокирају овај пут, па делују имуносупресивно. Пошто се исти пут налази и у другим ћелијама, нпр. ендотелијалним, дендритским и сл., ови лекови имају и нека антипролиферативна и антитуморска дејства у појединим тквивима.

Антиметаболити ометају синтезу ДНК, па како лимфоцити спадају у ткива чије ћелије се брзо деле, мање дозе антиметаболита донекле селективно делују само на имуни систем. **Азатиоприн** је про-лек који се у организму претвара у антиметаболит меркаптопурин, док **микофенолат-мофетил** инхибира синтезу гуанин нуклеотида. Пиримидински антагонист **лефлуномид** инхибира дихидро-оротат дехидрогеназу, ензим који је кључан за синтезу пиримидина. Заједничко нежељено дејство антиметаболита је супресија костне сржи.

Најзад, цитостатик из групе алкилирајућих агенаса **циклофосфамид** у малим дозама делује и као имуносупресив. Користи се само код изузетно тешких облика аутоимуних болести, јер може зауставити процес када је угрожен живот болесника, али зато има много нежељених дејстава: хеморагички циститис, појава малигнух тумора, трајно оштећење репродуктивних ћелија у гонадама.

ЦИТОСТАТИЦИ

Цитостатици су лекови који се користе за лечење малигних болести. Пошто осим малигних ћелија убијају и ћелије здравих ткива која се брзо деле (костна срж, епител дигестивног тракта, коса), да би се умањила оштећења здравих ткива цитостатици се примењују пулсно – тј. током само неколико дана месечно, кроз 4 до 6 месечних циклуса. Када се примени цитостатик током 2 до 3 дана, остатак месеца пацијент не прима терапију да би се опоравила његова костна срж и епители. Пре примене наредне дозе цитостатика, неопходно је да се провери да ли се код пацијента број леукоцита, тромбоцита и еритроцита вратио на нормалан ниво. Цитостатици се веома ретко користе као монотерапија; обично се дају у **комбинацији** од два, три па и четири лека са различитим механизмом дејства и различитим нежељеним дејствима, како би се спречио настанак резистенције малигних ћелија и избегла сумација токсичности на појединим органима. Различите комбинације цитостатика са специфичним препорукама за дозирање и дужину примене чине такозване „терапијске протоколе“ за поједине врсте малигних тумора. Главна нежељена дејства цитостатика су: леукопенија, тромбоцитопенија, анемија (због оштећења костне сржи), опадање косе, мучнина и повраћање, улкуси у устима, склоност настанку других малигних тумора и инфекције. Повраћање код примене цитостатика сузбијамо лековима из групе 5-НТЗ блокатора (**онданстерон, палонсетрон** и др.) и кортикостероидом дексаметазоном.

Цитостатике можемо да сврстамо у више група, према пореклу и механизму дејстава. То су: **(1) алкилирајући агенси**, који се везују за ДНК и ометају њено функционисање (најчешће коришћени су циклофосфамид, хлорамбуцил, мелфалан и др.), **(2) антимаболити**, који имитирају фолну киселину, пуринске или пиримидинске базе и тако ометају синтезу ДНК, **(3) анти туморски антибиотици**, који се умећу између две базе у ДНК и тако ометају њену функцију, **(4) цитостатици биљног порекла**, који ометају функционисање деобног вретена и **(5) хормони и блокатори рецептора за хормоне** који спречавају стимулативно дејство женских полних хормона на карцином дојке и мушких полних хормона на карцином простате.

Алкилирајући агенси делују на већину тумора и то на њихове ћелије у свим фазама ћелијског циклуса (било да ћелија мирује или се активно дели); зато се користе највише за лечење солидних тумора (тумори који се виде као тродимензионалне структуре). Ови лекови се везују за азот на позицији број 7 у гуанину, и тако стварају неприродне мостове између делова ДНК, што омета преписивање (транскрипцију) гена.

Антиметаболити (метотрексат, који блокира синтезу метенил-тетрахидрофолне киселине, флуороурацил, који омета уградњу пиримидинских база у ДНК, и меркаптопурин, који омета уградњу пуринских база) се најпре користе за лечење леукемија и лимфома, дакле малигнух болести код којих је размножавање малигнух ћелија брже него код солидних тумора. Код ових лекова доминирају нежељена дејства на костној сржи, тј. леукопенија, тромбоцитопенија и анемија.

Антитуморски антибиотици (доксорубицин и даунорубицин) се користе и код солидних, и код хематолошких малигнитета. Осим заједничких нежељених дејстава са другим цитостатикима, антитуморски антибиотици поседују и специфично токсично дејство на миокард, па се током примене мора пажљиво пратити функција срца.

У цитостатике биљног порекла спадају винкрестин и винбластин (који се везују за микротубуле и ометају настанак деобног вретена у митози), као и етопозид и таксоли (паклитаксел и доцетаксел), чији механизам дејства обухвата блокаду топоизомераза, ензима неопходних за припрему ДНК за репликацију. Цитостатици биљног порекла имају широк спектар антитуморског дејства, тј. користе се код великог броја тумора.

Хормонска терапија је веома ефикасна код тумора чији раст је под утицајем полних хормона. Тако се малигни тумори дојке који имају на својим ћелијама рецепторе за естрогене могу годинама успешно лечити блокаторима тих рецептора (тамоксифен) или лековима који смањују стварање естрогена у масном ткиву из андрогена услед блокаде ензима ароматазе (анастрозол). Малигни тумор простате у метастатској фази се такође може дуго контролисати применом блокатора рецептора за тестостерон (флутамид) или применом аналога гонадотропин-рилизинг хормона (трипторелин, гoserелин) који спречавају ослобађање FSH и LH хормона хипофизе.

Осим цитостатика, последњих деценија се за лечење малигнух тумора са све већим успехом користе лекови са специфичним дејством, који се везују за рецепторе и/или ензиме кључне за раст малигнух ћелија. Велика група **инхибитора тирозин киназе** (иматиниб, сунитиниб, пазопаниб и др.) је активна против многих тумора, посебно леукемија, тумора бубрега или гастроинтестиналних стромалних тумора, при чему су нежељена дејства далеко блажа него код класичних цитостатика. Тирозин киназа је активни део многих рецептора и ензима који регулишу раст и деобу малигнух ћелија. Више моноклонских антитела (нпр. **пембролизумаб**) се данас користе као инхибитори интеракције између рецептора за програмирану смрт 1 (PD-1 рецептори, који се налазе на лимфоцитима) и лиганда тих рецептора (PD-L1 лиганди, који се налазе на туморским ћелијама), чиме се спречава имуносупресивно деловање тумора и олакшава имуном систему човека да се одбрани од тумора. Други назив за

инхибиторе интеракције PD-1 рецептора и PD-L1 лиганда је „**инхибитори контролног пункта**“ имуног система; пембролизумаб је одобрен за употребу код малигног меланома и карцинома плућа већ неколико година уназад.

ЛЕКОВИ КОЈИ СМАЊУЈУ ОСЕТЉИВОСТ ДЕНТИНА И АДСТРИГЕНСИ

Преосетљивост дентина се карактерише кратким, оштрим болом који настаје на месту где је дентин изложен стимулусима, обично термалним, затим због испаравања, због додира, због дејства хипертоних или хипотоних раствора или хемикалија, при чему не постоји било какав дефект дентина или патолошки процес на њему. Главни симптом код преосетљивости дентина је бол. Учесталост преосетљивости дентина је велика, па неки аутори тврде да се среће и код две трећине свих особа. Инциденција преосетљивости дентина је већа код жена него код мушкараца.

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

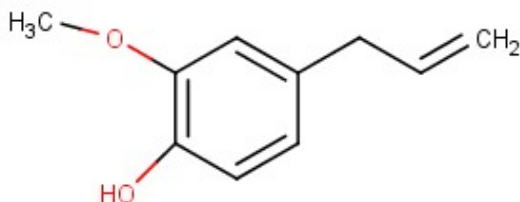
Преосетљивост дентина се развија у две фазе: настанак лезије и започињање осетљивости. У првој фази дође до губитка заштитног покривача дентина, нпр. губитка глеђи услед абразије или ерозије. У другој фази претходно наведени стимулуси отклањају танки привремени слој наталожених протеина са дентина и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

СРЕДСТВА КОЈА СМАЊУЈУ ОСЕТЉИВОСТ ДЕНТИНА

Овим лековима се постиже блокада спровођења импулса кроз сензорне нерве или њихово трајно оштећење. Циљ је да се смањи осетљивост дентина, како би се могле радити иначе веома болне интервенције на зубу, или да се једноставно смањи патња болесника код кога је дентин огољен због губитка глеђи (такво стање називамо „преосетљивост дентина“). Према механизму дејства, лекове који смањују осетљивост дентина делимо на:

1. оне који доводе до десензитизације дентина (**калијум нитрат** који се налази у пастама за зубе или жвакаћим гумама у концентрацији од 5% блокира спровођење кроз нервна влакна у дентину, и тиме смањује осећај бола)
2. средства која врше преципитацију протеина, и тиме заправо уништавају нервна влакна у дентину. То су:

- a. Једињења **на бази бензола** (фенол, бензил алкохол, тимол и еугенол) и нека циклична једињења (камфор и ментол) се примењују са подједнаким успехом ради смањења осетљивости дентина. Могу се често комбиновати са **етанолом** или једни са другима. Ова средства доводе до прекида спроводљивости импулса кроз нерве у дентину, а тиме и до смањене осетљивости. Са овим једињењима треба бити опрезан, и примењивати их локално у најмањим количинама, јер су сва она токсична ако доспеју у крвоток у већим концентрацијама. Пре свега делују локално каустично (нагризају ткиво), а затим изазивају метхемоглобинемију и ацидозу. Метхемоглобинемија представља појаву метхемоглобина у већој концентрацији у крви. Метхемоглобин настаје од хемоглобина, пигмента из еритроцита, када се двовалентно гвожђе из хемоглобина оксидише у тровалентну форму. Метхемоглобин слабо преноси кисеоник, тако да кожа пацијента постаје плавичаста због слабе оксигенације артеријске крви.



еугенол

- b. Сребро нитрат и цинк хлорид делују као каустици. Они заправо уништавају сензорна нервна влакна у дентину изазивајући прво јак бол; потом бол пролази и осетљивост се губи. Проблем код примене сребро-нитрата (лаписа) је његово својство да пребојава ткиво црном бојом.
3. средства која запушавају денталне тубуле, и тако спречавају надражај нервних влакана (једињења флуора, која стварају кристале калцијум флуорида и тако затварају тубуле):
 - a. натријум флуорид у концентрацији до 2%
 - b. једињење флуора и калаја

- c. закишељени препарат натријум флуорида ствара преципитате дубоко у тубулима и боље штити дентин. Ако се натријум флуорид примењује помоћу јонтофорезе, ефекат је још бољи, јер електрична струја омогућава дубље продирање јона флуора у дентин.
 - d. амонијум хексафлуоросиликат $((\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6)$
 - e. калијум оксалат, примењен окално у концентрацији од 33% ствара кристале калцијум оксалата и тако затвара тубуле у дентину. Многе биљке, као што су рабарбара, спанаћ и нана садрже оксалате који стварају фитокомплексе и могу да умање пермеабилност дентина.
4. средства која се „лепе“ на дентин и тако стварају заштитни покривач (то су глас-јономер цементи, затим смоле, хидроксиетил метакрилат). Глас-јономер цементи настају спајањем силиката (најчешће калцијум-флуороалуминосиликатног стакла) и полиалкеноичне киселине (најчешће полиакрилна киселина).
 5. биостакло је аморфни материјал који садржи силицијум диоксид као и обично стакло, али има већу количину калсијума и фосфата. Биостакло је створено да би стимулисало стварање нове кости, па се користи нпр. у ортопедији да да потпомогне сједињавање протеза са костима. У стоматологији се користи за попуњавање дефеката у кости после периодонталних операција. Неке формулације биостакла такође промовишу инфилтрацију и реминерализацију тубула у дентину. Главни састојак су силикати, који служе као нуклеуси за преципитацију калцијума и фосфата. Примена биостакла на огољени дентин доводи до настанка слоја апатита који запушава дентиналне тубуле. Такође је показано да калцијум силикатни цемент добијен из Портланд цемента може да се употреби у лечењу преосетљивости дентина, јер ствара заштитни слој услед реминерализације.
 6. Ласер је скраћеница за „light amplification by stimulated emission of radiations“ (појачање светлости стимулисаном емисијом зрачења). Ласер такође може помоћи у лечењу преосетљивости дентина, мада нам још увек није јасан механизам његовог дејства. Неки говоре да Nd-YAG ласер доводи до затварања дентиналних тубула, а да GaAlAs ласер слаби нервну трансмисију кроз дентиналне тубуле. Постоји и претпоставка да ласер коагулише протеине унутар дентиналних тубула и тако блокира проток течности.
 7. Мешавина казеин фосфопептида и аморфног калцијум фосфата је добијена прерадом протеина казеина из млека. Казеин фосфопептид садржи фосфосерилну секвенцу која се везује за аморфни калцијум фосфат и постаје стабилно једињење. Такво једињење спречава растварање калцијума и фосфата и одржава презасићену средину са калцијумом и фосфатима. Мешавина казеин фосфопептида и аморфног калцијум фосфата

може ефикасно да доведе до реминерализације лезија на глеђи, али и да значајно помогне у превенцији и лечењу преосетљивости дентина.

АДСТРИНГЕНСИ

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

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

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

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

Камфор

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

Токсичност камфора

После уношења оралним путем камфор делује каустично (орофарингеална иритација, мучнина, повраћање, бол у трбуху), изазива конвулзије и доводи до

пораста нивоа ензима јетре. Лечење тровања камфором се спроводи испирањем желуца и применом активног угља (1 g/kg), као и давањем бензодиазепина ради смиривања конвулзија.

ЛЕКОВИ ЗА МУМИФИКАЦИЈУ ПУЛПЕ И ЛЕКОВИ ЗА ИЗБЕЉИВАЊЕ ЗУБА

Мумификација подразумева исушивање, тј. одстрањивање воде из ткива. Када се вода одстрани, ткиво постаје отпорно на инфекцију. Мумификација пулпе се ради када после одстрањивања већег дела (нпр. инфициране) пулпе заостане здрав део који је под ризиком да се касније инфицира. Применом супстанци које таложу протеине од пулпе се начини сасушено и скврчено ткиво, које се тешко може инфицирати. За мумификацију се може користити доста средстава, од којих се формокрезол, танинска киселина, јодоформ (CHI_3), параформалдехид, формалдехид, глутаралдехид, калцијум оксид, цинк оксид и цинк сулфат најчешће употребљавају. Ове супстанце се често мешају и припремају у виду пасте сложеног састава.

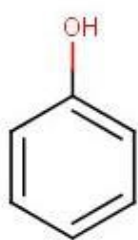
Танини су полифенолна једињења горког укуса која се налазе у многим биљкама. Танинска киселина је специфична форма танина припремљена за комерцијалну употребу (углавном се састоји од 3-галои-галичне киселине); понаша се као киселина због бројних хидроксилних група фенола. Уколико се танинска киселина унесе оралним путем у већим количинама, настаће токсично оштећење јетре, услед ометања синтезе РНК.

Формокрезол је мешавина 19% формалдехида, 35% крезол, 15% глицерола и остатак чини вода. Глицерол се примењује да би спречио полимеризацију формалдехида у параформалдехид, јер параформалдехид доводи до замућења раствора. Формокрезол делује пре свега преко формалдехида који се везује за бочне групе протеина како бактерија тако и ткива пулпе и доводи до њихове денатурације, тј. губитка функције услед поремећаја секундарне и терцијарне структуре. Тиме формокрезол делује бактерицидно и створи један слој коагулационе некрозе на површини пулпе у каналу, испод које додатно инхибира оксидативне ензиме и хијалуронидазу. Ово друго дејство спречава лизу пулпе, која испод некротичног слоја има један слој слабе хроничне инфламације што се стапа са нормалним ткивом.

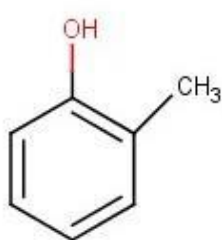
Формалдехид је токсична супстанца коју човек у просеку дневно преко хране, воде и ваздуха унесе око 10 милиграма. Једном пулпотомијом и третманом са формокрезолом унесе се свега 0.1 милиграм формалдехида. Формалдехид се брзо

уклања из крви, тако да је његово време полу-елиминације свега 1.5 минута. Формалдехид се метаболише до мравље киселине дејством цитоплазматског ензима алкохолне дехидрогеназе, али и дејством митохондријалне алдехидне дехидрогеназе и других дехидрогеназа које су зависне и независне од глутатиона. Мравља киселина се даље метаболише до угљен диоксида и воде под дејством формил-тетрахидрофолат синтетазе.

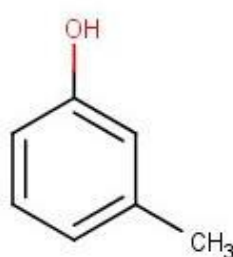
Док је показано у клиничким студијама да формалдехид из пулпе доспева до системске циркулације и других ткива, за крезол нема података. До сада је спроведено више студија о могућем генотоксичком, канцерогеном или алергогеном дејству формокрезола после примене за мумификацију пулпе, али ниједна од тих студија није доказала тако нешто.



Фенол



орто-крезол



мета-крезол



пара-крезол

Параформалдехид је производ полимеризације формалдехида, са 8-100 мономера. Паралдехид ослобађа формалдехид; обе супстанце делују цитотоксично и канцерогено.

Глутаралдехид боље фиксира пулпу од формокрезола јер изазива мању некрозу. Он има две функционалне групе, тако да изазива унакрсно везивање протеима бактерија и нормалног ткива, што резултује готово моменталном инактивацијом. Због оваквог унакрсног везивања остаје на месту примене и минимално се апсорбује у крвоток. Примењује се као 2%-тни раствор, који је нестабилан, па се мора припремити као свеж пре примене.



глутаралдехид

Фери-субсулфат у концентрацији од 20% (Монселов раствор) се такође успешно користи за мумификацију пулпе. Поред коагулационог ефекта, ова супстанца има одличан хемостатски ефекат.

Слично као и код адстрингенаса, лекови за мумификацију су веома токсични, тако да после апсорпције теоретски могу изазвати локално и системско оштећење ткива. Зато се са њима мора опрезно руковати, и примењивати најмање делотворне количине.

Осим помоћу лекова, коагулација тј. мумификација пулпе се може извести успешно и физичким методама, као што су електрокоагулација и коагулација ласером.

Лекови за избелјивање зуба се користе за уклањање пигментација са глеђи. Индикације за избелјивање зуба су: мрље од хране, дувана, кафе или чаја, старост и благо пребојење глеђи тетрациклинама или флуором.

Од **оксидационих средстава** се највише користе хлорни креч (мешавина калцијум хипохлорита ($\text{Ca}(\text{ClO})_2$) и калцијум хидроксида $\text{Ca}(\text{OH})_2$), водоник пероксид у концентрацији од 30% и натријум пероксид у концентрацији од 50%. Они отклањају највећи део пигментација, јер после оксидације супстанце из мрља губе адхезивна својства и отпадају са глеђи.

Додатно оксидационо средство за скидање мрља је **карбамид пероксид**, који се примењује у виду посебног гела. Конституенци тог гела су пропилен гликол, глицерин, вода, и средство за згушњавање: карбопол. Гел се прво постави у термопластичну навлаку, а она затим постави на зубе. Када се користи 10% - 16% - тни гел са карбамид пероксидом навлака се носи по 1 сат два пута дневно прве недеље, а затим једном дневно друге недеље. Када је концентрација 20% до 22%, навлака се носи 1 сат дневно током 2 недеље, а када је активна супстанца водоник пероксид, држи се 15 до 30 минута, 2 до 3 пута дневно, током 2 недеље. Сама термопластична навлака се припрема непосредно пре примене карбамид пероксида, по принципу „кувај и загризи“. Навлака се загреје у врелој води, а онда да пацијенту да загризе, тако да се обликује према зубима.

Карбамид пероксид се може користити и у облику оловке, у којој је његова концентрација чак 36%.

За неке специфичне мрље, као што су мрље од јода, сребра или хипермангана, најбоље средство за скидање је **натријум-тиосулфат**. Са разблаженим амонијаком се могу скидати јодне мрље.

Мрље од угљеника или живе се скидају **ултраљубичастим зрачењем**. Високоенергетски фотони из УВ-зрачења кидају хемијске везе на супстанцама које чине мрље, и чине их мање адхезивним.

Такође се користе лампе са плавом светлошћу ради убрзања деловања оксидативних средстава. Тачан механизам како плава светлост убрзава дејство оксидационих средстава на мрље још није познат.

Избељивање зуба хемијским и физичким средствима може имати и штетне последице, тј. могу настати **компликације**. После отклањања навлаке пацијент је преосетљив на топло и хладно, а може доћи и до иритација гингива. Да би се спречила иритација гингива, не треба препуњавати навлаку са гелом, а вишак треба отклонити одмах после постављања на зубе. Такође, зуби могу да побеле само због дехидрације, да би већ после 7 дана потамнели. Услед честог избељивања зуба оштећује се глеђ и постаје тања. Поступак избељивања зуба се не препоручује код млађих од 16 година, јер њихова пулпа још расте, па може доћи до трајне преосетљивости зуба.

ПАСТЕ ЗА ЗУБЕ И СРЕДСТВА ЗА ИСПИРАЊЕ УСНЕ ДУПЉЕ

Пасте за зубе садрже сапун или детерџент уз прашак који је довољно тврд и храпавих честица да делује абразивно на површину зуба (таман толико да са ње скине прљавштину, а да не оштети глеђ). Абразивни прашкови могу бити тројаки, у погледу величине и храпавости честица: (1) груби, са тврдим и великим честицама; (2) политирајући, са мање тврдим и мањим честицама; и (3) прашкови за чишћење, са меканим и малим честицама, који служе само за најблаже чишћење зуба. Најчешће коришћени абразиви су: вулканска прашина (састоји се углавном од алуминијума, калијума и натријума; може бити самлевена у различитим величинама честица), корунд (минерал алуминијум оксид, који се самлевен у прашак користи као абразив), чист алумијум оксид самлевен у прашак, калај оксид, хром-оксид, песак, цирконијум силикат и креда (калцијум-карбонат припремљен методом преципитације; спада у групу политирајућих абразива).

Хумектанти су сустанце у пастама за зубе које спречавају њихово исушивање: глицерин, сорбитол и пропилен-гликол. Од детерџената се у пастама за зубе налази најчешће натријум лаурил сулфат. Он омогућава скидање плака са зуба и олакшава клизање четкице преко зуба. Да би сви састојци пасте за зубе били хомогено измешани, додаје се конституенс (везујуће средство), који је најчешће карбокси метил целулоза. Понекада се у пасте додају коригенси укуса (заслађивачи: нпр. сахарин),

антисептици (натријум флуорид, стронцијум хлорид, уреа, амонијум фосфат) и боје (метил-плаво, магента).

Средства за испирање усне дупље су заправо раствори којима се усна дупља испира, после чега се испљуну. Користе се ради превенције каријеса и за лечење гингивитиса и стоматитиса. Ова средства могу имати следеће састојке: алкохол, 10-20%, ради дезинфекције, растварања других супстанци и корекције укуса; хумектанте, глицерол и сорбитол (5-20%), који повећавају вискозност препарата и дају му слаткаст укус; сурфактанте (полиоксиетилен сорбитол, натријум лаурил сулфат) омогућавају да препарат пени и скида прљавштину; коригенсе укуса (ментол, цимет, пеперминт, метил салицилат); и боје (нпр. метил-плаво).

У средства за испирање се могу додавати и лекови, на пример: комбинација антихистаминика, кортикостероида и антибиотика (за лечење стоматитиса), алопуринол (за лечење стоматитиса), пилокарпин (за лечење недовољног лучења пљувачке), амфотерицин В (за лечење кандидијазе), транексамична киселина (за спречавање крварења после операције), хлорхексидин глуколат (за превенцију плака) и хексетидин (због антибактеријског дејства).

ЛЕКОВИ ЗА ЛОКАЛНУ ХЕМОСТАЗУ У УСНОЈ ДУПЉИ

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

Желатински сунђер је обично величине 1 x 1 x 1 центиметар. Он се потпуно апсорбује ако остане на месту примене после неколико недеља, не изазива алергије и апсорбује крв и до 50 пута веће тежине од сопствене. Желатински сунђер се може применити сув или натопљен физиолошким раствором, може да се сече и обликује; производи се од колагена из коже свиња.

Механизам дејства желатинског сунђера је следећи: тромбоцити који долазе у контакт са сунђером бивају оштећени и ослобађају тромбопластин; тромбопластин интерагује са протромбином и калцијумом и настаје тромбин. Сем наведеног, желатински сунђер даје механичку основу за настанак угрушка.

Н-бутил-цијаноакрилат је супстанца која се у присуству слабе базе (нпр. мало воде) полимеризује кроз егзотермну реакцију. Полимеризација наступа за 10 секунди; због полимеризације слењују се ивице ткива једне за друге. Овај хемостатик се може применити код периодонталних операција или за хемостазу после вађења зуба.

Оксидисана целулоза се добија излагањем обичне целулозе неком оксидационом средством (нпр. водоник пероксида). Оксидационо средство доводи до стварања алдехидних и кето група у целулози, тако да она лакше активира систем коагулације крви. Примена оксидисане целулозе на површину која крвари, уз краткотрајан притисак зачепи капиларе и активира процес коагулације. Целулоза се ресорбује после 7 дана. Примењује се сува или натопљена са физиолошким раствором.

Колаген за хируршке процедуре у стоматологији се добија из Ахилове тетиве говечета. То је сунђераста, еластична структура. Примени се на рану која крвари, и континуирано притиска 2 до 5 минута; може да се uklони или остави на месту примене.

Фибрински лепак се састоји се из две компоненте: фибрин + фактор 13 и тромбин + калцијум. Када обе компоненте дођу у контакт, настаје угрушак. Фибрин је добијен из плазме давалаца, а тромбин је говеђег порекла, тако да овај препарат носи ризик од преноса инфекције хепатитисом В, С или HIV-ом.

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

Уколико је пацијент на хроничној оралној антикоагулантној терапији, а мора му се одмах извадити зуб, важе следећа правила: (1) није потребно прекидати примену оралних антикоагуланаса, и (2) хемостаза се постиже постављањем желатинског сунђера и сутурама свилом преко сунђера. Учесталост постоперативног крварења је око 10%, и не зависи од висине ИНР-а.

ФЛУОР У СТОМАТОЛОГИЈИ

Флуор је најлакши халогени елемент са молекулском тежином 18.99 Далтона. У природи флуора највише има у руди флуорит. Назив флуорита потиче од латинске речи “fluo” што значи “тећи”, јер је коришћен да снизи тачку топљења метала приликом термичке обраде њихових руда, и на тај начин олакша издвајање метала. Намирнице са највећим садржајем флуора су месо лососа, месо сардина, кромпир, спанаћ и чајеви.

Флуор се депонује у спољашњем слоју глеђи зуба, које штити од каријеса. Флуор повећава отпорност глеђи на киселину коју стварају бактерије и спречава деминерализацију. Поред тога, он спречава стварање пеликуле и плака (јер спречава бактерије да стварају полисахариде који чине основу пеликуле и плака), и блокира метаболичку активност бактерија у плаку, тако да оне стварају мање киселине.

После оралне примене флуор се апсорбује брзо и комплетно; излучује се преко бубрега, филтрацијом у гломерулима. Флуор продире кроз плаценту, и доспева у млеко мајке.

Ако се флуор више година уноси у већим количинама од препоручених (дневна потреба је око 1 милиграм), настаје хронично тровање које називамо флуороза. Спољни слој глеђи код флуорозе постаје порознији, јављају се рупице и беле мрље. Зуби су међутим отпорнији на каријес код особа са флуорозом.

Ако се флуор одједном унесе у организам у количини већој од 1mg/kg, настаје акутно тровање флуором. Флуор се у организму трансформише до флуоридног јона (F⁻), који са Ca²⁺ и Mg²⁺ јонима из крви гради нерастворљива једињења. Хипокалцемија и хипомагнезијемичка која настану због потрошње јона калцијума и магнезијума узрокују смањење коагулабилности крви, крварење и поремећаје срчаног ритма (услед ометања спровођења у срцу).

Код лакших тровања (унето је мање од 5mg/kg) довољно је дати пацијенту да попије неколико литара млека: Ca²⁺ из млека се везује за F⁻ и спречава његову апсорпцију. Ако је унета већа количина флуора, треба изазвати повраћање или испрати желудац (под условом да није прошло више сати од уноса). Хипокалцемија и хипомагнезијемичка се сузбијају спором интравенском применом калцијум-глюконата (10ml 10% раствора) и/или магнезијум-сулфата (20ml 20% раствора, током 20 минута), како би се избегле аритмије.

СРЕДСТВА ЗА ОТКЛАЊАЊЕ ПЛАКА

Плак чини заједница микроорганизама на површини зуба која је уроњена у биофилм, тј. макромолекулски матрикс пореклом од домаћина, али и микроорганизама. Продирање антибиотика и антисептика у плак је веома отежано, па га је тешко отклонити. До плака доводи пре свега лоша хигијена зуба и усне дупље, а онда и неки лекови који смањују лучење пљувачке због свог антихолинергичког ефекта (трициклични антидепресиви, антихистаминици прве генерације) или због дехидратације коју изазивају као нусефекат (диуретици). Бета блокатори и АЦЕ инхибитори такође доприносе настанку плака, али тачан патофизиолошки механизам није јасан. Плак треба уклањати, јер је он један од фактора који доводе до каријеса.

За отклањање плака се користе пасте и течности с различитим антисептицима. Најчешће су коришћени следећи антисептици: цетилпиридијум, хлорхексидин, хексетидин, трикросан и делмопинол. **Хлорхексидин** је позитивно наелектрисан и везује се за негативно наелектрисане протеине плака, површног слоја слузокоже уста и пљувачке, што му омогућује продужено, постепено ослобађање и дуго задржавање у усној дупљи (до 12h после примене). У концентрацији од 0.12% хлорхексидин делује бактерицидно и фунгицидно. Нежељена дејства хлорхексидина су пребојавање зуба, измене осећаја укуса, пролазан оток пљувачних жлезда и осећај печења и сувоће у устима. Пребојавање зуба се може избећи ако се не узимају храна и пиће богати пигментима (кафа, чај, вино) током примене хлорхексидина.

Цетилпиридијум је кватернерно амонијумово једињење које има само један катјон; слабије делује од хлорхексидина због мањег број катјона. **Фенол** се обично комбинује са ментолом или еукалиптолом; и он делује слабије од хлорхексидина, и кратко се задржава на пеликули и плаку. **Хексетидин** поред антимикробног дејства има и извесни локално-анестетски ефекат, као и адстрингентно дејство. У концентрацији већој од 0.1% изазива улцерације, и задржава се на плаку дуже од фенола, а краће од хлорхексидина. **Трикросан (трихлор-2'-хидрокси дифенил етар)** је антисептик који има добру особину да не пребојава зубе. Трикросан се промењује заједно са цинком, због синергистичког дејства на плак. **Салифлуор** у свом молекулу има делове који подсећају на салицилате и делове који имају антибактеријско дејство; зато салифлуор делује антимикробно и антиинфламаторно. Када је у клиничким студијама салифлуор упоређен са хлорхексидином у отклањању плака, показало се да је подједнако ефикасан. **Делмопинол** је аминок-алкохол који омета стварање плака, тј. слаби везе између макромолекула плака. Веома кратко се задржава на плаку, и мање је ефикасан од хлорхексидина. После дуже употребе пребојава језик, ремети укус и слаби осећај додира на језику.

Пошто се увидело у пракси да прскотине и рупице на глеђи повећавају ризик од настанка плака и каријеса, развијен је поступак **затварања тј. заливања** ових прскотина и рупица различитим заштитним материјалима. Заливање зуба је најбоље спровести у року од 2 године од избијања сталних зуба; посебно је важно залити шестице, јер су оне најподложније развоју плака и каријеса. За заливање мањих прскотина се користе смоле (нпр. уретан-диакрилат олигомери), а за дубља оштећења стакло-јономер цементи. Смоле захтевају потпуно суву површину зуба да би прионуле, што није неопходно за стакло-јономер цементе.

КОНТРАСТНА СРЕДСТВА КОЈА СЕ КОРИСТЕ У РАДИОЛОГИЈИ

Контрастна средства се веома много користе у радиологији да би побољшала дијагностичку вредност снимака. Могу се грубо поделити на јодна, и не-јодна, по томе да ли у свом молекулу имају атом јода или не. Јодна контрастна средства се даље могу поделити према осмоларности (на ниско, високо и изо-осмоларна средства), према јонизованости (на јонизована и не-јонизована) и према броју бензолових прстенова у молекулу (на мономере и димере). Ниско и изо-осмоларна контрастна средства се најчешће припремају и за интравенску примену, док се високо-осмоларна средства углавном не користе на тај начин, јер могу оштетити зид вене и довести до тромбозе. Примери јодних и не-јодних контрастних средстава, са њиховом наменом су приказани у следећој табели број 2:

Назив	Да ли садржи јод или не?	Осмоларност	Јонизованост	Намена
јохексол	да	изо или ниско	нејонско	Интравенска, интратекална или орална примена
јоталамат	да	ниско или високо	јонско	Интравенска примена
јопромид	да	изо или ниско	нејонско	Интравенска примена
диатризоат меглумин натријум	да	високо	јонско	Орална примена
баријум сулфат	не	-	-	Орална примена
диатризоат	да	-	јонско	Интралуминална примена у генитоуринарном тракту

Посебну врсту контрастних средстава чине једињења која су хелати гадолинијума, што се користе као контрасти при снимању магнетном резонанцом. Сам гадолинијум је хемијски елемент из групе метала, чији атомски број је 64. Примери хелата гадолинијума који се највише користе у пракси су: гадопентат димеглумин (јонско, хиперосмоларно средство), гадодамид (нејонско, нискоосмоларно) и гадобутрол (нејонско, хиперосмоларно).

Контрастна средства се примењују интравенски, интратекално, интраартеријски, интралуминално или орално; као што се могло видети из претходне табеле, једно исто средство се може применити на више начина, у зависности како је припремљено и колико је осмоларно. Први принцип безбедне примене контрастних средстава у радиологији је стриктно поштовање препорука произвођача, које се налазе у сажетку карактеристика контрастног средства или у упутству за употребу што прати кутију у којој је средство спаковано. Ипак, и поред поштовања свих препорука за примену, могуће је да настану нежељена дејства приликом примене ових средстава, која су углавном блага, али понекад могу имати озбиљне и трајне последице. Постоје пацијенти који су склони да доживе нежељена дејства на контрастна средства, па на њих треба обратити посебу пажњу: пацијенти који су алергични на друге лекове, храну или нешто друго; особе са бронхијалном астмом; особе које су у прошлости већ доживеле алергијску реакцију на једна контрастна средства; особе са обољењима бубрега или срца, као и млађи од 5 година и старији од 60 година.

Нежељена дејства контрастних средстава се могу групо поделити на не-алергијска и алергијска. **Не-алергијска** нежељена дејства могу бити: скок крвног притиска све до хипертензивне кризе, бол у грудима, мучнина и повраћање, вазовагална реакција са или без синкопе, црвенило лица, осећај врућине, конгестија носа са кијањем, и ретко, епилептички напад. Не-алергијска нежељена дејства су последица веће дозе или превисоке осмоларности контрастног средства, које изазива трансфер воде из ткива у крвне судове и следствени пораст интраваскуларног волумена, а тиме и крвног притиска. Она се могу спречити пажљивим дозирањем контрастних средстава и адекватном припремом пацијента за снимање (нпр. добра хидратација). **Алергијске** реакције се манифестују уртикаријом, анафилактичком шоком или ангиоедемом, зависно од тежине. Оне могу бити праве алергијске реакције, засноване на присуству IgE антитела против контрастног средства, али могу бити и тзв. анафлактоидне реакције, где контрастно средство изазива неспецифичним механизмом дегранулацију базофила и мастоцита, тј. ослобађање медијатора из ових ћелија (хистамина, брадикинина и др.) који доводе до вазодилатације, повећања пропустљивости крвних судова и настанка едема са хипотензијом. Алергијске реакције и анафлактоидне реакције обично настају одмах

по примени контрастног средства; код једног броја пацијената (око 10%) јављају се и одложене алергијске реакције, после неколико дана, у виду макуло-папулозне оспе или црвенила коже. Одложене реакције најчешће не захтевају терапију, и спонтано пролазе. Анафилактичке и анафилактоидне реакције понекада захтевају примену адреналина, метипреднизолона и антихистаминика.

Ако пацијент код кога треба спровести снимање и примену контрастног средства спада у ризичну групу да доживи алергијску реакцију (пацијенти који су алергични на друге лекове, храну или нешто друго; особе са бронхијалном астмом; особе које су у прошлости већ доживеле алергијску реакцију на једна контрастна средства), ризик се може смањити премедикацијом, тј. применом антиалергијских лекова пре снимања. Премедикација се може давати оралним путем, ако има времена, или интравенски, ако је пацијент непосредно пред снимањем. У премедикацији се примењују кортикостероиди (преднизолон оралним путем, а метилпреднизолон интравенски) и H1 антихистаминици (дифенхидрамин орално, хлорпирамин парентерално).

Посебну компликацију примене контрастних средстава интравенски чини **екстравазација**, тј. изливање контрастног средства кроз оштећени зид вене у поткожно ткиво. Да би се избегла екстравазација, периферне венске каниле треба пажљиво постављати, и не превазилазити максимално дозвољену брзину примене контрастног средства, иначе ће у противном вене пући јер не могу да приме одједном велику запремину средства. Максимална брзина примене контрастних средстава у вене на подлактици је 1,5 ml/s, а у лакту и на надлактици 3 ml/s. Када се контраст примењује у вену на подлактици, пожељно је користити игле калибра 22 G, а када је примена преко лакатне или надлактичне вене, бољи избор су игле калибра 20 G. Када до екстравазације већ дође, треба покушати аспирацијом да се извуче бар део изливане течности, а затим поставити хладну облогу и подићи екстремитет где је дошло до екстравазације. Обично неће бити трајних последица, али код неких пацијената може настати некроза коже, што онда захтева хируршку интервенцију.

Још једна компликација примене контрастних средстава захтева посебну пажњу: **оштећење функције бубрега**. Сматра се да је дошло до оштећења функције бубрега после примене контрастног средства ако серумски креатинин порасте за више од 50% у односу на претходну вредност, или $>26.4 \mu\text{mol/L}$ у апсолутном износу, као и ако у периоду од бар 6 сати стварање урина буде мање од 0,5 ml/kg/h. Овакво акутно оштећење бубрега се чешће јавља код старијих пацијената који нису добро хидрирани пре снимања, код оних који иначе имају ослабљену функцију бубрега и код пацијената који примају друге нефротоксичне лекове. Добра интравенска хидрација пацијента пре снимања је најбољи начин да се спречи настанак оштећења функције бубрега. Због могућег оштећења функције бубрега препоручује се да особе које

хронично узимају орални антидијабетик метформин престану да га користе два дана пре снимања и све до момента док се не утврди да бубрежна функција није оштећена. Разлог за овакав поступак лежи у опасности да настане млечна ацидоза тежег степена у случају да функција бубрега ослаби, што би пацијента изложило ризику од додатних компликација.

Нефрогена системска фиброза је тешка могућа компликација примене хелата гадолинијума када се изводи магнетна резонанца. Код особа које имају хроничну или акутну тешку бубрежну инсуфицијенцију (клиренс креатинина испод 40 ml/min) или су на дијализи, примена нејонизованих, линеарних хелата гадолинијума (гадодиамид, гадопентат, гадоверсетамид) је скопчана са ослобађањем гадолинијума из једињења и његовим таложењем у периферним ткивима, где изазива прогресивну фиброзу. После 2-10 недеља од снимања долази до постепеног задебљавања и фиброзе коже, почев од шака и стопала, па навише, тако да кожа личи на кору поморанце. Када кожа довољно задебља, долази до укочености зглобова, а фиброза може захватити и плеуру, плућа, срце, перикард, скелетне мишиће. За нефрогену системску фиброзу нема лека, тако да је од огромног значаја спровести превентивне мере: код пацијената са тешким оштећењем функције бубрега треба примењивати само јонизоване, макроцикличне хелате гадолинијума (гадобутрол, гадотеридол), и код пацијената на хемодијализи треба после снимања спровести неколико дана интензивне хемодијализе како би се што више контраста отклонило. Наравно, ако је могуће, код пацијената са тешким оштећењем функције бубрега треба избећи магнетну резонанцу и радити компјутеризовану томографију или ултразвучне прегледе.

За снимања гастроинтестиналног тракта обично се користи баријум сулфат, пре свега уколико континуитет слузокоже није угрожен. Ако постоје оштећења слузокоже или чак перфорације гастроинтестиналног тракта, баријум сулфат је контраиндикован, јер ако доспе у перитонеалну шупљину, плеуру или медијастинум тамо изазива хемијску упалу и припрема терен за бактеријску инфекцију. Зато се у ситуацијама када постоји сумња на постојање прекида континуитета слузокоже за снимања гастроинтестиналног тракта уместо баријум сулфата користи јохексол или неки други јодни контраст, који не изазива упалу ткива.

Сва контрастна средства пролазе у извесној мери кроз плаценту и доспевају у ткива плода. До сада нема сигурних података који би указали да контрасти могу деловати тератогено или фетотоксично када се дају у препорученим дозама, али ради сваке сигурности примену контраста код трудница треба избегавати. Мање количине контраста доспевају и у млеко мајке која доји; иако се не очекује да би то имало било каквог штетног дејства на одојче, мајкама се може саветовати да 12-24 часа од

примене контраста не доје дете, већ да млеко измузају и бацају, а дете хране вештачким млеком.

Најзад, примена јодних контрастних средстава код пацијената са обољењима штитасте жлезде може довести до изазивања тиреотоксикозе због уласка веће количине јода у жлезду, па је потребно консултовати ендокринолога пре примене контраста. Такође, једна контрастна средства могу омести дејство радиоактивног јода, па процедуре снимања са контрастима и терапију радиоактивним јодом треба ускладити.

НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА ЛЕКОВА

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

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

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

Сва нежељена дејства се могу сврстати у три велике групе:

- А – НДЛ која се могу предвидети на основу механизма дејства лека (нпр. сувоћа уста код примене трицикличних антидепресива, због њиховог антимукаринског дејства);
- В – бизарна НДЛ која су непредвидива, ретка, не зависе од дозе, обично су озбиљна (нпр. агранулоцитоза код бета-лактамских антибиотика);

- С – НДЛ која имитирају обољења (нпр. синдром сличан си-стемском лупусу еритематодесу код примене прокаинамида или хидралазина).

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

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

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

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

За сваки лек који издајемо пацијенту, потребно је да познајемо озбиљна нежељена дејства која може изазвати, да упозоримо пацијента на њих и упознамо га са начинима њихове превенције (нпр. пацијенти који примају диуретике не би требало да се сунчају, јер може доћи до настанка фототоксичне или фотоалергијске реакције).

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

1. Временски интервал од примене лека до појаве НДЛ? Ако је нежељени догађај настао за време примене лека, или ускоро после престанка примене, вероватније је последица примене лека, него неког другог фактора.

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

Обавеза је свих здравствених радника да сваки примећени нежељени догађај пријаве нашем Националном центру за нежељена дејства лекова при Агенцији за лекове и медицинска средства Србије, на посебном формулару који се може преузети са веб-сајта Агенције. Дакле, довољна је само сумња да се ради о нежељеном дејству, да би се попунила и послала пријава. За нове лекове пријављују се сва нежељена дејства у току првих 5 година од момента када буду регистровани у Србији. За лекове који су дуже од 5 година на тржишту, пријављују се само озбиљна нежељена дејства и до тада непозната нежељена дејства. Национални центар је у обавези да свакоме ко је нежељени догађај пријавио и потражи објашњење, пружи процену узрочно-последичне везе нежељеног догађаја и лека, уз помоћ својих експерата.

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

- самозадовољство и веровање да су само сигурни лекови на тржишту;
- страх од тужбе болесника;
- осећај кривице, јер је лек узроковао тегобе болеснику;

- жеља да се публикују нежељена дејства;
- непознавање начина пријављивања;
- устручавање да се пријави само сумња, и
- летаргија.

ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ ЛЕЧЕЊА ТРОВАЊА

Када пацијента који је отрован донесу код лекара или стоматолога, треба предузети одмах мере реанимације а затим мере отклањања отрова и спречавање његове апсорпције. Када се уверимо да пацијент дише и да му ради срце, треба одмах уклонити отров са места дејства.

Ако је отров упао у **око**, треба одмах испрати са 2 до 3 л обичне воде која се помоћу бризгалице убацује у око у појединачним порцијама од 2 до 3 мл.

Ако је отров проливен по **кожи**, треба је одмах опрати са што више воде и сапуна а одећу уклонити.

Ако је отров прогутан, а није прошло више од 4 до 6 сати, треба га уклонити из желуца. То чинимо изазивањем повраћања, посебно код деце (једњак детета је неколико пута отпорнији од једњака одрасле особе, па нема опасности од расцепа због превише интензивног повраћања) или испирањем желуца. **Повраћање не смемо изазивати код:** отрованих киселинама и базама, код пацијената без свести, код тровања нафтом и њеним дериватима и код тровања отровима који изазивају епилептичке нападе. **Испирање желуца не смемо** радити код тровања киселинама и базама, код тровања нафтом и њеним дериватима и код тровања отровима који изазивају епилептички напад. Код пацијената без свести испирање желуца можемо радити уколико смо претходно интубирали пацијента и заштитили дисајне путеве. После повраћања или испирања желуца, пацијенту дајемо преко уста активан угаљ (1 г/кг) и лаксанс магнезијум сулфат („горка-со“, 15 г) са неколико чаша воде, како би испразнили црева. Елиминација отрова који је већ ушао у организам може да се убрза применом диуретика Хенлеове петље (форсирана диуреза), хемодијализом или хемоперфузијом. Услов да би се ове мере примениле јесте да отров нема претерано велику молекулску тежину и да се дистрибуира само у екстраћелијској течности (зато што је тада његова концентрација у крви већа, па брже прелази у дијализну течност или се везује за хемоперфузор). Хемодијализу примењујемо код отрова чији су молекули мали (нпр – алкохол), а хемопрефузију код отрова већих молекула.

Код неких тровања можемо да применимо специфичне **антидоте**. То су супстанце које директно неутралишу отров или блокирају његово дејство. Најважнији антидоти су: (1) код тровања органофосфатима (инсектицидима и бојним отровима) - **атропин и пралидоксим**, (2) код тровања са парацетамолом - **ацетилцистеин**, (3) код тровања са бензодиазепинима - **флумазенил**, (4) код тровања опоидима - **налуксон**, (5) код тровања угљен-моноксидом – **кисеоник**, (6) код тровања метанолом и етилен-гликолом - **етанол** или **фомепизол**, (7) код тровања тешким металима - **хелати** (супстанце које се директно везују за тешки метал и тако спречавају њихово везивање за ћелије – нпр. **димеркапрол**), (8) код тровања кардиотоничким гликозидима - **Фаб фрагменти антитела**, и (9) код тровања цијанидима – **хидроксикобаламин (витамин Б12), натријум тиосулфат и натријум нитрат**.

На крају, многи отрови изазивају метхемоглобинемију коју лечимо применом **метилен плавог**.

ПОДЕЛА ЛЕКОВА ПО ПОРЕКЛУ И НАЧИНУ ЧУВАЊА

Подела по пореклу

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

ЧУВАЊЕ И ОЗНАЧАВАЊЕ ЛЕКОВИТИХ ПРЕПАРАТА

Лекови се чувају и означавају на више начина који су у зависности од потенцијала лека да изазове нежељена дејства код болесника. Све лековите препарате делимо према начину чувања на следеће групе:

1. Лековити препарати **врло јаког** дејства (**Remedia claudenda, Venena** = отрови). Супстанце које спадају у ову групу се морају чувати у апотеци одвојено од осталих лекова и под кључем. Посуде у којима се ови лекови чувају морају бити означене именом дотичног лека исписаним белим словима на црној подлози и знаком двоструког крста (††). Такође, на посуди морају бити исписане највећа појединачна и највећа дневна доза лека. Пример лека из ове групе је кардиотонички гликозид дигоксин.

2. Лековити препарати **јаког** дејства (**Remedia separanda** = одвојени лекови). Лекови из ове групе се не морају закључавати у апотеци, већ је довољно само да се чувају одвојено од других лекова. Означавају се једним крстом (†), а име лека, највећа дневна и највећа појединачна доза морају бити исписани црвеним словима на белом пољу. Пример лека из ове групе је стимулатор централног нервног система кофеин.

3. **Опојне дроге** су лековити препарати који испољавају снажно дејство на психичке функције човека. Због тога постоји изражена тенденција ка злоупотреби ових лекова. Опојне дроге се морају чувати под кључем, у посебној просторији која је такође закључана. Посуде са опојним дрогама се означавају на исти начин као лекови врло јаког или јаког дејства, с тим што се додаје и знак двоструког параграфа (§). У опојне дроге спадају морфин, петидин, фенобарбитон и др. Детаљна листа свих опојних дрога се наводи актима Министарства здравља или владе. Када лекар прописује неку од опојних дрога он мора да изда болеснику рецепт, а његову копију задржи код себе; такође, све податке о болеснику и издатој количини лека мора да убележи у посебан протокол који се чува у лекарској ординацији.

4. **Радиоактивни лекови** се морају чувати закључани, у посебним оловним кутијама које апсорбују зрачење. Означавају се црвено обојеним знаком за радиоактивност на жутом пољу.

5. Тригоници

То су супстанце које смањују психомоторну способност болесника. Називају се тригоници зато што се означавају црвеним троуглом на белом пољу. Тригоници се чувају заједно са осталим лековима у апотеци (није потребно да се закључавају). Када лекар прописује неки од тригоника, дужан је да упозори болесника да не сме да

управља моторним возилом нити да ради са уређајима који захтевају добру моторну координацију. У противном, болесник може доживети незгоду за коју је лекар који му је прописао лек директно одговоран. У тригонике спадају антихистаминици, неуролептици, анксиолитици и др.

6. Остали лекови (лекови слабог дејства)

Сви остали лекови се чувају у апотеци и посебно се не закључавају. Натписи на посудама у којима се налазе лекови из

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

РЕЦЕПТ

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

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

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

1. **Inscriptio** (лат. = натпис)

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

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

2. **Invocatio** (лат. = призивање)

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

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

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

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

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

5. **Signatura** (лат. =ознака)

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

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

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

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

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

Осим ових обавезних делова, на рецепту се могу написати још неке речи или синтагме на латинском језику. Ако лек треба издати што пре, на рецепту се са стране може дописати "**Cito!**" што значи "Брзо!", "**Statim!**" што значи "Хитно!" или "**Periculum in mora!**" што значи "Опасност је у одлагању!". Апотекар мора лек прописан на таквом рецепту да изда одмах, без обзира на све остале послове.

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

Прописивање готових лекова

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

Готови лекови се издају у својим оригиналним паковањима, тако да у супскрипцији треба да напишемо колико оригиналних паковања апотекар треба да изда болеснику. Супскрипција увек почиње речју **"Da"** у императиву, што значи "Издај". Ако је лек пакован у оригиналној кутији, пише се **"Da scatulam originalem N° I (unam)"** (Издај једну оригиналну кутију) ако болеснику прописујемо само једну кутију, а **"Da scatulas originales N° II (duas)"** (Издај две оригиналне кутије) ако болеснику прописујемо две кутије лека.

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

"Издај два оригинална паковања". Латинска имена бројева су наведена на крају књиге, у одељку "Додатак".

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

Rp.

Acetisal tablettae 0,5

Da scatulam originalem N° I (unam)

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

Прописивање магистралних лекова

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

Rp.

Bismuti subgallatis **10,0**

Talci **ad 100,0**

Misce fiat pulvis.

Da ad scatulam.

S. Споља, посути оболела места три пута дневно.

ГАЛЕНСКИ ПРЕПАРАТИ

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Beckett KR, Moriarity AK, Langer JM. Safe use of contrast media: what the radiologist needs to know. *Radiographics*. 2015 Oct;35(6):1738-50.
2. American College of Radiology Committee on Drugs and Contrast Media. *ACR Manual on Contrast Media 2020*. Доступно на: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf
3. Јанковић С. Приручник из фармакологије и токсикологије. Факултет медицинских наука, 2016.
4. Јанковић С. Приручник за практичну наставу из фармакологије и токсикологије. Факултет медицинских наука, 2018.
5. Јанковић С. Суштина фармакологије и токсикологије. 1 издање, Медицинско друштво за рационалну терапију Републике Србије, Крагујевац, 2012.
6. British National Formulary (BNF) [Internet]. Royal Pharmaceutical Society, U.K., 2020, MedicinesComplete. [cited 2020 Aug 12]. Available from: <https://about.medicinescomplete.com/publication/british-national-formulary/>
7. Pharmaceutical Press - Martindale: The Complete Drug Reference 40th Edition [Internet]. [cited 2020 Aug 12]. Available from: <https://www.pharmpress.com/product/9780857113672/martindale40>
8. Katzung BG. *Basic and Clinical Pharmacology*, 14th Edition, Lange, 2018, Available from: <https://chancesforyouth.com/2018/07/10/katzung-pharmacology-14th-edition-pdf/>
9. Khawaja SN, Scrivani SJ. Managing Acute Dental Pain: Principles for Rational Prescribing and Alternatives to Opioid Therapy. *Dent Clin North Am*. 2020;64(3):525–34.
10. Bennett F, Ferner R, Sofat R. Overprescribing and rational therapeutics: Barriers to change and opportunities to improve. *Br J Clin Pharmacol*. 2020 Mar 26; doi: 10.1111/bcp.14291. Online ahead of print.
11. Mahuli SA, Zorair AM, Jafer MA, Sultan A, Sarode G, Baeshen HA, et al. Antibiotics for Periodontal Infections: Biological and Clinical Perspectives. *J Contemp Dent Pract*. 2020;21(4):372–6.
12. Frank Dowd Bart Johnson Angelo Mariotti. *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*, 7th Edition, Mosby, 2016.
13. Ouanounou A, Ng K, Chaban P. Adverse drug reactions in dentistry. *Int Dent J*. 2020;70(2):79–84.
14. Teoh L, Moses G, McCullough MJ. A review of drugs that contribute to bleeding risk in general dental practice. *Aust Dent J*. 2020;65(2):118–30.

15. Mahmood H, Siddique I, McKechnie A. Antiplatelet drugs: a review of pharmacology and the perioperative management of patients in oral and maxillofacial surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2020;102(1):9–13.
16. Gitman M, Fettiplace MR, Weinberg GL, Neal JM, Barrington MJ. Local Anesthetic Systemic Toxicity: A Narrative Literature Review and Clinical Update on Prevention, Diagnosis, and Management. *Plast Reconstr Surg.* 2019;144(3):783–95.
17. Alkahtani R, Stone S, German M, Waterhouse P. A Review on Dental Whitening. *J Dent.* 2020;103423, doi: 10.1016/j.jdent.2020.103423. Online ahead of print.
18. Qiu W, Zhou Y, Li Z, Huang T, Xiao Y, Cheng L, et al. Application of Antibiotics/Antimicrobial Agents on Dental Caries. *Biomed Res Int.* 2020;2020:5658212.
19. Tan OL, Safii SH, Razali M. Commercial Local Pharmacotherapeutics and Adjunctive Agents for Nonsurgical Treatment of Periodontitis: A Contemporary Review of Clinical Efficacies and Challenges. *Antibiotics (Basel).* 2019;9(1):11.
20. Mao X, Auer DL, Buchalla W, Hiller K-A, Maisch T, Hellwig E, et al. Cetylpyridinium Chloride: Mechanism of Action, Antimicrobial Efficacy in Biofilms, and Potential Risks of Resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(8): e00576-20.
21. Mitchell L, Mitchell DA. *Oxford Handbook of Clinical Dentistry.* 5th edition, Oxford University Press, Oxford, U.K., 2010.