

Динева Василка,  
Енфале Исмаили,  
д-р Соња Славковиќ

# ФАРМАКОЛОГИЈА

**за III (трета) година**

Средно стручно образование

квалификација: дентален асистент, медицинска сестра

Здравство и социјална заштита  
- здравствена струка

**Автор:**

Динева Василка, дипломиран фармацевт  
Енфале Исмаили, дипломиран фармацевт  
Славковиќ д-р Соња, доктор на медицина

**Рецензенти:**

проф.д-р Зорица Наумовска, Фармацевтски факултет Универзитет Св. Кирил и Методиј Скопје  
Јасмина Јаковчевска, дипломиран фармацевт, СМУГС Д-р Панче Караѓозов  
Анита Диневска Геговска, дипломиран фармацевт, СМУГС Д-р Панче Караѓозов

**Лектор:**

Емилија Величкова

**Дизајн на корица:**

Дизајн и принт солушн студио „Мавроски“

**Компјутерска подготовка:**

Дизајн и принт солушн студио „Мавроски“

**Издавач:**

Министерство за образование и наука на РСМ  
ул. „Кирил и Методиј“ бр. 54,  
1000 Скопје

Овој учебник е одобрен со Одлука 26-1680/1 од 20.06.2023 година, за одобрување на учебникот од предметот Фармакологија за III година струка/сектор: здравствена / здравство и социјална заштита, образовни профили/квалификации: медицинска сестра, дентален асистент, средно стручно четиригодишно образование, донесена од Националната комисија за учебници.

# СОДРЖИНА

<b>ПРЕДГОВОР</b>	<b>7</b>
<b>МОДУЛАРНА ЕДИНИЦА 1: Општа фармакологија</b>	<b>9</b>
<b>1.1. ВОВЕД ВО ФАРМАКОЛОГИЈАТА</b>	<b>11</b>
1.1.1. РАЗВОЈ НА ФАРМАКОЛОГИЈАТА НИЗ ИСТОРИЈАТА	11
1.1.2. ПОИМ, ОБЕМ И ПРЕДМЕТ НА ИЗУЧУВАЊЕ НА ФАРМАКОЛОГИЈАТА	14
1.1.3. ДЕФИНИЦИЈА ЗА ЛЕК И ОТРОВ	15
1.1.4. ПОТЕКЛО И ПОДГОТОВКА НА ЛЕКОВИТЕ	16
1.1.4.1. ПОТЕКЛО НА ЛЕКОВИТЕ	16
1.1.4.2. ФАРМАКОПЕЈА - ПОДГОТОВКА НА ЛЕКОВИТЕ	18
1.1.5. ВИДОВИ И НОМЕНКЛАТУРА НА ЛЕКОВИТЕ	20
1.1.5.1. ВИДОВИ НА ЛЕКОВИ	20
1.1.5.2. НОМЕНКЛАТУРА НА ЛЕКОВИТЕ	21
1.1.6. ИЗДАВАЊЕ, ЧУВАЊЕ И ОГЛАСУВАЊЕ НА ЛЕКОВИТЕ	23
1.1.6.1. ИЗДАВАЊЕ НА ЛЕКОВИТЕ	23
1.1.6.2. ЧУВАЊЕ НА ЛЕКОВИТЕ	28
1.1.6.3. ОГЛАСУВАЊЕ НА ЛЕКОВИТЕ	28
<b>1.2. ФАРМАКОТЕРАПИЈА И ФАРМАЦЕВТСКИ ОБЛИЦИ НА ЛЕКОВИ</b>	<b>30</b>
1.2.1. ВИДОВИ НА ФАРМАКОТЕРАПИЈА	30
1.2.2. ОПШТИ ПРИНЦИПИ ВО ФАРМАКОТЕРАПИЈАТА	31
1.2.3. ОБЛИЦИ НА ЛЕКОВИ (ФАРМАЦЕВТСКИ ДОЗИРАНИ ФОРМИ)	32
<b>1.3. НАЧИНИ НА ПРИМЕНА И ТЕХНИКИ НА АПЛИКАЦИЈА НА ЛЕКОВИТЕ</b>	<b>37</b>
1.3.1. ЛОКАЛНА ПРИМЕНА НА ЛЕКОВИТЕ	37
1.3.2. СИСТЕМСКА ПРИМЕНА НА ЛЕКОВИТЕ	38
<b>1.4. ФАРМАКОКИНЕТИКА (Судбина на лекот во организмот)</b>	<b>44</b>
1.4.1. ОПШТИ КАРАКТЕРИСТИКИ И ДЕФИНИЦИЈА НА ФАРМАКОКИНЕТИКАТА	44
1.4.2. АПСОРПЦИЈА НА ЛЕКОВИТЕ	45
1.4.3. РАСПРЕДЕЛБА ИЛИ ДИСТРИБУЦИЈА НА ЛЕКОВИТЕ ВО ОРГАНИЗМОТ	47
1.4.4. БИОТРАНСФОРМАЦИЈА (МЕТАБОЛИЗАМ) НА ЛЕКОВИТЕ	50
1.4.5. ИЗЛАЧУВАЊЕ НА ЛЕКОВИТЕ	52
<b>1.5. ФАРМАКОДИНАМИКА (Дејство на лековите врз организмот)</b>	<b>54</b>
1.5.1. ОПШТИ КАРАКТЕРИСТИКИ И ДЕФИНИЦИЈА НА ФАРМАКОДИНАМИКАТА	54
1.5.2. МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВО НА ЛЕКОВИТЕ	56
1.5.3. ДОЗИ И ДОЗИРАЊЕ НА ЛЕКОВИТЕ	58
1.5.4. НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА НА ЛЕКОВИТЕ	62
1.5.4.1. Директни несакани дејства	63
1.5.4.2. Несаканите ефекти како ненормални (неочекувани, невообичаени) реакции на организмот	64
1.5.4.3. Индиректни несакани дејства	64
1.5.5. РЕАКЦИИ МЕЃУ ЛЕКОВИТЕ	66
1.5.5.1. Видови на интеракции	66
1.5.5.2. Механизам на интеракцијата	67

## **МОДУЛАРНА ЕДИНИЦА 2: Специјална фармакологија \_\_\_\_\_ 69**

<b>2.1</b>	<b>ЛЕКОВИ СО ДЕЈСТВО НА КАРДИОВАСКУЛАРНИОТ СИСТЕМ И КРВТА _____</b>	<b>71</b>
2.1.1.	Антихипертензивни лекови _____	71
2.1.1.1.	Диуретици _____	72
2.1.1.2.	Калциум антагонисти _____	73
2.1.1.3.	АКЕ инхибитори _____	74
2.1.1.4.	Ангиотензин рецептор антагонисти (АРБ) _____	75
2.1.1.5.	Бета-блокатори _____	75
2.1.2.	Лекови за третман на срцевата инсуфициенција _____	75
2.1.2.1.	Кардиотонични гликозиди _____	76
2.1.2.2.	Агонисти на адренергични бета рецептори _____	78
2.1.2.3.	Инхибитори на фосфодиестеразата _____	78
2.1.2.4.	Вазодилатори _____	78
2.1.3.	Лекови за третман на ангина пекторис _____	80
2.1.4.	Антиаритмиски лекови _____	80
2.1.5.	Лекови за третман на хиперлипидемија _____	85
2.1.6.	Антитромботици и антикоагуланси _____	87
2.1.6.1.	Антиагрегациски лекови _____	89
2.1.6.2.	Антикоагулантни лекови _____	89
2.1.6.3.	Тромболитични лекови _____	90
2.1.7.	Хемостатици _____	91
2.1.8.	Лекови во терапија на анемија _____	92
2.1.9.	Течности, електролити и средства за парентерална исхрана _____	95
2.1.9.1.	Течности - Вода _____	95
2.1.9.2.	Електролити _____	96
2.1.9.3.	Средства за парентерална исхрана _____	99
<b>2.2</b>	<b>ЛЕКОВИ КОИ ДЕЛУВААТ НА НЕРВЕН СИСТЕМ _____</b>	<b>103</b>
2.2.1.	Антипсихотици _____	103
2.2.2.	Антидепресиви _____	107
2.2.3.	Анксиолитици _____	110
2.2.4.	Седативи и хипнотици _____	111
2.2.5.	Анестетици (општи и локални) _____	113
2.2.5.1.	Општи анестетици _____	113
2.2.5.2.	Локални анестетици _____	117
2.2.6.	Антиепилептици _____	119
2.2.7.	АНАЛГЕТИЦИ _____	121
2.2.7.1.	Наркотични аналгетици (опоидни) _____	122
2.2.7.2.	Ненаркотични( Антипиретични) аналгетици _____	123
2.2.8.	Фармакологија на вегетативниот нервен систем _____	125
2.2.8.1.	Холинергички лекови (парасимпатомиметици) _____	128
2.2.8.2.	Антихолинергици (парасимпатолитички средства) _____	130
2.2.8.3.	Адренергични лекови (симпатикомиметици) _____	132
2.2.8.4.	Адренергички блокатори _____	136
<b>2.3</b>	<b>ЛЕКОВИ СО ДЕЈСТВО НА РЕСПИРАТОРНИОТ СИСТЕМ _____</b>	<b>141</b>
2.3.1.	Лекови во терапија на бронхијална астма _____	141
2.3.1.1.	$\beta_2$ – адренергични агонисти _____	142
2.3.1.2.	Метилксантини (теофилин) _____	142
2.3.1.3.	Антихолинергици _____	143
2.3.1.4.	Антагонисти на хистамински $H_1$ рецептори _____	143

2.3.1.5	Гликокортикоиди	143
2.3.1.6	Антилеукотриени- Кромогликат	144
2.3.2	Антитусици	144
2.3.3	Експекторански	145
2.3.4	Кислород	145
<b>2.4</b>	<b>ЛЕКОВИ СО ДЕЈСТВО НА ДИГЕСТИВНИОТ СИСТЕМ</b>	<b>149</b>
2.4.1	Лекови кои ја намалуваат киселоста и ја заштитуваат лигавицата на желудникот	149
2.4.1.1	Антациди	149
2.4.1.2	H <sub>2</sub> антихистаминици	150
2.4.1.3	Инхибитори на протонската пумпа	150
2.4.1.4	Лекови кои ја штитат лигавицата цитопротектори или мукопротектори	151
2.4.2	Лекови кои влијаат на мотилитет на дигестивниот тракт се	152
2.4.2.1	Антидијареици	152
2.4.2.2	Лаксативи	152
2.4.3	Антиеметици	153
2.4.4	Еметици	154
<b>2.5</b>	<b>ЛЕКОВИ СО ДЕЈСТВО НА УРОГЕНИТАЛЕН СИСТЕМ</b>	<b>157</b>
2.5.1	Диуретици	157
2.5.2	Утеротоници	158
2.5.3	Токолитици	159
<b>2.6</b>	<b>АНТИИНФЕКТИВНИ ЛЕКОВИ</b>	<b>163</b>
2.6.1	Принципи на антиинфективна терапија	163
2.6.2	Антибиотици	166
2.6.3	Пеницилини	167
2.6.3.1	Бензилпеницилини и сродни пеницилини	168
2.6.3.2	Пеницилини отпорни кон пеницилинази	169
2.6.3.3	Пеницилини со широк спектар на дејство	169
2.6.3.4	Карбенпеницилини и уреидопеницилини (пеницилини активни против <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	169
2.6.4	Цефалоспорини	170
2.6.5	Макролидни антибиотици	171
2.6.6	Тетрациклини	172
2.6.7	Хлорамфеникол	173
2.6.8	Линкозамиди	174
2.6.9	Аминогликозидни антибиотици	175
2.6.10	Флуорохинолони	176
2.6.11	Сулфонамиди	177
2.6.12	Антибиотици за локална примена	178
2.6.13	Антимикотици	179
2.6.14	Антивирусни лекови	180
2.6.15	Антипаразитни лекови	182
2.6.15.1	Антималарици	182
2.6.15.2	Амебициди	184
2.6.15.3	Антихелминтици	184
<b>2.7</b>	<b>ХОРМОНИ ВО ТЕРАПИЈА</b>	<b>187</b>
2.7.1	Антидијабетици	187
2.7.1.1	Инсулин	187
2.7.1.2	Орални хипогликемици	188
2.7.2	Окситоцин и вазопресин	189

2.7.3 Тироидни хормони и анти tiroидни лекови	189
2.7.4 Естрогени, гестагени хормони и хормонски контрацептиви	191
2.7.4.1. Естроген	191
2.7.4.2 Гестагени хормони	192
<b>2.8. ИМУНОБИОЛОШКИ ПРЕПАРАТИ</b>	<b>195</b>
2.8.1 Имунитет	195
2.8.2 Имунолошки препарати	197
2.8.2.1. Имунолошки препарати за активна имунизација	197
2.8.2.2 Имунолошки препарати за пасивна имунизација	200

<b>Користена литература:</b>	<b>203</b>
------------------------------	------------

# ПРЕДГОВОР

Во последниите неколку децении фармаколоџијата доживеа толем најредок како во поглед на воведувањето на нови поефикасни и помалку токсични лекови, така и во начинот на лекување на различниите заболувања. Поради тоа така е една од најпредизвикувачкиите и динамични теми за професионалните медицински лица. Секој месец се воведуваат нови лекови, а постојано се развиваат нови индикации за постојните лекови. Од група сѐрана некои лекови кои се сметаа за незаменливи пред само една деценија, сега ретко се преишуваат.

Истио така, несспорен е фактот дека во современата здравствена заштита, се зголемува зависноста од терапијата со лекови за менаџирање на заболувањата и болестите, за забавување на нивната прогресија и подобрување на исходите кај болните пациенти. Лековите нудат најразлични поенцијални придобивки за пациентот како на пример олеснување на симптомите на болеста, поддршка за неопходните физиолошки процеси во организмот и уништување на токсичните материји или организми кои ја предизвикале болеста. Сепак, лековите истио така имаат поенцијал да предизвикаат штејни ефекти, дури и кога се администрираат правилно, а штејните ефекти ќе се зголеми, особено кога тие би се администрирале неправилно.

Со оглед на една од примарните улоги на медицинската сестра и генералниот асистент е безбедната администрација на лековите, важно е да се сфати дека ова бара да се знае не само, како правилно да се администрираат лековите кај пациентите, туку и како да се утврди дали се постигнати очекуваните ефекти и дали се јавиле некои несакани, или неочекувани ефекти. Без соодветно разбирање на лековите и нивните ефекти врз организмот, медицинската сестра и генералниот асистент не се во состојба да ги исполнат своите професионални и правни одговорности кон нивните пациенти.

Имајќи го предвид сето ова наведено, може лесно да се заклучи дека постојното на соодветен учебник по фармакологија е нужно и многу значајно.

Поради тоа, без многу размислување, се одлучивме да напишеме еден современ учебник по фармакологија, кој ќе ги содржи најважните информации за третиите на лекови применувани во хуманата медицина предвидени со модуларно дизајнираната наставна програма. Всушност, основна цел на овој учебник е на учениците од здравствената сестра, постојано на медицинската сестра и генералниот асистент, да им ги даде основните податоци за лековите, нивната примена, ефикасноста и несаканите ефекти, а сè со цел нивна рационална примена.

Се шпрудевме овој учебник сїоред својаша содржина и обем да биде многу сличен на другїише учебници од нашеїо їоблиско и їодалечно оїкружување за исїаша намена.

Учебникої е їоделен на две їолеми целини, оїшїї и сїецијален дел, аналоїно на модуларниїе единици од насїавнаїа їроїрама.

Во оїшїиої дел се наведени основниїе їодаїшоци за облициїе на лековиїе, начиної на їодїоїшовка, издавање и чување, начиної на їримена, дозирање, їоїшоа судбинаїа на лекої во орїанизмої (фармакокинеїикаїа) и начиної на деїсїивување на лекої (фармакодинамикаїа), како и инїеракциїиїе и несаканиїе деїсїива на лековиїе.

Во сїецијалниої дел се наведени најважниїе лекови кои во овој моменї кај нас и во свеїої се корисїаїї за лечење на различни нарушувања и заболувања на орїанскиїе сисїеми, како и во лечењеїо на бакїерискиїе, їабичниїе и їаразитїскиїе заболувања.

За шїо їодобро разбирање, їоедини їроцеси (особено оние шїо се случувааї во фармакокинеїикаїа и фармакодинамикаїа на лековиїе) се објаснеїи и со їомош на їабели и шеми.

Се надеваме дека овој учебник ќе им їомоїне на ученициїе од здравсївеннаїа сїїрука, шїо їолесно и їобрїу да се вклучаї во секојдневнаїа їрактична работа во зїрижувањеїо и лекувањеїо на болниїе їациенїи.

Ќе бидеме блаїодарни за секој добронамерен советї во врска со можниїе їроїусїи или недосїаїшоци во овој учебник, со обврска веќе во следноїо издание да їи їоїравиме и їодобриме.

Скоїје, 2021 їодина,

Авїориїе.



**МОДУЛАРНА ЕДИНИЦА 1:**  
**Општа фармакологија**

---



# Општа фармакологија

Развој, поим и предмет на фармакологијата

Потекло и подготовка на лекови

Видови и номенклатура на лекови

Фармакотерапија и фармацевтски облици на лекови

Начин на примена и техники на апликација на лекови

Фармакокинетика

Фармакодинамика

# 1.1. ВОВЕД ВО ФАРМАКОЛОГИЈАТА

**Знам:** Фармакологијата е наука за примена на лековите. Таа се развивала од праисторијата до денес. Лековите ни ги препишува докторите и тоа по вид, начин на примена и дозирање. Лекови во организмот навлегува, делува во зависност од механизмот и го елиминираме.

**Сакам да знам:**

- Како се дефинираат правилно фармакологија, лек, фармакопеја, режисар на лекови, рецепти.
- Општувам видови терапија, апликација, вид и облик на лекови, како и негови не-сакани дејства
- Објаснувам вид на дејство на лек
- Да воочам предмет на изучување на фармакокинетика и фармакодинамика и улогата на дозата при лекувањето

## 1.1.1. РАЗВОЈ НА ФАРМАКОЛОГИЈАТА НИЗ ИСТОРИЈАТА

Човекот го следат болестите во најразличен облик уште од неговото настапување. Бидејќи понекогаш може да доведе и до смрт, болестта отсекогаш претставувала најнепријатна и најмачна состојба на живиот организам. Од таа причина меѓу луѓето владеела вистинска паника при појава на болест. Во почетокот се мислело дека таа е продукт на продирањето на некое спиритуално суштество или демон во организмот, или последица на осветничката желба на боговите, како казна за некој сторен грев. При појавата на болеста се јавувала желбата и настојувањето болеста што побрзо да се отстрани. Начинот со чија помош се обидувало да се отстрани болеста битно се менувал низ историјата и многу зависел од општата култура, промените на социјалните услови, развојот на природните науки, а со самото тоа и од сфаќањето на самата болест. Така, во најстаро време за лекување на некоја болест се повикувале на помош добрите богови, биле принесувани жртви и одржувани разни церемонии, а карактеристичен пример, кој некаде сè уште се користи, било пуштањето на крв од луѓето. Нешто подоцна во лекувањето почнуваат да се користат и разни видови растенија бидејќи луѓето со своето искуство дошле до сознание, дека некои од нив имаат лековити својства.

Првиот пишан документ за употребата на лековитите растенија за изработка на лекови и за лечење се пронајдени на *сумерска глинена плочка* од Нипур, стара скоро 5000 години. Таа содржи 12 рецепти за изработка на лекови во кои се спомнуваат повеќе од 250 различни растенија, а меѓу нив и афионот,

буниката и мандрагората. Во кинеската книга за корењата и тревите *Che-Nung-pen-ts'ao-ching*, напишана 2800 години пр.н.е., опишани се преку 250 растителни дроги од домашно потекло, од кои повеќето и денес се користат. Нешто подоцна, во *Еберсовиот ѝаџирус*, напишан околу 1550 години пр.н.е. во Теба (Египет), се спомнуваат голем број растенија и растителни дроги, кои во тоа време се користеле во терапијата. И во индиските свети книги *Veda* се спомнува лечење со растенија. Врз основа на Хомеровите епови „Илијада“ и „Одисеја“, настанати 800 години пр.н.е., дознаваме за 63 растителни видови од минојската, микенската и египетско-асирската фармакотерапија.

Со доаѓањето на грчкиот лекар *Хиџократ* (460 - 370 година пр.н.е.), направен е вистински пресврт во медицината. Тој почнал медицината да ја изучува како наука и ги отфрлил сите дотогашни мислења за начинот на лекување. Со други зборови, неговата најголема заслуга е таа што медицината ја одвоил од магијата, па со право го нарекуваат татко на медицината. Сите негови научни дела се собрани во една збирка која се вика *Corpus Hipocraticum*.

Како наследник на Хипократ и на неговите сфаќања, многу години подоцна, се појавил римскиот лекар-аптекар *Гален* (130-200г.) (сл.1.1). Според него, лек е сè она што го менува организмот, за разлика од храната која само ја зголемува материјата на организмот. Во своите дела, во коишто наведува преку 500 различни растенија, тој прв го прикажал и начинот на нивната подготовка, односно постапката на изолирање на активната (лековита) супстанција од поедини растенија. Денес по него една гранка од фармацијата се нарекува *галенска фармацијата*, а препаратите кои во аптеката можат да се подготват од растенијата се *галенски преџарати*. Галеновиот монотеизам, како и верувањето за приматот на душата над телото, им одговарал и на христијанството и на исламот, па во тој период доаѓа до спојување на неговата наука и средновековното сфаќање во медицинскиот систем познат под името *галенизам*.

Ваквото сфаќање во медицината се одржало скоро 14 века сè до ренесансата, кога насекаде се јавува слободното и критичко мислење, па и во медицината. Галенизмот слабеа и станува предмет на многу критики.

Во периодот на ренесансата забележан е значителен напредок во медицината. *Парацелсус* (1493 - 1541), познат професор од Базел, тврди дека болеста треба да се лечи со метали. Неговата позната сентенца *Sola dosis facit venenum* („Самата доза го чини отровот“ - што значи дека сите супстанции се отрови, а само дозата, односно количината е таа што ги чини помалку или повеќе отровни), со некои мали корекции, може и денес да се прифати.



Слика.1.1.Гален (130-200)

Нешто подоцна, на почетокот на 17 век во Перу шпанските истражувачи го откриле дрвото хининовец (*Cinchona*) и констатирале дека кората на ова дрво, за кое подоцна се утврдило, дека ја содржи активната супстанција хинин, има одлично дејство против причинителот на маларијата. Во историјата на медицината ова случување се смета за прв успешен обид за лечење на една инфективна болест. Ова дрво, многу години подоцна (1854 г.), од Америка е пренесено во Европа. Набргу по ова случување, познатиот научник *William Harvey* (1578 - 1657) го открил и крвотокот, па започнало давањето на лековите директно во крвта. Со тоа се дознало дека лековите дадени на овој начин имаат значително посилен ефект и дека не дејствуваат само во дигестивниот тракт, како

## 1. Општа фармакологија

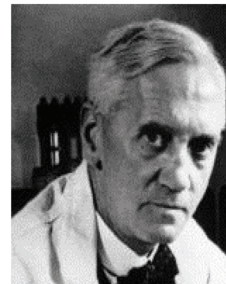
што дотогаш се мислело. Освен тоа, конечно станало јасно дека лекот по пат на крвта доаѓа до местото на дејствување каде го остварува својот ефект.

По овие откритија во медицината скоро во исто време се јавуваат два сосема спротивни пристапи во лечењето на заболувањата (*хомеопатија* и *алоупатија*). *Хомеопатиите* тврделе дека болеста треба да се лечи со онаа супстанција, која во организмот предизвикува состојба слична на таа што ја предизвикува болеста (сличното со слично се лечи - *similia similibus curantur*). За разлика од хомеопатите, кои за своето учење не биле во можност да обезбедат докази, принципот на лечење на *алоупатиите* бил темелен на спротивностите. Тоа значи дека треба да се користи лек кој во организмот предизвикува ефекти спротивни на оние што ги предизвикува болеста (спротивното со спротивно се лечи - *contraria contrariis curantur*).

Почетокот на 19 век го карактеризира и интересот за пронаоѓање на активните принципи (лековити супстанции) во поедини растенија. Така, веќе на самиот почеток на овој век, *Серџурнер* го открил морфинот во опиумот. Тоа бил првиот изолиран алкалоид, по што бил изолиран и стрихнинот од дрвото стрихниновец, кофеинот од зрната на кафето, атропинот од растението помамница итн. Паралелно со овие откритија, растел и интересот на научниците за пронаоѓање на местото во организмот на кое овие алкалоиди дејствуваат. Така францускиот физиолог *Magendie* (1783 - 1855) веднаш по изолирањето на стрихнинот, утврдил дека овој алкалоид најсилно дејствува на рбетниот мозок. Исто така, во овој период *Oswald Schmiederberg* (1838-1921) се интересирал и за судбината на лекот во организмот, како и за начинот на неговото дејствување, со што биле поставени темелите на експерименталната фармакологија.

Значаен момент во историјата на медицината, особено на фармакотерапијата, претставува откритието на салварзанот (1910 г.) од страна на *Paul Ehrlich*, кој со неговата примена успеал во живиот организам да ги уништи причинителите на сифилисот. Со откритието на пеницилинот (*Alexander Fleming*, 1928) (сл.1.2) и сулфонамидите (*Domagk*, 1935) и нивното воведување во праксата, започнува ерата на хемиотерапијата, односно ерата на антибиотиците. Овие случувања имале огромно значење, бидејќи од тогаш стотици илјади луѓе биле спасени од сигурна смрт.

Периодот по Втората светска војна, кој го карактеризира брзиот развој на науката во сите области, довел до пронаоѓање и воведување во терапијата на низа нови лекови, со што фармакологијата е востановена како посебна научна дисциплина. Благодареејќи на тоа откриени се и механизмите на дејство на многу лекови, што заедно со современите сфаќања за патогенезата на различните болести дало основа за научниот пристап во нивното превенирање и лечење.



Слика 1.2. Александер Флеминг

### 1.1.2 ПОИМ, ОБЕМ И ПРЕДМЕТ НА ИЗУЧУВАЊЕ НА ФАРМАКОЛОГИЈАТА

Фармакологијата е наука за лековите. Името ѝ настанало од два грчки збора *pharmakon* (φάρμακον) (лек, отров) и *-logia* (-λογία) (наука, знаење). За разлика од *фармацијата*, која се занимава со испитување на физичките и хемиските состави, контролата и изработката на лековите, *фармакологијата* го проучува дејствувањето на хемиските супстанции врз живиот организам. Таа ја проучува судбината на лекот во организмот, местото и начинот на кој лекот дејствува во организмот и примената на лековите во терапијата.

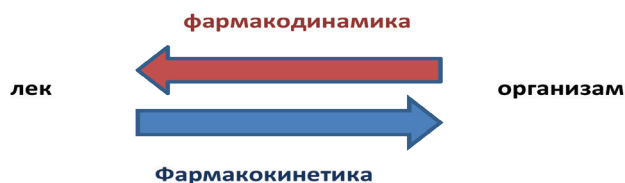
Од ова произлегува дека фармацијата го проучува лекот до неговата непосредна примена на пациентот, а оттогаш лекот станува предмет на изучување на фармакологијата.

Во рамките на фармакологијата постојат неколку гранки или супдисциплини. Тоа се:



**Фармакокинетиката** го проучува дејствувањето на организмот врз лекот, односно судбината и сите хемиски промени на лекот во организмот, кои се случуваат од моментот на неговата примена, па сè до излучувањето од организмот. Со други зборови, таа ги проучува процесите на апсорпција, распределба, метаболизам и излучување на лекот од организмот.

**Фармакодинамиката** е втората важна гранка на фармакологијата. Таа го проучува дејството на лекот во организмот (шема 1.), односно сите промени (ефекти) кои лекот ги предизвикува дејствувајќи на неговите системи, органи, ткива и клетки. Едноставно речено, фармакодинамиката го проучува начинот на кој лекот, болната состојба ја пренесува во нормална.



Шема 1. Приказ на односот помеѓу лекови и организми и научните гранки на фармакологијата кои сој однос го проучуваат

## 1. Општа фармакологија

**Клиничката фармакологија** е дел од фармакологијата, што го проучува дејствувањето на лековите во клиничката пракса кај луѓето. Всушност таа не учи дека во лечењето на болестите лекот треба да се применува рационално, односно во вистинско време, на правилен начин, во правилна доза и само тогаш кога е неопходен, односно индициран.

**Фармакотерапијата** (или лечењето со лековите) е применета наука која се занимава со практичната примена на лековите врз пациентите, со цел лечење или превенирање (спречување) на болеста.

**Фармакогенетиката** ги проучува генетските фактори, кои се причина за појава на различни ефекти, односно неочекувани реакции на организмот по примената на лекот. Освен тоа, таа ги проучува и директните штетни дејства на лековите на генетскиот потенцијал на организмот, односно вклученоста на лековите во појавата на мутации.

**Фармакографијата** ја опфаќа рецептурата, односно го проучува начинот на пропишување на лековите.

**Токсикологија** е наука за отровите. Името ѝ доаѓа од грчките зборови *toxikos* (*τοξικός*) (отровен) и *-logia* (*-λογία*) (наука, знаење). Постојат повеќе видови токсикологија (еколошка, клиничка итн.). Клиничката токсикологија го проучува штетното дејство на хемиските супстанции на живиот организам.

Бидејќи и лековите се хемиски супстанции, кои можат да предизвикаат одредени штетни дејства во организмот, токсикологијата во тие случаи е многу тешко да се одвои од фармакологијата. Сепак, треба да се разликуваат несаканите дејства на лекот настанати по примената на лекот во терапевтската доза од труење со лековите, кои може да се случат поради одредени грешки во препишувањето, изготвувањето и апликацијата на лековите. Затоа се развил посебен вид на токсикологија, таканаречена *јајтројена шоксиколоџија*, која ги проучува труењата кај луѓето предизвикани со лековите. Како наука за отровите, токсикологијата денес е издвоена во посебна научна дисциплина.

### 1.1.3 ДЕФИНИЦИЈА ЗА ЛЕК И ОТРОВ

Под поимот *лек* се подразбираат сите биолошки активни супстанции од природно или синтетичко потекло, кои се во состојба да ја менуваат функцијата на клетката со цел излекување. Според друга дефиниција, лекови се природни или синтетички супстанции, кои, кога ќе се применат во одредена количина и на одреден начин, можат успешно да ги отстранат, олеснат или попречат симптомите на одредена болест. Постојат и други дефиниции за поимот лек. Според Законот за лековите и медицинските помагала (Сл. весник на РМ бр. 106/2007):

*„Лек е секоја супстанција или комбинација на супстанции формулирани на начин за да лекуваат или превенираат болести кај луѓето. Лек е, иако така, секоја супстанција или комбинација на супстанции што може да се употребува или да се дава на луѓе за обновување, коректирање или модифицирање на физиолошките функции со предизвикување на фармаколошка, имунолошка или метаболичка активност, или за поставување на медицинска дијагноза.“*

Според дефинирање на Светската здравствена организација (СЗО), дефиницијата за поимот лек е нешто поширока од претходната и гласи:

*„Лек е секоја супстанција или производ што се користи или има намера да се користи со цел модифицирање или истражување на физиолошките системи или на патолошките состојби.“*

1

Многу е тешко да се разграничи поимот **лек** од поимот **отров**. Под одредени услови (количество, облик, начин на внесување, моменталната состојба на организмот) иста супстанција може да покаже лековити или отровни својства. Дури и одредени состојки на храната во зависност од гореспоменатите услови може да дејствуваат како лек и отров. Да ја земеме, на пример, обичната кујнска сол (натриум-хлорид), која како составен дел на храната секојдневно се внесува во организмот. Меѓутоа, во извесни состојби, кои се карактеризираат со нарушување на метаболизмот на водата и електролитите, кујнската сол служи како драгоцен лек.

Од друга страна, кај луѓето со едематозни промени, настанати поради слабост на срцето, црниот дроб или бубрезите, примената на кујнска сол може да го зголеми насобирањето на водата во организмот, со други зборови, да дејствува штетно. Значи, според сето ова, фармаколошки гледано, поимот лек и отров се квалитативно сосема исти, а разликата е само во квантитативна смисла.

Во принцип, сите супстанции се отровни и не постои ништо што нема и отровни квалитети. Само количината (дозата) е таа што ги чини помалку или повеќе отровни. Тоа значи дека секој лек, ако се употреби во преголема доза може да биде отров, но исто така дури и силните отрови, кога се применуваат во доволно ниска концентрација, со соодветни мерки на претпазливост можат да бидат корисни лекови. Сепак генерално речено, ваквата констатација не е секогаш вистинита. Всушност, *секој лек може да биде и отров, но секој отров не мора да биде и лек*. Од таа причина, при разгледувањето на лековите неопходно е да се имаат предвид и нивните штетни дејства, кои понекогаш може да бидат и потешки и посериозни, отколку симптомите на некоја болест.

За отрови во потесна смисла се сметаат супстанциите кои делуваат токсично во секоја доза поголема од „прагот“ на дејствување.

### 1.1.4 ПОТЕКЛО И ПОДГОТОВКА НА ЛЕКОВИТЕ

#### 1.1.4.1 ПОТЕКЛО НА ЛЕКОВИТЕ

Според потеклото, лековите се делат на минерални, животински, растителни и синтетички. Во старите времиња како лековити средства се користени исклучиво **проџинџе**, т.е. сировите материји од растително, животинско или минерално потекло, кои во себе содржат лековити (активни) принципи.

Во зависност од тоа кој дел од растението содржи најмногу активни принципи, како растителна дрога може да се користи целото растение или поедините негови составни делови како што се: корен, листови, цвет, плод или производи (сок, смола, разни етерични масла, скроб итн.).

## 1. Општа фармакологија

*Анималниите дроги* (рибино масло, ланолин, разни восоци) во однос на растителните сè помалку се користат. За разлика од нив, поедини животински производи претставуваат важен појдовен материјал за добивање на некои хормони, ензими и други биолошки активни состојки како што се: инсулинот, хепаринот, пепсинот и др.

*Минералниите дроги*, односно природните минерали денес речиси и не се употребуваат. Наместо нив се применуваат соодветни чисти хемиски супстанции.

До денес од сите познати дроги се изолирани активните (лековити) принципи во чист и хемиски дефиниран облик. Во однос на дрогата тие се попостојани, имаат константни физичко-хемиски својства, попрецизно се мерат, полесно се обликуваат, поточно и посигурно се дозираат, а со самото тоа и поуспешно се применуваат во терапијата. Процесот на издвојување на активниот принцип од растителната дрога е претставен со примерот со морфинот (шема 2.):



**Шема 2.** - Шематски приказ на издвојување на морфинот

Без разлика на тоа што активните принципи претставуваат супстанции со различен хемиски состав, според одредени заеднички карактеристики, сепак можат да се распределат во неколку групи како што се: алкалоиди, гликозиди, танини, етерични масла, сапонини.

Освен наведените дроги, односно природните сировини за добивање на лековите, важен извор на активни принципи се и габичките, мувлите и бактериите кои живеат во воздухот и земјата. Нивните производи се нарекуваат антибиотици (пеницилин, стрептомицин и други). Тоа се супстанции кои убиваат или го спречуваат размножувањето на патогените бактерии, па како такви со успех се користат во лечењето на инфективните заболувања.

Денес најголем број лекови се добиваат по *синтетички* начин, односно со синтеза во лабораториите на фармацевтската индустрија. На овој начин се добиени и секојдневно се произведуваат бројни природни супстанции, како што се разни витамини, хормони, алкалоиди и некои антибиотици.

Современиот технолошки развој овозможува да се добијат лекови и со *генетски инженеринг*. Оваа постапка се состои во тоа што генот одговорен за синтеза на некоја биолошки активна супстанца (најчесто хормон) се пресадува во не-

која бактериска клетка (на пример, *E. coli* или во клетка на квасецот), која потоа продолжува да го продуцира тој лек.

### 1.1.4.2 ФАРМАКОПЕЈА - ПОДГОТОВКА НА ЛЕКОВИТЕ

Лековите може да се подготвуваат во аптеките или фармацевтските фабрики. Аптеките се установи каде лековите се подготвуваат, издаваат и складираат. Во однос на поранешниот период, улогата на аптеките во подготвувањето на лековите е далеку помала. За аптеката да може сите овие работи да ги работи, мора да исполнува и одредени услови во поглед на просториите, опремата и кадарот. Со работата во аптеката може да раководи само соодветно стручно лице, а тоа е дипломиран фармацевт. При подготовката на лековите фармацевтот е должен да се придржува кон одредените законски прописи. Најголем дел од овие прописи се наоѓаат во книгата која се нарекува *фармакопеја*.

*Фармакопеја* е збир на прописи кои го регулираат производството на лековите, контролата и потврдувањето на нивниот идентитет, испитувањето и утврдувањето на чистота и други параметри кои го определуваат квалитетот на лекот и неговите составни супстанции.

Зборот потекнува од старогрчкиот збор *фармако-* (*pharmako-*) „лек“ и глаголот *пои-* (*poi-*) „прави“, а во слободен превод означува „книга за правење лекови“. Фармакопејата е главен и неопходен прирачник во фармацевтската практика. Во монографиите, кои постојат за секој лек во неа, детално се наведени името, составот, податоците за начинот на изработка, квалитетот и дозите, како и начинот на чување на лековите кои се користат во некоја земја.

Фармакопејата може да претставува службен документ на една држава како на пр. *Националната фармакопеја* на Британија, Германија, Јапонија или САД. Покрај националните, постојат и *Интернационални фармакопеи*, од кои посебно треба да се истакне онаа што ја издава Светската здравствена организација и секако Европската фармакопеја.

Денес, во светот се врши хармонизација на европската, американската и јапонската фармакопеја. Податоците од новите светски фармакопеи се достапни во хартиена или електронска форма за регистрираните корисници (сл.1.3).



**Слика 1.3.** – Европска, Британска и фармакопеја на САД во хартиена и електронска форма

## 1. Општа фармакологија

Секоја земја треба да има своја фармакопеја, но ако нема може да преземе некоја од постоечките како службен документ за својата земја. Така на пр. во Македонија официјална фармакопеја е Европската фармакопеја.

Европската фармакопеја (Pharmacopoeia Europaea - Ph. Eur.) е регионална фармакопеја која обезбедува заеднички стандарди за квалитет за фармацевтската индустрија во Европа за да го контролира квалитетот на лековите и супстанцииите што се користат за нивно производство. Ја издава Комисијата за европска фармакопеја (на англиски и на француски јазик), која претставува тело на Советот на Европа. Се состои од два дела, општ и специјален. Во општиот дел се техничките податоци за учесниците и членовите на разни групи, како и општите поглавја во кои се содржани општите прописи, општите методи за анализа, материјалите за изработка на амбалажа и амбалажата, реагенсите, како и прилог (додаток).

Во вториот, специјален дел, се содржани монографии за фармацевтските супстанции, ексципиенсите и дозираните форми, како и за хируршките материјали, вакцините и имуносерумите за хумана и ветеринарна употреба, радиофармацевтските препарати, хомеопатските препарати, крвта и продуктите на крвта и др. Монографијата претставува пропис кој ги содржи барањата, што треба да ги исполнат хемиските супстанции и готовите фармацевтски дозирани форми, за да се задоволи одреден квалитет. Секоја монографија содржи информација за името на супстанцијата (препаратот) на латински, односно англиски или француски во зависност од верзијата; релативната атомска и молекулска маса; структурата и емпириската формула; описот (дефиницијата) на супстанцијата; начинот на изработка; нејзините особини (својства); константите; методите за нејзина идентификација; тестовите и анализите за одредување на содржината и испитување на степенот на нејзина чистота; дозите, нејзиното дејство и употреба, синоними и кратенки.

Развојот на медицината, фармацијата и фармацевтската индустрија се одвива брзо, па се јавува потребата од чести промени во фармакопејата. Бидејќи толку чести промени на фармакопејата се невозможни, во меѓувреме се издаваат кодекси кои ги содржат потребните информации за лековите и лековитите супстанции, што не се предвидени во фармакопејата.

### За оние што сакаат да знаат повеќе



Европска фармакопеја е фармакопеја донесена врз основа на Конвенцијата за изработка на Европската фармакопеја на Советот на Европа (1964 година). 37 земји меѓу кои и Македонија ја имаат усвоено Европската фармакопеја како важечка фармакопеја. Претходно во Македонија важечка фармакопеја беше Југословенската фармакопеја.

### 1.1.5 ВИДОВИ И НОМЕНКЛАТУРА НА ЛЕКОВИТЕ

#### 1.1.5.1 ВИДОВИ НА ЛЕКОВИ

По составот лековите може да бидат **īпросīи** (лекот содржи само лековита или активна супстанција која е носител на лековитото дејство) или **сложени**, кога лекот покрај лековитата супстанција содржи и помошни средства (ексципиенси) за дополнување, врзување, распаѓање, корекција на вкусот, мирисот или за добивање на одредена конзистенција, облик или маса на лекот. Овие средства го овозможуваат обликувањето, стабилноста и биорасположливоста на лекот, односно се носители на физичко-хемиските особини на лекот.

Според местото и начинот на изработка, лековите се делат на готови, официнални (галенски) и магистрални.

**Готови лекови** се изработуваат во фармацевтските фабрики според одредена постапка, која како и самото име на лекот може да биде заштитена (патентирана). Овие лекови доаѓаат во промет под одредено име или ознака и во готов облик за примена. Готовите лекови се издаваат во оригиналното фабричко пакување заедно со упатството за негова примена. Нивното ставање во промет го одобруваат надлежните државни органи на една земја. Понекогаш на пазарот се наоѓаат повеќе готови лекови од разни производители со иста активна супстанција и во иста количина. Тоа се т.н. **īпаралелни лекови**.

**Официнални (галенски) лекови** се изработуваат во галенската лабораторија на аптеките врз основа на монографија или официнална прескрипција пропишана со важечката фармакопеја или други фармакопеи, а се наменети за издавање во таа аптека.

Името официнални потекнува од зборот *officina*, што во превод значи работен дел на аптеката или работилницата на аптеката, а името галенски според римскиот лекар *Galenus*.

Тоа се во најголем број случаи прости или сложени препарати, кои се подготвуваат од дроги или хемиски супстанции. Во официнални лекови спаѓаат екстракти, тинктури, чаеви, сирупи, ароматични води итн.

- **Екстīрактīи (extracta)** се добиваат со екстракција од дроги со помош на познат растворувач. Можат да бидат течни и суви (прашоци).

- **Тинкīури (tincturae)** се водено-етанолни екстракти на дроги или раствори на тие екстракти.

- **Чаеви (species)** се мешавини на иситнети или неиситнети растителни дроги.

- **Сируīи (sirupes)** се густе раствори на шеќери.

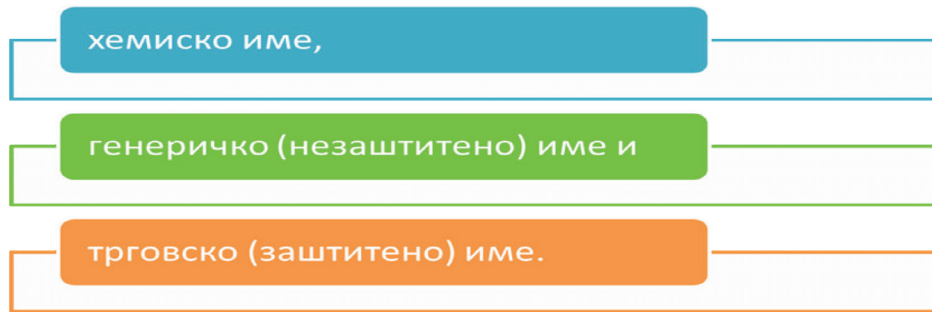
Денес официналните лекови сè повеќе се изработуваат во фабриките.

**Магистралните лекови** се изработуваат во аптека на барање (рецепт) од лекарот, кој врз основа на целокупното свое знаење и искуство го пропишува составот, јачината и обликот на лекот за одреден пациент. Овие лекови ги има сè помалку на пазарот, што е и разбирливо кога ќе се има предвид големата разновидност на облиците и дозите на поедините готови лекови.

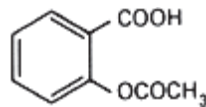
## 1. Општа фармакологија

### 1.1.5.2 НОМЕНКЛАТУРА НА ЛЕКОВИТЕ

Номенклатура на лековите е систематско именување на лековите. Честопати еден лек може да има повеќе имиња. Во повеќето случаи, лековите имаат 3 типа на имиња:



Кога за прв пат ќе се открие некоја нова фармацевтска супстанца (лек), таа најчесто врз основа на нејзината молекуларна структура добива *хемиско име* кое е научно базирано. Постојат различни системи на хемиска номенклатура и со тоа различни хемиски имиња за која било супстанција, но од сите најважна е номенклатурата според *Меѓународна унија за чиста и применета хемија (IUPAC)*. Обично хемиските имиња се многу долги, премногу сложени и незгодни за општа употреба, па затоа од нив се развива кратка верзија. Така на пример, *2-Ацетилокси бензоевата киселина* е хемиското име за *ацетилсалицилната киселина* (сл.1.4.).



**Слика 1.4.** - Хемиска структура на ацетилсалицилната киселина (IUPAC име: 2-Acetoxybenzoic acid; (INN име: Acidum acetylsalicylicum) (Трговско име: Aspirin<sup>®</sup> – Bayer; Acetisal<sup>®</sup> - Alkaloid; Andol<sup>®</sup> – Pliva)

Понекогаш, компанијата која го развива лекот може да му даде и кодно име на лекот, кое се користи за идентификација на лекот додека е во развој. Многу од овие кодови, иако не сите, имаат префикси кои одговараат на името на компанијата.

За време на развојот, компанијата исто така аплицира за регулаторно одобрување на лекот од страна на соодветната национална регулаторна агенција, како што во САД на пример е Американската администрација за храна и лекови (FDA), односно аплицира за добивање на соодветно *генеричко (општо) име* во некоја држава преку нејзиното официјално тело (на пр. *USAN* во САД, *BAN* во Британија или *JAN* во Јапонија).

Во денешно време генеричките имиња на лековите се создаваат од афикси и корени на зборови, што ги класифицираат во различни категории, односно ги делат лековите во категории. На пример, може да се каже дека ацикловир е антивирусен лек затоа што неговото име завршува со суфиксот -вир.

Компанијата која го развива лекот, исто така се пријавува за добивање (одобрување) и на *Меѓународно незашишѐно име* (*Internationally Nonproprietary Name - INN*) на лекот преку СЗО, со кое тој добива латинска, англиска, француска и руска верзија на *INN* името. Во денешно време националните незаштитени имиња на лековите се вообичаено исти со *INN* имињата, па често меѓународното незаштитено име (*INN*) се поистоветува со генеричкото име. Секое *INN* име на некој лек е уникатно, глобално признато и претставува јавна сопственост. Постојат само неколку примери, каде нема потполн консензус за единственото име на некои супстанции (како на пример за ацетилсалицилната киселина за која во некои земји се користи името аспирин). Кумулативниот список на *INN* во овој момент изнесува околу 7000 имиња, а овој број се зголемува секоја година со околу 120-150 нови имиња.

За лековите кои поминуваат низ целиот процес на развој, тестирање и регистрациска регулатива, фармацевтската компанија (оригинаторот) му дава на лекот *шрловско (зашишѐно) име*, што е стандарден термин во фармацевтската индустрија за брендирано (патентирано) име (со ознака ®) или име со ознака за трговска марка (со ознака ™). На овој начин произведениот и именуван лек од страна на оригинаторот воедно претставува и *референѐен лек*. Многу лекови имаат повеќе трговски имиња, како одраз на маркетингот во различни земји, производството од различни компании или и двете.

Кога лекот е под патентна заштита, компанијата го продава под брендирано име. Кога лекот е надвор од патентна заштита (повеќе не е заштитен со патент), оригинаторот може да го пласира својот производ под генеричкото име или бренд името. Другите компании што поднесуваат барање за пуштање во промет на лек кој повеќе не е патентно заштитен, мораат да го користат истото генеричко име, но можат да создадат и свое бренд име.

Како резултат на тоа, ваквиот *генерички лек* може да се продава или под генеричкото име (пр. ацетилсалицилна киселина) или под едно од многуте бренд имиња (пр. Аспирин, Ацетисал, Андол итн.) (слика 1.4.).

Генеричките и бренд имињата мора да бидат уникатни за да се спречат грешки на еден лек со друг при нивното препишување и издавање на рецепт. Владините претставници, лекарите и истражувачите го користат генеричкото име на лекот затоа што се однесува на самиот лек, а не на брендираното име на одредена компанија или специфичен производ.

Сепак, честопати, здравствените работници го користат бренд името на лекот, затоа што е полесно за паметење, а лекарите обично дознават за новите лекови преку бренд имињата.

Генеричките имиња обично се покомплицирани и потешки за паметење од брендираните. Многу генерички имиња се скратена верзија на хемиското име, структурата или формулата на лекот. Спротивно на тоа, бренд имињата обично се привлечни, честопати поврзани со наменетата употреба на лекот и релативно лесно се паметат, така што лекарите ќе го препишат лекот, а потрошувачите ќе го бараат по името. Бренд имињата често укажуваат на карактеристиките на лекот. На пример, *Lopressor* го намалува крвниот притисок, *Glucotrol* го контролира високото ниво на шеќер во крвта (гликозата), а *Skelaxin* ги релаксира скелетните мускули. Понекогаш, бренд името е едноставно скратена верзија на генеричкото име на лекот - на пр., *Minocin* за миноциклинот.

## 1. Општа фармакологија

Повеќето генерички лекови, иако се поевтини од споредливиот лек со брендирано име (*референтниот*), се исто толку ефикасни и со ист квалитет, како и брендираниот лек на оригинаторот. Всушност, производителите на генерички лекови произведуваат многу производи со бренд-име за компаниите кои ги контролираат брендираните имиња. Понекогаш, и повеќе од една генеричка верзија на еден лек е присутна на пазарот. На пример, многу производители продаваат верзии на ацетаминофен, лек кој се издава без рецепт кој најчесто се користи за ублажување на болката и треската.

Оттука произлегува дека под поимот генерички лекови се подразбираат оние лекови кои се фармацевтски и хемиски потполно исти, а тоа значи дека имаат иста активна супстанца, во иста количина и се со ист фармацевтски облик (на пример таблети), само што може да се разликуваат по заштитеното име. Ваквите генерички или паралелни лекови уште се нарекуваат и хемиски, односно фармацевтски еквивалентни лекови. Хемиски и фармацевтски паралелните лекови се и *терапевтски паралели* доколку се докаже дека се биеквивалентни, односно имаат слична биолошка расположливост во организмот, што подразбира и сличен терапевтски ефект.

1

### 1.1.6 ИЗДАВАЊЕ, ЧУВАЊЕ И ОГЛАСУВАЊЕ НА ЛЕКОВИТЕ

#### 1.1.6.1 ИЗДАВАЊЕ НА ЛЕКОВИТЕ

Според начинот на пропишување и издавање, лековите се класифицираат како:

- лекови што се издаваат во аптека без рецепт (*over the counter - OTC*);
- лекови што се издаваат во аптека само на рецепт и
- лекови што се употребуваат само во здравствена установа.

Лековите што се издаваат во аптека без рецепт се *лекови со слабо дејство* (со широк спектар на терапевтски индикации, со мала токсичност и можност за предозирање, со незначителни интеракции, со добро познати индикации за пациентите и соодветни за самолекување). Начинот на издавање на лекот се утврдува во постапката за ставање на лекот во промет.

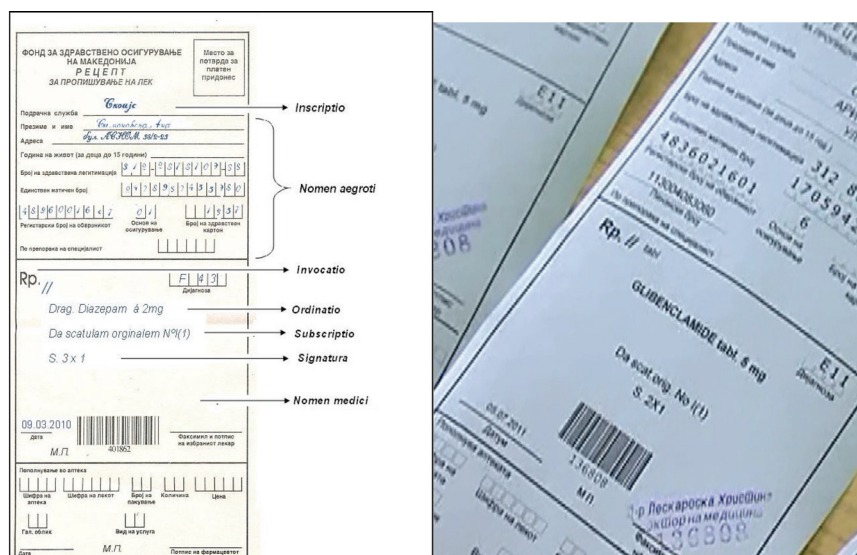
На пациентот може да му се одреди (пропише) лек од страна на лекарот на два начини: *усно* и *писмено*. Усниот начин се однесува на оние лекови кои во аптека може да се добијат без рецепт во т.н. слободна рачна продажба. Лековите со силно (*remedia claudenda*) и многу силно (*remedia separanda seu venena*) дејство, како и готовите лекови за кои е утврдено да се издаваат на рецепт се пропишуваат писмено.

#### РЕЦЕПТ

*Рецептот* претставува писмено барање (налог) од лекарот до фармацевтот во аптеката кој лек да го изработи, односно кој готов лек да го издаде на пациентот. Поимот настанал најверојатно од латинскиот збор *praeseptum*, што значи наредба (пропис). Рецептот има својство на правен (официјален) документ кој

## ФАРМАКОЛОГИЈА

може да послужи на суд во полза или против лекарот кој го пропишува, односно фармацевтот кој врз основа на рецептот го издава лекот. Рецептот се пишува на посебно печатен непополнет образец (со пропишани димензии и изглед) (сл.1.5 а), кој во денешно време се издава електронски(сл.1.5 б).



**Слика 1.5.** - Изглед на рецепт **а.** составни делови на рецепт;  
**б.** електронски рецепт

За негово пополнување се овластени само лекар, стоматолог или ветеринар со завршен соодветен факултет и лиценца за работа. При неговото пополнување лекарот мора да се придржува кон одредени законски прописи, кои се однесуваат на начинот на пишување на рецептот. Се пополнува читко и јасно, без претерани кратенки.

Секој рецепт мора да ги содржи следниве седум делови (шема 3.).



**Шема 3.** – Составни делови на рецептот

## 1. Општа фармакологија

### 1. Inscriptio – наслов (натпис)

Се наоѓа во горниот дел од образецот и претставува место каде што треба да се пополни називот и полната адреса на здравствената установа каде се издава рецептот (сл. 1.5 а).

### 2. Nomen aegroti – Име на пациентот

Во овој дел на рецептот се пополнуваат податоците за пациентот (презимето и името, адресата на живеење, број на здравствената легитимација, единствениот матичен број, регистарскиот број на обврзникот, основата за осигурување и бројот на здравствениот картон) (сл. 1.5 а).

### 3. Invocatio (Praepositio) - Повикување

Овој дел го содржи само латинскиот збор *Recipe*, што во превод значи „земи“ (скратено напишан како *Rp.*). Со него се бара од фармацевтот да земе сè она што ќе биде наведено во наредниот дел од рецептот (*Ordinatio*). Кратенката најчесто е веќе отпечатена на образецот (нешто подолу и лево од податоците за пациентот), а со нејзино подвлекување со две црти (*Rp.//*) од страна на лекарот се потврдува дека е пристапено кон пополнување на рецептот (сл. 1.5 а).

### 4. Ordinatio (Praescriptio)

Ова е најважен дел од рецептот во кој лекарот го пропишува лекот. Кога станува збор за магистрален лек, тогаш лекарот во овој дел малку надесно и под кратенката *Rp.*, ги набројува имињата на состојките (ингредиенсите) и покрај секој од нив потребната количина (пример 1), која фармацевтот треба да ја земе за да го изработи лекот.

Пример 1:

*Rp.//*

<i>Acidi borici</i>	2,5	→	<i>Remedium cardinale</i>
<i>Acidi benzoici</i>	0,15	}	→ <i>Remedium adjuvans</i>
<i>Thymoli</i>	0,006		
<i>Mentholi</i>	0,05		
<i>Aetheroli Rosm.</i>	<i>gtts II</i>	→	<i>Remedium corrigens</i>
<i>Aethanoli</i>	25,0	}	→ <i>Remedium constituens</i>
<i>Aquae purificatae ad 100,0</i>			
<i>M. f. solutio</i>			
<i>D.S. надворешно</i>			

Имињата на дрогите и хемикалиите се пишуваат на латински јазик, со почетна голема буква во генитив, додека придавките се пишуваат со мала. Количините се изразуваат со арапски броеви (во грамови, милилитри или проценти) или со букви – во акузатив. Со римски броеви се означува бројот на потребни капки, таблети или ампули.

Кај магистралните лекови ингредиенсите во ординациото се набројуваат по следниот редослед:

- *remedium cardinalis* – главната (основна, активна) состојка која е носител на терапевтскиот ефект на лекот;
- *remedium adjuvans* - помошната супстанција која го помага дејството на главната супстанција;
- *remedium corrigens* - состојка која се додава со цел подобрување на особините (вкусот, мирисот) на лековитиот препарат и
- *remedium constituens* - супстанцијата која го дава конечниот фармацевтски облик на лекот (вода, етанол, талк, скроб, подлоги и др.).

Кога станува збор за пропишување на **официнален (џаленски) лек**, тогаш лекарот во рецептниот образец малку надесно и под кратенката *Rp.* доволно е да го напише фармацевтскиот облик на лекот, неговото име од фармакопејата (на латински во генитив), содржината на активната супстанција во лекот (изразена во %, мг/мл или мг/на парче) и на крајот вкупната потребна количина од лекот во грами. Ако се пропишуваат цврсти облици на лекови (таблети, супозитории) тогаш количината (бројот) се пишува со римски броеви. Инаку составот и начинот на изработка на секој официнален лек е опишан во фармакопејата.

Кога станува збор за **џошов лек**, тогаш лекарот во рецептниот образец малку надесно и под кратенката *Rp.* го пишува прво фармацевтскиот облик на лекот, потоа генеричкото име на лекот, по што доаѓа латинската буква **á** која во превод значи „од“ и по неа дозата (јачината) на лекот кога еден облик на лек доаѓа во различни количини или концентрации во пакувањето .

### 5. Subscriptio

Овој дел на рецептот кај **маџистралниџе лекови** се состои од два налози (упатства): налог за приготвување и налог за издавање. Откако ќе се наведат сите состојки во ординациото, логично следува упатството до фармацевтот во кој облик да се изработи лекот и во што тој да се издаде (во каков сад/амбалажа).

Налогот за приготвување почнува со зборот *Misce* – помешај или *Misceatur* – нека се помеша (скратено само *M.*), по што доѓа зборот *fiat* - да стане/биде или *fiant* - нека се направи (скратено само *f.*) и на крајот фармацевтскиот облик (*pulvis* - прашок, *suspensio* - суспензија, *ungventum* - маст итн.) на лекот кој треба да се изработи.

По ова доаѓа налогот за издавање (упатството како/во што да се издаде лекот), кое започнува со зборот *Da, Detur* или *Dentur* (издај, нека се издаде, нека се издадат) со назнака во каков сад (амбалажа) да се издаде лекот (*ad vitrum* – во шише, *ad scatulam* - во кутија, *ad sacculus* – во ќесичка, *ad tuba* – во туба, итн.)

Кога станува збор за пропишување на **официнален лек** бидејќи во ординациото не се наведува неговиот состав ниту количините на поедините ингридиенси, се изоставува налогот за приготвување во супскрипциото, а се пишува само налогот за издавање како кај маџистралните лекови.

Кога станува збор за **џошов лек**, тогаш во супскрипциото се изоставува налогот за приготвување бидејќи лекот е веќе фабрички направен, а во налогот за издавање се назначува кое пакување и бројот на такви пакувања (со римски броеви), односно бројот на такви дози кои треба да се издадат. Ако лекарот не ја назначил големината на пакувањето и јачината на лекот во рецептот, тогаш фармацевтот го издава најмалото пакување и најмалата јачина.

## 1. Општа фармакологија

### 6. *Signatura*

Во овој дел од рецептот е содржано упатството за употребата на лекот. Во него прво доаѓа латинскиот збор *Signa* или *Signetur* – значи или нека се значи (скратено „S.“), односно *Da signa* – дај значи (скратено „D.S.“) по што следува упатството од лекарот до пациентот како да го употреби пропишаниот лек. Сигнатурата се пишува на народен јазик, со јасно објаснување на начинот на примена на лекот (интервалот на примена, односно на колку часа). Кога лекот пациентот не може да го примени сам бидејќи не е стручен, односно кога лекот е определено да го применува здравствен работник (како на пр. кај инјекциите), се пишува *Da pro te* – издај за мене (во налогот), а во сигнатурата *Ad usum proprium* – за лична употреба; односно *Ad manum medici* – во раце на лекарот, *Signa suo nomine* или *Signa cum formula* итн.

### 7. *Nomen medici*

Во овој дел на рецептот стои полното име и презиме на лекарот, како и неговиот регистарски број (најчесто во облик на печат). Овде мора да стои и потпис на лекарот, како и датумот на издавање и печат од здравствената установа каде се издава рецептот.

Во пишувањето на рецептите не се дозволени какви било поправки или исправки, а особено самоволно скратување на името на лекот, бидејќи тоа може да го доведе фармацевтот во опасна забуна. Сепак во делот од рецептот кој се однесува на начинот на подготовка и издавање на лекот, постои можност за пишување на одредени кратенки кои имаат за цел да го олеснат и забрзаат пишувањето на рецептот. Постојат голем број кратенки, а најчесто се користат следниве:

*aa* - *ana partes* (еднакви количини, еднакви делови),

*ad* - *go, vo*,

*D. или d.* - *Da, detur, dentur* (дај, нека се издате, нека се издадаат),

*D.t.d.*-*Dentur tales doses* (дај такви дози, нека се дадат толкави дози),

*Div. in dos. aequ.* - *Divide in doses aequales* (поделете на еднакви дози),

*Div.in partes aequ.*-*Divide in partes aequales* (поделете на еднакви делови)

*D.S.* – *Da. Signa* (издај и значи),

*F. или f.* - *Fiat, fiant* (нека биде, нека бидат),

*M.f.*-*Misce fiat или Misce fiant* (помешај да биде или помешај да бидат)

*M.D.S.* – *Misce. Da. Signa.* (помешај, издај, значи),

*Nº* - *Numero* (број),

*Q.s.* - *quantum satis* (колку треба, колку е досѝа).

Ако е потребно лекот веднаш да се приготви, тогаш на рецептот се пишува *Cito! Statim! Citissime!* или *Periculum in more!* (Брзо! Веднаш! Многу итно! или Опасно е да се чека!). Фармацевтот е должен да го изработи и издаде лекот пред сите останати на ред во аптеката. Кога на рецептот нема доволно место за пишување поради должината, може да се пишува и на другата страна на рецептот, а на дното на предната страна на рецептниот образец се пишува *Verte!* Заврти!

Лекови кои содржат опојни дроги се пропишуваат на рецепт со зелена боја, во два примероци, со назнака „копија“ на вториот примерок и со ознака на редниот број од книгата за евиденција на издадените лекови кои содржат опојни дроги.

### 1.1.6.2 ЧУВАЊЕ НА ЛЕКОВИТЕ

Според фармакопејата, односно нејзините прописи, лековите мора да се чуваат во добро затворени садови, на суво место, заштитени од директна светлост и на температура под 25°C. За некои лекови може да биде пропишана и друга температура, што пред сè зависи од нивниот состав и облик. Меките облици на лекови (разни масти) најчесто се чуваат на ладно место (5 - 15°C), додека биолошкиот материјал (разни вакцини и серуми) мора да се чуваат на температура во фрижидер (4 - 6°C).

Запаливите, експлозивните и корозивните супстанции (етер, алкохол, киселини) треба да се заштитат од извор на пламен и со нив внимателно да се манипулира.

Одвоено од останатите, се чуваат лековите со многу силно дејство, со силно дејство, опојните дроги и радиофармацевтските препарати.

**Лекови со многу силно дејство** (отрови, лат. *venena*) или *Remedia claudenda* означени се во фармакопејата со два крста (††). Се чуваат одвоени од другите лекови и под клуч. На етикетите, како и на затворачите на садовите во кои се чуваат мора со *бели букви на црна ѓоглоџа* да биде напишано името на лекот, два крста и најголемата поединечна и дневна доза за човекот.

**Лекови со силно дејство** или *Remedia separanda* означени се во фармакопејата со еден крст (†). Се чуваат одвоено од останатите лекови и под клуч. На етикетите, како и на затворачите на садовите во кои се наоѓаат мора, со *црвени букви на бело ѓоле* да се отпечати името на лекот, знакот на еден крст и најголемата поединечна и дневна доза за човекот.

**Опојните дроги** означени се во фармакопејата со знакот за параграф (§), како и со еден (†) или два крста (††). Се чуваат одвоено од останатите лекови и под клуч. На етикетите, како и на затворачите на садовите во кои се чуваат мора да е отпечатен знакот за параграф.

**Радиофармацевтските препарати** кои содржат еден или повеќе радионуклиди (радиоактивни изотопи) наменети за медицинска употреба, поради опасноста за околината мораат исто така да се чуваат одвоено, под клуч, според посебни прописи. Означени се со *црвен штрикрак знак на жолто ѓоле*.

### 1.1.6.3 ОГЛАСУВАЊЕ НА ЛЕКОВИТЕ

Огласување на лекови е секој облик на ширење информации за лековите на широка или на стручната јавност за да се промовира нивното пропишување, да се стимулира нивното издавање и снабдување, како и нивната продажба и употреба.

Во нашата земја здравствените работници може да добијат информации за лековите што добиле одобрение за ставање во промет преку листите кои се објавуваат во „Службен весник на Република Македонија“; преку објавените регистри на лекови на Република Македонија и преку воспоставената и одржувана база на податоци за лековите.

Во нашата земја Агенцијата за лекови и медицински средства води регистар на сите регистрирани лекови на територијата на РС Македонија за кои е издадено одобрение за ставање во промет.

## 1. Општа фармакологија

**Регистарот на лекови** е во хартиена и во електронска форма. Во електронската форма на регистарот на соодветната интернет страна на Агенцијата, лековите може да се пребаруваат според повеќе параметри (производител; носител на одобрение; име, решение или шифра на лекот; генеричко име или АТЦ шифра на лекот и според начинот на издавање).

Во овој регистар може да се направи детален увид во податоците за секој регистриран лек, односно може да се најдат сите подолу наведени карактеристики за секој од регистрираните лекови во РС Македонија:

- Име на лекот (кирилица и латиница)
- EAN код
- Генеричко име
- АТЦ шифра
- Фармацевтска форма
- Јачина
- Пакување
- Состав
- Начин на издавање
- Посебни предупредувања
- Производител
- Носител на одобрение
- Број на решение
- Датум на решение
- Датум на важност
- Малопродажна цена со ДДВ
- Големопродажна цена без ДДВ
- Референтна цена
- Позитивна листа
- Фондовска шифра
- Проширен АТЦ
- Препорака од Специјалист/супспецијалист/конзилиум
- Упатство за употреба
- Збирен извештај
- Дозирање
- Браилово писмо

## 1.2 ФАРМАКОТЕРАПИЈА И ФАРМАЦЕВТСКИ ОБЛИЦИ НА ЛЕКОВИ

Фармакотерапијата е наука која се занимава со практична употреба на лековите т.е. со примена на лековите врз пациентите со цел лечење или превенирање на болеста, па затоа некои ја нарекуваат и применета фармакологија. Во зависност од применетиот лек и неговото потекло терапијата може да има различно име како на пр. фитотерапија, серотерапија и сл.

### 1.2.1 ВИДОВИ НА ФАРМАКОТЕРАПИЈА

Постојат два вида фармакотерапија: *општи* - со која се подобрува општата состојба на пациентот и се засилува неговата отпорност (на пр. со тоници, витамини и др.) и *специјална* - која е насочена кон самата болест. Специјалната може да биде *етиолошка (каузална)* - против причинителот на болеста, *симптома* - за ублажување или отстранување на некој симптом на болеста како кашлица, температура, болка и *поддршка* - која се состои во одржување (потпомагање) на животните функции (одржување на респирација и циркулација при колапс, корекција на електролитите и др.). Кај неизлечивите болести обично се спроведува само симптоматска и потпорна терапија, па тогаш се зборува за *палјативна (привремена)* терапија.

Инаку, болестите кај човекот може да настанат под дејство на различни фактори, односно причини. Најголемиот број од денес познатите болести се последица на: *нарушената (зголемена или намалена) функција на некој орган; дефицитот на физиолошки сустанции неопходни за нормално одвивање на животните процеси; суфицитот на некои физиолошки сустанции или присуството на неопходни сустанции (отрови) во организмот; како и присуство на различни патогени микроорганизми (инфективни болести), паразити (паразитарни болести) или малигни клетки во организмот.*

Спред редоследот на наведените причини, постојат и соодветни видови на фармакотерапија, чија цел е воспоставување на нормалната состојба. Тоа се:

- **нормализација** (корекција) на нарушената функција;
- **надоместување или додавање** (терапија на дефицитарните состојби);
- **намалување**, сведување на некои од физиолошките супстанции во нормални физиолошки граници, или
- **отстранување** на супстанцииите туѓи за организмот (терапија на труењата); како и

## 1. Општа фармакологија

- **хемиотерапијата** (уништување на причинителите на инфективните и паразитските болести, како и на канцерогените клетки во организмот со хемиски средства).

### 1.2.2 ОПШТИ ПРИНЦИПИ ВО ФАРМАКОТЕРАПИЈАТА

Секојдневно на организмот на човекот во средината во која живее дејствуваат бројни физички, хемиски и биолошки фактори, како што се температурата, влажноста, микроорганизмите итн. Кога тие се со умерен интензитет, тогаш велме дека човекот живее во нормални услови. Меѓутоа, организмот на човекот многу почесто е изложен на негативни надворешни фактори. На нив човекот одговараат со своите одбранбени механизми од различен вид и специјалност. Доколку некој надворешен фактор дејствува со толкав интензитет со што ќе ја надмине одбранбената моќ на организмот, тогаш настапува пореметување, односно патолошка состојба или *болесѝ (morbus)*.

Причината која доведува до болеста е *нокса (noxa)*, односно надворешниот фактор од кој било вид кога ќе предизвика оштетување врз организмот станува нокса и претставува причина за болеста. Ако ноксата е толку силна што ги оштетува животни важните органи или функции, настапува смрт (*letum*) на организмот. Шематски тоа може да се прикаже вака:

---

*здрав организам + нокса = болесѝ → смрѝ*

---

Улогата на лекарот преку неговата превентивна работа е да го сочува организмот од нокси т.е. да го спречи настанувањето на болестите (*Подобро да се сѝречи оѝќолку да се лечи*). Но невозможно е секогаш да се спречат негативните надворешни влијанија. Освен тоа за некои болести не е позната ноксата (причината) како на пр. кај карциномот или причината се знае, но не може да се отстрани (на пр. беснило). Таквите болести се сметаат за неизлечиви.

Кога превентивата нема да задоволи, лекарот се соочува со болната состојба и тогаш до израз треба да дојде сето негово стручно умеѝе. Основно е кај работата со пациентот (*patiens* - оној кој трпи) да се отстрани причината на болеста. Во најголемиот број случаи е доволно само неговото отстранување (на пр. таму каде што причинителот е паразит или патоген микроорганизам), а организмот самиот го оздравува настанатото пореметување. Меѓутоа на организмот често пати е потребно и неопходно да му се помогне во неговите настојувања да ја елиминира болеста. Уште Хипократ говорел дека лекарот не е господар ниту на здравјето ниту на болеста, туку само помагач на природата. Борбата против болеста ја води организмот на пациентот, а лекарот само настојува организмот во тоа да издржи и да му помогне *Primum non nocere – Прег сѝ да не се шѝѝѝѝ*.

Во случај кога отстранетиот причинител оставил тешки последици, прво што треба да се направи е да се постави *дијагноза* (вид, природа, интензитет и обем на болеста).

*Без шочна дијагноза нема лекување (Qui bene dignoscit bene medebitur).*

1

По поставување на дијагнозата следна задача е *изборот на лекови*, кој треба да се доведе на местото на делување (контакт на лекот со болниот орган, ткиво или инфективниот/ паразитскиот причинител). Освен тоа неопходно е лекот на местото на делување да биде во одредена (терапевтска) концентрација толку долго додека не дојде до излекување. За да дојде лекот до местото на делување тој треба на *соодветен начин (по одреден начин) да се аплицира* (преку уста, во вена, во мускул), што пак има за потреба соодветно *одбирање на обликот на лековитиот припремок* (прашок, раствор, таблети, инјекции, лековита маст).

Терапевтската концентрација на лекот на местото на делување се постигнува со *апликација на терапевтската количина (доза)*, а се одржува до оздравувањето со дополнителна апликација на терапевтската доза *во одредени временски интервали* (еднаш, два пати, три пати на ден).

За цело време додека лекот е присутен на местото на делување неопходно е *да се контролира одговорот на пациентот на аплицираниот лек* т.е. да се прати текот на болеста. Од квалитетот на сите овие стручни постапки зависи и исходот на болеста.

### 1.2.3 ОБЛИЦИ НА ЛЕКОВИ (ФАРМАЦЕВТСКИ ДОЗИРАНИ ФОРМИ)

Доброто познавање на најважните фармацевтски облици на лековите има големо практично значење. Од правилниот избор на обликот на лекот во голема мера зависи и самиот успех на терапијата. Според конзистенцијата лековите може да бидат со цврст, мек (полуцврст) и течен облик, како и во гасовит облик.

Најпознати **цврсти облици** на лекови се:



*Прашоциите (pulveres)* се изработуваат со пулверизирање или ситнење на една или повеќе лековити супстанции и со сеење низ соодветни сита. Наменети се за надворешна и внатрешна употреба, како и за изработка на раствори за надворешна употреба.

## 1. Општа фармакологија

Прашоците за *надворешна употреба* се посипуваат на кожата (*conspersentia*) или претходно растворени се употребуваат со помош на распрскувач (спреј), односно се користат за облоги или за плакнење.

Прашоците за *внатрешна употреба* можат да бидат неподелени или поделени, што зависи од видот на лекот. Неподелените прашоци (*pulveres non divisi*) содржат лековити супстанции со слабо дејство и нив пациентот сам ги дозира со лажица (горчлива сол, медицински јаглен), додека поделените прашоци (*pulveres divisi* или *dosipulveres*) обично содржат лековити супстанции со силно дејство, па од таа причина треба поточно да се дозираат.

*Гранулиите (granulae)* претставуваат цврсти агрегати од прашоци кои се наменети за орална употреба.

*Таблетите (tabletae)* се подготвуваат индустриски, со компримирање на две или повеќе лековити супстанции во пулверизиран или гранулиран облик. Така, со нивна компресија под голем притисок се создаваат цврсти, тркалезни плочки со разна големина и тежина. Како цврсти облици на лекови наменети се за перорална примена, но и сублингвално, за изработка на шумливи таблети и др. Таблетите скоро во целост ги имаат потиснато поделените прашоци и пилулите, како застарени облици на лекови. Таблетите се распаѓаат во желудникот и секоја таблета содржи една терапевтска доза на лекот. *Дражеите*, исто така се таблети, само што се преслечени, односно обложени со еден или повеќе слоја на ароматични и обоени супстанции. Оваа заштитна обвивка служи за да го маскира непријатниот вкус или мирис на лекот, како и да ги заштити лековитите супстанции, кои се разложуваат под влијание на воздухот и влагата.

*Капсули (capsulae)* се цврсти творби со цилиндричен, тркалезен или јајчест облик кои се подготвуваат од желатин, скроб и други материи. Содржат дозирана количина на лековита супстанција и наменети се за перорална употреба. Со помош на нив најчесто се даваат супстанции со непријатен вкус и мирис. Исто така, во капсули кои се отпорни на дејство на желудочниот сок и кои непроменети стигнуваат во тенкото црево (*capsulae geloduratae*), се применуваат лекови кои би предизвикале мачнина и повраќање, како и оние лекови кои се неотпорни на киселата средина на желудникот (некои пеницилини). Денес како капсули се издаваат голем број на пулверизирани лекови, од кои посебно треба да се спомнат антибиотиците и разните мултивитамински препарати. Малите капсули се викаат перли.

*Лековите чепчиња (suppositoria)* се наменети за примена во ректумот. На собна температура се во цврста состојба, а на температура на телото, односно во цревниот сок, се топат и ја ослободуваат активната супстанција.

Во **меки (полуцврсти) облици** на лекови припаѓаат:

масти,	
креми,	
гелови и	
пасти.	

*Лековитиите масти (unguentae)* се повеќедозни фармацевтски препарати кои се изработуваат со мешање на лековитите супстанции и соодветните подлоги, како што се вазелинот, ланолинот, некои растителни масла и макроголите (синтетички материи од групата на полиетилен гликолот), а наменети се за примена на кожата, слузниците и раните.

*Кремиите* се повеќефазни, повеќедозни фармацевтски препарати исто така наменети за надворешна употреба.

*Геловиите* се повеќефазни, повеќедозни фармацевтски препарати наменети за надворешна употреба кои се состојат од течност која е гелирана со соодветно цврсто средство за гелирање.

*Пастииите (pастae)* во однос на мастите се со поцврста конзистенција. Во нив, покрај супстанците содржани во лековитите масти, се наоѓаат и некои индиферентни прашоци (талк, скроб итн.). Наменети се за локално лечење на површините кои влажнат.

Најважни **течни облици** на лекови се



*Медицинскиите раствори (solutiones medicinales)* се приготвуваат со растворање на лековитите супстанции во вода или во некој друг растворувач, а наменети се за надворешна или внатрешна употреба. Во зависност од растворувачот можат да бидат водени раствори, етанолни раствори, маслени раствори.

- *Сируи* се концентрирани водени препарати на сахароза или некој друг шеќер.
- *Капки (guttae)* се течни облици кои се употребуваат и дозираат во вид на капки. Може да бидат за очи, нос, уши, заби и за пиење.

*Инјекции (injectiones)* се парентерални фармацевтски облици наменети за вбригување во ткивата и крвта. Најчесто тоа се раствори на лековити супстанции во вода наменета за инјекции (редестилирана вода - *aqua pro injectionae*), масло или некој специјален растворувач. За инјекциите важи правилото дека мора да бидат стерилни, апиногени (да не можат да предизвикат фебрилни реакции), изотонични (сличен рН и осмотски притисок на физиолошкиот) и нештетни. Освен тоа, нивната примена бара строги мерки на асепса, за да се спречи инфекцијата. Инјекциите се изработуваат фабрички и во прометот доаѓаат пакувани во ампули или стаклени шишенца. Бидејќи некои лекови се непостојани во раствор, тие се наоѓаат во ампулите и шишенцата во облик на сува стерилна супстанција, која непосредно пред примената се раствора во соодветен стерилен растворувач.

*Раствориите за инфузија (infundibilia)* се стерилни раствори на лековитите супстанции во вода, кои се вбригуваат бавно интравенски во поголем волу-

## 1. Општа фармакологија

мен. На овој начин во организмот се внесуваат најчесто раствори на глукоза или електролити. Се изработуваат фабрички и во прометот доаѓаат во стаклени или пластични шишиња.

Во **гасовити фармацевтски облици** на лекови спаѓаат *инхалациите* и *аеросолиите*.



### Да запомниме:

- Фармакологијата ги истражува хемиските реакции кои се случуваат во човековиот организам по внесувањето на некоја хемиска супстанца.
- Фармакологијата е збир на процеси кои го регулираат производството на лековите, контролата и потврдувањето на нивниот идентитет, испитувањето и потврдувањето на чистотата и други параметри кои го определуваат квалитетот на лековите и нивните составни супстанции. Во Македонија официјална е Европската фармакологија бр 10.
- Лек е секоја супстанција или комбинација на супстанции формулирани на начин за да лекуваат или превенираат болести кај луѓето.
- Рецептите претставуваат писмено барање од лекарот до фармацевтот во аптеката кој лек да го изработи, како и кој готов лек треба да го издаде.



### За оние што сакаат да знаат повеќе

**Таблетите** претставуваат понови фармацевтски облици, односно нивно производство почнало кон крајот на 19 век, кога биле конструирани машините за таблетирање. Првите машини биле рачни, а таблетиите не се распаѓале добро, па во 1880 година, кога се откриле особините на скробот да може со набрзување да влијае на нивното распаѓање, почнува ера на таблетиите.

Од големо значење е уштеањето во работата нов каталог за производство на лекови – Галенскиот погон кој претставува подем на „Алкалоид“ во 1957 година. Во него, на база на алкалоидните суровини започнува производството на готови лекови во вид на таблети и течности, а подоцна и на масти и ампули, меѓу кои: Кодеин, Кафеин, Когафен и Носкаин – таблети и сируп.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> монографија на „Алкалоид“ септември 2016, Скопје.



## Прашања и задачи

1. Што е фармакологија?
2. Кои дисциплини ги има фармакологијата како наука?
3. Што се лекови?
4. Објасни кога некоја супстанција е храна, кога може да биде лек, а кога станува отров?
5. Како се делат лековите според потеклото?
6. Каде лековите може да се подготвуваат?
7. Што е фармакопеја?
8. Како се делат лековите според составот?
9. Како се делат лековите според начинот на подготвување и издавање?
10. Како се издаваат лековите?
11. Што е рецепт? Опиши како се препишуваат лековите.
12. Кои лекови според фармакопејата мора да се чуваат одвоено?
13. Што е фармакотерапија?
14. Кои видови на фармакотерапија познаваш?
15. Како се делат лековите според конзистенцијата?
16. Наведи ги најважните цврсти облици на лекови!
17. Кои се најважните меки облици на лекови?
18. Кои се најважните течни облици на лекови?

# 1.3 НАЧИНИ НА ПРИМЕНА И ТЕХНИКИ НА АПЛИКАЦИЈА НА ЛЕКОВИТЕ

За лекување на заболувањата кај човекот, лековите може да се применат на различни начини. Општо правило е лекот да се примени (аплицира) на наједноставниот и најпогодниот начин и да се доведе во контакт со болното место. Во зависност од тоа дали лекот дејствува на местото на примената, или пак е потребно од местото на апликацијата да навлезе во крвотокот (да се апсорбира) и по пат на крвта да стигне до органот на кој дејствува, разликуваме локална и системска примена (апликација), односно локално или системско дејство на лековите.

### 1.3.1 ЛОКАЛНА ПРИМЕНА НА ЛЕКОВИТЕ

**Локално** лековите се применуваат *надворешно на кожата и слузницата* со цел лечење на болни манифестации на кожата, очите, во носот и устата (*надворешна или екстерна локална апликација*), како и *преку устата и анусот* со цел локално лечење на заболувања на гастроинтестиналниот тракт, односно *со воведување во вагина или мочниот меур* со цел лечење на воспалителни процеси во овие органи (*локална апликација преку природните отвори*). Исто така, локално лековите може да се применат и *со помош на инјекционен шприц* во зглобната шуплина, трахеата, плевралната шуплина, срцето, па дури и во крвен сад (артерија и вена), поради локално лечење на процеси.

**Надворешната локална или шопикална апликација** се смета за наједноставен начин на апликација на лековите, бидејќи може да ја изврши и самиот пациент. Со цел лечење на болни манифестации на кожата, очите, носот и устата се користат најразлични фармацевтски облици на лекови.

**Кутаната примена** или примената на лековите на кожата обично се користи поради нивните локални ефекти. Тие најчесто се користат за лекување на површински нарушувања на кожата, како што се псоријаза, егзема, инфекции на кожата (вирусни, бактериски и габични), чешање и сува кожа. Лекот се меша со неактивни супстанции, а во зависност од нивната конзистенција, формулацијата може да биде маст, крем, лосион, раствор, прав или гел.

**Окуларна примена** се користи за лекови наменети за лечење на нарушувања на окото (како што е глауком, конјунктивитис и разни повреди). Лековите можат да се мешаат со неактивни супстанции за да се направи течност, гел или маст, која ќе може да се примени на окото. Течните капки за очи се релативно лесни за употреба, но при апликацијата може брзо да побегнат (истечат) од окото, пред да бидат апсорбирани. Геловите и мастите за очи им овозможуваат на лековите подолготраен контакт со површината на окото, но можат да го замаглат видот.

*Ошична примена* се користи кај лековите наменети за лечење на воспаленија и инфекции на ушите. Овие лекови се применуваат директно на увото. Капките за уши што содржат раствори или суспензии обично се применуваат само на надворешниот ушен канал. Пред капките да се нанесат, увото треба темелно да се исчисти и исуши. Освен ако лековите не се користат временски долго или количински многу, влегуваат во мала количина во крвотокот, така што несаканите ефекти се минимални.

*Назална примена* се користи за апликација на вазоконстрикторни лекови во облик на капки во носот при воспаление за да се намали волуменот на крвта и создавањето на секрет, со што ќе се олесни дишењето низ носот.

*Апликацијата на лековите преку природните отвори* со цел постигнување на локален ефект денес често се користи.

Преку *усниот* и *ректалниот* најчесто се применуваат оние лекови кои многу малку или воопшто не се апсорбираат. На тој начин тие постигнуваат доволни концентрации во дигестивниот тракт за манифестација на одредени ефекти. За оваа цел се користат пред сè разни адсорбентни средства (медицински јаглен), антимицробни лекови и антихелминтици. Тие се аплицираат во облик на раствори, суспензии, емулзии, таблети, капсули, лековити чепчиња итн.

Исто преку *усниот* (со *вдишување*) може да се внесе лек во облик на аеросол или ситен прашок за негово локално делување. На овој начин се применуваат лековите во облик на спреј за лечење на воспаленија во белите дробови (антибиотици и глукокортикоиди), при стеснувања на дишните патишта (бронходилататори кај бронхијална астма), односно локални анестетици при припрема за бронхоскопија.

За постигнување на локално делување во *вагиналната* најчесто се аплицираат средства со антимицробно и антисептичко дејство во облик на раствор, гел, крем, вагитории или вагиналети. Исто кај жените во менопауза може да се применуваат и лекови со естрогено дејство за олеснување на вагиналните симптоми како сувост, болка и црвенило.

Во *мочниот меур* за постигнување на локално дејство лековите се применуваат во облик на раствор.

Со *помош на инјекциски шприц* со цел што поефикасно лечење на разни воспалителни и инфективни болести (покрај системската апликација), може локално да се аплицираат лекови во зглобната шуплина, трахеата, плеуралната шуплина, па дури и во крвен сад, а на ист начин и интракардијално при застој на работата на срцето.

### 1.3.2 СИСТЕМСКА ПРИМЕНА НА ЛЕКОВИТЕ

За постигнување на *системско дејство*, лековите може да се применат на *кожата* и преку *слузничите на дигестивниот* (орално, ректално), односно *респираторниот тракт* (со инхалација - вдишување), што се нарекува индиректна системска апликација, или *парентерално* (супкутано-под кожа, интрамускулно-во мускул, интраперитонеално-во стомачната шуплина, интравенски-во вена) т.н. директна системска апликација.

## 1. Општа фармакологија

Изборот на начинот на примена на лекот зависи од обликот на лекот, брзината на настапувањето и должината на траење на дејството на лекот, како и видот и тежината на заболувањето кај пациентот.

**Индиректната системска апликација** подразбира дека лекот мора претходно да се апсорбира преку кожата, односно слузниците на дигестивниот или респираторниот тракт за да го манифестира своето дејство.

**Трансдермалната примена** или примената на лековите на кожата со цел постигнување на системско дејство, поретко се спроведува, пред сè поради многу малата количина на лек која стигнува во циркулацијата. Сепак, некои лекови (во облик на самолепливи фластери на кожата) се аплицираат на овој начин за да се постигне системско дејство (сл.1.6.г). Лепенките може да ја иритираат кожата на некои луѓе.

**Пероралната примена** е давање на лековите преку уста и претставува најприроден, наједноставен, најбезбеден и најстар начин на примена на лековите со цел постигнување на системски ефект. Најголемиот број на лекови применети на овој начин (во течен или цврст облик), брзо и во целост се апсорбираат преку слузницата на тенкото црево, која инаку е специјализирана за апсорпција на хранливите материи. Поради тоа овој начин на апликација на лековите се нарекува и **ентерална апликација** (грчки enteron - црево). Лекот поминува низ цревната слузница и патува до црниот дроб пред да се транспортира со крвотокот до неговата целна локација. Цревната слузница и црниот дроб хемиски ги менуваат (метаболизираат) повеќето лекови, намалувајќи ја количината на лек што стигнува во крвотокот. Како резултат на тоа, овие лекови честопати се даваат во помали дози кога се инјектираат интравенозно за да се постигне истиот ефект. Сепак, по овој пат не се даваат лекови кои ја дразнат слузницата на желудникот (предизвикуваат мачнина и повраќање), како и лекови кои се разлагаат под дејство на хлороводородната киселина во желудникот (некои пеницилини) или протеолитичките ензими во цревата (хормони со протеински состав - инсулин, кортикотропин). Лековите за кои се знае дека се нестабилни во киселата средина на желудникот, може да се аплицираат во вид на капсули или дражеи со алкалии, кои ќе ја неутрализираат киселата рН на желудникот, па непроменети ќе поминат низ него. Лековите наменети за орална примена не мора да бидат стерилни, ниту високо прочистени.

**Сублингвалната и букалната апликација** се применуваат кај оние лекови кои ставени под јазикот (земени сублингвално) или помеѓу непцата и забите (букално) можат да се растворот и да се апсорбираат директно во малите крвни садови што лежат под јазикот. Овие лекови доаѓаат во форма на посебни таблети познати како лингвалети кои не се голтаат, а од кои се очекува брзо да дејствуваат (на пр. кај ангина пекторис или при напад на бронхијална астма).

**Ректалната примена** е внесување на лековите преку анусот во завршниот дел на дебелото црево. Голем број на лекови кои се применуваат орално, може да се применат и ректално во облик на клизма или чепчиња (супозитории) во кои лекот е помешан со восочен носач кој се растопува откако ќе се внесе во ректумот. Бидејќи сидот на ректумот е тенок и богато снабден со крвни садови, лекот се апсорбира и влегува во циркулација. Околу 50% од апсорбираниот лек на пат до општата циркулација го заобиколува црниот дроб.

Чепчињата се применуваат кај мали деца кои одбиваат перорално земање, кај пациенти кои не можат перорално да го земат лекот поради гадење,

повраќање или невозможност за голтање, опструкција или бесознание, односно кои имаат ограничување во исхраната, како што се бара пред и по многу хируршки интервенции.

*Инхалацијата* е внесување на лекови со вдишување преку устата и носот, односно трахеата со цел да постигнат системска апсорпција преку белите дробови. На овој начин може да се применат лекови кои се во гасовита состојба или кои се лесно испарливи течности (како на пр. инхалациските општи анестетици), или пак неиспарливи течности, односно цврсти супстанции распркани во ситни честички (аеросоли) со помош на посебни уреди за распркување (спреј шише-инхалатор, небулизатор, атомизер). Во поново време се испитува потенцијалот на белите дробови како место за апсорпција на некои лекови со пептидна и протеинска структура, кои се инактивираат кога се применуваат по орален пат, поради брзото разложување од страна на дигестивниот тракт.

*Назална примена* се користи кога лекот треба да се вдише и да се апсорбира преку тенката мукозна мембрана која ги покрива носните патишта. Тој мора да биде во облик на ситни капки во воздухот (атомизиран). Откако ќе се апсорбира, лекот влегува во крвотокот. Лековите применети на овој начин генерално делуваат брзо. Некои од нив ги иритираат носните патишта.

Во **директните начини на системска апликација** спаѓаат сите парентерални начини на апликација на лековите. Без оглед на тоа што овој израз (пошироко гледано) ги опфаќа сите оние начини на апликација, кои го заобиколуваат дигестивниот тракт, овде се мисли на апликацијата на лекот со инјекционен шприц директно во интерстициумот или крвотокот со цел постигнување на системски ефект.

Вбризгување на лековите со помош на *инјекции* претставува многу посигурен пат на внесување на лековите во однос на оралниот или, пак, ректалниот пат. Овозможува точно дозирање на лекот и побрзо постигнување на терапевтските ефекти. Освен тоа, на овој начин во организмот можат да се внесат и оние супстанции кои го оштетуваат дигестивниот тракт или во него се разложуваат. Инјекциите мора да бидат стерилни и апиногени, а нивната апликација е поврзана со строги мерки на асепса за да се спречи појавата на инфекции. Местото на убодот прво се дезинфицира со алкохол, потоа се проверува проодноста на иглата и се исфрлаат меурите воздух од шприцот. По убодот е потребно клипот на шприцот да се повлече наназад (да се аспирира) заради проверка на тоа дали иглата се наоѓа во крвен сад (што е неопходно за интравенските инјекции, а е опасно кај интрамускулните, посебно кај супкутаните инјекции).

*Сукутаната инјекција* (s.c.) е вбризгување на лекот во растреситото поткожно ткиво (сл.1.6.a). Инјекциите најчесто се аплицираат во надлактицата или бутот, а кај дијабетичарите може да се применат и во подлактицата, абдоменот и глутеалната регија. Супкутаните инјекции се вбризгуваат под агол од 20-30 степени. Лековите, односно нивните раствори мора да бидат изотонични и не премногу алкални или кисели, поради дразнење на локалното ткиво. По инјектирањето лекот патува во малите крвни садови (капиларите) и патува низ организмот со крвотокот. Алтернативно, лекот може да стигне во крвотокот преку лимфните садови, што е случај со протеинските лекови со голема молекулска маса (инсулинот). Поткожниот пат на примена се користи за многу протеински лековити препарати, бидејќи би биле разложени во дигестивниот тракт, доколку се земат

## 1. Општа фармакологија

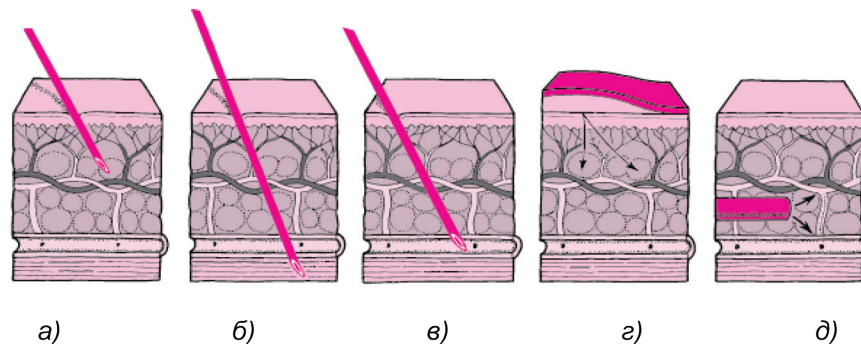
орално. Освен препаратите на инсулин, супкутано се вбригуваат и лековите кои треба да делуваат локално (на пр.: локални анестетици).

Одредени лекови (како прогестините кои се користат за хормонална контрацепција) може да се применат со вметнување на пластични капсули под кожата (*имплантација*) (сл.1.6.д). Иако овој начин на примена ретко се користи, неговата главна предност е да обезбеди долгорочен терапевтски ефект (кој може да трае и до 3 години кај етоногестрелот).

*Интрамускулна ињекција* (i.m.) се аплицира во мускулите кои лежат под кожата и масните ткива (сл.1.6.б), поради што е потребна подолга игла.

Во однос на поткожниот, интрамускулниот начин на примена се преферира, кога е потребно, да бидат применети поголеми количини од лекот. Интрамускулните ињекции мора да бидат стерилни, апиногени, изотонични и со *pH* од 5 до 8. На овој начин се вбригуваат раствори и суспензии на лекови во вода или масло, како и лекови кои надразнуваат по поткожната примена. Тие најчесто се вбригуваат во горниот надворешен квадрант на глутеалната регија, поретко во делтоидниот мускул (адреналин кај анафилактички шок), во *m. quadriceps femoris* (атропин при труење со инсектициди и бојни отрови и кај деца до втората година од животот заради неразвиеноста на глутеалниот мускул). Интрамускуларните ињекции се аплицираат под агол од 90 степени. Во однос на оралниот и супкутаниот начин на примена, на овој начин лековите многу побргу се апсорбираат и даваат брз, но понекогаш краткотраен ефект. Колку брзо лекот ќе се апсорбира во крвотокот, делумно, зависи од снабдувањето на мускулот со крв. Колку пооскудно е снабдувањето со крв, толку подолго време ќе биде потребно за лекот да се апсорбира. Поради тоа таквите лекови целно се претвораат во облици кои многу помалку се растворливи во вода, односно во суспензии. Кога се аплицираат, побавно се апсорбираат и ефектот им трае подолго (*дејо ѓрејарати*).

*Интравенска ињекција* (i.v.) се аплицира директно во крвниот сад (вената) (сл.1.6.в). Најчесто се користи кога е потребно лекот бргу да стигне до болното место и да постигне ефект.



**Слика 1.6.** - Лекот може да се дава преку кожата - со игла а) поткожно, б) интрамускулно или в) интравенски; - со лепенка г) трансдермално и со д) имплантација (интракутан имплант).

Во вената се вбригуваат само стерилни водени раствори на лековите. Маслените раствори и суспензии на лековите не смеат да се аплицираат интравенски, бидејќи можат да предизвикаат емболија во белите дробови и хемолiza на еритроцитите. Интравенски можат да се употребуваат и хипертоничните раство-

ри, како и киселите и базните лекови затоа што брзо се разредуваат со големиот волумен на крв, а крвните пуфери лесно ја неутрализираат промената на  $pH$ .

Лековите најчесто се вбригуваат во кубиталната вена, а можат и во вените над дланката (кај пациенти кај кои е потребна почеста апликација на интравенски инјекции кога се инсталираат мини системи или браунили), во вените на главата (кај бебињата) и во вената на дорзумот на стопалото и др. Интравенските инјекции се аплицираат под агол од 35 степени.

Предноста на овој начин на апликација на лековите се состои во следното: целокупната количина на лекот влегува во крвотокот, ефектот настапува брзо (скоро моментално - 15 секунди), во крвта лекот бргу се разредува (овозможува безбедно вбригување на лекови кои го дразнат ткивото) и на овој начин можат да се вбригуваат лекови кои од која било друга причина (разградба на местото на примена, недоволната апсорпција) не можат да се применат на друг начин.

Високите концентрации кои се постигнуваат во ткивата се во зависност од брзината на примена на интравенската инјекција.

Интравенските раствори со лекот може да се применат наеднаш без прекин (во облик на болус) или со континуирана примена (во облик на интравенска инфузија).

Инјекцијата во облик на болус предизвикува многу висока концентрација на лекот во крвта, најпрво во десното срце и белите дробови, а потоа и во целиот крвоток. За брзината на вбригување треба да се води сметка, бидејќи пребрзата примена може да доведе до т.н. брз шок (*speed shock*), односно нарушување во работата на срцето и пад на крвниот притисок. Интравенските болуси треба да се аплицираат што побавно и не пократко од 2 минути. Некои сметаат дека брзината на аплицирање на интравенските инјекции треба да трае онолку долго колку што трае и времето потребно за крвта да го помине целиот крвоток.

Со континуираната интравенска инфузија се избегнуваат високите концентрации во плазмата кои се забележуваат при примената во облик на болус. Кога лекот сакаме да го употребиме како инфузија, треба да се раствори во физиолошки раствор (0.9 %  $NaCl$  или 5 % гликоза). Растворањето во други раствори треба да се избегнува, затоа што може да дојде до физичко-хемиски интеракции, што не мора да бидат видливи со голо око, а можат да имаат несакани ефекти. Ваквите инфузиони раствори со лекот може да дојдат во стаклени, пластични шишиња или во пластични ќеси. На шишињата и ќесите постои поголем или помал гумен чеп низ кој се воведува иглата на системот за инфузија. Системот за инфузија се состои од пластично цевче со вметнат резервоар кој овозможува дозирање во капки и отстранување на евентуални меурчиња воздух. Иглата со другиот крај на системот за инфузија се воведува во вената на болниот. Шишето или ќесата се закачува за сталакот на ниво над срцето на болниот за да може течноста под дејство на земјината тежа да се симнува во вената. Во услови на намален атмосферски притисок (во хеликоптер, авион) потребно е да се примени дополнителен притисок врз шишето, за течноста да тече во вената.

Во зависност од инфузиониот раствор што се аплицира, брзината на инфузијата е 20-80 капки раствор во минута. Бидејќи повеќето инфузиони раствори се водени раствори (во 1 мл се содржат 20 капки), значи дека во минута истекува од 1 до 4 мл од растворот. Инфузионите раствори се даваат бавно, па многу е поголема можноста за контролирање на несаканите дејства, отколку кога лековите се даваат како интравенски болуси. Многу поретко континуираната инфузија се

## 1. Општа фармакологија

применува со помош на инфузиона пумпа преку тенко флексибилно цевче до канилата, која е вметната во вената, обично во подлактицата.

Интравенското ињектирање може да биде потешко за администрирање, отколку поткожното или интрамускулното бидејќи понекогаш вметнувањето на иглата или канилата во вената претставува потешкотија, особено кај обезни пациенти.

*Интравентрална инјекција* е ињектирање на лекот во субарахноидниот простор на 'рбетниот мозок со помош на игла за лумбална пункција (меѓу два пршлени во долниот дел на 'рбетот). На овој начин лекот се ињектира во 'рбетниот канал и доаѓа во цереброспиналниот ликвор. Мали количини на локален анестетик често се користат за анестезирање на местото каде што треба да се изведе пункцијата. Овој начин на примена се користи кога е потребно лекот да постигне брзи или локални ефекти врз мозокот, 'рбетниот мозок или слоевите ткиво кои ги покриваат нив (менингите) – како на пример при лекување на инфекции на овие структури. Понекогаш на овој начин се даваат и локални анестетици (бупивакаин) или опијатни аналгетици (како што е морфиумот) за постигнување на регионална анестезија.

1



### Прашања и задачи

1. Наведи ги сите начини на примена на лековите!
2. Класифицирај локална примена на лекови!
3. Наброј ги начините системска директна и индиректна апликација на лекови!
4. Опиши начин на интравенска апликација на лек!
5. Истражи и направи табеларен приказ на лекови кои се аплицираат локално и системски во гинекологијата.

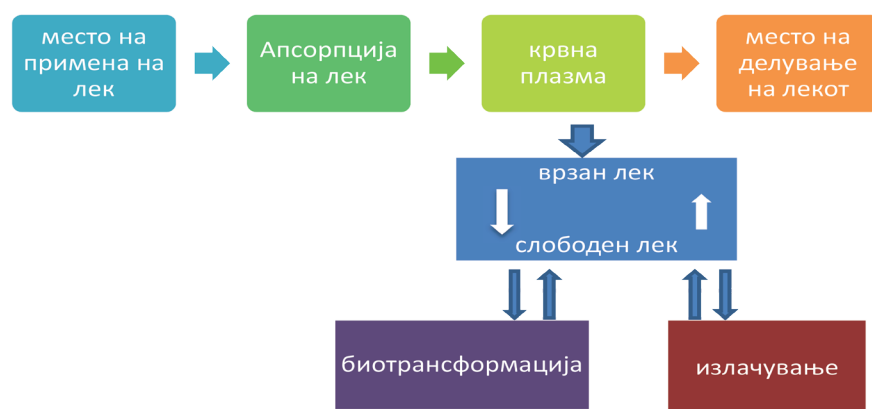
## 1.4 ФАРМАКОКИНЕТИКА (Судбина на лекот во организмот)

1

### 1.4.1. ОПШТИ КАРАКТЕРИСТИКИ И ДЕФИНИЦИЈА НА ФАРМАКОКИНЕТИКАТА

Во најголем број случаи лекот се дава на човекот со цел лечење на системските инфекции. За да го покаже своето дејство лекот мора да продре во внатрешноста на организмот и да дојде до органот, клетките или клеточните структури на коишто дејствува. Од местото на дејствување лекот, исто така мора да дојде и до органот преку кој се излачува од организмот. На целиот овој пат, од моментот на примена па до излачувањето, лекот мора да помине низа од телесни бариери и ткива. Во сето тоа му помагаат многу процеси, како што се апсорпцијата на лекот од местото на примена, распределбата во ткивата и телесните течности и излачувањето на лекот од организмот. Истовремено, еден дел од лекот се задржува и во ткивата на коишто не дејствува или подлежи на процесот на биотрансформација, односно на одредени хемиски промени кои му овозможуваат на лекот полесно излачување од организмот.

Делот од фармакологијата што ги проучува силите и законитостите кои го придвижуваат лекот на тој пат од апликацијата до излачувањето, односно процесите на апсорпција, распределба, биотрансформација и излачување во функција на времето се нарекува *фармакокинетика*. Сите овие процеси се прикажани со шемата 4.



**Шема 4.** - Приказ на фазите на фармакокинетиката

Во текот на фармакокинетичките процеси лекот поминува низ многу телесни мембрани, како што се разните видови на епител (дигестивен, респираторен, бубрежен и кожен) и ендотел на капиларите. Во најголемиот број случаи лекот низ овие мембрани се транспортира на тој начин што минува низ сама-

## 1. Општа фармакологија

та клетка, а не помеѓу клетките. Од ова произлегува дека клеточната мембрана е клучната бариера која лекот треба да ја помине во текот на фармакокинетските процеси.

Благодарейќи на својата функционална особина (пермеабилност-полупропустливост) и морфолошките карактеристики (липопротеинска градба и постоење на пори), клеточната мембрана се однесува како селективна бариера и не ја пропушта индиферентно секоја супстанција која ќе дојде до нејзината површина. Низ порите, коишто се исполнети со вода, во внатрешноста на клетката поминуваат само молекулите на неутралните хидросолубилни (растворливи во вода) лекови, чија молекулска тежина не преминува 100 (неоргански јони, уреа и др.). Останатиот дел од мембраната (надвор од порите) е пропустлив за лековите кои се растворливи во мастите (липосолубилните супстанции).

Поради наведените карактеристики на клеточната мембрана, најголем дел од лековите минуваат преку неа со пасивен процес (дифузија), додека само помал број со активниот процес со помош на специјални преносители (транспортери кои се наоѓаат во клеточната мембрана) со трошење на енергија. На овој начин низ мембраната поминуваат големите хидросолубилни молекули.

### 1.4.2. АПСОРПЦИЈА НА ЛЕКОВИТЕ

Во фармакологијата под апсорпција се подразбира влегување на лекот во крвта (циркулацијата) од местото на апликација. На брзината и степенот на апсорпција на некој лек (покрај местото на примената), во најголем дел влијаат неговите физичко-хемиски својства, ресорптивната површина, протокот на крв, како и општата состојба на организмот во тој момент. Најприродно место на апсорпција на лековите е слuzницата на дигестивниот тракт. Исто така, лековите може да се апсорбираат од ткивата (инјекции), белите дробови, преку кожата и другите помалку важни места.

#### ❖ Апсорпцијата од дигестивниот тракт

Тоа е најчестиот и наједноставен начин по кој лековите влегуваат во циркулацијата на организмот. Иако некои лекови можат лесно да се апсорбираат преку слuzницата на **уснијата** и **хранопроводот**, ваквиот начин на апсорпција за повеќето лекови е безначаен, бидејќи во нив се задржуваат кратко време по проголтувањето. Во дигестивниот тракт лековите главно се апсорбираат во **тенкото црево**, каде апсорптивната површина е 1000 пати поголема од онаа во желудникот. Благодарение на големата ресорптивна површина на тенкото црево и постојаните движења со кои се меша содржината, мошне богатата васкуларизација постојано ги однесува ресорбираните молекули и овозможува на другите молекули да се ресорбираат.

За разлика од тенкото црево, апсорпцијата на лековите од **желудничот** е далеку помала и поради краткото нивно задржување во овој орган, особено кога се применуваат на празен желудник. Присуството на храна во желудникот го забавува преминот на лекот во тенкото црево, во исто време намалувајќи го надразнителното дејство на некои лекови врз слuzницата на желудникот. Лековите од желудникот и цревата со дифузија низ епителните клетки доаѓаат во ка-

пиларите, порталната вена и црниот дроб, од каде доаѓаат во системската циркулација. Исклучително, само некои лекови (железо, леводопа) можат да се апсорбираат со активен транспорт.

На брзината на апсорпција на лекот од дигестивниот тракт во голем обем влијае липосолубилноста и јонизираноста на неговата молекула.

На апсорпцијата од дигестивниот тракт влијае и самиот облик на лекот. Најбрза и најцелосна апсорпција е кога лековите се даваат во облик на раствор, односно кога лекот веќе е растворен, а побавна и нецелосна доколку лекот се примени во облик на таблети, дражеи или капсули. Во тој случај тие прво треба да се распадат во помали честички (дезинтеграција), за да дојде до нивно растворање (дисолуција), по што лекот ќе се ослободи и ќе биде достапен за дифузија низ епителните клетки, односно за апсорпција во крвта.

За разлика од тенкото црево, апсорптивната моќ на слузницата на **ректумот** е многу послаба, па дури и делумно непредвидлива, што го отежнува донекаде дозирањето на лековите. Расположивоста на лекот е под влијание на местото на вметнување во ректумот. Метаболизмот на лекот од страна на црниот дроб се избегнува во долниот дел на ректумот кој е дрениран од средните и инфериорните ректални вени, кои се влеваат во инфериорната вена кава. Горниот дел од ректумот, е дрениран од супериорната ректална вена која се празни во порталниот систем, но тешко е да се предвиди колку од лекот ќе влезе во порталната циркулација, поради екстензивните анастомози помеѓу ректалните вени. Сепак, на овој начин може да се применат голем број лекови во облик на чепчиња и клизми.

### ❖ Апсорпцијата од ткивата

Апсорпцијата по поткожното вбризување на лекот е соодветна, бидејќи **поткожното ткиво** содржи доста капилари, но сепак е побавна отколку кај интрамускулната апликација. Кога ќе се применат инјекциите на водените раствори во **поткожното ткиво**, лекот најпрво дифундира преку основната меѓуклеточна супстанција, а потоа преку ендотелот на капиларите доаѓа во крвотокот. За ендотелот на капиларите е карактеристично што содржи големи пори низ коишто можат да поминат сите молекули чија молекулска маса не е поголема од 60.000. Останатите лекови и другите молекули (змиски отров) со голема молекулска маса се апсорбираат по лимфен пат. Лековите во облик на суспензии или маслени раствори, како и помошните супстанции кои тешко дифундираат, исто така побавно се апсорбираат од поткожјето. Благодареејќи на богатата снабденост на **мускулното ткиво** со крвни садови, лековите од него се апсорбираат брзо. Со забрзување на протокот на крвта со масажа или загревање на местото на инјектирање, исто така се подобрува апсорпцијата на лекот. По примената на водени раствори, максималниот ефект се постигнува за 15-20 минути. Меѓутоа, понекогаш лекот намерно се претвора во тешко растворлив облик (суспензија, емулзија), па на тој начин на местото на апликација се создава активно терапевтско *дејство*. Основната причина за ваквата постапка е да се добие таков препарат од кој активната супстанција постепено ќе се апсорбира. Таков е на пример случајот со прокаин и бензатин бензилпеницилинот.

## 1. Општа фармакологија

### ❖ Апсорпцијата на лековите од белите дробови

Оваа апсорпција е многу побрза отколку интрамускулната. Преку белите дробови се апсорбираат гасовитите и лесно испарливи течности, кои лесно поминуваат преку алвеоларната мембрана, составена од епителот на алвеолите и ендотелот на капиларите. Покрај големата апсорптивна површина на белодробните алвеоли, за добрата апсорпција преку овој орган придонесува и богатата васкуларизација. Се смета дека низ белите дробови во единица време протекува исто количество на крв, како низ останатиот дел на крвотокот.

Во организмот преку белите дробови најчесто се внесуваат инхалационите општи анестетици (анестетичките гасови или пареи). Брзината на нивната апсорпција зависи од концентрацијата во вдишениот воздух, растворливоста во крвта, фреквенцијата и длабочината на дишењето и протокот на крвта.

### ❖ Апсорпцијата на лековите преку кожа

Доста е слаба и затоа на овој начин главно не се даваат лекови со цел постигнување на системски ефект. Сепак, не треба да се заборава и дека постојат лекови кои може да се апсорбираат преку кожата и да делуваат системски (види трансдермален начин на примена). Без оглед на тоа што по примената на лекот на кожата се очекува исклучиво локално дејство (на површината или горниот слој на кожата), во одредени околности лековите може да се апсорбираат и да предизвикаат несакани системски ефекти. Фоликулите на влакната, порите на потните и лојните жлезди се поволен пат за навлегувањето на лековите. Преку кожата може да дифундираат само липосолубилни супстанции. Особено е важно што на овој начин може да се апсорбираат и да предизвикаат труење бројни токсични супстанции (органохлорни и органофосфорни инсектициди). Апсорпцијата е побрза и поцелосна доколку лекот во поголема концентрација се втрие на поголема површина на кожата. Повредите на кожата (изгореници) исто така ја олеснуваат апсорпцијата на лекот.

**Другите места** на апсорпција преку кои лекот исто така може да се апсорбира во организмот се коњунктивата на окото, слузницата на носот, епителот на мочниот меур и слузницата на вагината. И на овие места, односно слузници се аплицираат лекови од кои се очекува да пројават исклучиво локален ефект. Меѓутоа, бидејќи тоа се типични липидни мембрани, низ нив сепак може да се апсорбираат одредени количества од лекот и да предизвикаат сакани или несакани системски ефекти. Ова е дотолку полесно, ако лекот се примени во поголема концентрација или на оштетена слузница.

## 1.4.3 РАСПРЕДЕЛБА ИЛИ ДИСТРИБУЦИЈА НА ЛЕКОВИТЕ ВО ОРГАНИЗМОТ

По апсорпцијата или интравенската инјекција, лековите најпрво се распределуваат во крвта. Оттука носени со крвта и со движењето низ останатите телесни течности бргу се разнесуваат низ целиот организам и доаѓаат во оние ткива, односно органи каде ги искажуваат своите фармаколошки дејства.

### ❖ **Распределба во крвта**

Најголем број од лековите во крвната плазма се наоѓаат во два облика - со еден дел во слободен облик, растворени во течноста на плазмата, а со друг дел врзани за протеините од плазмата, најчесто албумините, кои ги има најмногу од сите протеини во плазмата.

Единствено во слободен облик молекулите на лекот се способни да поминат низ ендотелот на капиларите, да излезат од крвните садови и да предизвикаат ефект. Со други зборови, слободната фракција на лекот ја претставува ефикасната концентрација на лекот во крвта и ткивата.

### ❖ **Распределба во ткивата**

Од крвната плазма слободните молекули на лекот може да дифундираат во ткивната течност на сите делови од телото. Овој процес се одвива на ниво на капиларите и трае сè додека не се воспостави динамичка рамнотежа (еквибриум) меѓу концентрацијата на лекот во крвната плазма и ткивната течност.

Сите лекови немаат подеднаква способност за дифузија низ ендотелот на капиларите, и таа зависи пред сè од физичко-хемиските својства на лекот (големина на молекулите, степенот на јонизираност), но исто така и од васкуларизацијата, како и од хемискиот состав на ткивото или органот.

Бидејќи брзината на постигнување на рамнотежа е во директна корелација со богатството на капиларната мрежа и интензитетот на протокот на крвта, таа најбргу се постигнува во добро васкуларизираните ткива како што се мозокот, срцето, црниот дроб, белите дробови и бубрезите (*централен компаримент*). Дури подоцна лекот доаѓа и во слабо или средно васкуларизираните ткива (кожа, скелетна мускулатура - *периферен површински компаримент*), а на крај и во ткивата со најмал проток на крв (масно и врзивно ткиво, коски - *периферен длабински компаримент*). Поради тоа во раната фаза на распределбата (непосредно по примената) најголема количина од лекот всушност се наоѓа во добро васкуларизираните органи од кои постепено преминува во помалку васкуларизираните ткива. Рамнотежната состојба меѓу концентрациите на лекот во крвта и во телесните течности се постигнува во целиот организам, освен во органите и ткивата коишто се обвиткани со посебни бариери (мозок, плод).

### **Распределба крв → мозок**

Меѓу крвта и нервните клетки во мозокот постои крвномозочна или *хематоенцефална бариера*, а меѓу крвта и цереброспиналната течност - *крвноликворна или хематоликворна бариера*. Хематоенцефалната бариера е изградена од ендотелот на капиларите и глијалните клетки, а хематоликворната од ендотелот на капиларите и епителот на хориоидниот плексус. Овие мембрани се пропустливи само за липосолубилните лекови, кои многу лесно дифундираат низ нив и брзо се распределуваат во мозокот. Лековите растворливи во вода, односно хидросолубилните и јонизираните супстанции скоро и не проаѓаат низ овие мембрани, и единствено тоа е можно доколку се пренесат со активниот транспорт или доколку е нарушен интегритетот на овие мембрани (како на пр. при нивно воспаление т.е. менингитис).

## 1. Општа фармакологија

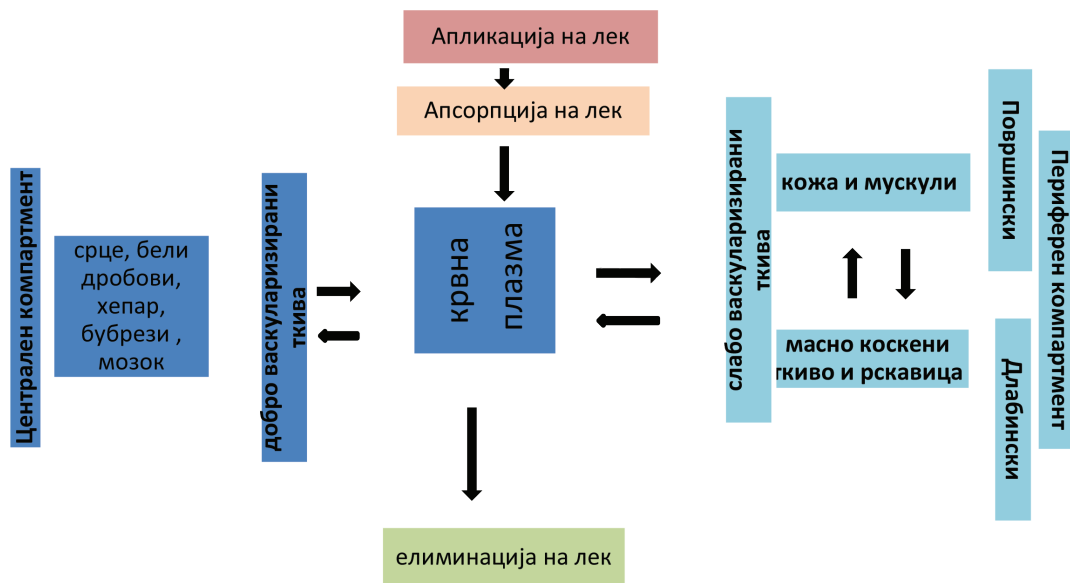
### Распределба крв → ткиво на плодот

Мембраната којашто го обвиткува плодот и која на тој начин формира бариера меѓу крвта на мајката и ткивото на плодот се нарекува постелка или плацентата. Иако нејзините ресорптивни ресички го отежнуваат поминувањето на некои лекови, низ оваа обвивка лесно и бргу поминуваат липосолубилните супстанции. За ова секако треба да се води сметка при лечењето на гравидните жени, бидејќи многу лекови може да дејствуваат штетно на развојот на плодот.

### Депонирање на лекот во организмот

Многу често лековите (освен ткивото на кое дејствуваат) во помала или поголема количина можат да се најдат и во ткивата на кои немаат фармаколошко дејство. Овие ткива претставуваат депо на лековите во организмот. Насобирањето во нив пред сè зависи од растворливоста и афинитетот на некој лек.

Така познато е дека липосолубилните лекови се депонираат во масното ткиво, додека гликозидите на дигиталисот во поголема концентрација се наоѓаат во сидот на цревата и во црниот дроб, отколку во срцето на кое дејствуваат. Лековите постепено се ослободуваат од ткивните депоа, одат во крвта, а потоа се излачуваат. Ова е многу битно бидејќи од количината на депонираниот лек зависи и должината на траењето на неговиот ефект. Распределбата на лековите во организмот е прикажана во шемата 5.



Шема 5. - Шематски приказ на распределбата на лековите во организмот

## 1.4.4 БИОТРАНСФОРМАЦИЈА (МЕТАБОЛИЗАМ) НА ЛЕКОВИТЕ

Процесот на метаболизам на лековите започнува во оној момент кога во организмот ќе влезат првите количества од лекот. Најголемиот број на лековите (како и сите хранливи материи) неминовно подлежат на сите оние метаболички процеси кои се одвиваат во организмот. Метаболизмот или разградбата на лековите се нарекува *биотрансформација* и претставува еден од основните чинители кои влијаат на јачината и траењето на дејството на многу лекови.

### Место на биотрансформацијата

Лековите се биотрансформираат, односно во нив се случуваат хемиски промени под дејство на ензимите и ензимските системи во разни органи и ткива. Во метаболичката разградба на помал број од лековите, кои се хемиски многу слични на ендогените соединенија, учествуваат *ензимите на нормалниот интештермедијарен метаболизам* (оксидази, дехидрогенази, естерази и др.).

Меѓутоа, во најголемиот број случаи лековите се супстанции туѓи за организмот, и нив ги метаболизираат *микрозомните ензими*, интрацелуларно сместени ензими во мазниот ендоплазматски ретикулум на клетките на црниот дроб, кој е главниот орган за биотрансформација на лековите.

### Типови на биотрансформацијата

Постојат повеќе видови на биотрансформација и тоа :

- Инактивација - во текот на кој активната супстанција (лек) се трансформира во помалку активни или неактивни метаболити
- Активација - кога супстанцијата која е неактивна надвор од организмот во текот на метаболичките процеси се претвора во активен метаболит. (пролекови).
- промена на активност - активниот лек се претвора во метаболит кој и понатаму ја задржува фармаколошката активност, но може квалитативно и квантитативно да се разликува од изворното соединение.
- летална синтеза - во текот на биотрансформацијата може да настане метаболит којшто е потоксичен од изворната супстанца и кој може да предизвика сериозни несакани ефекти .
- детоксикација - со него настануваат неактивни метаболити кои лесно се излачуваат од организмот, а се метаболизираат отровните супстанции.

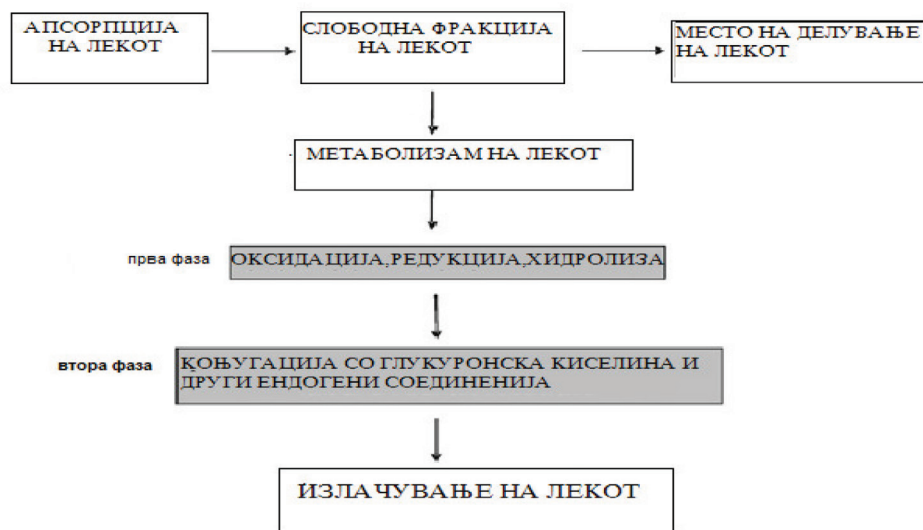
### Начини на биотрансформација

Метаболизмот на лекот во организмот обично се одвива во две фази (види шема 6.). Во *првата (ш.н. почешна) фаза* лекот ја менува својата хемиска структура. Преку реакциите на оксидација, редукција или хидролиза во неговиот молекул се воведуваат одредени реактивни групи: хидроксилна (-OH), amino (-NH<sub>2</sub>), карбоксилна (-COOH) или сулфхидрилна (-SH), кои му овозможуваат разложување во втората фаза. Оние лекови кои веќе поседуваат некоја од овие групи можат директно т.е. веднаш да влезат во втората фаза на разлагање. Најчеста мета-

## 1. Општа фармакологија

боличка реакција во првата фаза е оксидацијата. Во мазниот ендоплазматски ретикулум на хепатоцитите се наоѓа важна група на оксидативни ензими наречени монооксидази.

Во *втората фаза*, променетата молекула на лекот, односно создадените метаболити од првата фаза или пак лековите, кои не поминале низ првата фаза, бидејќи веќе содржат некоја од реактивните групи, се врзуваат (коњугираат) со некои ендогени супстанции, како што се глукуронската, сулфурната киселина, со различни аминокиселини и глутатионот. Затоа втората фаза на биотрансформација се нарекува уште и фаза на коњугација или синтеза. Основна цел на сите овие процеси е од липосолубилните супстанции да се добијат метаболити, кои се помалку липосолубилни, а повеќе растворливи во вода, односно хидросолубилни. Така настанатите соединенија полесно и побрзо (преку бубрезите) се излучуваат од организмот. Метаболитичките реакции се прикажани во шема 6.



**Шема 6.-** Шематски приказ на биотрансформацијата на лекови

### Фактори кои влијаат на биотрансформацијата

Многу фактори може да влијаат на брзината и интензитетот на биотрансформација на некој лек. Главно се делат на *оние кои зависат и оние кои не зависат од биолошкиот објект, односно човеко.*

Постојат повеќе фактори кои влијаат на метаболизмот на лекот, а зависат од биолошкиот објект. Меѓу нив секако важни се *индивидуалните вариации* кои се предодредени од генетски фактори, кои ја регулираат експресијата на поединечни изоензими и нивната количина.

*Факторите кои не се врзани за биолошкиот објект, всушност зависат од применетиот лек. Поради тоа на оваа група на фактори можеме да влијаеме во одреден степен. Во овие фактори спаѓаат ензимската индукција, ензимската инхибиција и начинот на апликација на леко.*

## 1.4.5 ИЗЛАЧУВАЊЕ НА ЛЕКОВИТЕ

Излачувањето на лековите, покрај процесот на биотрансформација и депонирањето е третиот важен механизам кој учествува во елиминацијата на лековите, односно со кој се намалува концентрацијата на слободната фракција на лекот во крвта и организмот. Во најголемиот број на случаи лековите од организмот се излачуваат во облик на своите метаболити, а само во помал дел во непроменет облик. Излачувањето започнува штом во крвта ќе се постигне одредена концентрација, а може дури да се каже во оној момент кога во крвта ќе дојде првото количество од лекот. Притоа треба да се напомене дека се излачува само слободната фракција на лекот, т.е. онаа која не е врзана за протеините на плазмата и другите ткивни структури. Лековите се излачуваат главно преку бубрезите, белите дробови и црниот дроб, а во извесни количества и преку други помалку важни патишта на излачување.

### ❖ Бубрези

Преку бубрезите се излачуваат само лековите кои се растворливи во вода. Овој процес се одвива со вообичаените бубрежни екскреторни механизми, односно физиолошки процеси (*гломеруларна филтрација, тубуларна секреција и тубуларна реасорпција*).

- *Гломеруларната филтрација* е излачување на супстанциите, па и на лековите со филтрација низ многу порозните ѕидови на капиларите во гломерулите.
- *Тубуларната секреција и активна реасорпција* се процеси на излачување, односно на повторно реасорбирање на лековите низ епителот на тубулите. За разлика од филтрацијата и пасивната реасорпција (дифузија), ова се активни процеси кои се одвиваат со помош на специјални транспортни системи (носачи) и трошење на енергија.
- *Тубуларната пасивна реасорпција* е процес на повторно враќање (реасорбирање) на лекот од луменот на бубрежните каналчиња во крвта, но (за разлика од активната реасорпција) со процесот на дифузија. Најголемиот број од лековите кои со процесот на филтрација и секреција доспеале во проксималното каналче, во дисталните делови на нефронот, можат низ липидната мембрана што ја чини епителот на бубрежните каналчиња пасивно да се реасорбираат (липосолубилните лекови). Поради тоа излачувањето на овие лекови во урината е практично занемарливо.

*Бубрежен клиренс на лекови* претставува одреден волумен на плазмата кој во единица време потполно се исчистува од лекот (или од кој лекот во потполност се отстранува) со активноста на бубрезите, односно со излачувањето преку бубрезите.

### ❖ Црн дроб

Покрај низата други функции, црниот дроб има и екскреторна функција. Многу лекови во облик на метаболити или непроменети по пат на жолчката до-

## 1. Општа фармакологија

аѓаат во тенкото црево. Така излачените хидросолубилни лекови (некои органички анјони и катјони) не можат повеќе да се реасорбираат од цревата и по пат на фецесот се отстрануваат од организмот. За разлика од нив, липосолубилните соединенија (морфин, дигоксин) со еден дел се губат со фецесот, а делумно повторно се реасорбираат од цревата во порталниот крвоток и доаѓаат во црниот дроб. Овој процес се нарекува *енџеро-хепатично кружење или циркулација* и од него зависи должината на дејството на некои лекови.

### ❖ Бели дробови

Преку белите дробови се излачуваат гасовите и лесно испарливите течности. Овој орган претставува главен пат преку кој од организмот се излачуваат инхалационите општи анестетици. Брзината на нивното излачување зависи од пропустливоста на респираторната мембрана (се состои од сидот на алвеолите и ендотелот на капиларите), концентрацијата на лекот во алвеолите и крвта, респираторниот волумен и протокот на крвта, односно минутниот волумен на срцето.

### ❖ Останати патишта на излачување

Докажано е дека некои лекови и супстанции (етанол, бромиди, јодиди) можат да се излачат и преку *кожата*, односно кожните жлезди. Со плунката, односно преку *пљунковните жлезди* (покрај останатите патишта) се излачуваат живата и оловото. Големо значење претставува можноста за излачување на некои лекови преку *мајчино млеко* (на пр. никотин, хероин, радиоактивни изотопи и др.). Без оглед на тоа што по овој пат се излачуваат мали количества од лекот, присуството на некои лекови во мајчиното млеко може да има несакани дејства врз новороденчето.

### Полувреме на елиминација

Во зависност од процесите на биотрансформација и излачување, лековите се елиминираат од организмот со различна брзина. Процесот, односно брзината на елиминација на лековите обично се изразува со времето кое е потребно да помине за почетната концентрација на лекот да се намали за 50 %. Ова време се нарекува *полувреме на елиминација* и се означува со  $t_{1/2}$ . Секој лек има свое време на полуелиминација и тоа може да изнесува од неколку десетини минути (пеницилини), па до 24 и повеќе часа (дигитоксин). Полувремето на елиминација има големо практично значење, бидејќи врз основа на него се одредува интервалот на апликација на дозата на лекот. Аплицирањето на лековите во точно одредени временски интервали обезбедува рамномерно одржување на терапевтската концентрација на лекот во организмот за време на лечењето.



## Прашања и задачи

1. Што проучува фармакокинетиката?
2. Наведи ги фазите на фармакокинетиката.
3. Што претставува апсорпцијата на лековите? Од што таа зависи?
4. Како се апсорбираат лековите од дигестивниот тракт? Како се апсорбираат од другите ткива?
5. Како се распределува лекот во организмот по апсорпцијата?
6. Што претставува биотрансформацијата на лековите? Кога таа почнува?
7. Кои типови на биотрансформација на лековите познаваш?
8. Низ колку фази се биотрансформира лекот?
9. Кои фактори влијаат на биотрансформацијата на лекот?
10. Кои се најважните механизми на елиминација на лековите од организмот?
11. Кои се најважните патишта на излучување на лековите?
12. Што е биолошко полувреме на лекот?

## 1.5 ФАРМАКОДИНАМИКА (Дејство на лековите врз организмот)

### 1.5.1 ОПШТИ КАРАКТЕРИСТИКИ И ДЕФИНИЦИЈА НА ФАРМАКОДИНАМИКАТА

Отсекогаш постои прашањето што е тоа што една супстанција ја прави лековита. Долго време навистина било непознато како лекот дејствува во организмот, како ги уништува причинителите на инфекциите или како болното ткиво го доведува во нормална состојба. Благодарейќи на резултатите од молекуларната фармакологија, овој проблем сепак е решен и денес за повеќето лекови се знае не само за начинот на којшто делуваат во организмот, туку и за местото каде делуваат.

Ткивата, клетките или органите на кои лекот делува, односно кои (уште при минимални количества на лекот) реагираат со промена на физиолошките функции или биохемиските процеси, го чинат *местото на делување на лекови*.

## 1. Општа фармакологија

Сите тие промени кои ги предизвикува одредена количина на лек (доза) се нарекуваат *ефекти на лекови*. Овие промени или ефекти лекот може да ги предизвика на местото каде што го применуваме (*локално дејство*) или, што е почесто, дури по ресорпцијата и распределбата во организмот (*системско или айсорптивно дејство*).

Во најголем број на случаи (без оглед на начинот на примена) лековите мораат да дојдат во контакт со ткивото на кое ги искажуваат своите ефекти. Само понекогаш ефектот може да се искаже и на ткивото на коешто тој лек не делува. При такви случаи местото на делување на лекот и местото на искажување на неговиот ефект се оддалечени едно од друго, па ефектот се пренесува по нервен или хуморален пат. Така на пример, морфинот делувајќи на одредени структури во големиот мозок (а не во окото), покрај останатото предизвикува и миоза (стеснување на зениците) или апоморфинот делувајќи на центарот за повраќање (а не на желудникот) предизвикува повраќање итн. Затоа за првата група лекови велеме дека делуваат *директно*, а за втората *индиректно*.

Фармакодинамиката проучува три основни карактеристики на дејството на лековите:

- *карактер (или вид) на дејството*,
- *сила на дејството* и
- *шраење на дејството на лековише*.

### Карактер или вид на дејството

Еден помал број на лекови нарушената состојба во организмот ја преведуваат во нормална состојба со своите физички (атсорпција, менување на осмотскиот притисок и сл.) или хемиски (оксидација, редукција, неутрализација, хелација и сл.) својства. За овие лекови е карактеристично дека делуваат *неспецифично*, односно нивните ефекти се манифестираат насекаде во организмот, на сите клетки и ткива. Меѓутоа, далеку поголем број на лекови своите ефекти во организмот ги остваруваат многу *специфично* и во зависност од хемиската структура реагираат со одредени состојки на клетката.

Главното, сакано или терапевтско делување (ефект) на некој лек понекогаш се нарекува и *примарно делување*, затоа што тоа по краткотрајното и минливо делување, може да биде проследено и со секундарни промени или *секундарно делување* на истиот или на друг орган. На пример, *примарното делување* на кардиотоничките гликозиди е зголемување на силата на срцевиот мускул и со тоа исфрлање на поголеми количини на крв во крвотокот. Како последица на тоа настанува и подобра снабденост со крв на бубрезите, а поради тоа и поголема диуреза (*секундарно делување*).

### Сила на дејството

Секој лек покажувајќи го својот ефект доведува до одредени квантитативни промени во функцијата на клетката која може во помал или поголем степен да биде засилена или ослабена. Силината (јачината) на ефектот директно зависи од применетата доза на лекот. Со зголемување на дозата расте и ефектот на лекот, но само до одредени граници, кога ткивото или органот не може посилено да одговори. Со правилното дозирање на лекот може да се регулира степенот на стимулација, односно инхибиција на функцијата на некоја клетка или орган.

Така се постигнува нормализација на одредени нарушувања во функционирањето на клетката.

Сите лекови не дејствуваат со иста сила, односно не предизвикуваат ефект со ист интензитет во организмот. Се разликуваат по *ефикасноста* (*деловорноста*) и *силноста* (*поинтензивноста*) на дејството.

### Времетраење на дејството

Ниеден лек не дејствува веднаш, дури ни кога се аплицира по интравенски пат. Поради тоа целиот процес од моментот на примената, па до престанокот на дејството на лекот може да се подели во четири фази: време на апликацијата на лекот, време на појава на ефектот, време на максималниот ефект и време на престанок на ефектот. Времето кое поминува од моментот на примената, па до појавата на првите знаци на дејствување на лекот се нарекува *лајеншен период*. Овој период зависи пред сè од патот на внесување на лекот во организмот, односно брзината на ресорпцијата и доаѓање на лекот до местото на дејствување.

Кога концентрацијата на лекот на местото на дејствување ќе го постигне своето најголемо ниво настапува *максималниот ефект на лекој*. Периодот кој почнува со појава на првите знаци на ефектот, а завршува со престанување на ефектот претставува *време на траење на дејството на лекој*. На должината на траење на ефектот на лекот влијаат процесите на биотрансформација и излучување, односно елиминација.

## 1.5.2 МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВО НА ЛЕКОВИТЕ

**Лековите делуваат според два големи механизми на дејство:**

### 1. Со врзување со рецептори

Лековите кои дејствуваат специфично, селективно и во исклучително ниски концентрации, своите ефекти ги покажуваат на ниво на клетки врзувајќи се за специфични клеточни структури наречени *рецептори*. Тоа се активни места, односно специјални функционално важни молекули кои се наоѓаат на површината на клеточната мембрана или во самата клетка. Благодарение на најсовремената техника, денес е позната хемиската структура и составот на повеќето рецептори. Најчесто тоа се активните протеини, пред сè ензими, а можат да бидат и соединенија со помала молекулска маса, како што се липидите, разните метаболити, електролити и слично.

Кога лекот ќе дојде до местото на дејствување, т.е. во биофазата или во непосредна близина на рецепторот, со одредени хемиски сили неговиот молекул станува привлечен (врзан) за рецепторот и тогаш настанува *комплексот лек - рецептор*. До оваа реакција доаѓа само, доколку лекот и рецепторот се слични по структурата или просторната конфигурација. Со други зборови, доколку си одговараат еден на друг како што клучот одговара на бравата. Затоа и незначителните промени во структурата на молекулот на лекот можат да го нарушат врзувањето на лекот за рецепторот и со самото тоа да доведат до слабеење или целосно губење на ефектот.

## 1. Општа фармакологија

Со формирање на лек - рецептор комплексот се активира, т.е. ексцитира рецепторот и во неговиот молекул доаѓа до одредени структурни промени. Со промената на конфигурацијата на рецепторот се случуваат промени во пропустливоста на клеточната мембрана за јоните, а како последица на тоа ефектот на лекот, кој се манифестира со контракција или релаксација на мускулите, со засилување или ослабување на секрецијата, инхибиција на ензимската активност, промените во метаболизмот итн. Способноста на лекот да се врзува за рецепторот се нарекува *афинитет*, а да го предизвика ефектот е *ефикасност*.

### Агонисти и антагонисти

Со рецепторот можат да реагираат два вида на лекови - *агонисти* и *антагонисти*.



*Агонисти* се лекови кои се врзуваат за специфични рецептори (покажуваат афинитет) и имаат способност да предизвикаат ефект (поседуваат ефикасност). Некои агонисти се врзуваат за исти рецептори за кои нормално се врзуваат разни ендогени супстанции како што се разни невротрансмитери (ацетилхолин, норадреналин). Во тој случај тие го имитираат дејството на овие физиолошки агонисти.

*Антагонисти* се лекови кои исто така се врзуваат за одредени рецептори, но не се способни да го активираат и да предизвикаат ефект. Со други зборови, антагонистите само се врзуваат за рецепторот и како такви го спречуваат агонистот да се врзе за истиот тој рецептор, а со самото тоа и да предизвика ефект. Оваа појава се нарекува *компетитивен антагонизам*, бидејќи агонистот и антагонистот се врзуваат, натпреваруваат или конкурираат за ист рецептор. Реакциите се од реверзибилна природа и еден лек може да го истисне другиот лек од врската со рецепторот, само доколку се наоѓа во поголема концентрација. Компетитивниот антагонизам е исклучително значаен затоа што многу лекови своите ефекти во организмот ги остваруваат всушност на принципот на компетитивна инхибиција. Таквите лекови, поради блокирањето на рецепторите за кои нормално се врзуваат физиолошките агонисти (и со тоа ги инхибираат нивните ефекти), често се применуваат во терапијата на нарушената функција на различни органи. На пр. на тој начин атропинот го инхибира дејството на ацетилхолинот, пропранололот дејството на адреналинот, антихистаминските лекови (дифенхидраминот) ги спречуваат алергиските реакции кои се јавуваат поради дејството на хистаминот на хистаминските рецептори итн.

**2. Лекови кои дејствуваат не реагирајќи со рецепторите:** Многу помал број на лекови својот ефект во организмот го манифестираат не реагирајќи со специфичните рецептори. Таквите лекови не дејствуваат специфично, селективно и во мали концентрации, туку за предизвикување на ефектот пого-

лемо значење имаат нивните физички и хемиски особини. Благодарејќи на физичките (апсорпција, осмотско дејствување, промена на површинскиот напон) или хемиските (неутрализација, хелација, оксидација, редукција) особини, тие дејствуваат на разни механизми во организмот.

### 1.5.3 ДОЗИ И ДОЗИРАЊЕ НА ЛЕКОВИТЕ

Дозологијата е наука којашто се занимава со одредување на количеството на лекот, што болниот треба да го прими одеднаш или во повеќе поединечни дози заради постигнување на посакуваниот терапевтски ефект. Од дозата на лекот зависи дали лекот во организмот ќе дејствува како *лек* или како *отров*.

**Доза (*dosis*) претставува количество на лек кое внесено во организмот предизвикува терапевтски ефект.**

Дозата на еден лек се одредува според научно-експериментален пат, а официјално ја пропишува Министерството за здравство при регистрацијата на секој лек.

Дозирањето на лекот зависи од :

- особините на лекот (хемиско-физичките особини, фармако-кинетските особини, фармако-динамиските особини);
- пациентот (генетските карактеристики, возраста, телесната маса, полот, навиките);
- кумулацијата на лекот.

Посебно треба да се обрне внимание на дозирањето на лековите кај бремените жени, жените во лактација, малите деца и старите луѓе.

#### Видови дози

- **Дневна гефинирана доза (DDD) – (*Dosis therapeutic, Dosis medicinalis*)** претставува количество на лек што се дава за лечење во текот на 24 часа, а таа доза е поголема од минималната доза.
- **Средна поединечна доза** претставува оптимално количество лековита супстанца, која се дава одеднаш за постигнување на терапевтски ефект.
- **Максимална поединечна доза (*Dosis maxima singula*)** претставува најголемо количество лек, кој има терапевтски ефект, а не предизвикува токсични ефекти. Оваа доза може да биде 3-4 пати поголема од средната поединечна доза.
- **Максимална дневна доза (*Dosis maxima pro die*)** претставува најголемо количество лек, кој е земен во текот на 24 часа, а не предизвикува токсични ефекти. Оваа доза може да биде три пати поголема од максималната поединечна доза.

Максималната поединечна доза и максималната дневна доза не смеат да се пречекорат.

- **Токсична доза (*Dosis toxica ( TD50)*)** → претставува просечно количество лековита супстанца, која за определено време статички

## 1. Општа фармакологија

предизвикува токсични ефекти кај 50% од експерименталните животни.

- **Летална доза (*Dosis letalica (LD50)*)** → претставува просечно количество лековита супстанца, која за определено време статички предизвикува летален ефект кај 50% од експерименталните животни.

Терапевтската доза може да се примени еднаш дневно или пак да се повтори неколку пати во текот на денот, што зависи од физичко-хемиските својства на лекот и од брзината на неговата елиминација од организмот. Поради тоа треба да се разликува поединечната доза (*dosis singula*) и дневната доза (*dosis pro die*), а доколку терапијата трае повеќе дена - и вкупната доза (*dosis totalis*).

Дозите на лековите обично се изразуваат во количини за просечен човек (машко лице на возраст од 20 до 30 години со телесна маса од приближно 70 кг). Сепак овој податок е непрецизен бидејќи постојат значителни разлики меѓу луѓето, па пожелно е за секој пациент да се одреди доза која ќе биде најсоодветна за него. Поради тоа дозите се дефинираат во однос на телесната маса на пациентот (на пр. 0.1 мг/кг) или според површината на телото. За локално лечење на одредени промени на кожата, дозата се изразува во концентрација на активната супстанција во лекот (маста). Апсолутната количина на лекот во овој случај не е важна бидејќи лекот не се апсорбира во значителна мера, па не се ни разредува во телесните течности.

Дозите на лековите најчесто се изразуваат во масени единици, односно во грамови или делови на грамот: грам (g) - 1.0 или 1/1000 kg; милиграм (mg) - 0.001 g; микрограм (µg) - 0.000001 g или 0.001 mg.

Постојат и помал број на лекови од биолошко потекло, кои содржат активни супстанции чија количина, состав и чистота варираат од примерок до примерок. Поради тоа активноста на овие препарати се изразува во единици кои одговараат на активноста на меѓународниот стандард, односно во интернационални единици (i.e.).

### Дозирање на лекови кај деца

За пресметување на доза кај малите деца се користат дозите на возрасните и се употребуваат различни формули и правила.

### Тераписки дози за доенчиња

Кај доенчињата во првите три месеци од животот треба да се избегнува внесување на лекови. Доенчињата поднесуваат 1/20 до 1/10 од дозата на возрасен. За дете помало од една година терапевтската доза може да се пресмета со употреба на Бологниевата формула:

$$D = \frac{1}{20 - m} \times D_0$$

*D* – **дејска доза**  
*D*<sub>0</sub> – **доза за возрасен**  
*m* – **сѐаросѝ на децето во месеци**

Тоа значи дека на дете од еден месец може да му се даде најмногу 1/19 од максималната доза за возрасен, за дете од два месеци 1/18, а за дете од 3 месеци 1/17 итн.

### Тераписки дози за деца

Тераписките дози за деца се наведени табеларно во фармакопејата. Вредноста на терапевтските дози во овие табели (ако не е посебно назначено) е изра-

зена во грамови, а се однесува на нормално развиено дете. За лековите што не се наведени во овие табели терапевтските дози можат да се пресметаат според **ѝогиниѝе, ѝелеснаѝа маса** или **ѝовршинаѝа на ѝелоиѝо**.

➤ Дозирање сѝоред **ѝогиниѝе** на **деѝеѝо**

**ѝогини на деѝеѝо**

**Доза за деѝе** =  $\frac{\text{-----}}{20} \times \text{доза за возрасен}$

Според ова правило, двегодишно дете би добило 1/10 од дозата на возрасен, 4-годишно дете 1/5 од дозата на возрасен.

➤ Дозирање сѝоред **ѝелеснаѝа маса** на **деѝеѝо**

**ѝелеснаѝа маса на деѝеѝо**

**Доза на деѝе** =  $\frac{\text{-----}}{70} \times \text{доза на возрасен}$

➤ Дозирање сѝоред **ѝовршинаѝа на ѝелоиѝо** на **деѝеѝо**.

Ова дозирање најмногу одговара на физиологијата на детето. Со помош на номограм се одредува површината на телото на детето преку неговата висина и телесна маса.

**ѝовршина на деѝеѝо**

**Доза на деѝе** =  $\frac{\text{-----}}{\text{ѝовршина на возрасен}} \times \text{доза на возрасен}$

Површината на телото на новороденче изнесува 0,25м<sup>2</sup>, деца од 6-8 години 0,8м<sup>2</sup>, деца од 13-16 години 1,5м<sup>2</sup>, а кај возрасни 1,8м<sup>2</sup>.

### Аусберѝова формула

---

**Д.Д.(ѝог. деѝе) = 4 x ѝог. на деѝеѝо + 20 = % од дозата за возрасен**

---

**Пример:** Да се пресмета средната поединечна доза, максималната поединечна доза и максималната дневна доза на *Paracetamol* за дете на возраст од 5 години, ако дозите за возрасен се: *†Paracetamol* (s.p.d. 0,3g; n.p.d. 1g; n.d.d. 3g).

**Решение:** s.p.d.d. = 4×5+20=40% s.p.d = 0.12g  
n.p.d.d. = 40% n.p.d. = 0.4g  
n.d.d.d. = 40% n.d.d. = 1.2g

---

**Д.Д.(ѝел.маса на деѝе)=1,5 x ѝелесна маса+10= %од дозата на возрасен**

---

**Пример:** Да се пресмета средната поединечна доза, максималната поединечна доза и максималната дневна доза на *Paracetamol* за дете со телесна маса од 18кг, ако дозите за возрасен се: *†Paracetamol* (s.p.d. 0,3g; n.p.d. 1g; n.d.d. 3g).

## 1. Општа фармакологија

**Решение:** :  $s.p.d.d. = 1,5 \times 18 + 10 = 37\%$   $s.p.d. = 0.11g$   
 $n.p.d.d. = 37\%$   $n.p.d. = 0.37g$   
 $n.d.d.d. = 37\%$   $n.d.d. = 1.11g$

Сите овие формули за дозирањето на лековите не се идеални бидејќи детскиот организам не претставува едноставна бројна целина. Според тоа, во педијатријата се користат индивидуални дозирања земајќи го предвид развојот и состојбата на детскиот организам. На послабите деца ќе им се дадат помали дози од дозата на поразвиените деца на иста возраст.

### Фактори кои влијаат врз дозирањето на лековите

Врз дозирањето на лековите влијаат повеќе фактори. Некои фактори се поврзани со својствата на лекот и начинот на неговата апликација, а другите фактори зависат од состојбата на организмот. Овде припаѓаат:

1. **Индивидуална чувствителност:** Генетски детерминирана (различна структура на ензимите кои учествуваат во фармакокинетските процеси на лековите во различни индивидуи). Индивидуалната чувствителност зависи и од возраста на пациентот, телесната маса, артерискиот притисок, брзината на пулсот и др.
2. **Телесна маса:** Концентрацијата на лекот на местото на делување зависи од аплицираната доза. Иста доза на лек аплицирана кај пациенти со различна телесна маса нема да даде иста концентрација на лекот на местото на дејство. Затоа лековите се дозираат според килограм телесна маса. Но, само лековите со многу јако дејство се дозираат на килограм телесна маса. Кај останатите лекови се препорачува средната терапевска доза на која реагираат сите возрасни особи со просечна телесна маса од 70 килограми. Дозите можат и да се пресметуваат преку телесната површина кој е најпрецизен начин на дозирање на лековите затоа што телесната површина е пропорционална на брзината на метаболизмот на лековите.
3. **Дејска возраст:** Дозите кај деца се пресметуваат според дозите за возрасни при што предвид се земаат годините и телесната маса на детето. Децата се поосетливи на лекови, отколку возрасните.
4. **Стари лица:** Со стареењето се менуваат многу физиолошки функции, а особено функцијата на бубрезите и црниот дроб со што се успорува елиминацијата на лекови од организмот. Терапевтската доза на лекот кај стари лица може да предизвика кумулација и несакани ефекти. Затоа кај старите лица се даваат дози кои се помали од дозите кои се даваат на средновечните луѓе. Ова е особено важно при апликација на лекови кои делуваат депресивно на централниот нервен систем (ЦНС) затоа што на нив се осетливи старите луѓе.
5. **Бремени жени:** Голем број на лекови ја преминуваат плацентата на мајката. Употребата на лекови во првите три месеци од бременоста треба да се избегнува затоа што, иако лекот е безопасен за мајката, може да предизвика токсичен ефект кај фетусот. Во периодот на лактација треба да се избегнуваат лековите кои се излучуваат преку млекото.

### Повторувано давање на лековите

За лечење на некои болести доволно е да се аплицира само една доза од лекот. Меѓутоа, во поголемиот број на случаи успешното излекување бара еден лек да се внесе повеќе пати (на правилни временски растојанија) во организмот. Давањето на лековите во *проишаниите временски интервали* е од големо значење, бидејќи доколку истиот се применува во пократки интервали, може да се јави постепено зголемување на неговата концентрација во организмот, односно до *кумулација на лекови*, а со самото тоа и до можноста од предизвикување на несакани ефекти.



### Прашања и задачи

1. Што проучува фармакодинамиката?
2. Кои се трите основни карактеристики на дејството на лековите?
3. Како се делат лековите според механизмот на дејствување?
4. Што се рецептори?
5. Како се нарекуваат лековите кои реагираат со рецепторите?
6. Што е афинитет? Што е ефикасност на лекот?
7. Наведи на кој начин дејствуваат лековите кои не реагираат со рецептори!
8. Што е доза и кои дози постојат?
9. Како се дозираат лековите и во што се изразуваат дозите?
10. Кои фактори влијаат на дозата и на дозирањето на лековите?

### 1.5.4 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА НА ЛЕКОВИТЕ

Секој лек освен главниот, посакуваниот и терапевтскиот ефект во организмот предизвикува и низа проследни ефекти кои се нарекуваат непожелни или несакани ефекти. Во суштина, сите проследни ефекти се штетни, па под несакано дејство на лекот се подразбираат сите штетни промени кои се јавуваат во текот на лечењето. Тие можат да бидат незначителни и безначајни, но исто така можат да бидат и многу сериозни, па дури и фатални. Некои штетни дејства се јавуваат брзо, некои по подолга употреба на лекот, а некои дополнително, меѓутоа има и такви кои се јавуваат само на одреден број на пациенти. Посебен вид прават штетните дејства кои можат да се предвидат бидејќи зависат од примената доза, па во поглед на механизмите на настанување несаканите ефекти можат да се поделат на:

- директни несакани дејства,
- несакани ефекти како ненормални (неочекувани, невообичаени) реакции на организмот и
- индиректни несакани дејства.

### 1.5.4.1 Директни несакани дејства

Директните несакани дејства се последица од директната реакција на лекот со одредени структури во организмот, односно со специфични рецептори. Можат да се јават како по еднократната, така и по повеќекратната примена на лековите. Доколку се јават по еднократната примена на лекот во терапевтската доза, организмот повеќе или помалку ги поднесува без последици. Меѓутоа, кога несаканите ефекти ќе се јават по примената на лекот во доза поголема од терапевтската, се јавуваат токсични ефекти и можат да го загрозат животот на единката.

Во повеќето случаи токсичните ефекти претставуваат засилување на фармаколошките дејства на лекот до несакан степен (претерана опуштеност при употребата на седативите). Само понекогаш токсичните ефекти се манифестираат и во појави кои не се карактеристични за нормалниот спектар на фармаколошки дејства на лекот.

Несаканите ефекти можат да се јават и по повеќекратната примена на лековите. Исто така зависат од дозата, а најпознати се *тахифилаксијата*, *толеранцијата*, *зависноста од лекови*, како и најтешките облици на несакани ефекти на лековите во кои спаѓаат *мушајенезата*, *карцинојенезата* и *шерајојенезата*.

**Тахифилаксија** (*takhus* = брз, *phylakterion* = заштита) претставува намалување на интензитетот или целосно изостанување на ефектот веќе по примената на неколку терапевтски дози.

**Толеранцијата** се развива многу побавно од тахифилаксијата и дури по подолгата употреба на некој лек организмот на него сè послабо одговара. Со други зборови, по извесно време неопходно е да се зголеми дозата за да се постигне истиот ефект како со првата доза.

**Зависност од лековите** се јавува по земањето на одредени лекови (дроги) како што се опиоидите (морфин), стимуланси (кокаин, LSD, амфетамин) итн. Зависноста се манифестира како неодолива потреба или желба лекот повторно да се земе, а со самото тоа да се повтори претходното убаво, пријатно чувство или пак да се отстранат непријатните симптоми на апстиненција. Трите битни карактеристики на зависноста се: психичка зависност, физичка зависност и толеранција.

*Психичката зависност* се јавува поради пријатното чувство (еуфоријата), односно доброто расположение. Затоа кај единките се јавува желба за повторно земање на таквиот лек (дрога).

*Физичката зависност* се јавува поради одредени адаптациски промени кои во организмот (мозокот) настануваат во присуство на лекот или дрогата. Овие промени се толку изразени, што нормалната функција е можна единствено во присуството на таа туѓа супстанција (дрога). Затоа по престанокот на внесување на таквото соединение се јавува зависност, која се манифестира со физички нарушувања, а збирот од тие нарушувања се нарекува апстиненцијален синдром.

*Толеранцијата* е многу често зголемена кај лековите кои предизвикуваат психичка и физичка зависност. Затоа зависната единка мора да внесува сè поголеми дози за да доживее одредени искуства, т.е. пријатно чувство.

Најважни типови на зависност се: опијатен тип, алкохолно-барбитуратен, кокаински, амфетамински, канабис тип, халуциногени и тутунски тип.

**Мутагенезата** претставува процес на оштетувања на генетската компонента (герминативните или соматски клетки) по дејство на лековите. Последниците кои се јавуваат по мутацијата во герминативните клетки се сметаат за посебно сериозни и потешки за идните генерации.

**Карциногенезата** е малигна пролиферација на соматските клетки, односно процес на создавање на малигни тумори, чиј развој меѓу другото можат да го предизвикаат и лековите.

**Тератогенезата** е процес на дефектен развој на еден или повеќе органски системи кај ембрионите или фетусите под влијание на одредени лекови.

### 1.5.4.2 Несаканите ефекти како ненормални (неочекувани, невообичаени) реакции на организмот

За разлика од директните несакани ефекти, овие штетни дејства не можат да се предвидат бидејќи се јавуваат неочекувано само кај некои единки. Со други зборови не зависат од дозата, бидејќи за нивна појава се потребни многу помали количини на лекот. Во најголемиот број на случаи овие реакции се квалитативно исти, како и главниот ефект, само со многу посилен или послаб интензитет (хиперреактивност, хипореактивност), а можат да бидат и квалитативно поинакви кога организмот реагира сосем спротивно од очекуваното (идиосинкразија).

Исто така, одредени лекови во сензибилизираниот организам можат да доведат и до појава на алергиски реакции.

**Хипореактивност** и **хиперреактивност** се појави кои нормално се јавуваат кај помал број на единки во рамките на една популација, како резултат на индивидуални варијации.

**Идиосинкразијата** е реакција на организмот која квалитативно се разликува од вообичаената, а не е од имунолошка природа.

**Алергијата на лекови** исто така се јавува само кај помал број на пациенти и е израз на здобиена преосетливост на организмот на одредени лекови. Овие реакции не зависат од применетата доза и немаат ништо заедничко со карактеристичните фармаколошки и токсични дејства на лекот. Алергиските реакции се јавуваат многу често кај луѓето. Се јавуваат кај сензибилизираните единки, т.е. оние кои претходно веќе биле во контакт со тој лек. Во организмот на таквите единки се случуваат одредени имунолошки промени, односно се создаваат специфични антитела (имуноглобулини) и сензибилизирани лимфоцити. Процесот на сензибилизација по правило трае неколку недели или повеќе месеци и протекува без никакви клинички симптоми. Дури кога таквата единка (со висок титар на антитела) повторно ќе дојде во контакт со лекот (антигенот) кој претходно го предизвикал создавањето на антителата, се случуваат или се манифестираат алергиски реакции.

### 1.5.4.3. Индиректни несакани дејства

Овие видови на штетни дејства на лековите обично се јавуваат по подолга употреба и не се резултат на директната реакција на молекулите на лекот со молекулите на организмот. Ги има повеќе, а за хуманата медицина се најзначајни: нарушување на нормалната микрофлора, намалување на имунолошката компе-

## 1. Општа фармакологија

тенција на организмот и штетното дејствување на уништените микроорганизми или паразити.

**Нарушувањето на нормалната микрофлора** често може да настане по примената на антибиотиците со широк спектар на дејство. Со уништување на нормалната микрофлора неминовно доаѓа до некои хиповитаминозни и авитаминозни, како и суперинфекции со резистентни патогени микроорганизми како што се стафилококите, протеус, псевдомонас, кандида, како и некои други габички.

**Намалувањето на имунолошката компетенција** или имунолошкиот одговор најчесто се јавува кога антибиотиците се аплицираат на самиот почеток на бактериската инфекција. Тогаш поради брзото уништување на бактериите, а со самото тоа и на антигените, недоволно се стимулира имунолошкиот систем на организмот.

**Штетното дејство на уништените микроорганизми или паразити** може да се јави доколку истите се наоѓаат во голем број. Угинатите паразити можат штетно да дејствуваат на организмот, механички или хемиски.

Поради потиснувањето на изумрените паразити во каудалните делови на тенкото прево може да дојде до оптурација, а поради нивната разградба доаѓа до токсично дејство на нивните токсини.

1



### Прашања и задачи

1. Кои се несаканите дејства на лековите?
2. Како се делат несаканите дејства на лековите според механизмот на настанување?
3. Наведи ги директните несакани дејства на лековите!
4. Кои се неочекувани реакции на организмот на некои лекови?
5. Наведи ги индиректните несакани дејства на лековите.

## 1.5.5 РЕАКЦИИ МЕЃУ ЛЕКОВИТЕ

### Заемно дејство на лековите

Во пракса, многу често кај еден пациент истовремено се аплицираат два или повеќе лекови. Притоа лековите најчесто дејствуваат независно еден од друг, односно дејството на едниот лек не влијае на дејството на другиот лек. Меѓутоа, не ретко, симултаната примена на два или повеќе лекови може да доведе и до модификација во брзината на настапување, интензитетот и траењето на ефектот.

### 1.5.5.1 Видови на интеракции

Настанатата модификација може да се манифестира како засилен ефект-*синерџизам* или како намален ефект- *антагонизам*.

#### Синерџизам

Кога два или повеќе лека во организмот се надополнуваат корисно или кога едниот на другиот му го засилува ефектот, тогаш таа појава се нарекува *синерџизам*, а лековите - *синерџисти*. Од самата дефиниција произлегува дека синерџизмот може да биде адитивен и потенцирачки.

*Адитивниот синерџизам* се јавува поради интеракција на лековите кои предизвикуваат ист ефект во организмот. Поради тоа нивните ефекти можат да се собираат (адитија), па со истовремената примена на половичните дози на двата лека може да се постигне ист ефект, како кога би се применила целата доза на едниот од нив. Со други зборови, заедничкиот терапевтски ефект на синерџистите е еднаков на збирот на нивните поединечни ефекти. Поради помалите дози, се избегнуваат несаканите ефекти на синерџистите, кои инаку се забележуваат по примената на овие лекови во полната доза.

*Потенцирачкиот синерџизам* е вториот вид на синерџизам помеѓу лековите кој може да се јави во организмот. Обично еден лек дејствува терапевтски, а другиот тоа дејство само му го засилува. Кај овој синерџизам постигнатиот терапевтски ефект по апликацијата на два или повеќе лека е поголем од збирот на нивните поединечни ефекти.

Поради можниот синерџизам помеѓу лековите, во терапијата на разните болести многу успешно се користи *комбинираната терапија*. Типичен пример на комбинирана примена на лековите претставува терапијата на туберкулозата.

За многу индикации денес постојат и готови препарати, кои веќе содржат повеќе лековити супстанции, односно одредена комбинација на лекови. Пример за тоа е комбинацијата на сулфонамидите и триметопримот, со која се добива значително поефикасен лек против бактериските инфекции.

**Антагонизам:** Доколку заедничкиот ефект добиен по примената на два или повеќе лекови е помал од збирот на нивните поединечни дејства, зборуваме за *антагонизам* меѓу лековите. Оваа појава може да се случи на повеќе начини, па затоа се разликуваат три типа, т.е. три вида на антагонизам.

*Хемискиот антагонизам* е резултат на директната хемиска реакција помеѓу два лека, при што настанува трето помалку активно или неактивно соединение. Пример на ваков тип на антагонизам е неутрализацијата на вишокот на хлороводородна киселина во желудникот со слабо алкалните супстанции или про-

## 1. Општа фармакологија

цесот на хелација, каде одредени соединенија (хелатогени супстанции) во организмот за себе врзуваат јони на металите. Така создадените соединенија се нетоксични и полесно се излачуваат од организмот.

*Физиолошки или функционален антиагонизам* се јавува кога два лека (агонисти) реагирајќи секој преку своите специфични рецептори покажува спротивни ефекти на истиот орган. Така адреналинот многу ефикасно ги спречува ефектите на хистаминот настанати кај анафилактичкиот шок.

*Фармаколошки антиагонизам* се јавува поради конкуренција (борба или натпревар) на два лека (агонист и антагонист) за ист фармаколошки рецептор. На овој начин антагонистот, доколку го има повеќе, полесно се врзува за рецепторот и со самото тоа го блокира дејството на агонистот. Благодарейќи на овој тип на антагонизам во организмот можат да се постигнат многу терапевтски ефекти. Така со блокирање на хистаминските рецептори во желудникот се намалува лацењето на хлороводородната киселина. Овој тип на антагонизам има големо значење во терапијата на труења кај човекот. Кога се користи во овие намени, антагонистите се нарекуваат *антидопи* или *противови*.

*Несакани интеракции:* Многу често во организмот може да се одвиваат интеракции на лековите, а ние тоа да не го сакаме. Тогаш можат да се јават несакани ефекти, кои се манифестираат во несразмерно засилување или слабеење на очекуваниот ефект или, пак, појава на непредвидливи токсични реакции.

Исто така, интеракцијата на лековите може да се случи и надвор од организмот за време на подготвувањето на лековитите препарати, при подготвувањето за примена и во текот на самата примена. Тоа е таканаречената фармацевтска фаза на интеракција или *фармацевтски интеракции* или само *интеракции*.

### 1.5.5.2 Механизам на интеракцијата

Во зависност од начинот на кој еден лек влијае на дејството на друг лек во организмот, нивните интеракции можат да бидат *директни* или *индиректни*. *Директните* се случуваат поради хемиските реакции меѓу лековите кога се создаваат соединенија со сосема поинаква активност во однос на лековите кои меѓусебно реагираат. За овие реакции веќе стана збор, кога го објаснувавме хемискиот антагонизам.

Од друга страна, *индиректната* интеракција е последица на променетите услови во организмот за дејството на еден лек по влијание на друг. Овие интеракции најчесто се случуваат во поединечни фази на *фармакокинетиката*. Така еден лек може со попречување или со стимулација на ресорпцијата, потоа во текот на врзувањето за протеините на крвната плазма, стимулација или инхибиција на ензимскиот систем, како и со забрзување или забавување на излачувањето на друг лек да влијае врз неговиот ефект.

Познавањето на синергистичките, а особено на антагонистичките интеракции меѓу лековите денес има големо значење во клиничката пракса. Поради тоа, секој обид или одлука во лекувањето на одредени болести да се применат истовремено повеќе лекови, мора да бидат темелени на претходно добро проверени клинички податоци.



### Прашања и задачи

1. Кои сè можности постојат кога истовремено се аплицираат два или повеќе лекови?
2. Што е синергизам?
3. Што е антагонизам на лековите?
4. Кои видови на синергизам постојат?
5. Како може да дојде до антагонизмот меѓу лековите?



### Научив и умеам да:

- ✓ Дефинирам фармакологија, лек, фармакопеја, регистар на лекови, предностите и недостатоците на различните видови апликација на лековите.
- ✓ Објаснувам видови на терапија.
- ✓ Разликувам видови и облици на лекови, локална и системска примена на лековите.
- ✓ Толкувам рецепт и негови делови.
- ✓ Интерпретирам начини на апликација на лековите.
- ✓ Објаснувам фармакокинетика на лековите.
- ✓ Наведувам фактори кои влијаат на фармакокинетиката на лековите.
- ✓ Опишува карактеристики и механизам на дејство на лекови.
- ✓ Дефинирам доза, терапевска ширина, режим на дозирање.
- ✓ Толкувам значење на поимите синергизам и антагонизам.
- ✓ Пресметувам видови дози, познавајќи фактори кои влијаат на дозирањето.
- ✓ Анализирам промени во дејство при повторно давање на лек.
- ✓ Објаснувам заемно дејство и интеракции на лековите.
- ✓ Наведувам несакани дејства и токсични ефекти на лековите.



# **МОДУЛАРНА ЕДИНИЦА 2: Специјална фармакологија**

---



## Лекови со дејство на КВС и крв

Антихипертензивни лекови

Лекови за третман на срцевата инсуфициенција

Лекови за третман на ангина пекторис

Антиаритмици

Лекови за третман на хиперлипидемија

Хемостатици

Антитромботици и антикоагуланси

Лекови во терапија на анемија

Течности, електролити и средства за парентерална исхрана

# 2.1 ЛЕКОВИ СО ДЕЈСТВО НА КАРДИОВАСКУЛАРНИОТ СИСТЕМ И КРВТА

**Знам:** Кардиоваскуларниот систем се состои од срце и крвни садови кои може да имаат најразлични заболувања како што се срцева слабост, аритмии, покачен крвен притисок за кои има лекови. Крвта од друга страна е течна течност кое може да има промени како што се анемија, хемофилија и тие се лекуваат со железо, витамини и слично.

**Сакам да знам:** Како се поделени и каков механизам на дејство и фармакокинетика имаат лековите кои се користат во терапија на болести на КВС и крвта, кои се нивни индикации и несакани дејства.

2

### 2.1.1. Антихипертензивни лекови

Зголемениот крвен притисок медицински се нарекува хипертензија. Таа е фактор на забрзана појава на промени во крвните садови – артериосклероза, го оптеретува срцевиот мускул и допринесува за оштетување на крвните садови на мозокот и бубрезите, при тоа доведувајќи до инфаркт на миокард, мозок и бубрежна слабост. Сите овие процеси се успоруваат со примена на терапија за хипертензија односно антихипертензивни лекови.

Ефектот на антихипертензивната терапија се должи на намалувањето на крвниот притисок. Постојат пет главни класи на антихипертензивни медикаменти и тоа:

- Тијазидни диуретици,
- Калциум антагонисти,
- АКЕ инхибитори,
- Ангиотензин рецептор антагонисти (АРБ)
- и бета-блокатори

Лековите за хипертензија не се еднакво ефикасни во намалувањето на притисокот и ризиците што резултираат на кардиоваскуларниот систем. Можат да се користат како монотерапија или како комбинирана терапија.

### 2.1.1.1 Диуретици

Диуретиците се лекови кои влијаат на количеството на излачената урина, односно ја зголемуваат диурезата. Тоа го постигнуваат со спречување на тубуларната реапсорпција на натриумот. Се употребуваат за терапија на:

- хипертензија
- хронична срцева слабост
- едеми од кардијално и нефротско потекло
- акутен белодробен едем
- diabetes insipidus
- хиперкалцемија
- идиопатска хиперкалцурија
- цироза на црниот дроб
- заболувања на бубрезите
- покачен притисок на окото-глауком,

Диуретиците се групирани во следниве групи:

Тијазидни диуретици,

Диуретици на Хенлеовата петелка,

Диуретици кои штедат калиум,

Осмотски диуретици и

Инхибитори на јаглен анхидразата.

**Тијазидните диуретици** се диуретици со умерен ефект. Тие ја инхибираат реапсорпцијата на натриум во дисталните тубули, го зголемуваат излучувањето на натриумот преку урината - натриуреза и го зголемуваат излучувањето на течности. При тоа предизвикуваат намалување на волуменот на крвта – хиповолемија, го намалуваат минутниот волумен на срцето, а подоцна го намалуваат и периферниот отпор на крвните садови. Нивното дејство е диуретично и анти-хипертензивно.



По перорална апликација дејството се јавува по 1 до 2 часа и најголем број од нив имаат време на дејствување од 12 до 24 часа. Со напомена дека е практич-

## 2. Специјална фармакологија

но да се зема во утринските часови за да диурезата не го нарушува ноќниот одмор. Претставник на оваа група е **хидрохлоротијазидоџ**.

**Диуретиците на Хенлеевата петелка** се диуретици со брзо и силно дејство. Тие ја намалуваат реасорпцијата на натриумовите јони во асцендентниот дел на Хенлеевата петелка, што доведува до зголемено излачување на натриумови, хлоридни и калиумови јони. Нивното дејство при интравенска апликација е мошне брзо и трае 2 до 3 часа. Претставник на оваа група е **фуросемид** кој е дериват на сулфонамидот. Се користи орално и парентерално. Неговото диуретско дејство е силно, брзо и трае околу 4 часа. Предизвикува дехидратација, губиток на калиум. Несакани дејства се: хипокалемична метаболна алкалоза, губиток на магнезиум, намален слух (ототоксичност). Фуросемидот не смее да се дава кај бременни жени бидејќи е тератоген.

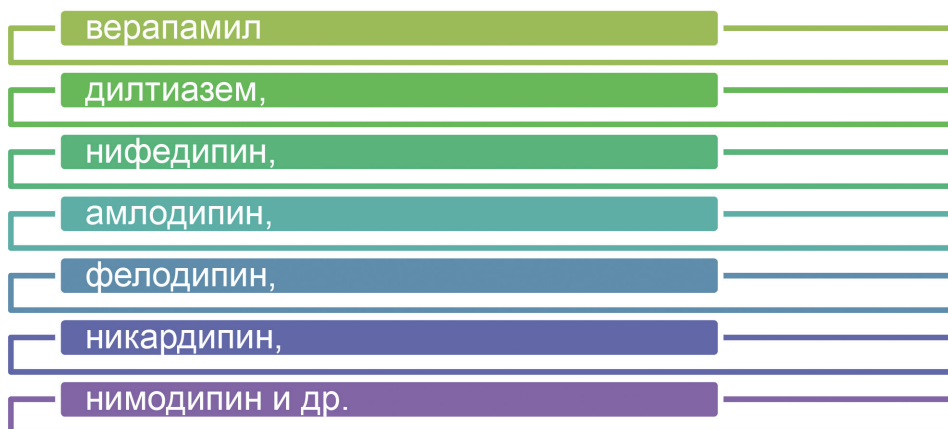
**Диуретиците кои штедат калиум** се антагонисти на алдостерон и триамтерен. Тие предизвикуваат засилено излачување на натриум, но при тоа го штедат калиумот во организмот. Карактеристичен претставник на оваа група е **сџиронолактон**, кој е синтетски стероид. Тој е благ диуретик чие дејство се развива споро, а максимумот го постигнува по 2 до 3 дена од почеток на терапијата. Се дава орално три до четири пати на ден, а може да се комбинира со тиазиди. Несакани дејства се: хиперкалемија, хиперхлоремиска метаболна ацидоза, ендокрини пореметувања (гинекомастија и импотенција), дијареа, летаргија и конфузија. Контраиндициран е кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција.

**Осмотски диуретици** се супстанции кои во прв ред го зголемуваат излачувањето на вода, а не толку на натриумовиот јон. Најпознат претставник е **манитолот** кој делува на тој начин што не се реасорбира во тубулите и со себе по принцип на осмоза повлекува значајно количество на течност. Се применува само интравенски како 5%, 10%, 15%, 20% и 25% инфузионен раствор. Се користи при анурија – по хемолита, траума, операција, крвање, труење со барбитурати, зголемен интракранијален притисок и зголемен интраокуларен притисок. Контраиндикација е срцева инсуфициенција.

**Инхибитори на јаглен анхидразата** како диуретици се со помал ефект, се користат за лекување на глауком, бидејќи ја намалуваат секрецијата на очната водичка и на тој начин го намалуваат очниот притисок.

### 2.1.1.2. Калциум антагонисти

Антагонистите на калциум се лекови кои го намалуваат покачениот крвен притисок со спречување на јоните на калциум да влезат во спорите калциумови канали во мазните мускулни клетки на артериолите. Како резултат на тоа се намалува концентracијата на калциум во миоплазмата, а последица е вазодилатација, намалување на контрактибилноста на миокардот и успорен автоматизам и намалена спроводливост. Во терапија на артериска хипертензија се користат:



Тие делуваат така што предизвикуваат генерализирана артериска вазодилатација, но со варијации. **Верапамилот** делува на срцето и на крвните садови, додека **нифедипинот** делува само на васкуларните мускулни влакна, а **дилтиаземот** е некаде помеѓу нив. **Амлодипинот** може да се применува во една дневна доза бидејќи има подолго дејство од другите дихидропиридинови.

Несаканите ефекти на калциумските антагонисти во терапија за хипертензија се депресија на работа на срце, брадикардија, AV блок и едеми, а од помало значење се црвенило, гадење, вртоглавица, главоболка и опстипација.

### 2.1.1.3 АКЕ инхибитори

Кратенката АКЕ се однесува на ангиотензин конвертирачки ензим кој има задача во ренин–ангиотензин системот или ренин–ангиотензин–алдостерон. Тоа е сложен хормонски систем кој е вклучен во регулацијата на концентрација на натриум во крвта и артерискиот крвен притисок.

Во кората на бубрегот ренинот се создава од проренинот при намалена концентрација на натриум во крвта или намален крвен притисок. Потоа се излучува во крвта каде дејствува на плазматскиот протеин ангиотензиноген кој преминува во ангиотензин I. Ангиотензин I се конвертира во ангиотензин II под дејство на веќе спомнатиот АКЕ (ангиотензин конвертирачки ензим) присутен во белодробните капилари. Ангиотензин II има двојно дејство:

- тој е најјак **вазоконстриктор** во нашиот организам кој влијае на артериолите со што се зголемува артерискиот притисок, и
- стимулира секрецијата на хормонот **алдостерон** од кората на надбубрежните жлезди, кој пак го регулира метаболизмот на натриум и калиум, односно реасорпција на натриум и екскреција на калиумот со урината.

Оваа група на лекови ја инхибира конверзијата на ангиотензин I во ангиотензин II и на тој начин делуваат на крвните садови на бубрезите, срцето и мозокот при што доаѓа до намалување на крвниот притисок. Тие го спречуваат создавањето на ангиотензин II кој е вазоконстриктор од една страна и ја прекинуваат разградбата на плазма киназата која е вазодилататор од друга страна.

## 2. Специјална фармакологија

Покрај индикацијата за хипертензија, АКЕ инхибиторите се применуваат и за срцева инсуфициенција, акутен инфаркт на миокардот, дијабетична нефропатија и слично .

Несаканите ефекти на АКЕ инхибиторите се хипотензија, сува надразнителна кашлица и гребене во грлото, промена на гласот, нарушување на вкусот, реверзибилна бубрежна инсуфициенција, осип.

Претставници на оваа група на лекови се: **каптоприл, еналаприл, лизиноприл, цилазаприл, фосиноприл, имидаприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл** и др.

### 2.1.1.4 Ангиотензин рецептор антагонисти (АРБ)

Антагонистите на ангиотензин II рецепторите исто така го блокираат ренин-ангиотензин системот на ниво на ангиотензин II рецептори. Индикации за нивна примена се идентични со оние на АЦЕ инхибиторите. Предноста во споредба со АКЕ инхибиторите се состои во стабилното намалување на крвниот притисок, кое трае подолго (24 часа) и изостанува сувата кашлица како еден е несаканите ефекти. Во оваа група се вбројуваат: **лосартан, валсартан, кандесартан, епросартан** и др.

### 2.1.1.5 Бета-блокатори

Бета блокаторите се групата на лекови кои ги блокираат адренергичните  $\beta_1$  и  $\beta_2$  рецептори делувајќи на кардиоваскуларниот систем. Една од индикациите за нивна примена е и хипертензијата. За таа цел се употребуваат неселективните и кардиоселективните  $\beta$  блокатори. Нивното дејство е умерено, се развива споро во тек на 7-14 дена.

## 2.1.2. Лекови за третман на срцевата инсуфициенција

Инсуфициенција на срце е комплексна состојба при која срцето не е во состојба да пумпа доволно крв за метаболичните потреби на ткивата и покрај соодветниот крвен доток. Се јавува поради структурна или функционална срцева болест која оневозможува полење во или исфрлање на крв од комората.

Основна цел на терапијата на срцева инсуфициенција е да ја подобри контрактибилноста на срцевиот мускул, зголемување на неговата сила, а со тоа неговата ефикасност. Тоа се реализира со следниве лекови:

- Кардиотонични гликозиди
- Агонисти на адренергични бета рецептори
- Инхибитори на фосфодиестеразата

Следна цел на лекувањето на срцева инсуфициенција е да се постигне релативна рамнотежа на срцето и тоа преку:

Вазодилататори

Диуретици

### 2.1.2.1 Кардиотонични гликозиди

Кардиотоничните гликозиди се супстанции кои се користат повеќе од два века. Порано се добивале од растенијата *Digitalis purpurea* и *Digitalis lanata* (Сл.2.1.), а денес се полусинтетски и синтетски лекови. Но сепак оваа група сè уште го носи традиционално името дигиталис. Сите кардиотонични гликозиди во својата молекула содржат стероидно јадро за кое на едната страна е врзан лактонски прстен, а на другата страна ланец од три молекули шеќери. Рамнотежата помеѓу овие две групи, односно доминација на една од нив има огромно значење за ресорпцијата, метаболизмот и елиминацијата на лекот.

Основен механизам со кој кардиотоничните гликозиди делуваат е инхибиција на мембранската Na-K-АТФ-аза. Тоа е ензим кој е фармаколошки рецептор за кардиотонични гликозиди со висок афинитет и специфичност. Тој ја регулира размената на натриум и калиум. Неговата инхибиција во клетката предизвикува блокада на транспорт на натриум и калиум низ клеточната мембрана. Тоа резултира со зголемување на концентрацијата на натриум и намалување на концентрацијата на калиум во клетката што е значајно за делувањето на кардиотоничните.



Слика 2. 1. *Digitalis purpurea* *Digitalis lanata*

Фармаколошкото дејство на кардиотоничните се реализира на срцето – кардијални ефекти и други органи и системи-екстракардијални ефекти. Кардијалните ефекти се на ниво на четири важни карактеристики на срцевиот мускул, а тоа се:

## 2. Специјална фармакологија



Екстракардијалните ефекти на кардиотоничните гликозиди се манифестираат како науzea и повраќање од гастроинтестиналниот систем, заматување на видот, парестезии и токсични психози од централниот нервен систем.

Индикации за примена на кардиотоничните гликозиди се следниве заболувања и состојби:

- срцева инсуфициенција,
- атријален флатер,
- атријална фибрилација и
- пароксизмална тахикардија.

Контраиндикации за употреба на кардиотоничните гликозиди е во прв ред постоење на сериозни аритмии кои се предизвикани од претходна примена на дигиталис.

Негативна карактеристика на кардиотоничните гликозиди е малата терапевска ширина, поради што е честа појавата на несакани кардијални и екстракардијални ефекти. Најчести се:

- пореметување на срцевиот ритам,
- атрио-вентрикуларната спроводливост,
- анорексија,
- науzea,
- повраќање,
- дијареа,
- поспаност,
- главоболка и
- токсични психози.

При интоксикација со дигиталис неопходно е да се прекине внесување на лекот, се превземаат постапки за отстранување на гликозидите (лаважа на желудник, примена на лаксативи), се прекинува со давање на диуретик и се дава калиум најчесто орално поретко парентерално.

### 2.1.2.2 Агонисти на адренергични бета рецептори

Агонистите на адренергични бета рецептори се често употребувани лекови во кардиологијата<sup>1</sup>, поради своето позитивно инотропно дејство. Тие ги стимулираат адренергичните бета рецептори кои имаат регулаторна улога во единиците на аденилатна циклаза односно ја зголемуваат концентрацијата на сАМР и ја зголемуваат контрактибилната способност на миокардот. Најчесто се користат добутамин и допамин.

**Добутамин** се аплицира интравенски во облик на бавна инфузија (40 микрограми/кг/минута) при срцева инсуфициенција, но не кај пациенти со хипотензија<sup>2</sup>.

**Допамин** покрај на специфичните допаминергички рецептори, делува на алфа и бета адренергичните рецептори. Се користи во терапија на кардиоген, трауматски ендотоксичен шок, како бавна интравенска инфузија. Несакани ефекти се аритмија<sup>3</sup>, наузеа<sup>4</sup>, повраќање и хипотензија. Тој делува на адренергични бета рецептори и ја подобрува контрактибилноста на срцевиот мускул и на допамиските васкуларни рецептори со што предизвикува натриуреза и диуреза. Со ова има добро хемодинамски дејство

**L - ДОПА** е препарат кој може да се користи орално, а под дејство на ензими се претвара во допамин. Се употребува за срцева инсуфициенција.

### 2.1.2.3 Инхибитори на фосфодиестеразата

Оваа група на лекови како што самото име ни кажува се супстанции кои го забавуваат дејството на фосфодиестеразата - ензим за интрацелуларна разградба на сАМР, со тоа количеството на интрацелуларна сАМР е повисоко и контрактибилната способност на миокардот е подобра. Претставници на оваа група се **амринон** и **милринон**. Тие ги подобруваат хемодинамските параметри кај пациентите со срцева инсуфициенција, но имаат проаротмогено дејство поради што е дискутабилна нивната клиничка употреба. Најчесто се даваат кај пациенти кај кои не реагираат на дигитализација.

### 2.1.2.4 Вазодилататори

Составен дел на терапијата за срцева инсуфициенција претставуваат вазодилататорите, чија цел е да се растерети работата на срцето. Тоа се лекови кои го намалуваат тонусот на мазните мускули на крвните садови (артериски и венски) кое резултира со релаксација односно вазодилатација. При тоа се намалуваат периферниот отпор и крвниот притисок, па се користат и во терапија на хипертензија и локални спазми на крвните садови.

Вазодилататорите во однос на механизмот на вазодилатација се поделени во неколку групи, и тоа:

<sup>1</sup> Кардиологија - гранка на медицината која се занимава дијагноза и терапија на нарушувања на срцето и циркулаторниот систем.

<sup>2</sup> Хипотензија- намален крвен притисок

<sup>3</sup> Аритмија- пореметен срцев ритам

<sup>4</sup> наузеа- гадење

## 2. Специјална фармакологија

адренергички алфа блокатори кои ги блокираат алфа рецепторите кои можат да бидат:

- $\alpha$  1 рецептори кои се наоѓаат во мазните мускули на артериите и вените,
- $\alpha$  2 рецептори кои се вклучени во супресија на симпатичкиот нервен систем.

антагонисти на калциум , ги блокираат калциумовите канали, односно движењето на јонот на калциумот ( $Ca^{2+}$ ) низ нив

АКЕ инхибитори- блокираат конверзија на ангиотензин I во ангиотензин II,

органски нитрати делуваат како донори на NO

останати вазодилататори: централни антихипертензивни, ганглиски блокатори, блокатори на адренергички неврони, антагонисти на ангиотензинските рецептори и директни вазодилататори

### **Органски нитрати**

Во далечната 1867 година британскиот лекар Лаудер Брутон го увидел ефектот на инхалација на органски нитрати врз пациенти со ангина пекторис. Тие денес се користат како ефикасни лекови во профилакса на болни епизоди предизвикани со исхемија, но и во сузбивање на акутни напади.

Дејството на органските нитрати се гледа преку вазодилаторното дејство на мазните мускули на крвните садови, жолчните патишта, езофагусот и слично. Предизвикуваат вазодилатација истакната на венските и артериските крвни садови. Особено значајна е постартериолната венска вазодилатација поради што се намалува приливот на крв во срцето, се намалува срцевата работа и потрошувачката на кислород. Резултатот е зголемен венскиот капацитет и намалено претходното оптоварување на срцето. Ефектот на коронарните срцеви садови се гледа преку: намалување на спазам, а при поголеми дози пад на артерискиот притисок, зголемување на коронарниот доток на крв и покачување на количеството на кислород во срцето.

Механизмот на дејство се состои од ослободување на NO при метаболизам на органски нитрати кој го активира ензимот гванилат циклаза, што резултира со зголемено создавање на c GMP и активирање на низа процеси во мазните мускули кои резултираат со релаксација.

Најчесто клинички се употребуваат:

- ❖ **глицерил тринитрат** кој се аплицира во форма на таблета која се става под јазик и како сублингвален спреј, а ефектот се јавува по неколку минути, а трае 30 минути; можна е интравенска апликација и апликација со дермални фластери;

- ❖ **изосорбид мононитрат** се внесува пер ос во две дневни дози, времетраењето на дејството е подолго околу 4 часа.

Индикации за употреба на органски нитрати се стабилна и нестабилна ангина пекторис, и акутна и хронична срцева инсуфициенција.

Најважни несакани ефекти се главоболка и хипотензија.

### 2.1.3. Лекови за третман на ангина пекторис

Ангина пекторис е исхемична градна болка која се јавува како диспропорција на снабдувањето на миокардот со кислород и неговите потреби за истиот. Болката обично се јавува при возбуда и напор, а е лоцирана во градите и се шири кон левата рака и вратот.

Ангина пекторис се лекува со лекови кои ја подобруваат перфузијата на миокардот и ја намалуваат неговата метаболичка потреба. Тоа се :

- вазодилататори кои делуваат на двата начина:
  - органски нитрати
  - антагонисти на калциум
- антагонисти на бета адренергичките рецептори кои ја забавуваат работата на срцето и на тој начин ги намалуваат неговите метаболички потреби.

Постојат 3 вида на ангина пекторис и тоа:

- ❖ *Стабилна ангина пекторис* која се јавува при напор. Настанува при зголемена потреба на миокардот за кислород и е предизвикана од атером кој го стеснува коронарниот крвен сад. Симптоматската терапија е насочена кон промена во работата на срцето и се состои од органски нитрати, антагонисти на калциум и/или антагонисти на бета адренергички рецептори, паралелно со лекување на атероматозните промени со статини и превенција на тромбоза со инхибитор на агрегација на тромбоцити- аспирин.
- ❖ *Нестабилна ангина пекторис* која во почетокот се јавува при мал напор, а подоцна и во мирување. Настанува при некомплетно запушување на коронарен крвен сад со тромб и атероматозни плаки. Опасноста од појава на миокарден инфаркт е реална. За терапија се користат аспирин, хепарин и антагонисти на тромбоцитни гликопротеински рецептори.
- ❖ *Вазоспастична ангина пекторис* се јавува како резултат на спазам на коронарни артерии кои имаат атероматозни промени. Терапијата се состои од органски нитрати и калциумски антагонисти.

### 2.1.4. Антиаритмиски лекови

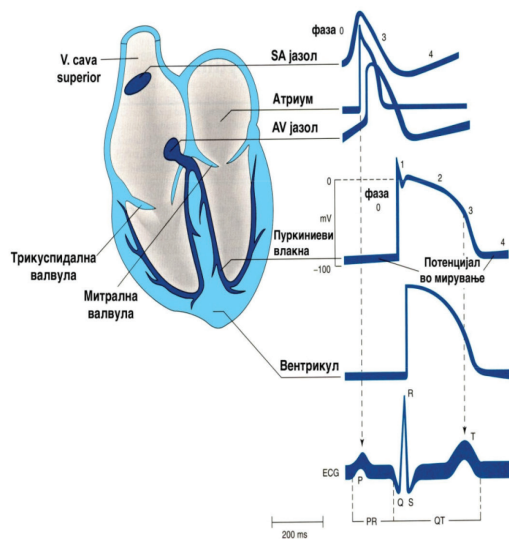
Антиаритмиски лекови се лекови кои се користат при превенција и лекување на нарушен срцев ритам. Работата на срцето е овозможена преку создавање на импулси во синусниот јазол (Слика 2.2.). Тоа резултира со 60-80 срцеви кон-

## 2. Специјална фармакологија

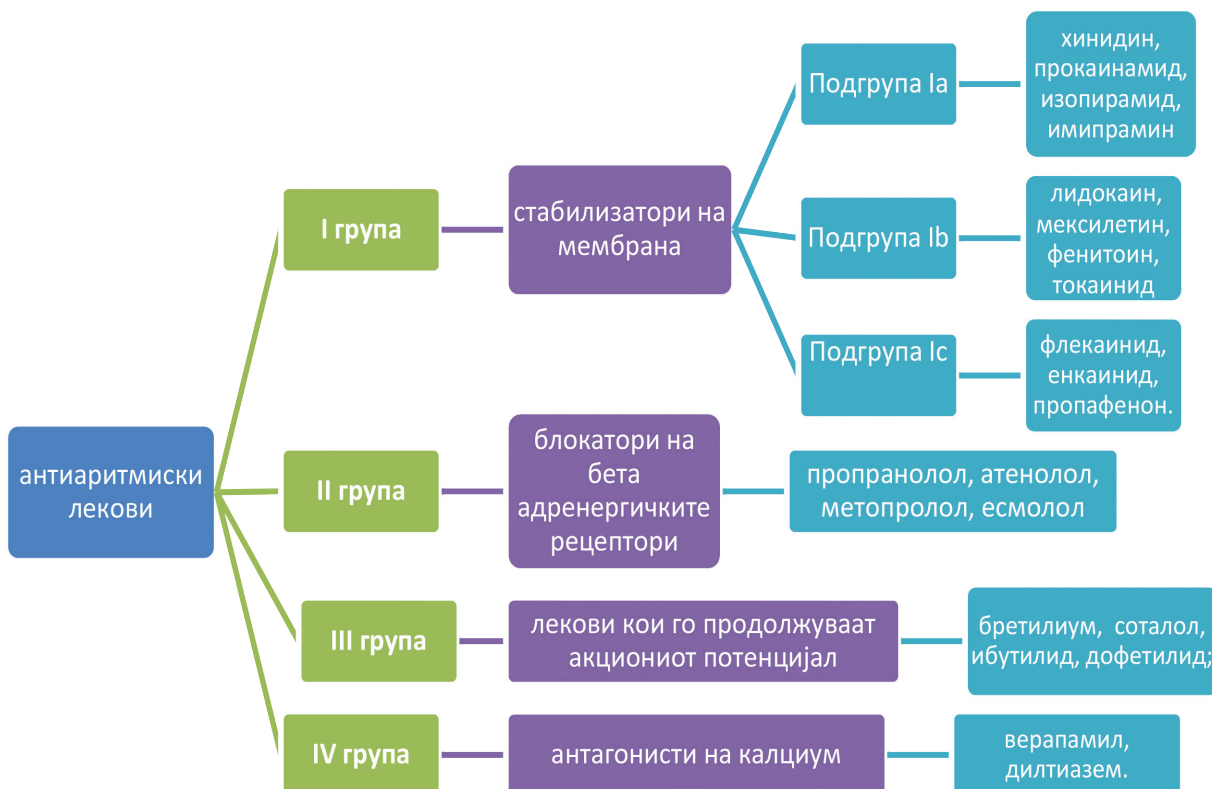
тракции во минута. Срцевите аритмии настануваат како резултат на нарушено создавање на импулсите и /или нарушено на спроведување на импулсите. Цели на терапијата се да се:

- ❖ намали ектопичката активност, односно да се намали активната во прекумерно поларизираните клетки, а во исто време минимално да се влијае на нормално поларизираните делови на срцето.
- ❖ модифицира спроводливоста и рефрактерноста при контракциите на срцевата работа.

Ургентно лекување на тешките аритмии оди со физички средства како што се електрична кардиоверзија, директен електричен шок или електричен шок преку имплантиран уред. Но лекувањето на останатите аритмии е со антиаритмиски лекови. Според електрофизиолошките карактеристики на срцето врз кој влијаат, односно механизмот на дејство антиаритмиските лекови се делат на четири групи и тоа:



Слика 2.2. Графички приказ на тек на импулс при срцева работа миокардна контракција низ фази и корелација со ЕКГ



### Лекови од I група: Стабилизатори на мембраната

Овие лекови ги намалуваат активноста на брзите натриумови канали од кои зависи O-фазата на акциониот потенцијал во срцевиот мускул и пуркиниевите влакна, односно ја намалуваат максималната брзина на деполаризација во тек на O-та фаза. Врз основа на должината на траењето на акциониот потенцијал и должината на дејството се делат во три подгрупи:

**Антиаритмици од Ia групa** - предизвикуваат продолжување на времетраењето на акциониот потенцијал и имаат умерено долго дејство. Тие го успоруваат спроведувањето и го продолжуваат рефрактерниот период. Индицирани се при суправентрикуларни и вентрикуларни аритмии.

Тука се вбројуваат:

- ❖ **Хинидин**, кој е еден од најстарите лекови, но поради несаканите дејства и ризикот за болните при хроничната примена се напушта од употреба.
- ❖ **Прокаин амид**
- ❖ **Дизопирамид**
- ❖ **Моразоцин**

**Антиаритмици од Ib групa** – предизвикуваат скратување на времетраењето на акциониот потенцијал, а дејството трае исклучително кратко. Тие го успоруваат спроведувањето и го скратуваат рефрактерниот период. Индицирани се кај вентрикуларни аритмии по акутен инфаркт на миокардот. Претставници се:

- ❖ **Лидокаин** - локален анестетик, кој поради пресистемска елиминација се применува само парентерално, интравенска инфузија или спора инјекција.
- ❖ **Мексилетин** - сличен на лидокаинот, поспоро се елиминира и може да се аплицира орално.

**Антиаритмици од Ic групa** - делуваат долго. Тие го успоруваат спроведувањето и не влијаат на реполаризација. Индицирани се ретко, само за животни загрозувачки вентрикуларни аритмии. Претставници се:

- ❖ **Флекаинид** се аплицира пер ос, по три часа има максимална концентрација во крвта
- ❖ **Лоркаинид** се аплицира орално и парентерално. За негово почетокот биорасположливоста е мала но по неколку примени дози е 100%.
- ❖ **Пропафенон**- има сличности со пропранололот од втората група на антиаритмици.

### II група: Блокатори на бета адренергичките рецептори

Блокаторите на бета адренергичките рецептори или бета блокаторите се лекови кои со компетитивен механизам ги блокираат адренергичните  $\beta_1$  и  $\beta_2$  рецептори. Со тоа ги блокираат ефектите кои настануваат при надразнување на овие рецептори во сите органи и ткива како што се срце, бели дробови, крвни садови и слично. Важна карактеристика на оваа група на лекови е селективноста. Таа може да биде за врзување за  $\beta_1$  - рецепторите во срцето, па зборуваме за кардиоселективни бета блокатори. Додека втората група делува подеднакво на  $\beta_1$  и

## 2. Специјална фармакологија

$\beta_2$  – рецепторите и тоа се неселективни бета блокатори. Постои трета група во која се бета блокатори кои се врзуваат и за бета и за алфа рецепторите.

Кардиоселективни бета блокатори	Неселективни бета блокатори	бета блокатори кои се врзуваат и за бета и за алфа рецепторите
<ul style="list-style-type: none"><li>• ателолол,</li><li>• бисопролол,</li><li>• метопролол</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• пропранолол,</li><li>• оксипренолол,</li><li>• алпренолол</li><li>• соталол,</li><li>• тимолол</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• целипролол</li><li>• лабеталол</li><li>• карведилол</li></ul>

Тие делуваат на :

- ❖ забавување на фреквенција на работа на срце , односно забавување на пулсот т.е. појава на брадикардија
- ❖ намалување на контрактилноста на клетките или негативно инотропно дејство и
- ❖ намалување на надразливоста на клетките или негативно батмотропно дејство.

Покрај ова присутни се и други терапевски дејства на бета блокаторите, како што се намалена потрошувачка на кислород и намалување на минутниот волумен на срцето. Поради ова бета блокаторите имаат антиангинозно<sup>5</sup>, кардиопротективно<sup>6</sup>, антиаритмиско<sup>7</sup> и антихипертензивно<sup>8</sup> дејство, но делуваат и на намалување на интраокуларниот притисок.

Кардиолошки индикации за примена на блокаторите на бета адренергичните рецептори се: хипертензија, *angina pectoris*, акутен инфаркт на миокардот, превенција на инфаркт, хронична застојна срцева инсуфициенција и некои суправентрикуларни аритмии.

Покрај овие постојат и некардиолошки индикации како што се: хроничен глауком, тиреотоксикоза, мигрена, анксиозност и сл.

Несакани дејства се: бронхоконстрикција, срцева инсуфициенција, брадикардија, хипогликемија, замор, студени екстремитети и др.

### III група: Лекови кои го продолжуваат акциониот потенцијал

Како што самото име на групата посочува овие лекови го продолжуваат траењето на акциониот потенцијал, бидејќи ги блокираат калиумовите канали. Поради тоа се намалува автоматизмот и се продолжува рефрактерниот период. Немаат дејство врз о-та фаза на акциониот потенцијал. Претставници на оваа група се:

- ❖ **Амјодарон кој се користи за терапија на брадикардија со Wolf Parkinson White синдром**, суправентрикуларни и вентрику-

5 Антиангинозно – против срцева болка

6 Кардиопротективно – го штити срцето

7 Антиаритмиско- против нарушувања на срцев ритам

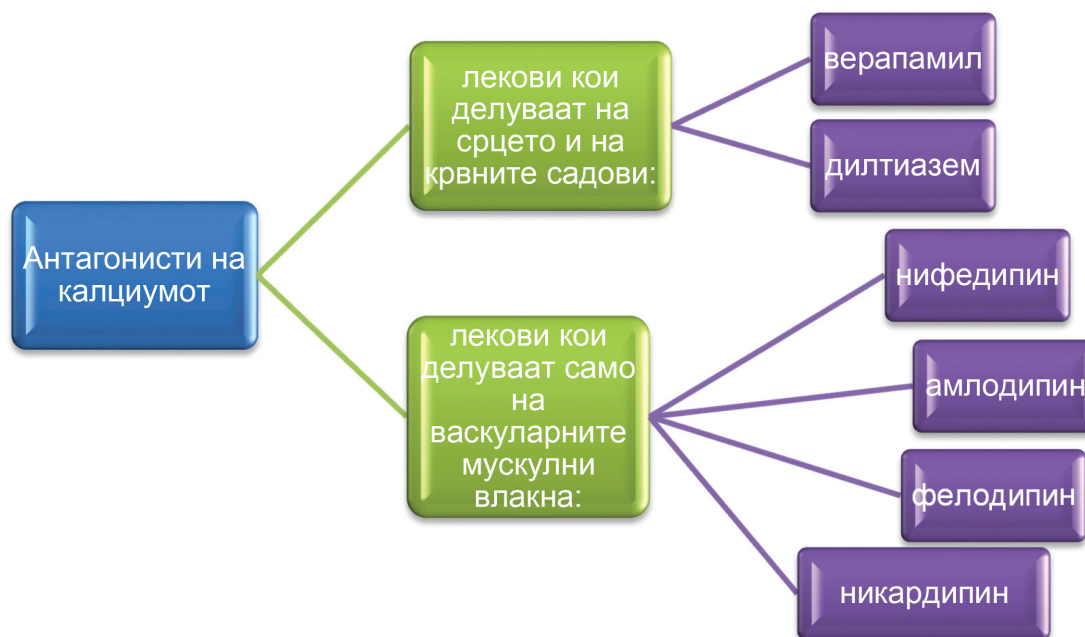
8 Антихипертензивно- против покачен крвен притисок

ларни аритмии. Тој го успорува синусниот ритам, ја намалува атрио-вентрикуларната спроводливост и има антиангинозно дејство. Полувремето на елиминација му е долго, се дава и интравенски преку централна вена. Несакани ефекти при терапија се фотосензитивен исип и плочеста дисколорација по кожата, пореметување на функцијата на тироидната жлезда, белодробна фиброза и создавање на жолтеникави наслаги во корнеата.

- ❖ **Соталол** е неселективен антагонист на бета адренергичките рецептори

### IV група: Антагонисти на калциум

Оваа група на лекови ги блокира калциумовите канали во клеточната мембрана од L тип и оневозможува влез на калциум во клетките на миокардот. Тие ја успоруваат спроводливоста, ја продолжува фазата на рефрактерност и ја намалуваат јачината на контракцијата. Антагонистите на калциумот се поделени во две групи:



**Верапамилот** се зема пер ос за превенција на пароксизмална суправентрикуларна тахикардија, фибрилации и флатер на комори, аритмии, *angina pectoris* и хипертензија. Контраиндициран е при инсуфициенција на миокард, кардиоген шок и хипотензија.

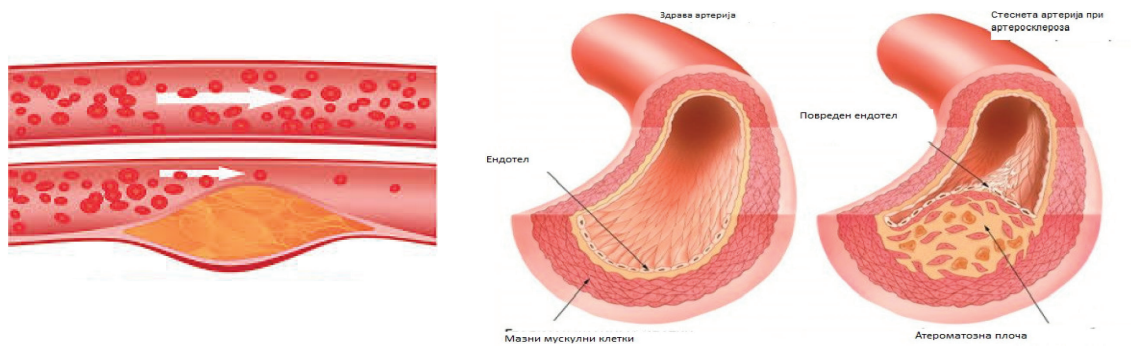
**Дилтиазем** е сличен на верапамилот со тоа што има посилено релаксантно дејство на мазните мускули, а ретко предизвикува брадикардија.

### 2.1.5. Лекови за третман на хиперлипидемија

Хиперлипидемија како термин е кованица од старогрчкиот збор хипер што значи над или преку, липид што означува масти и емија која се однесува на крвта. Така да можеме да заклучиме дека зборот хиперлипидемија означува покачено ниво на мастите во крвта. Всушност хиперлипидемијата се дефинира како метаболно заболување при кое нивото на липопротеините во крвта е покачено. Постојат четири групи на липопротеини:

- ❖ липопротеини со голема густина (HDL)
- ❖ липопротеини со мала густина (LDL)
- ❖ липопротеини со многу мала густина (VLDL)
- ❖ хиломикрони

Најчесто при хиперлипидемија настанува зголемување на LDL со истовремено намалување на HDL. Таа е еден од факторите за развој на атеросклероза и панкреатит. Атероматозните промени на артериите (Слика 2.3.) се најчеста причина за настанување на коронарна артериска болест, цереброваскуларни болести и нарушување на ниво на периферните артерии (срце, мозок, екстремитети)



Слика. 2.3. Атероматозни промени на артериски крвни садови надол

Лековите кои се користат за намалување на LDL холестеролот во плазмата се нарекуваат хиполипемичи. Најчесто употребувани се од следниве три група лекови:

<b>Кардиоселективни бета блокатори</b>	<b>Неселективни бета блокатори</b>	<b>бета блокатори кои се врзуваат и за бета и за алфа рецепторите</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• атенолол,</li><li>• бисопролол,</li><li>• метопролол</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• пропранолол,</li><li>• оксипренолол,</li><li>• алпренолол</li><li>• соталол,</li><li>• тимолол</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• целипролол</li><li>• лабеталол</li><li>• карведилол</li></ul>

### Статини - инхибитори на синтеза на холестерол

Статините влијаат на количеството на липиди и ја намалуваат концентрацијата на LDL холестеролот, а незначително и на триглицеридите. Механизмот на дејство на намалување на нивото на холестеролот е специфична, реверзибилна, компетитивна инхибиција на ензимот HMG-CoA редуктаза кој е важен во синтезата на холестеролот. Поради тоа се намалува синтезата на холестерол во хепатоцитите која резултира со зголемена синтеза на LDL рецептори и зголемено отстранување на LDL молекулите од плазмата. На тој начин концентрацијата на LDL холестеролот во крвта се намалува, а со тоа и ризикот од настанување на кардиоваскуларни заболувања. Други дејства на статините се: подобрување на ендотелната функција, намалување на васкуларното воспаление, намалување на агрегацијата на тромбоцитите, зголемена неоваскуларизација на исхемиски ткива, стабилизација на атеромски плаки, подобрување на фибринолизата, имуносупресија, инхибиција на миграција на герминативни клетки.

2



Слика.2.4. *Penicillium citrinum*



Слика 2.5. *Penicillium brevicompactum*

Во седумдесетите години на минатиот век од габите *Penicillium citrinum* (сл. 2.4) и *Penicillium brevicompactum* (сл. 2.5) е изолирана првата супстанција за која е откриено дека ја инхибира синтезата на холестеролот = мевастинот кој поради токсичноста денес е напуштен. Статините најчесто имаат природно потекло, дел од нив се полусинтетски деривати, а некои се комплетно синтетски препарати. Претставници на оваа група се симвастатин, ловастатин и правастатин со горенаведениот механизам на дејство и аторвастин кој предизвикува долготрајна инхибиција на HMG-CoA редуктаза. Се земаат во една доза дневно навечер, бидејќи биосинтезата на холестеролот е најинтензивна на полноќ. Дејството се развива постепено во тек еден месец, а се одржува трајно без развој на толеранција.

*Клиничката примена* на статините се огледа во следниве индикации:

- хиперхолестеролемија - примарна превенција - кога вкупниот холестерол е поголем од 6,5 mmol /L, а LDL холестеролот поголем од 4,1 mmol /L и овие вредности не се намалуваат по диета од 6 месеци.
- примарна превенција на болести на артериите
- секундарна превенција на инфаркт на миокард и мозок кај пациенти со симптоматска атеросклероза
- хомозиготна фамилијарна хипехолестеринемија – аторвастин.

## 2. Специјална фармакологија

*Несакани дејства* на статините се од страна на гастроинтестиналниот тракт (надуеност, опстипација, дијареа), зголемување на концентрацијата на хепаталните ензими во плазма, несоница и осип. Ретки, но најозбилни несакани дејства се миозитис (рабдомиоза) и ангиоедем.

### Фибрати

Фибратите се лекови кои се деривати на изобутерната киселина. Тие предизвикуваат намалување на VLDL холестерол, со тоа и триглицеридите и намалување на LDL холестеролот и зголемување на HDL холестеролот. Фибратите имаат сложен механизам на дејство кој резултира со стимулација на липопротеинска липаза, со тоа ја зголемуваат хидролизата на триглицериди во хиломикрони и VLDL, ослободувајќи слободни масни киселини кои се депонираат во масното ткиво или се метаболизираат во мускулите. Најчесто употребувани препарати се **безафибрат**, **ципрофибрат**, **гемфибозил**, **фенофибрат** и **клофибрат**. Индикации за користење на фибрат се:

- хиперлипипротениемии
- комбинирана дислипидемија
- ниски вредности на HDL холестеролот и ризик од атеросклероза
- фамилијарна дис бета липопротениемија
- ендогена хипертриглицеридемија

Несакани дејства при терапија со фибратите се: гастроинтестинални тешкотии, алергиски реакции на кожа, литогено (ризик од холелитијаза), миозитис и зголемени трансaminaзи во крвта.

### Анјонски смоли

Анјонските смоли по орална примена имаат особина да се врзат за жолчните киселини и да ја спречат нивна реасорпција. Тоа доведува до намалена апсорпција на егзоениот холестерол и негово исфрлање преку фецесот, како и зголемен метаболизам на ендогениот холестерол преку синтеза од жолчни соли во хепарот. Резултат е зголемен број на рецептори за LDL во хепарот, нивно поголемо превземање од крвта и намалена концентрација на LDL во крвта.

Претставници на оваа група се **холестираминот** и **холестиполот** кои се применуваат за примарна хиперхолестеролемија, дијареа поврзана со жолчни соли и пруритус кај парцијална опструкција на жолчни патишта.

Несаканите дејства се само од ГИТ, бидејќи анјонските соли не се ресорбираат. Поради тоа што ја нарушуваат ресорпцијата на липосолубилните витамини, најдобро е тие да се земаат еден час пред или шест часа по смолите. Најчест проблем е мачнина, надуеност, дијареа или опстипацијата.

### 2.1.6. Антитромботици и антикоагуланси

Антитромботик е лек кој го намалува или забавува создавањето на тромбот во крвниот сад. Може да се користи за примарна, секундарна превенција и терапија на акутна тромбоза. Антитромботиците влијаат на различни делови од процесот на коагулација на крвта и тоа:

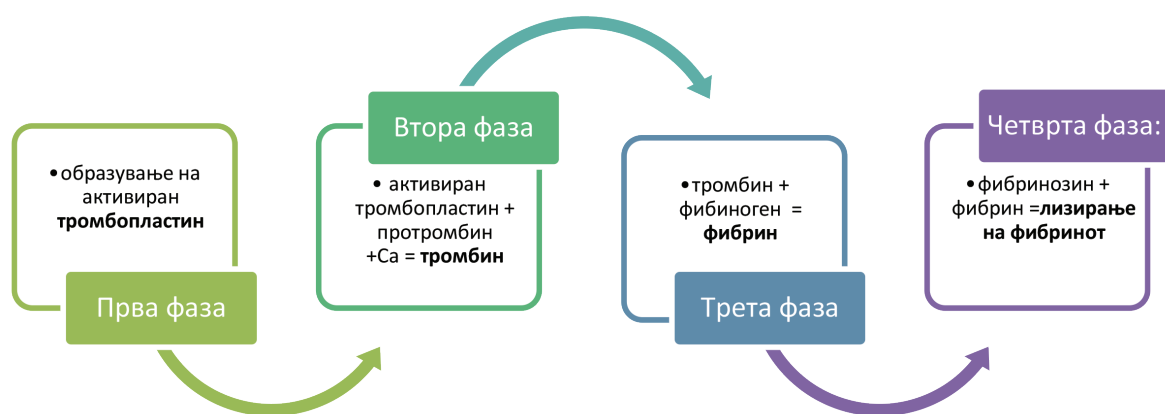
## ФАРМАКОЛОГИЈА

**Антиагрегациски лекови** - ја ограничуваат миграцијата или агрегацијата на тромбоцитите

**Антикоагулантни лекови** - ја ограничуваат способноста на крвта за коагулација

**Тромболитични лекови** - ги лизираат тромбите по нивното формирање

2



Слика.2.6. Процес на коагулација низ фази

За да полесно го разбереме дејството неопходно е да го познаваме процесот на коагулација кој започнува со адхезија и агрегација на тромбоцитите, а завршува со формирање на фибрин (Слика 2.6.).



Слика.2.7. Фактори кои влијаат на коагулацијата

Повеќе фактори учествуваат во овој процес (Слика 2.7.), а нивен недостаток доведува до нарушена коагулација која резултира со различни видови на крварења.

## 2. Специјална фармакологија

### 2.1.6.1 Антиагрегациски лекови

Агрегацијата на тромбоцитите е важен фактор за пореметување на коагулацијата, настанување на атеросклероза и тромбоемболија. Антиагрегациски лекови ја спречуваат миграцијата и агрегацијата на тромбоцитите и имаат два начина на дејствување:

- ❖ инхибиција на синетза на тромбоксан
- ❖ зголемување на с АМР во тромбоцитите

Претставници на оваа група се :

аспирин	клопидогрел	дипиридамол	абциксимаб
<ul style="list-style-type: none"><li>• ацетилсалицилна киселина</li><li>• лекување на акутен инфаркт на миокард</li><li>• опасност од крвање</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• лек прекурзор</li><li>• по орална апликација го инхибира одговорот на тромбоцитите на ADP</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• исхемиска мозочна атака</li><li>• главоболка</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• високоризични пациенти кои се подготвуваат за коронарна ангиопластика</li></ul>

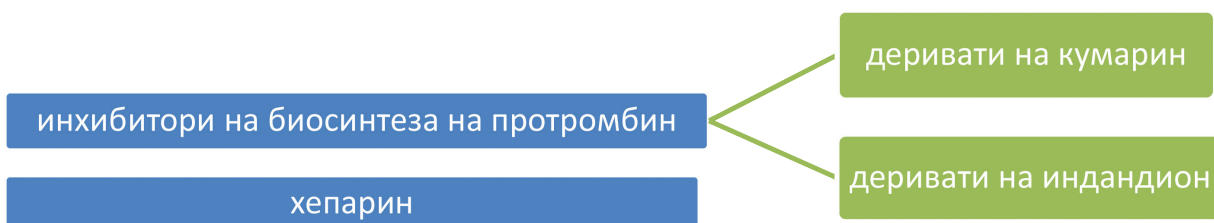
2

### 2.1.6.2 Антикоагулантни лекови

Овие лекови ја спречуваат коагулацијата на крвта преку оневозможување на биосинтезата на протромбинот. Делуваат преку компетитивен антагонизам на витаминот К, односно ја спречуваат синтеза на сите фактори на коагулација на кои делува тој. Индикации за употреба на антикоагуланси се превенција на:

- ❖ тромбоза на длабоки вени и ширење на веќе постоечка;
- ❖ тромбоза и емболија кај преткоморна фибрилација;
- ❖ коагулација при екстракорпорален крвоток (хемодијализа);
- ❖ тромбоза на вештачки залиостоци на срце.

Овие лекови ја спречуваат и се поделени во две групи:



**Инхибитори на биосинтезата на протромбинот** се внесуваат орално и поради тоа уште се нарекуваат орални антикоагуланси, а претставуваат деривати на кумаринот. Добро се ресорбираат, дејството се јавува по 12 часа и трае три до десет дена по престанокот на земање на лекот. Најважни антикоагулантни лекови се: етилбискумацетат, фенопрокумон, фепромарон, варфарин, аценокумарол. Дозата на оралните антикоагуланси се одредува со мерење на протромбинско време. Се аплицира доза која ќе го одржи протромбинското време

на вредност 3-4 пати подолга од контролното протромбинско време. Несакани ефекти по примена на овие лекови се крварењата, при што треба да се прекине со терапија, да се даде трансфузија на крв или плазма и витамин К. Контраиндикации за примена на овие лекови се пептички улкус, заболувања на крвта, заболувања на црниот дроб, улцеративен колит и слично. Поради тератогениот ефект не се употребуваат во првите три месеци од бременоста.

**Хепаринот** е пронајден во 1916 година од страна на студент на втора година медицина на Џон Хопкинс Универзитетот. Поради тоа што го изоларал од хепарот е наречен хепарин, а комерцијалните препарати се добиваат од бели дробови на говеда и црева на свињи. Поради разлики во јачина, дозата се изразува во единици на активност, а не во единици на маса. Хепаринот го спречува претварањето на протромбин во тромбин, преку инхибиција на тромбокиназата, го неутрализира дејството на образуваниот тромбин и ја спречува аглутинацијата на тромбоцитите. Бидејќи хепаринот не се ресорбира од цревата се користи само парентерално и тоа интравенски и субкутано. По интравенска примена делува веднаш, а субкутана по 60 минути. Така да при ургентни состојби хепаринот се дава интравенски во болус, а потоа во контурирана интравенска инфузија. Индикации за негова употреба се хируршки интервенции со екстракорпорален крвоток, хемодијализа кај бубрежни пациенти. Најчесто несакано дејство е крвање.

### 2.1.6.3 Тромболитични лекови

Овие лекови ги лизираат тромбите по нивното формирање и се нарекуваат фибринолитички лекови. Нивна задача е повторно отварање односно проодност на крвниот сад. Основни лекови кои припаѓаат на оваа група се:

- ❖ **Стрептокиназа** - протеин кој го активира плазминогенот, се дава во интравенска инфузија при инфаркт на миокард. Нејзиното дејство се блокира од антистрептококни антитела кои се јавуваат по четири дена од првата доза и е неопходно да помине една година до повторно давање.
- ❖ **Алтеплаза** и **дуитеплаза** - делуваат на плазминогенот врзан за фибрин односно се селективни за тромбот. Немаат антигени својства, па може да се употребуваат кај пациенти со развиени антистрептококни антитела. Се аплицираат во инфузија.

Индикации за употреба на тромболитични лекови се:

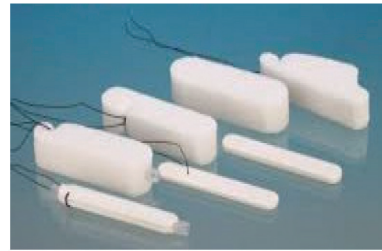
- ❖ Акутен инфаркт на миокард во првите 12 часа,
- ❖ Акутен мозочен тром во првите 3 часа
- ❖ Чистење на тромбозирани канили и шантови
- ❖ Акутен артериски тромбоемболизам

Несакани дејства се крвање, најчесто во ГИТ и мозок, алергиски реакции, субфебрилност и хипотензија.

### 2.1.7. Хемостатици

Хемостаза е одбрамбена реакција на организмот, која се јавува при повреда на крвен сад. Тоа е процес на запирање на крвање при кој најпрво се стеснува крвниот сад, потоа се создава тромбоцитен чеп, за да накрај се формира коагулум.

Хемостатици се средства кои го сопираат крвањеето. Тие можат да дејствуваат **локално** за да се запре крвањеето од мала рана, повреда или опертивен рез во стоматологијата и хирургијата. Директно го стимулираат згругчувањеето на крвта на местото на апликација, со воведување на готов фактор - најчесто тромбин во различни биофармацевтски форми, го забрзуваат процесот на коагулација на крвта, дејствуваат и механички. За таа цел се користат: желатински сунѓер, оксидирана целулоза, хидроксиметилостер на тетрагалактуронска киселина, адреналон, тромбин, колаген, калциум алгинат, епинефрин, фибриноген и нивни комбинации.



Слика 2.8. Желатински сунѓер

*Фибринска ѝена* е направена од фибрин од човечка крв која се аплицира локално за запирање на мали крвањеа кои неможат да се спречат со лигатури и шевови. Најчесто се работи за крвањеа при операции на хепар, белидробови, бубрези и простатата, односно т.н. паренхиматозни крвањеа.

*Желатински сунѓер* (сл. 2.8.) е во форма на стерилан, желатински тампон кој се апсорбира за две до три недели, а се користи при паренхиматозни крвањеа и неврохируршки операции.

*Оксидирана целулоза* која има форма на стерилани цевчиња кои се аплицираат локално при операции на хепар, бубрег, простата, лиен, крвни садови и хемороиди. Таа се ресорбира во целост и не го попречува процесот на епителизација.

Тромбин се употребува како прашок или раствор (сл.2.9.), кој може да се аплицира смо локално а го претвара фибриногенот во фибрин. Се користи за капиларни крвањеа во хирургијата, урологијата, гинекологијата, отоларингологијата и стоматологијата.



Слика 2.9. Тромбин како раствор

Хемостатиците кои се применуваат парентерално со цел да се запре крвањеето. делуваат на целиот организам и се нарекуваат **системски** хемостатици. Такви се витамин К, фактори од плазма, фибриноген и орнипресин.

**Витамин К** е липосолубилан витамин кој е неопходен во коагулацијата за формирање на факторите II, VII, IX и X. Неговата природна форма фитоменадион може да се зема орално за што е неопходно присуство на жолчни соли, додека синтетската форма е менадиол-натриум фосфат е хидросолубилан. Може да се даде интравенски. Индикации за примена на витамин К:

- ❖ терапија и/или превенција на кржавења: при примена на орални антикоагуланти и превенција на хеморагична болест кај новороденичиња
- ❖ терапија на дефицит на витамин К кај возрасни.

Несакани дејства кај новородено се хипербилирубинемија и керниктерус при апликација на големи дози, оштетување на хепар кај возрасни.

Недостаток на *фактори на коагулација од плазма* предизвикува крварење, при што недостаток на фактор VIII се јавува хемофилија А, а при недостаток на IX хемофилија Б. Факторот VIII за терапија се припрема во облик на криопреципитат и како лиофилизиран концентрат. Индикации за примена се хемофилија и Вон Вилебрандова болест, а дозирањето е во зависност од видот и местото на крварење. Факторот IX се користи при крварења кога постојат анти тела кон него.

*Фибриноген* е индициран при крварења кои се последица на фибринолитичен синдром по породување, по операција на бели дробови, панкреас, простата и карциноми. Се аплицира сув стерилен фибриноген во форма на бавна интравенска инфузија во физиолошки раствор. Алергиските реакции се несакан ефект.

*Орнитресин* е силен вазоконстриктор кој делува на периферните крвни садови, предизвикувајќи долготрајна исхемија и прекин на крварењето. Се применува локално или со инфилтрирање во ткиво. Контраиндициран е кај трудници и при коронарна инсуфициенција.

### 2.1.8. Лекови во терапија на анемија

Поимот анемија започнал да се употребува во 19 век и потекнува од грчките зборови „ан“ - негација и „хаима“ -крв, односно нема крв или без крв. Други синоними се малокрвност и слабокрвност. Анемија е состојба на намалување на бројот на еритроцитите, односно на концентрацијата на хемоглобинот или на вредностите на хематокритот. Последица е намалена способност на крвта да пренесува кислород до ткивата, што резултира со хипоксија. За појава на анемија постојат три главни причини: хеморагија (крварење), хемолиза (уништување на црвени крвни клетки) и недоволна еритропоеза (создавање на еритроцити). Според етиолошкиот фактор анемиите се делат на:

- ❖ анемии поради недостаток на нутритивни неопходни за еритропоеза (железо, фолна киселина, витамин B12, пиридоксин, витамин C)
- ❖ анемии поради депресија на коскена срцевина (лекови, отрови, радиотерапија, намалено создавање на еритропоетин, хемолиза).

Во зависност од бројот на еритроцити и нивната големина и содржината на хемоглобин анемиите се делат на:

## 2. Специјална фармакологија

хипохромна микроцитна анемија	•анемија со мал број на еритроцити со мало количество на на хемоглобин која анастанува поради намалување на железото во организмот
хиперхромна макроцитна анемија	•анемија со големи еритроцити, малку на број
нормохромна нормоцитна	•помалку еритроцити , но со нормална големина и нормално колишество на на хемоглобин
анемија со мешани карактеристики	

За лекување на анемија се употребуваат антианемиски лекови кои всушност се дополнителна терапија за основното заболување кое резултирало со анемијата. На пример, некој цревни паразити се честа причина за појава на анемија, па како терапија се даваат антианемиски лекови и антихеминтици.

Во оваа група на лекови се вбројуваат: железото, фолната киселина, хидроксикобаламин -  $B_{12}$ , еритропоетинот.

### Железо

**Железото** е метал со две многу важни својства одговорни за неговата биолошка улога во организмот на човекот:

- постои во повеќе оксидациони состојби
- формира стабилни координативни комплекси.

Во телото на возрасна машка особа со околу 70 килограми телесна тежина има околу 4 грама железо. 65% од него се наоѓа во крвта во форма на хемоглобин. Половина од количината се депонира во хепар, лиен и коскена срцевина во форма на феритин и хемосидерин, а служи за синтеза на нов хемоглобин. Додека од останатиот дел од железото кое е депонирано во миоглобин, цитохроми и различни ензими не се синтетизира хемоглобин.

Се смета дека физиолошките потреби за железо на возрасен човек се околу 5 mg дневно, но овие вредности варираат до 15 mg кај деца во раст и жени со менструално крварење, односно од 10-50 mg за трудници. Железото се внесува преку исхраната со месо во форма на хем. Тоа е тетрапиролски порфирински прстен кои го содржи железото во фери облик ( $Fe^{2+}$ ). Додека железото кое е во фери облик треба да се претвори во феро облик за да може да се ресорбира. Во желудникот тоа се раствара и врзува за мукопротеин. Во присуство на аскорбинска киселина, фруктоза и некои аминокиселини железото се одвојува од носачот и формира растворливи нискомолекуларни комплекси кои полесно се ресорбираат во цревата. Железото се ресорбира во дуоденумот и во горниот дел на тенкото црево во две фази, прва брза каде влегува во епителните клетки и втора каде од клетките со активен транспорт се пренесува во крвната плазма. Таму се врзува за носачот трансферин и се депонира во облик на растворлив феритин и нерастворлив хемосидерин. Во услови на земање на тетрациклини, фосфати, млеко и антациди доаѓа до отежната ресорпција на железо. Индикација за примена на железото е лекување и превенција на анемија која е предизвикана од недостаток на железо поради:

## ФАРМАКОЛОГИЈА

хронични крварења - мениорагија, хемороиди, улкус, улцерозен колитис, карцином на колон

зголеми потреби - бременост, раст кај деца

нарушена ресорпција, поради што железото не се ресорбира од храната - по гастректомија

неадекватна исхрана

многу мали депоа за железо - предвремено родени деца.

Железото како лек се применува најчесто орално по јадење, многу ретко парентерално. Најчесто користени орални препарати на железо се феросулфат, феросукцинат, фероглуконат и ферофумарат. Парентералната употреба е во случај на неможност за орална, на пример малапсортивен синдром, хируршки операции и слично. Препаратите феродекстран и феросорбитол се даваат најчесто длабоко интрамускулно. Феродекстранот може да се користи и како спора интравенска инфузија, иако постои можност за анафилактичка реакција.

Најчести несакани ефекти после орална примена на железо се од дигестивниот систем и тоа: наузеа, vomitus, грчеви во стомакот и дијареа. Можна е појава на акутно (кај деца кои проголтале таблети на железо) и хронично труење со железо (таласемија, повторувани трансфузии на крв). При труење се дава хелатор односно дефероксамин или деферипрон кој внесен орално не дозволува ресорпција, а парентерално и се врзува за железото и се излучува преку бубрежите со урината.

### Фолна киселина

Фолна или птероилглутаминска киселина се состои од птеридински прстен, параамино бензоева киселина и глутаминска киселина. Таа се внесува преку исхрана со зелен листест зеленчук и хепар, во форма на полиглутамати. Дневните потреби на здрави возрасни особи за фолатите се 200µg, но се поголеми во бременост. Тераписки индикации за употреба на фолна киселина се:



## 2. Специјална фармакологија

### Витамин $B_{12}$

Витаминот  $B_{12}$  е дериват на кобаламинот кој во медицината се користи како хидроксикобаламин. Основен извор на овој витамин е храната од животинско потекло односно месото, јајцата, млекото и млечните производи. Дневните потреби на здрави возрасни особи за витаминот  $B_{12}$  се 2-3  $\mu\text{g}$ . За негова ресорпција неопходно е присуство на внатрешен фактор од желудникот со кој се врзува во однос 1:1. Во таква форма се ресорбира во илеумот, од каде се превзема со активен транспорт во крвта, додека внатрешниот фактор останува во превата. Во плазмата го транспортираат транскобаламини, се депонира во хепар. Вкупното количество на витаминот  $B_{12}$  во организмот е 4 mg, што е многу повеќе од дневните потреби. Поради тоа клинички манифестен дефицит на овој витамин се јавува по 2 до 4 месеца од невнесување на истиот. Индикации за употреба на витаминот  $B_{12}$  се:

- терапевска кај авитаминоза која се карактеризира со малнутриција, предизвикана од недостаток на внатрешен фактор и појава на пернициозна анемија и невролошки проблеми.
- профилатичка употреба при хируршки интервенции на желудник и илеум.

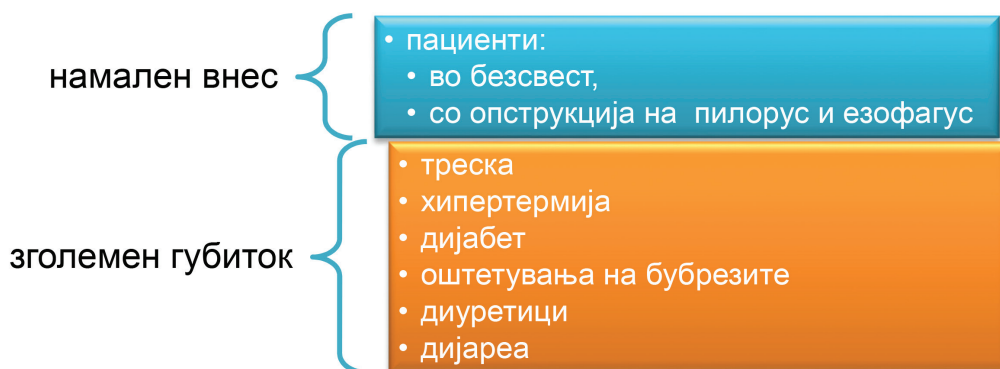
Тој се аплицира интрамускулно.

## 2.1.9. Течности, електролити и средства за парентерална исхрана

### 2.1.9.1. Течности - Вода

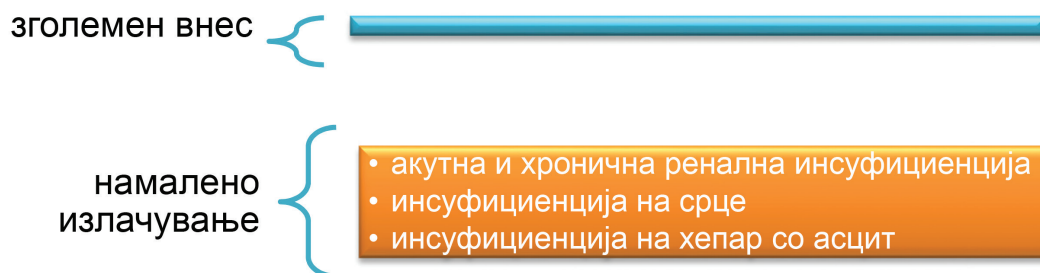
Човековото тело содржи до 60% вода во својот состав, односно вредноста флукутира во зависност од возраста и полот. Така да кај новороденчињата таа е највисока околу 74%, 60% кај момчиња и 55% кај девојчиња до 18 година, а потоа опаѓа постепено на 56% кај мажи и 47% кај жени по пеесетата година. Водата игра голема улога во одржувањето на хомеостазата во човековиот организам. Таа се дели на екстрацелуларна вода (крвна плазма, ткивна течност, цереброспинална течност, очна водичка и вода во дигестивниот систем) и интрацелуларна вода. Волуменот на водата во организмот се одржува преку внесот на водата и нејзиното излучување. Водата ја внесуваме преку пиење на течност и внес на храна која ја содржи, а се излучува преку бубрезите, белите дробови и кожата. Константната количина на вода во организмот се одржува преку механизам на хомеостаза преку антидиуретичниот хормон. На возрасен здрав човек со просечна телесна тежина потребен е внес на 800 до 1300 ml вода дневно.

**Недостаток на вода** во организмот резултира со намалување на волуменот на екстра и интра целуларната течност со адекватно зголемување на концентрацијата на растворените материи, зголемување на осмомоларноста на плазмата и зголемена концентрација на уреа. Тоа доведува до зголемно лачење на антидиуретичен хормон и намалена секреција на вода преку бубрезите. Недостаток на вода настанува најчесто при:



Симптоми на дефицит на вода се жед, сувост на лигавици, тахикардија и олигурија, а во поодминати случаи халуцинации, делириум, хиперпноне и кома. Во тераписки цели надоместување на вода се реализира со давање на инфузио-нен раствор на 2,5 до 5% декстроза во дневна доза од 2000 до 3000 ml вода.

**Вишок на вода** во организмот резултира со зголемување на волуменот на телесните течност, намалување на количеството на електролити и протеини во плазмата и намалена осмомоларност на плазмата. Вишок на вода настанува најчесто при:



Зголемно количество на вода во организмот се манифестира со синдром на интоксикација со вода кој се карактеризира со главодолка, повраќање, грчеви во ГИТ, кома и конвулзии. Лекувањето се базира на ограничување на внес на течности и инфузија на хипертоничен раствор на натриум хлорид.

### 2.1.9.2 Електролити

Осмомоларност е вкупна концентрација на растворливи материи во екстрацелуларната и интрацелуларната течност. Испитување на осмомоларноста се добива со мерење на концентрацијата на **натриум** во плазма.

❖ **Хипернатремија** е состојба на зголемена количина на натриум во крвта која настанува поради губиток на вода кој не е паралелен со губитокот на натриум, или поради зголемен внес на натриум без вода. За хипернатремија зборуваме при ретенција на натриум при инсуфициенција на миокард, цироза на хепар и нефроза.

*Терапијата* на хипернатремија се состои од надокнадување на вода ако е во дефицит, намален внес на натриум преку храна и зголемена елиминација со апликација на диуретици.

❖ **Хипонатремија** е состојба на намалена количина на натриум во екстрацелуларната течност поради:

## 2. Специјална фармакологија

- зголемен губиток на натриум при инсуфициенција на надбубрежна жлезда, диуретици, бубрежна инсуфициенција и по масивно потење.
- ретенција на вода при терапија со АДН, хронична инсуфициенција на миокард, цироза на хепар со асцит и нефротски синдром.

*Терапијата* е со инфузионен 0,9 % раствор на натрум хлорид, Рингеров раствор, а во потешки состојби со 3 или 5 % раствор на натриум хлорид.

Друг важен електролит е **калиумот** кој е интрацелуларен катјон. Неговата улога во клетката е идентична со онаа на натриумот во екстрацелуларната течност. Контракцијата на мускулите, спроведувањето на нервните импулси, некои ензимски дејства и функцијата на клеточната мембрана се незамисливи без калиум. Концентрацијата на калиум во екстрацелуларната течност се одржува помеѓу 3,5 и 5 mmol/L.

❖ **Хиперкалиемија** е состојба на зголемена концентрација на калиум која се манифестира со слабост, парализа на мазни и напречнопругасти мускули, фибрилација. Таа се јавува при:

- акутна и хронична бубрежна инсуфициенција,
- олигурија при дехидратација
- зголемено ослободување на калиум од клетките (изгореници, повреда)
- внес на големи количества калиум

*Терапија:* престанување со внес, орално се даваат смоли за изменување на катјони, инсулин за депонирање на калиум во хепар, интравенски се дава калциум како антагонистички катјон, а во ургентни состојби се дава интравенски натриум хидроген карбонат за покачување на рН на крвта и хемодијализа при бубрежна инсуфициенција.

❖ **Хипокалиемија** е состојба на намалена концентрација на калиум при што има мускулна слабост, отежнато дишење и илеус, атриовентрикуларен блок. Таа се јавува при:

- намален внес на калиум
- дијабет
- по примена на диуретици, кортикостероиди.

*Терапија:* примена на калиум во форма на калиум хлорид 1-3 mmol/kg/на ден во раствор на глюкоза парентерално, или орални 1-3 грама калиум хлорид или калиум цитрат.

Мошне важен јон во човековиот организам е и  $H^+$  јонот. Тој е задолжен за одржување на рН преку пуферски системи кои го ослободуваат или врзуваат  $H^+$  јонот. рН на екстрацелуларната телност е 7.4, додека на интрацелуларната р 7.0. Пореметувањата на рН се манифестираат како:

- ❖ Намалување на рН = ацидоза која може да биде
  - респираторна ацидоза - се лекува со механичка респирација и бронходилататори
  - метаболна ацидоза – се лекува со инсулин, вода, електролити особено натриум, калиум и карбонати
- ❖ Зголемување на рН = алкалоза која исто така може да биде:
  - респираторна алкалоза - се лекува со анксиолитици и механичка респирација
  - метаболна алкалоза – се лекува со амониум хлорид и калиум хлорид.

## ФАРМАКОЛОГИЈА

### Инфузиони раствори кои се даваат при недостига на вода и електролити

Електролитите во човековиот организам се надоместуваат со стерилни водени раствори на соли, електролити во ист или приближно ист состав и концентрација како и во крвта. Се даваат при хеморагија, при нарушена ацидобазна рамнотежа во организмот, постоперативни третмани. Овие инфузиони раствори претставуваат изотонични раствори и најчесто се состојат од:

катјони ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ )

анјони ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  (ацетат),  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$ , (лактат))

некои органски киселини и протеини

Овие препарати се со приближно или еднакво ист состав со крвта. (табела 1.1.)

Електролити	Интраваскуларна течност mEq/l	Интрастицијална течност mEq/l	Интрацелуларна течност mEq/l
<b>Катјони</b>			
Na	142	145	10
K	4	4	100
Ca	5	5	2
Mg	2	2	26
Вк.	154	156	198
<b>Анјони</b>			
Cl	102	115	2
HCO <sub>3</sub>	27	30	8
HPO <sub>4</sub>	2	2	120
SO <sub>4</sub>	1	1	20
Органски киселини	6	7	/
Протеини	16	1	48
Вкупно	154	156	198

Најчесто употребувани инфузиони раствори се :

#### Рингеров раствор

- натриум хлорид
- калиум хлорид
- калциум хлорид

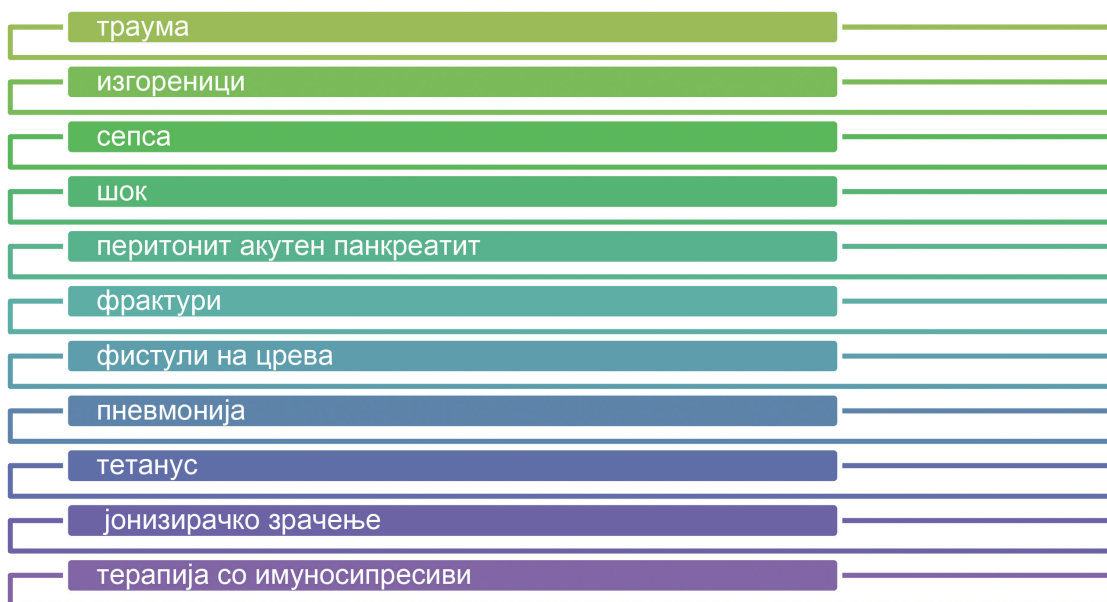
#### Хартманов раствор

- натриум хлорид
- калиум хлорид
- калциум хлорид
- натриум лактат

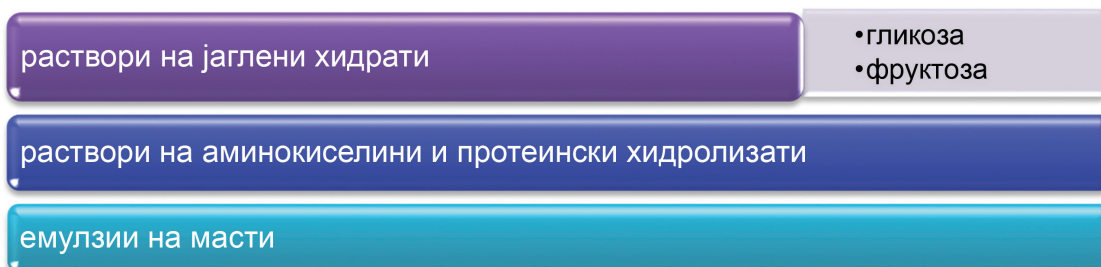
## 2. Специјална фармакологија

### 2.1.9.3. Средства за парентерална исхрана

Кога пациенти не се во можност орално да се исхрануваат им се даваат хранителни состојки парентерално, а оваа исхрана ја нарекуваме парентерална исхрана. Дозирањето на лековите за парентерална исхрана е тесно поврзано со одредување на дневните потреби во калории на пациентот, односно поголем катаболизам бара повеќе калории. Нормални дневни потреби изнесуваат 40 калории на килограм. Индикации за парентерална исхрана се :



За таа цел се аплицираат:



**Гликоза** се употребува како интравенски изотоничен раствор (5%) со и без електролити за третман на кетоза при гладување или за да се намали губењето на протеини. Дневна доза е околу 100 грама гликоза.

**Фруктоза** се употребува како 5% и 10% раствор за парентерална исхрана.

**Раствори на аминокиселини**, се раствори наменети за парентерална исхрана, кои содржат до 15 есенцијални и неесенцијални аминокиселини во концентрации од 3,5 до 10%.

**Протеински хидролизати** се раствори на аминокиселини и пептиди со кратки ланци добиени со ензимска хидролиза кои се во соодност 2:1. Се даваат за парентерална исхрана паралелно со додавање на гликоза и електролити.

**Емулзии на масти** се користат за парентерална исхрана кога треба да се внесе големо количество на калории. Најчесто се добиваат од сојино масло, фосполипиди од жолчка на јајце и глицерол, а најважни состојки им се масните ки-

селини како што е линолеинска, олеинска, палмитинска и линоленинска .Тие не се мешаат со други раствори.



### Научив и умеам да:

- 1.1. Класифицирам и споредувам лекови во терапија на болести на КВС и на крвта;
- 1.2. Разликувам хемостатици, антикоагуланси, анти тромботични, анти-анемични лекови, течности и електролити и средства за парентерална исхрана;
- 1.3. Опишувам механизам на дејство и фармакокинетика на лекови на КВС;
- 1.4. Објаснувам индикации и несакани дејства на лекови за КВС и крв;

2



### Прашања и задачи

#### Прашања:

1. Наведи го механизмот на дејство на кардиотоничните гликозиди.
2. Какво дејство имаат кардиотониците на срцето ?
3. Кои се индикациите за примена на гликозидите на дигиталис?
4. На кој начин делуваат блокаторите на бета адренергичките рецептори?
5. Наброј ги кардиоселективните бета блокатори!
6. Наведи индикации за примена на бета блокаторите како антиаритмични лекови.
7. Кои се несаканите ефекти од примената на амјодарон?
8. Кој лек освен како блокатор на калциумови канали се користи и како антиаритмичен лек?
9. Антиаритмик е  
а) дилитиазем      б) пропафенон      в) ловастатин      г) амилорид
10. Како се класифицира хипертензијата според вредноста на крвниот притисок?
11. .Кога се употребуваат инхибиторите на ангиотензин конвертирачкиот ензим?
12. Опиши дејство и карактеристики на селективни алфа адренергични антагонисти?
13. Индиректен вазодилататор е  
а) резерпин      б) дихлорфенамид      в)хлортиазид      г) ловастатин
14. Кои групи на лекови ги позваш како антихипертензивни лекови?

## 2. Специјална фармакологија

15. Опиши го дејството на тиазидните диуретици?
16. Кој е механизмот на дејство на диуретиците на Хенлеовата петелка?
17. Кои се претставници на диуретиците на Хенлеовата петелка?
18. Наведи го механизам антагонистите на калциумот го манифестираат антихипертензивниот ефект?
19. Наброј ги факторите на коагулацијата на крвта?
20. Што се антикоагулантни лекови?
21. На што се должи антикоагулантниот ефект на хепаринот?
22. Опиши причини и наброј видови на анемија.
23. Во кој облик се ресорбира железото?
24. Кои се несаканите ефекти после орална и парентерална примена на железо?
25. Што е пернициозна анемија?
26. Што се случува при вишок, а што при недостаток на вода?
27. Како се дозираат лековите за парентерална исхрана?
28. Опиши ја важноста на  $H^+$  јонот.
29. Кои се индикации за парентерална исхрана?

## Лекови со дејство на централниот и вегетативниот нервен систем

- Антипсихотици
- Антидепресиви
- Анксиолитици
- Седативи и хипнотици
- Општи и локални анестетици
- Антиепилептици
- Аналгетици
- Холинергици
- Антихолинергици
- Адренергици и адренергични блокатори

# 2.2 ЛЕКОВИ КОИ ДЕЛУВААТ НА НЕРВЕН СИСТЕМ

**Знам:** Нервниот систем има улога да ја координира, регулира и контролира работата на сите останати органски системи со помош на нервите и нивните разграноци. Оштукта нервниот систем навлегува во сите делови на телото и е во врска со сите ткива и нивните клетки. Тој се дели на централен, периферен и вегетативен (автономен) нервен систем. Состојби кои се јавуваат при нарушувања на нервниот систем се депресија, шизофренија, најразлични психози и слично.

**Сакам да знам:** Лекување на нарушувања на нервниот систем, како се поделени и каков механизам на дејство и фармакокинетика имаат лековите кои се користат во терапија на болести на нервен систем и кои се нивни индикации и несакани дејства

2

## 2.2.1 Антипсихотици

Антипсихотите (неуролептите) се фармацевтски супстанции кои дејствуваат врз редукција на психотичните содржини од која било етиопатогенеза, без нарушување на свеста и критичноста на лицето кое ги прима.

### Дејство на антипсихотици

Антипсихотите предизвикуваат *невролептичен синдром*, кој се карактеризира со психомоторно кочење и афективна индиферентност. Шизофренијата и психозите се карактеризираат со зголемена активност на допаминергичниот систем во големиот мозок. Антипсихотите ги блокираат допаминските рецептори во мозокот, па поради тоа делуваат како антагонисти на допаминските рецептори и со тоа предизвикуваат подобрување на патолошките облици на однесување. Некои од нив делуваат и на серотонинските рецептори.

Антипсихотите се антагонисти на допаминот.

Постојат неколку можни научни објаснувања зошто антипсихотите се ефикасни во контролирање и намалување на психотичните симптоми, а тоа дејство е намалување и контрола на симптомите на ментални нарушувања, вклучувајќи:

## ФАРМАКОЛОГИЈА

2

- заблуди и халуцинации,
- шизофренија,
- вознемиреност ,
- луди мисли,
- нејасен говор,
- конфузија,
- тикови,
- насилно однесување,
- манија или депресија,
- лица со биполарно однесување

Антипсихотиците не може целосно да ги елиминираат симптомите на одредени нарушувања, туку едноставно ги ублажуваат и контролираат, така што пациентите се чувствуваат постабилни и ќе можат да продолжат да живеат нормално.

### Механизам на дејство на антипсихотици

Главното дејство на антипсихотиците е да дејствуваат на допаминските рецептори со намалување на нивното ниво во нервниот систем, како и да дејствуваат на други невротрансмитери (хемиски супстанции кои пренесуваат нервни импулси на различни неврони) како што се ацетилхолин, норадреналин и серотонин.

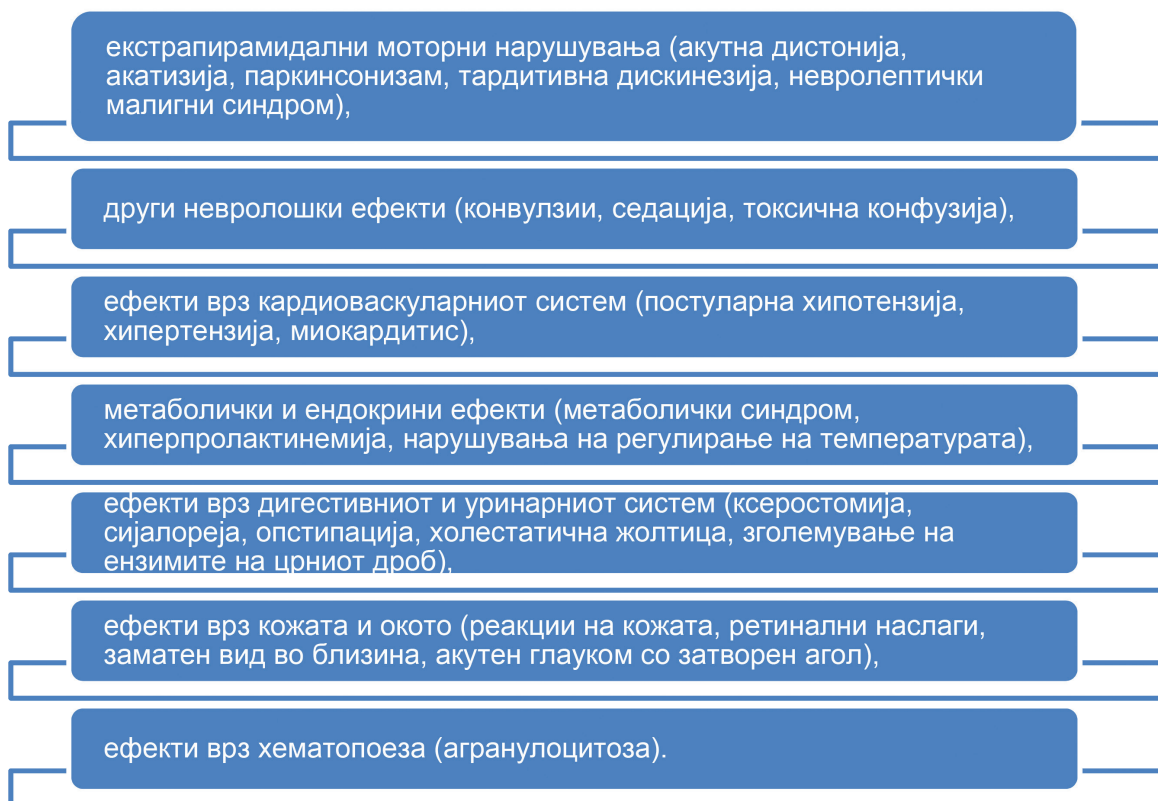
Механизмот на дејство се базира на:

- блокирање на допамин - некои психотични симптоми се предизвикани од прекумерна продукција на допамински невротрансмитери во мозокот, па затоа се смета дека повеќето антипсихотични лекови блокираат некои допамински рецептори во мозокот, намалувајќи го брзото пренесување на пораки во мозокот, што се случува премногу често во психотични состојби.
- влијание врз другите невротрансмитери - повеќето антипсихотици влијаат ина серотонин и норепинефрин, за кои се смета дека се вклучени во регулацијата на расположението.

### Несакани ефекти:

Иако се многу ефикасни, антипсихотиците, исто така, може да предизвикаат и некои несакани ефекти, на пример:

## 2. Специјална фармакологија



2

### Видови на антипсихотици

Антипсихотиците се поделени на :

прва генерација на антипсихотици  
(постари антипсихотици типични или конвенционални антипсихотици)

втора генерација на антипсихотици  
(понови антипсихотици атипични антипсихотици)

Двата типа се корисни во лекувањето на психотичните симптоми, но тие се разликуваат во видот и сериозноста на несаканите ефекти што можат да ги предизвикаат.

#### ➤ **Типични (конвенционални) антипсихотици**

Постарите антипсихотици најчесто се нарекуваат *типични или конвенционални антипсихотици*. Тие се поделени во различни хемиски групи и делуваат на многу сличен начин предизвикувајќи слични несакани ефекти (вклучително и невромускулни несакани ефекти). Имено, некои можат да предизвикаат потешки нарушувања во движењето од другите, но исто така и поспаност, несоница, губење на апетит, недостаток на енергија итн.

Представници на оваа група на антипсихотици се:

- **Хлорпромазин**. Се препорачува кај пациенти кои имаат шизофренија, при манична фаза на биполарните пореметувања, агресивно однесување кај деца, перзистирачко икање, при гадење и повраќање. Се дава перорално или со i.m.инјекција.  $t_{1/2}$  е 16-32 часа. Несакани дејства се се-

дација. екстрапирамидални симптоми, галактореја, гинекомастија, опстипација, сува уста, хипотензија, реакции на пречувствителност, агранулоцитоза, хепатотоксичност.

- **Халоперидол.** Тој е потентен антипсихотик. Се применува за третман на шизофренија и психози поврзани со психомоторен немир, агресивно однесување, тикови и сл. Се дава перорално или со i.m. инјекција.  $t_{1/2}$  е 12-36 часа. Несакани дејства се екстрапирамидални симптоми, невролептичен малиген синдром, хиперпролактинемија.
- **Флупентиксол.** Се применува за третман на шизофренија и други психотични состојби, при депресија, биполарни однесувања. Се дава перорално или како i.m. депо инјекција.  $t_{1/2}$  е 19-39 часа. Ги има истите несакани дејства како и халоперидолот.

Според хемискиот состав првата генерација на антипсихотици може да се подели на:

- Деривати на фенотијазин – хлорпромазин, флуфеназин, тиоридазин,
- Деривати на дифенил -бутил- пиперидин -пимозид
- Деривати на бутирофенон - халоперидол,
- Деривати на тиоксантен - флупентиксол.
- Деривати на бензамид – сулпирид, султопирид

### ➤ *Атипични антипсихотици*

Поновата генерација на антипсихотици се нарекуваат атипични антипсихотици и се сметаат за антипсихотици од втора генерација. Главна карактеристика на атипичните антипсихотици е што тие предизвикуваат помалку екстрапирамидни несакани ефекти (како што се тремор и симптоми слични на Паркинсон) и дискинезија (абнормални движења на лицето).

За атипичните антипсихотици се смета дека имаат ефекти што јасно се разликуваат од типичните антипсихотици, особено во нивните несакани ефекти. Поновите антипсихотици се доста различни фармаколошки, од кои некои се структурно слични на клозапин (оланзапин, кветиапин или госпепин), додека други, како рисперидон и сертиндол, имаат различна хемиска структура

### *Антипсихотици од поновата генерација*

**Клозапин** – е пример за атипични антипсихотик, со поголема веројатност да ја подобри когнитивната функција. Се применува кај пациенти со шизофренија. Исклучително е корисен во лекувањето на илузии и халуцинации, бидејќи го намалува ризикот од самоубиство. Се дава перорално, а  $t_{1/2}$  е 12 часа. Несакани дејства се екстрапирамидални симптоми, епилептични напади, седација, опстипација.

**Оланзапин** - структурно сличен на клозапин, користен за лекување на шизофренија и биполарно растројство, исто така се користи за балансирање на расположението и спречување на екстремна манија или депресија

**Кветиапин** - сличен е на клозапин, се користи при третман кај пациенти со психотични епизоди, при шизофренија и биполарно однесување. Се дава перорално.  $t_{1/2}$  е краток - 6 часа. Несакани дејства се екстрапирамидални симптоми, хиперпролактинемија, седација, хипотензија, опстипација, сува уста.

## 2. Специјална фармакологија

**Рисперидон** - за третман на шизофренија, биполарни пореметувања, вознемиреност и агресивно однесување. Се дава перорално и како i.m. депо.  $T_{1/2}$  е 3-20 часа. Несакани дејства се екстрапирамидални симптоми, несоница, седација, анксиозност, хипотензија

### 2.2.2 Антидепресиви

Антидепресивните лекови се користат во терапија на депресивни психози. Ефектот од терапија со антидепресивни лекови (сл.2.10) е подобрување на расположението, отстранување на стравот и намалување или отстранување на депресивната мисловна содржина.

Пореметувањето во однесувањето се карактеризира како манија и депресија.

**Манијата** се карактеризира со хиперактивност, дисфорија, неконтролирани мисли и говор. Лекови на избор во терапија на манија се антипсихотици и литиум.

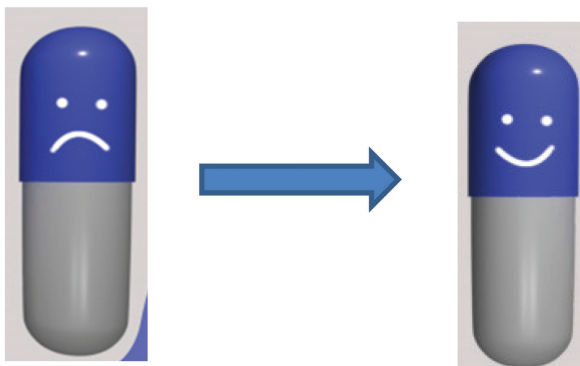
**Депресијата** најчесто е афективно нарушување, односно пациентите имаат нарушено расположение, а не нарушување на мислите. Симптомите на депресија може да потекнуваат од:

- Емоционални компоненти (апатија, песимизам, немотивираност, губење на самодоверба, чувство на вина, нерешителност)
- Биолошки компоненти (несоница, губење на апетит, психичка успореност),

Во терапија на депресија се користат: антидепресивни лекови (сл.2.11) и литиум карбонат.

Се смета дека за наставнување на психозите, кај депресија постои дефицит на норадреналин на функционално значајни централни адренергички рецептори, односно при намалување на невронската трансмисија на допамин, норадреналин и серотин доаѓа до појава на депресија, а кај манија вишок на норадреналин на истите рецептори.

Антидепресивното дејство може да се постигне и со директно стимулативно дејство на постсинаптичките рецептори на допамин, норадреналин и серотин.

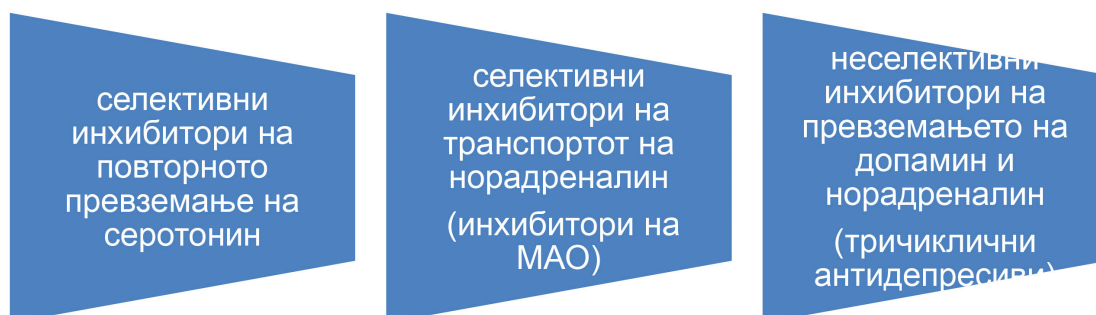


Слика 2.10. Ефект на терапија со антидепресиви



Слика 2.11. Антидепресивни лекови

Најважни претставници на оваа група се:



### **Селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин**

Овие лекови делуваат така што го инхибираат преземање на серотонин во нервните завршетоци.

Индикации за примена на овие лекови се: депресивни состојби, анксиозни растројства, сексуални дисфункции, злоупотреба на алкохол, агресивност и импулсивност и сл.

Несакани дејства се главоболка, гадење, вртоглавица, хипотензија, вртоглавица, хипертермија, ментална кофузија, халуцинации и др.

**Флуоксетин** – се користи кај пациенти со депресија, панични состојби, опсесивно-компулсивни пореметувања, нервоза. Се дава на пациентите перорално,  $t_{1/2}$  е 1-3 дена. Несакани дејства се анксиозност, несоница, ризик од суицид кај помлади пациенти, а кај постари пациенти хипонатремија (намалена концентрација на натриум во организмот, а најчесто се јавува како последица на задржување на течности во организмот.). Може да предизвика гадење, опстипација и главоболка..

Останати претставници на оваа група се: флувоксамин, пароксетин, сертралин, циталопрам и др.

### **Селективни инхибитори на транспортот на норадреналин (инхибитори на MAO) - моно аминоксидаза**

MAO е ензим кој се наоѓа во ЦНС и адренергичните нервни завршетоци, црниот дроб и сидот на цревата. Негова основа улога е разградба на катехоламин и 5 - хидрокси триптамин.

Поради тоа инхибиторите на MAO предизвикуваат насобирање на овие биогени амини во сите структури во кои нормално се наоѓаат.

#### **Фармаколошко дејство**

Најважните ефекти на MAO-инхибиторите се манифестираат во ЦНС и во адренергички инервирани органи на периферијата. Како последица на насобирање на биогените амини во големиот мозок настанува зголемување на психомоторната активност и намалување на депресивната мисловна содржина. При земање на овие лекови може да се јави хипотензија или хипертензија.

## 2. Специјална фармакологија

Најважна индикација за примена на инхибитори на МАО е ендогена депресија. Заради големата токсичност на овие лекови денес терапијата со инхибитори на МАО се спроведува доколку претходното лекување со други антидепресиви е неуспешно.

Несакани дејства се хипоманија, конвузии, хиперрефлексија, хиперпирексија, халуцинации и оштетување на црниот дроб.

Некои хранливи производи содржат значителни количини на тирамин (сирење, пиво, јогурт, некои видови вино и екстракт на квасец). Конзумирање на овие производи во исто време со инхибитори на МАО може да предизвика хипертензивна криза.

**Фенелзин** – се применува кај пациенти со депресија, која се карактеризира со социјална фобија. Се аплицира перорално. Плазматски полуживот е 1-2 часа, но дејство му трае подолго поради иреверзибилната инхибиција на МАО. Несакани дејства се главоболка, несоница, сексуална дисфункција, сува уста, уринарна ретенција. При предозирање со фенелзин може да дојде до појава на конвузии. Доколку за време на терапијата се конзумираат производи коишто содржат тирамин може да дојде до хипертензивна криза.

Останати представници на оваа група се: паргилин, селегилин, моклобемид и др.

### **Неселективни инхибитори на преземањето на допамин и норадреналин (трициклични антидепресиви)**

#### *Механизам на дејство*

Делуваат инхибиторно на преземањето на амините (катехоламини и 5-хидрокси триптамин) во нервните завршетоци во големиот мозок. Прекилот на процесот на преземање овозможува активните амини подолго да се задржат на рецепторите со што се продолжува нивното дејство. Блокадата на преземањето на катехоламините настанува веднаш по започнување на терапијата, но поголем ефект може да се забележи дури по 2-3 недели од лекувањето.

#### *Фармаколошко дејство*

Кај здрава индивидуа трицикличните антидепресиви предизвикуваат сонливост и антихолинергичен ефект (сува уста, пореметување на вид).

Кај болни со депресија трицикличните антидепресиви го подобруваат расположението. Бидејќи ефектот од лекувањето настанува по 2-3 недели овие лекови не може да се препишуваат и даваат по потреба.

#### *Несакани дејства*

Најчесто несакано дејство на трицикличните антидепресиви е седација, при што болните се жалат на замор и губиток на енергијата.

Трицикличните антидепресиви манифестираат антихолинергични дејства како што се пореметување на видот, сувост на устата, опстипација и ретенција на урина. Може да предизвикаат и тахикардија и ортостатска хипертензија. Долга употреба на овие лекови може да доведе до конфузија и хипоманија, како и зголемување на телесната тежина.

**Амитриптилин** - се применува кај пациенти со депресија, пациенти со панични состојби и при невропатска болест. Се аплицира перорално.  $t_{1/2}$  е 12-24 часа.

Несакани дејства се седација, заматен вид, сува уста, опстипација, уринарна ретенција, хипотензија.

Останати представници на оваа група се: имипрамин, доксепин,, тијанептин и др.

### 2.2.3 Анксиолитици

Анксиолитиците се наменети за лекување на пациенти со анксиозно нарушување. Анксиозното нарушување е пропратено со напади на прекумерен страв, фобии, односно страв од одредени појави и ситуации. Лековите од оваа група се наменети за намалување или отстранување на психичката пренапрегнатост, загриженост, евентуално страв, а предизвикуваат релаксација и спокој.

Според хемискиот состав анксиолитиците се делат на:

- Бензодијазепински анксиолитици
- Небензодијазепински анксиолитици

#### *Бензодијазепини*

##### *Механизам на дејство*

Бензодијазепините ја олеснуваат и потенцираат ГАВА- ергичката неврохуморална трансмисија во ЦНС. Овој ефект постои на сите нивоа на ЦНС почнувајќи од рбетниот мозок се до кората на малиот и големиот мозок.

##### *Фармаколошко дејство*

Бензодијазепините делуваат првенствено на лимбичкиот систем за кој се знае дека ја контролира емоционалната состојба на човекот. На тој начин тие ја отстрануваат психичката пренапрегнатост и стравот кои честопати претставуваат компоненти на невротата. Во поголеми дози олеснуваат настапување на сон. Сите бензодијазепини предизвикуваат релаксација на скелетната мускулатура. Бензодијазепините делуваат и антиконвулзивно.

##### *Индикации*

Најважни индикации за бензодијазепини се: анксиозни состојби, панично фобичен синдром, несоница, апстиненцијален синдром, прекинување или спречување на конвулзии.

##### *Несакани дејства*

Токсичноста на бензодијазепините е многу мала и поради тоа несаканите дејства се ретки. Несаканите дејства кои се јавуваат доколку се земат во поголеми дози се чувство на замор, конфузија, поспаност, пореметување на психомоторните рефлекси.

Во тек на подолга употреба на бензодијазепини може да се развие физичка зависност.

##### *Интеракција со други лекови*

Интеракцијата на бензодијазепините со други лекови може да биде корисна, но и многу опасна. Корисна е комбинацијата на бензодијазепини со други лекови во преанестетичката подготовка на болниот. Најопасна е интеракција-

## 2. Специјална фармакологија

та на бензодиазепините со алкохол, бидејќи може да заврши со длабока депресија на дишењето и смрт.

Најважни претставници од оваа група се: алпразолам, бромазепам, диазепам, лоразепам, оксазепам, празепам, флуразепам

❖ **Диазепам** – поседува анксиолитичко, антиконвулзивно, седативно и мускулно-релаксантско дејство. Диазепамот се наоѓа на листата на есенцијални лекови на Светската здравствена организација. Тој има изразено смирувачко дејство и се користи за лекување на широк спектар на болести и состојби проследени со анксизност, страв, немир, напнатост, несоница, напади на паника како и кај мускулни грчеви, апстиненцијален синдром, кај зависност од алкохол и опоидни и невротски растројства. Диазепамот има брз почеток, висок степен на ефикасност и долготрајно дејство во споредба со некои други бензодиазепини. Се аплицира перорално. Несакани дејства се поспаност, конфузија, толеранција и психичка и физичка зависност.

### **Небензодиазепински анксиолитици**

Во небензодиазепински анксиолитици спаѓаат: буспирон, мепробамат, хидроксизин.

**Мепробамат** предизвикува слични ефекти како бензодиазепините, но заради својата токсичност (оштетување на коскената срж) денес многу ретко се користи.

**Буспиронот** е анксио-селективна супстанција т.е. отстранува анксиозност без пропратна седација.

## 2.2.4 Седативи и хипнотици

Голем број од депресорите на ЦНС предизвикуваат состојба слична на природниот сон и поради тоа се нарекуваат хипнотици. Истите лекови применети во помали дози предизвикуваат само поспаност и смирување и тогаш се нарекуваат седативи. Ако се применат во поголеми дози овие лекови предизвикуваат општа анестезија. Уште поголеми дози на лековите може да предизвикаат кома и смрт.

Според хемискиот состав седативите и хипнотиците може да се поделат на следниот начин:

1. **Бензодиазепини**
2. **Барбитурати**
3. **Седативи и хипнотици**

### **Бензодиазепини**

Бензодиазепините не се општи депресори на ЦНС. Релативно мали дози предизвикуваат седација (смирување). Овој ефект се дефинира како намалување на реактивноста на болниот кон константно ниво на стимулација од надворешната средина. После поголеми дози бензодиазепините предизвикуваат сон.

### **Индикации**

Бензодиазепините се користат во терапија на несоница. Главна цел во лекувањето на ова пореметување е отстранување на причините поради кои настапува несоницата.

Бензодиазепините се користат по исцрпување на сите други немедикаментозни терапевтски средства. Долготрајната употреба на хипнотици може да биде опасна медицинска практика. При лекување на несоница бензодиазепините се применуваат навечер пред спиење.

Во тек на терапија на несоница со бензодиазепини може да се јават несакани ефекти како чувство на замор, пореметување на психомоторните функции и конфузија. Овие несакани ефекти се јавуваат ако лекот се користи во текот на денот. Доколку се зема навечер ваквите несакани ефекти поминуваат незапазени.

### **Барбитурати**

Со овој назив се опфатени дериватите на барбитурната киселина. Барбитурната киселина нема ниту седативно, ниту хипнотично дејство, но нејзините деривати делуваат и седативно и хипнотично. Најважни претставници на оваа група на лекови се фенобарбитон и пентобарбитон.

*Дејство* - Мали дози на барбитурати предизвикуваат само смирување. Хипнотички дози на овие лекови (кои се нешто поголеми од оние кои предизвикуваат седација) предизвикуваат сон. Во зависност од видот на лекот и од употребената доза овој сон трае од 2-8 часа.

**Фенобарбитонот** има силно антиконвулзивно дејство. Големи дози на барбитурати предизвикуваат депресија на дишењето.

Многу лекови го потенцираат дејството на барбитуратите, на пример алкохол, резерпин, фенотијазини и многу седативи и хипнотици.

Индикации за барбитурати се несоница, вознемиреност и пренадразнетост. Фенобарбитонот се користи во терапија на епилепсија.

Долга употреба на некои барбитурати може да предизвика зависност.

### **Други седативи и хипнотици**

Во оваа група спаѓаат: хлоралхидрат, бромиди и поновата група на хипнотици зопликон и золпидем.

*Хлоралхидрај* спаѓа во групата на најстари седативи и хипнотици, а има и антиконвулзивно дејство.

*Бромиди*е делуваат седативно и антиконвулзивно, иако нивната примена е речиси напуштена. Понекогаш може да се користат кога болниот не поднесува други лекови од ист тип.

*Золпидем* и *зопиклон* се нови небензодиазепимски хипнотици. Се користат за регулација на растроениот сон и тешкотии при заспивањето. Се даваат перорално. Золпидем и зопиклон имаат кратко дејство  $T_{1/2}$ . 2-3 часа и 6 часа.

### 2.2.5 Анестетици (општи и локални)

#### 2.2.5.1 Општи анестетици

Под општа анестезија во клиничка смисла се подразбира минлива парализа на ЦНС. Таа се манифестира со губење на свеста, рефлексите и чувството на болка. Супстанците кои предизвикуваат минлива парализа на клетките на ЦНС се нарекуваат *општи анестетици*. Се применуваат за вовед и за одржување на анестезијата, за продолжување на анестезијата и за дополнување на регионалната анестезија.

Општите анестетици не дејствуваат подеднакво и во исто време на сите делови на ЦНС. Депресивното дејствување на овие супстанции најпрво ја зафаќа кората на големиот мозок, потоа рбетниот мозок и на крај продолжениот мозок. Редоследот и дозата која треба да се даде е многу битна, бидејќи ако пред парализата на рбетниот мозок се парализира продолжениот мозок, ниту еден општ анестетик не би можел да се користи затоа што во продолжениот мозок се наоѓаат респираторниот и вазомоторниот центар. Со парализа на овие центри престанува дишењето и работата на срцето, па затоа при изведување на секоја анестезија, мора да се контролира работата на овие органи.

Пред да се започне со општата анестезија, со цел полесно и побезбедно изведување, на пациентите се аплицираат лекови како : седативи, транквилизери, антихистаминици, антимукарински лекови, аналгетици, опиоиди, хипнотици и невroleптични лекови.

#### **Предоперативната премедикација има за цел:**



За постигнување на горенаведените цели, на пациентите им се аплицира **преданестетичка медикација на лекови.**

- За намалување на стравот, психичка вознемиреност и анксиозност најчесто се даваат седативи, анксиолитици. Овие лекови се применуваат ден пред операцијата за да може болниот без страв и возбуденост да се оперира.
- За намалување на бронхијалната секреција се постигнува со предоперативна примена на атропин или скополамин. Овие лекови ја намалу-

ваат бронхијалната секреција на слуз и со тоа ја намалуваат и опасноста од постоперативна бронхопневмонија.

- За потенцирање на дејството на општите анестетици -некои невролептици или морфин
- За да се спречат желудечни компликации – антациди или  $H_2$  антагонисти.

Поради можното дејствување на анестетиците врз виталните центри во продолжениот мозок, како и поради подобро разбирање, изведување и следење, целиот тек на општата анестезија е поделен во четири стадиуми.

1. Стадиумот на *аналгезија (безболност)* настапува поради дејството на анестетикот во кората на голениот мозок. Во текот на овој стадиум исчезнува осетот за болка, пациентот е свесен, одговара на прашањата, пулсот е нешто забрзан и сите рефлекси се зачувани. Аналгезијата е степен што може да се користи за стоматолошки интервенции (вадење заби) и за мали хируршки интервенции.

2. Стадиумот на *раздразливост, возбуда (ексцизијација)* е последица на дејството на анестетичкото средство врз повисоките мозочни центри и како резултат на тоа засилени активности на пониските центри. Пациентот е возбуден, наклонет кон карање, сака да ја напушти хируршката сала и потсетува на пијан човек. Дишењето е нерегуларно, крвен притисок покачен. Првите два стадиуми се вовед во анестезија.

3. Стадиумот на *хируршка анестезија* настапува како резултат на ширење на депресивното дејство на анестетикот врз рбетниот мозок. Во овој стадиум постепено исчезнуваат поедините рефлекси и тонусот на мускулите. Дишењето е правилно и забавено, а зениците се стеснети како во природниот сон. Овој стадиум може да се одржува и неколку часа и во него да се изведуваат сите хируршки зафати.

4. Стадиум на *асфиксија, колапс или респирајторна парализа* не е вистински стадиум на општа анестезија бидејќи се јавува само доколку анестетикот се предозира. Тој е последица на депресивното дејство на анестетикот на продолжениот мозок и неговите витални центри, поради што настапува застој во дишењето, слабеење на срцевата работа и нагло намалување на артерискиот крвен притисок. До овој стадиум не смее да дојде.

Со престанок на примена на анестетикот неговата концентрација во организмот опаѓа, па поради тоа повторно се воспоставуваат одредени функции. Пациентот поминува низ истите стадиуми на анестезија, само сега по обратен редослед. Многу често будењето е проследено со повраќање и со други тегоби. Пациентите не смеат да се присилуваат да станат и со нив треба внимателно да се постапува.

Главна цел на секоја општа анестезија е пациентот да се доведе до длабока депресија во која постои аналгезија (отсуство на болка), арефлексија ( губење на рефлексите) и релаксација или атонија (олабавување) на скелетните мускули.

## 2. Специјална фармакологија

Ниеден општ анестетик неможе сам да ги предизвика сите овие ефекти, а притоа да не предизвика и некој несакан ефект. Затоа во современата медицинска пракса при изведување на општата анестезија се повеќе се употребуваат комбинации на поголем број анестетици, користејќи ги така оптималните карактеристики на секој лек посебно.

### **Општата анестезија се изведува на два начина**

- **Инхалациона анестезија**
- **Инјарвенска анестезија**

### **Инхалациона анестезија**

Се користи за вовед и за одржување на анестезијата. Инхалациските анестетици може да бидат

- течни, лесно испарливи фармацевтски препарати, на пр. халотан, метоксифлуран, енфлуран, изофлуран, десфлуран, севофлуран
- гасовити фармацевтски препарати, на пр. азот моноксид, циклопропан, етилен и други.

### **Течни, лесно испарливи инхалациски анестетици**

**Халотан.** Тој е анестетик којшто ја редуцира невронската активност и го потенцира дејството на GABA (гама аминокбутерна киселина) врз GABA<sub>A</sub> рецепторите и ги отвара K<sup>+</sup> каналите. Лекот има висока потентност, има средно време на појава на дејството и опоравувањето од анестезијата е релативно брзо. Инхалацијата со халотан се дава во комбинација со кислород. Појавата на анестезијата зависи од неговата растворливост. Како непроменет се елиминира преку белите дробови. Како главни несакани ефекти се сметаат срцеви аритмии, депресија на срцевата и респираторната акција, пост-оперативно гадење и повраќање. Појава на некроза на црниот дроб, што денес ја ограничува примената на халотанот.

**Енфлуран.** За разлика од халотанот енфлуранот предизвикува подобра релаксација на скелетните мускули. Најчесто се применува при абдоминални хируршки зафати. Се користи како 4%, а за одржување од 1,5-3%. Анестезијата со овој анестетик настанува многу брзо, како и закрепнувањето. Несакани ефекти се аритмии, гадење и повраќање.

**Изофлуран.** Како и енфлуранот и изофлуранот предизвикува добра релаксација на скелетните мускули. Најчесто се користи при кратки хируршки интервенции. Се користи во концентрација од 3%, а за одржување од 1,5-2,5%. Несакани ефекти се гадење, повраќање, а во тек на анестезија може да дојде до појава на хипотензија.

**Гасовити инхалациски анестетици.** Гасовитите анестетици бараат посебна опрема за чување (метални контејнери) и примена.

**Азотниот оксидул (азот моноксид -N<sub>2</sub>O)** е безбоен гас со слабо пријатен мирис. Се чува во метални контејнери под определен притисок. Тој е слаб анестетик. Најголема дозволена концентрација е смеса од 85% азот моноксид и 15% кислород, меѓутоа и со наведената концентрација неможе да доведе до хируршка анестезија. За хируршка анестезија мора да се комбинира со друг појак анестетик (најчесто се комбинира со халотан). Во субанестетички дози се користи

во акушерството при породување и за брзо намалување на болки. Дејството при анестезија со азот моноксид настанува брзо, а се елиминира преку белите дробови непроменет.

### Интравенски анестетици

Овие анестетици се аплицираат интравенски (i.v.). Предноста на интравенската анестезија е брзо настанување на дејството, нема иритација на дишните патишта. Недостаток на овој вид на анестезија е тоа што аплицираниот лек не може брзо да се елиминира од организмот, а најголемата опасност во тек на оваа анестезија е депресија на дишењето.

Интравенската анестезија се применува како:

- Воведна (базална) општа анестезија која потоа се продолжува и продлабочува со инхалациски анестетик
- Краткотрајна општа анестезија во која се изведуваат помали хируршки интервенции, како и дијагностички процедури

Интравенски анестетици се

- Барбитуратите и
- Дисоцијативни анестетици

➤ **Барбитуратите** се деривати на барбитурната киселина. Според должината на дејството барбитуратите се делат на барбитурати со

- долго дејство,
- средно долго дејство
- кратко дејство и
- ултракратко дејство

Барбитуратите со долго и средно долго дејство се употребуваат за предизвикување на седација и хипноза, а барбитуратите со кратко и ултракратко дејство како општи анестетици.

Барбитуратите предизвикуваат дозно-зависна депресија на ЦНС. По нивна апликација прво настанува блага седација, потоа хипноза, анестезија и кома.

**Тиопентон (Тиопентон-натриум)** е сол на слабата тиобарбитурна киселина. Тиобарбитуратите се многу лесно растворливи во липиди што е причина многу бргу да продираат во ЦНС и предизвикуваат длабока хипноза и анестезија. Се аплицира интравенски. Поради брзото настанување на дејството (околу 20 секунди) и краткото траење на анестезијата (максимум до 15 минути), тиопентонот е одличен анестетик за многу кратки хируршки процедури и за вовед во анестезија. Тиопентон споро се метаболизира ( $t_{1/2}$  8-10 часа). Несакани дејства се кардиореспираторна депресија, адренкортикална супресија и постоперативно повраќање.

➤ **Дисоцијативни анестетици** – предизвикуваат седација, аналгезија, амнезија и неподвижност.

**Кетамин** – За него е карактеристично што предизвикува таков вид на општа анестезија, во која истовремено одредени делови на мозокот се стимулираат, а други се инхибираат. При негова апликација пациентот може да остане свесен, но има намалување на болката и краткотрајна амнезија. Се аплицира интрамускулно и интравенски. Дејството настанува брзо и е краткотрајно.  $t_{1/2}$  е 2.5

## 2. Специјална фармакологија

часа. Се употребува за кратки хируршки преоперации и за дијагностички процедури. Има добро изразена аналгетска активност. Несакани дејства се забрзана срцева работа, зголемен крвен притисок, халуцинации. Доколку се предозира може да дојде до појава на респираторна депресија.

### 2.2.5.2 Локални анестетици

Локалните анестетици се лекови кои предизвикуваат неосетливост на одреден дел на телото при потполно зачувана свест. Лековите се применуваат локално во близина на нервно подрачје, на мукозни мембрани, на кожата или поткожно. Особено се ефикасни кога се применуваат на мукозни мембрани. За да се продолжи времетраењето на дејство може да се комбинираат и со вазоконстриктори, (најчесто адреналин), кои ја спречуваат дифузијата на инјектираниот локален анестетик од ткивото во централната циркулација.

Локалните анестетици го спречуваат создавањето и спроведувањето на нервни импулси. Дејството на локалните анестетици е од реверзибилна природа.

Локалните анестетици ги блокираат сензитивните, моторните и автономните нервни влакна. Се користат за намалување на болка во стоматолозијата, офталмологијата, при болка предизвикана од одредени малигни процеси, мали хируршки зафати и сл.

Во зависност од местото и начинот на апликација на локалните анестетици, може да настанат различни видови на локална анестезија:

1. **Површинска анестезија** – се постигнува со апликација на раствор на локален анестетик на површината на слузница на око, нос, грло, уста, трахеа и урогенитален тракт. За оваа цел се користат: кокаин, тетракаин, проксиметакаин.
2. **Инфилтрациона анестезија** – се постигнува со инфилтрирање на раствор на локални анестетици во одреден анатомски предел на телото. За оваа цел се користат: прокаин и лидокаин.
3. **Блок анестезија** – се постигнува со апликација на раствор на локален анестетик во непосредна близина на нервно стебло или нервен сплет. Со ова се постигнува анестезија на целиот предел кој тој нерв или сплет го инервираат. За таа цел се користат: тетракаин и прокаин.
4. **Спинална (субарахноидална) анестезија** – се постигнува со апликација на раствор на локално анестетичко средство во лумбалниот субарахноидален простор во пределот на вториот лумбален прешлен. На овој начин се постигнува анестезија во долните делови од телото. За оваа цел се користат: бупивакаин, левобупивакаин и ропивакаин.
5. **Епидурална анестезија** – се постигнува со апликација на раствор на локално анестетичко средство во епидуралниот простор. За предизвикување на овој вид на анестезија се користат: бупивакаин, левобупивакаин и ропивакаин.

#### *Механизам на дејство*

Локалните анестетици се стабилизатори на клеточната мембрана. Ова дејство настанува поради врзување на локалните анестетици за натриумовите канали во клеточната мембрана со што се блокира влезот на натриумот во клетката. Нормалното функционирање на натриумовите канали е неопходно за пренос

на импулси низ нервните влакна. Ова дејство на локалните анестетици е само на местото на кое е аплициран лекот. На деловите на нервот над или под местото зафатено со дејството на локалниот анестетик, спроведувањето на дразбите е нормално.

Локалните анестетици оневозможуваат премин на јони на натриум и калиум низ мембраната на нервните клетки. Пропустливоста на мембраната за овие јони е неопходна за физиолошко пренесување на дразбите низ нервите.

### **Несакани дејства**

Несакани дејства на локалните анестетици се мачнина, повраќање, раздарзливост, тремор и конвулзии.

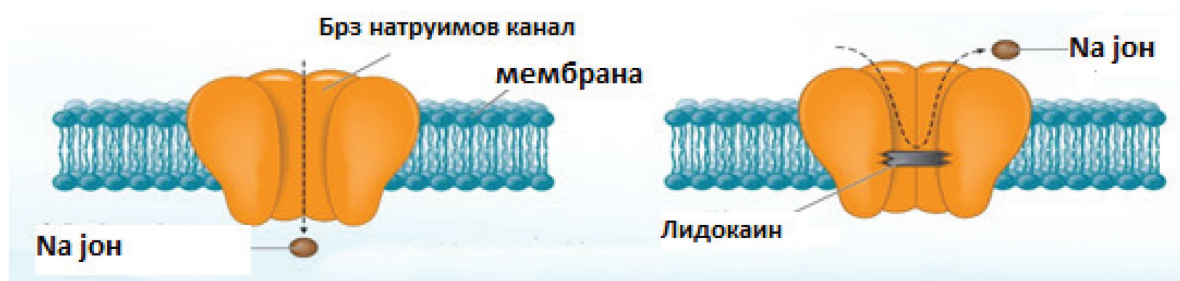
#### *Мерки на прецизност при локална анестезија*

- Да се примени најмала ефикасна концентрација на лекот;
- Да се применат и вазоконстриктори со цел да се продолжи дејството и да се намали токсичноста на анестетикот;
- Да се изврши премедикација со барбитурати или некое друго средство;
- По секоја цена да се избегне евентуално интравенско вбрзување на растворот на анестетикот (задолжително аспирирање пред давање на анестетикот).

Во однос на хемискиот состав локалните анестетици се делат на:

1. **Локални анестетици од амиден тип** (лидокаин, бупивакаин, лево-бупивакаин и ропивакаин)
2. **Локални анестетици од естерски тип** (прокаин, тетракаин)

**Прокаин** - е синтетички локален анестетик. Прокаинот се користи за површинска локална анестезија, но и за изведување на инфилтрациона и блок анестезија. Во концентрација од 2% се користи за инфилтрациона анестезија, а во концентрација од 4% за блок анестезија. Има кратко дејство поради тоа во растворите на прокаин мора да им се додаде и адреналин. Адреналинот се додава затоа што предизвикува вазоконстрикција, со што се спречува преминот на аплицираниот прокаин од ткивата во крвта.



Слика 2.12. Дејство на лидокаин

**Лидокаин (Ксилокаин)** има посилено локално анестетичко дејство од прокаинот, но е потоксичен. Се користи во концентрации од 2-4%. Анестезијата под дејство на лидокаинот (сл.2.12) настапува брзо и трае долго. Растворите

## 2. Специјална фармакологија

на лидокаин се постојани и не го дразнат ткивото. Освен за локална анестезија, лидокаинот може да се користи кај пореметувања на срцевиот ритам настанати во тек на акутен инфаркт на миокардот. За оваа цел се користи во вид на спора интравенска инфузија.

**Бупивакаинот** - силен анестетик, со долготрајно дејство. Се користи за лумбална епидурална блокада и е погоден за континуирана лумбална аналгезија при породување.

**Тетракаин.** - во концентрации до 0,25% се користи за инфилтрациона анестезија, додека за површинска локална анестезија се користи во концентрација од 1%. Тој е активна компонента во масти, креми, спрејови. Се користи за третман на болка при изгореници, иритации на кожата, ректални иритации.

**Кокаинот** – еден од најстарите анестетици. Се добива од Erythroxylon coca, растение кое е недозволено се произведува во некои држави од Ј.Америка. Има локално анестетично дејство и може да се користи за површинска анестезија во око, нос и грло. Кокаинот денес се поретко се употребува поради неговите несакани дејства на кардиоваскуларниот и централниот нервен систем и поради неговата злоупотреба. Кокаинот се злоупотребува со вдишување во нос, интравенски и со пушење.

2

### 2.2.6 Антиепилептици

Епилепсија е пароксизмална церебрална дисритмија која се манифестира со повремени губиток на свеста и напади на грчеви на скелетните мускули. Во зависност од тоа кој дел од мозокот е зафатен зависи обликот на нападите. Кај пациентите со епилепсија се јавуваат т.н. епилептични напади. Што всушност представува високо фреквентно празнење на импулси кое ги врши група на неврони во мозокот.

Главни механизми на нивно дејство се:

- Засилување на инхибиторните процеси и намалување на ексцитаторните процеси во ЦНС со што се активираат ГАБА рецепторите. Активацијата на овие рецептори ја зголемува пропустливоста за хлорниот јон со што се намалува надразливоста и се предизвикува хиперполаризација;
- Стабилизација на невронска мембрана.

Антиепилептиците се симптоматски лекови. Тие ги прекинуваат нападите на болеста, но не може да го отстранат постоечкиот фокус.

Според меѓународната класификација епилептичните напади може да се поделат на парцијални, генерализирани, атипични форми и стаус епилептикус.

Во лекување на епилепсија се употребуваат многу лекови, но ниеден од нив не делува на самата причина на болеста која се уште не е доволно разјаснета, туку само на поедини симптоми на болеста. Најактивните антиепилептични лекови ја депримираат моторната зона на кората на големиот мозок и на тој начин спречуваат настанување на грчеви на скелетните мускули.

Во терапија се користат следните лекови:

- Барбитурати (фенобарбитон)
- Хидантоини (фенитоин)
- Оксазолидини (триметадион)
- Сукцинимида (етосуксимид, фенсуксимид)
- Сулфонамид (султиам)
- Бензодијазепини (диазепам)
- Натриум валпроат
- Дибензазепини (карбамазепин)

### *Лекови во терапија на парцијални и генерализирани епилептични напади*

Најважни лекови во терапија на парцијални и генерализирани тонично клонични епилептични напади се: фенитоин, карбамазепин, габапентин, ламотригин и фенобарбитон.

**Фенитоин** е еден од најефикасните лекови во терапија на парцијални и генерализирани епилептични напади. Тој ја намалува надразливоста на невроните во големиот мозок. Несакани ефекти на фенитоинот се нистагмус, диплопија и атаксија. Можни се и периферна невропатија и пореметување на метаболизмот на витаминот D. Фенитоинот не предизвикува седација.

**Карбамазепин** според хемискиот состав е сличен на трицикличните антидепресиви. Тој е лек на избор во терапија на парцијални епилептични напади. Освен во терапија на епилепсија се применува и во лекување на тригеминална и глософарингеална невралгија. Најчести несакани ефекти се диплопија и атаксија. Поголеми дози може да предизвикаат гастроинтестинални тегоби, поспаност, апластична анемија и агранулоцитоза.

**Фенобарбитон** е еден од најстарите антиепилептични лекови. При негова примена настанува непријатна седација. Најважна индикација за фенобарбитон се парцијални и генерализирани епилептични напади.

### *Лекови во терапија на генерализирани напади на епилепсија*

Во терапија на генерализирани епилептични напади се користи етосуксимид и натриум валпроат.

**Етосуксимид** се користи во терапија на генерализирани петит мал напади. Најчести несакани ефекти се: болки во желудникот, наузеа и повраќање. Овие ефекти може да се избегнат со постепено зголемување на дозата.

**Натриум валпроат** ја зголемува концентрацијата на ГАБА во ЦНС. Најверојатно делува со инхибиција на ГАБА трансаминаза. Зголемувањето на концентрацијата на ГАБА ги зголемува инхибиторните механизми во мозокот.

Најважна индикација се “апсент напади” на епилепсија (петит мал). Според тераписката ефикасност натриум валпроатот би можел да биде лек на избор во оваа индикација. При терапија со натриум валпроат потребно е да се контролира функцијата на црното дроб поради неговата евентуална хепатотоксичност. Најчести несакани ефекти на овој лек се гастроинтестинални тегоби, седација, тремор, опаѓање на коса. Најтешки несакани ефекти се оштетување на црн дроб и тромбоцитопенија.

## 2. Специјална фармакологија

Покрај наброените лекови во терапија на епилепсија се користат и бензодиазепини, инхибитори на јаглородна анхидраза и исклучително ретко бромиди.

### *Лекови во терапија на епилептичен статус*

Status epilepticus е состојба која се карактеризира со епилептични напади кои се продолжени или се повторуваат во доволно кратки интервали така што предизвикуваат непроменлива и продолжена епилептична состојба. Лекувањето на status epilepticus треба да започне што порано. Доколу епилептичниот статус трае повеќе од 1 час предизвикува тешки ирреверзибилни оштетувања на мозочното ткиво. Во терапија на status epilepticus најчесто се користат дијазепам, фенитоин, лоразепам, фенобарбитон.

## 2.2.7 АНАЛГЕТИЦИ

Аналгетиците се лекови кои ја отстрануваат болката при потполно зачувана свест на болниот. При земање на некои лекови од оваа група постои голема опасност од развивање на психичка и физичка зависност.

Болката (сл.2.13) е чест симптом што се јавува при разни клинички пореметувања, органски или функционални. Понекогаш е лесна и транзиторна и поради тоа не претставува индикација за терапевска интервенција. Меѓутоа, некогаш болката може да биде тешка и долготрајна поради што е индицирано ординирање на соодветна терапија во зависност од тежината на болката и причината за истата.

Најчести причини за појава на болки се: повреди, неврогени причини, постоперативни болки, инфламаторни состојби, васкуларни спазми, колики, дисменореа и породување.

За третман на болката се користат аналгетиците. Аналгетиците може да се поделат во две големи групи:

1. Наркотични аналгетици (опиодни )
  - Алкалоиди на опиум ( морфин, кодеин, папаверин, носкапин )
  - Полусинтетски аналгетици (фентанил)
  - Синтетски аналгетици – кои се замена за природни алкалоиди на опиум (пептидин, метадон, трамадол, пентазоцин )
2. Ненаркотични аналгетици (антипиретични аналгетици)
  - Салицилати
  - Деривати на р-аминофенол (ацетаминофен) - Парацетамол
  - Нестероидни антиинфламаторни лекови
  - Пиразолони



Слика 2.13. Болка

### 2.2.7.1 Наркотични аналгетици (опиодни)

#### ▪ Алкалоиди на опиум

Терминот опиоид се однесува на секоја супстанција што има ефекти слични на морфин, кој е алкалоид на опиумот. Опиумот е исушен млечен сок од чушките на растението афион (*Papaver somniferum*). Опиумот освен морфин содржи и други алкалоиди, од кои се издвојуваат кодеин, папаверин и носкапин.

#### **Морфин**

##### Дејство на морфиноид

Најважните ефекти во организмот морфинот ги манифестира на:

- централниот нервен систем - каде во некои делови делува депресивно, а во други експлицитно. Најважно фармаколошко дејство на морфинот на ЦНС е аналгезија, меѓутоа делува само на осетот за болка (зголемување на прагот за перцепција на болка), додека на другите сетила како допир, мирис, слух не делува. Тој делува и седативно. Морфинот предизвикува промени во расположението (еуфорија, апатија, спаност, намалување на физичката активност и дисфорија). Тој е силен инхибитор на рефлексот за кашлица.
- гастроинтестиналниот тракт.- го зголемува тонусот на мазните мускули на цревата и ја успорува перисталтиката (опстипантно дејство), потоа го зголемува тонусот на мазните мускули на мочните патишта, при што го отежнува мокрењето и предизвикува контракција на мазните мускули на жолчните патишта

Морфинот може да предизвика наузеа и повраќање, опстипација, миоза, блага хипотензија, блага бронхоконстрикција. Апликацијата е најчесто парентерална, дејството настанува за околу 20 минути, а времетраење на дејството е четири часа.

Индикации Морфинот е најсилнен аналгетик. Меѓутоа неговата употреба треба да се избегнува кога болката може да се ублажи со други лекови. Морфинот е индициран при силни неиздржливи болки кога други аналгетици не делуваат како малигни заболувања, опекотини, тешки фрактури, инфаркт на миокардот, акутен едем на бели дробови.

Несакани дејства во тек на терапија со морфин и други опијати се депресија на дишењето, понекогаш наузеа и повраќање, опстипација, ретенција на урина, свраб по кожата., физичка и психичка зависност.

##### Акутно струење со морфин

При предозирање со морфин се јавува акутно струење кое се карактеризира со: кома, депресија на дишењето со цијаноза, миоза, хипотензија. Во терапија при ова струење се употребува налоксон кој е компетитивен антагонист на морфинот. На тој начин се подобрува дишењето.

Лекувањето на морфинската зависност се изведува во психијатриски установи. После нагло прекинување на земањето на морфинот кај лица кои се зависни се јавува апстиненцијален синдром. Најважни симптоми на апстиненцијалниот синдром се: несоница, немир и раздразливост, мидријаза и дијареа. Лекувањето на морфиноманијата се изведува во психијатриски установи пред се со психотераписка постапка.

## 2. Специјална фармакологија

**Кодеин** – алкалоид кој е изолиран од опиумот. Има многу слично дејство со морфинот, меѓутоа со многу послаби ефекти. Освен како аналгетик и седатив има и антитусично дејство (делува депресивно на рефлексот за кашлање)

### ▪ Полусинтетски опоидни аналгетици

**Фентанил** е еден од најсилните опоидни аналгетици и наркотици достапни на пазарот денес. Поточно, тој е 100 пати помокен и потентен од морфиумот. Дозите што треба да се администрираат се екстремно мали, а фентанил е екстремно липофилен. Поради сите овие карактеристики, денес се применува во форма на трансдермални фластери. Фентанил во форма на лепенка се користи во третман на хронична болка од рак, постојана болка која бара аналгезија со опииди.

Меѓутоа, ако фентанил се администрира интравенски (во комбинација со дроперидол), тогаш се јавува состојба на невролептаналгезија. Тоа е состојба во која пациентот е мирен, без никаков страв, апатичен и рамнодушен кон сè што му се случува. Исто така, чувството за болка е значително намалено, но свеста останува зачувана. Поради краткото дејство на фентанил е погоден за кратки и банални операции или ендоскопија.

### ▪ Синтетски опоидни аналгетици

**Трамадол** е понов опоиден аналгетик. Неговата аналгетска активност е значително пониска од онаа на морфиумот. Неговата способност да го инхибира дишењето е исклучително слаба, додека ризикот од развој на зависност е минимален. Но, сепак е многу добар аналгетик. Неговиот механизам на дејствување не е ист како оној на другите опииди затоа што делува и преку норадреналин и серотонин во рбетниот мозок. Трамадол се администрира во форма на капсули, таблети, супозитории, капки и инјекции во следниве услови: умерена до силна акутна или хронична болка, болка при тумор и миокарден инфаркт, болка во дијагностички и терапевтски процедури.

**Метадон** – синтетски опоиден аналгетик, со слични фармаколошки својства со морфинот, меѓутоа многу потоксичен. Најчесто се користи како замена на морфинот за отстранување на апстиненцијалните симптоми кај лица зависни од хероин.

### 2.2.7.2 Ненаркотични( Антипиретични) аналгетици

Антипиретични аналгетици непотполно ги ублажуваат силните болки, но добро делуваат при болки како што се главоболка, забоболка, артралгија и мијалгија. Тие истовремено ја намалуваат и зголемената телесна температура. Повеќето лекови делуваат и антиинфламаторно.

Ненаркотичните аналгетици се класифицирани во 4 групи: салицилати, пиразолони, парацетамол и нови антиинфламаторни лекови.

#### ▪ Салицилати

Во оваа група спаѓаат дериватите на салицилната киселина. Салицилната киселина не се употребува бидејќи предизвикува силно надразнително дејство на слузницата на желудникот.

**Аспирин** (Ацетил салицилна киселина) ги ублажува болките од послаб степен (главоболка, мијалгија, артралгија, забоболка и друго), ја намалува зго-

лемената телесна температура, а на нормалната температура не делува. Антипиретичниот ефект настанува поради зголемено одавање на топлина со потење преку дејство на лекот на мозокот кој го регулира производството и оддавањето на топлина. Ацетилсалицилната киселина има и антиинфламаторно дејство. Освен овие ефекти таа инхибира агрегација на тромбоцити и може да се користи во профилакса на тромбоемболиски компликации. Нејзиното дејство се заснова на инхибиција на биосинтеза на простагландини кои учествуваат во процесите на воспаление и агрегација на тромбоцити.

*Индикации* – болки, хиперпирексија, акутна ревматска треска и ревматоиден артрит се најважни индикации за примена на ацетил салицилната киселина.

*Несакани ефекти* на ацетил салицилната киселина се надразнување на слузницата на желудникот, крварење од гастроинтестиналниот тракт и ретко напад на бронхијална астма. Како посебно опишан несакан ефект може да се јави Рејов синдром, после примена на ацетилсалицилна киселина кај деца. Овој синдром се манифестира со прогресивна летаргија (до ступор и кома), тахипнеа, знаци за зголемен интракранијален притисок и конвулзии, се јавуваат знаци за оштетување на црниот дроб. Поради тоа примената на ацетилсалицилната киселина кај деца до 16 години треба да се ограничи.

*Салицилизам* – Токсичните дејства на салицилатите се манифестираат со главоболка, зуење во ушите, гадење и повраќање, ситни крварења во кожата и диспнеа.

### ▪ **Деривати на р-аминофенол (ацетаминофен) - Парацетамол** **Парацетамол**

Парацетамолот има аналгетско и антипретско дејство, но нема антиинфламаторно дејство. Се користи во облик на таблети, суспензии(сирупи) супозитории.

*Индикација* – Третман на блага до умерена болка, вклучувајќи главоболка, мигрена, невралгија, забоболка, болки во грлото, менструални болки, симптоматско ублажување на ревматски болки и при грип или настинки придружени со покачена телесна температура.

*Несакани дејства* се јавуваат поретко, иако парацетамолот доколку се надмине дозата може да предизвика и тешко оштетување на функцијата на бубрегот и црниот дроб

### ▪ **Пиразолони**

Најважни деривати на пиразолоните се **аминофеназон** и **метамизол**. Сите деривати на пиразолонот делуваат антипиретички и антиинфламаторно. Нивните дејствата се посилено изразени отколку кај салицилатите.

*Индикации* за овие лекови се акутна ревматска треска, ревматоиден артрит, дегенеративни болести.

*Несакани ефекти* – Пиразолоните спаѓаат во многу токсични лекови бидејќи може да предизвикаат агранулоцитоза.

### ▪ **Нестероидни антиинфламаторни лекови**

Сите нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) ја инхибираат биосинтезата на простагландините и на тој начин го намалуваат или отстрануваат процесот на воспаление.

## 2. Специјална фармакологија

**Ибупрофен** и неговите деривати се одликуваат со поволни ефекти и мала токсичност и многу се користат во терапија на ревматоиден артрит и други ревматски болести. Може да се даде орално во облик на раствор, капсули, дражеи, таблети.

Несакани дејствија се улцерација и крварење на желудникот Ретки несакани ефекти - главоболка, вртоглавица, несоница, возбуда, раздразливост, замор, повраќање, вкочанетост на вратот и замаглување на свеста.

Долготрајна употреба на ибупрофен може да доведе до сериозно оштетување на црниот дроб или бубрезите

**Индометацинот** има силно аналгетско, антипиретичко и антиинфламаторно дејство, но истовремено е и доста токсичен. Се користи при потешки коскено зглобни болести како анкилозантен спондилит и остеоартроза на колк. Се препорачува кај пациенти кои не толерираат аспирин.

Несакани дејствија се гастроинтестинални тегоби, крварења во желудник и црева, леукопенија и агранулоцитоза, пореметување на видот и алергиски реакции.

**Диколфенак** има антиинфламаторно, аналгетско и антипиретичко дејство. Го има во облик на дражеи, таблети и чепчиња. Индикации за диколфенак се ревматоиден артрит, анкилозантен спондилит, артрози, спондилоартрози. Несакани дејствија се гастрични тегоби, главоболка, вртоглавица и алергиски реакции. Контраиндицирана е неговата примена кај пептичен улкус, бременост, оштетување на црн дроб и бубрези.

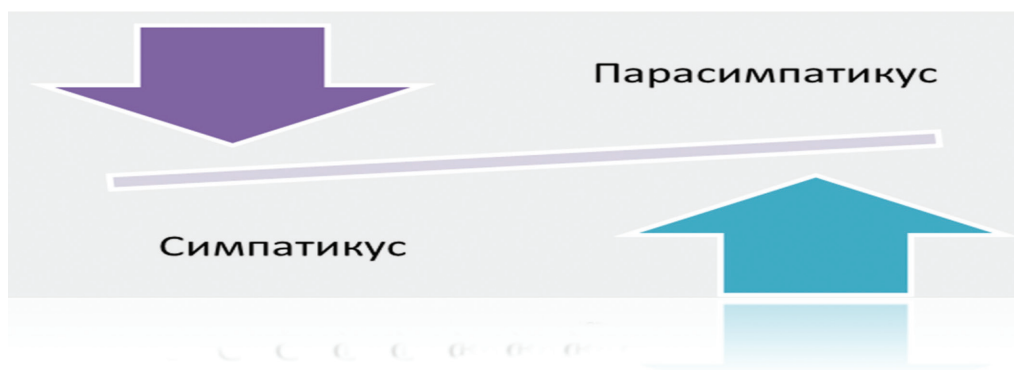
**Пироксикам и мелоксикам** се понови лекови од групата на НСАИЛ делуваат антиинфламаторно, антиревматски, аналгетски и антипиретички.

Индикации за нивна примена се ревматоиден артрит, артрози и акутен уричен артрит. Несакани ефекти може да бидат гастроинтестинални тегоби и зголемување на вредноста на серумските трансaminaзи.

### 2.2.8 Фармакологија на вегетативниот нервен систем

Автономниот (вегетативен) нервен систем (АНС) управува со механизмите со помош на кои се одржува функцијата на најважните органи и органски системи како на пример срцето, мазните мускули и жлездите. Регулацијата на овие функции не е волево контролирана.

АНС (сл.2.14) го сочинуваат: холинергичен систем (парасимпатикус), адренергичен систем (симпатикус) и ентеричен нервен систем. Влакната на автономниот нервен систем може да пренесуваат импулси од периферијата кон централниот нервен систем (автономни аферентни влакна), како и од централниот нервен систем кон периферијата (автономни еферентни влакна). Автономните нервни влакна кои потекнуваат од ЦНС не завршуваат директно на ефекторниот орган, туку на попатната станица во вегетативните ганглии. Сите влакна од ЦНС до ганглиите се нарекуваат преганглиски влакна. Автономните нервни влакна кои тргнуваат од ганглиите и завршуваат во периферните ефекторни органи се нарекуваат постганглиски влакна.



Слика 2.14. Вегетативен нервен систем

Холинергичкиот систем го сочинуваат центрите во ЦНС, преганглиските влакна, парасимпатичките ганглии и постгангликсите влакна.

Адренергичкиот систем го сочинуваат центрите во ЦНС, преганглиските влакна, симпатичките ганглии и постганглиските нервни влакна.

Ентеричниот нервен систем го сочинуваат нервни сплетови во гастроинтестиналниот тракт (Meisner-ов и Auerbach –ов).

### **Трансмисџери во АНС**

Во холинергичкиот систем ацетилхолинот е невротрансмисџер кој се ослободува на завршетците на преганглиските и постганглиските нервни влакна и ги стимулира ганглиите и ефекторните органи кои ги инервира парасимпатикус.

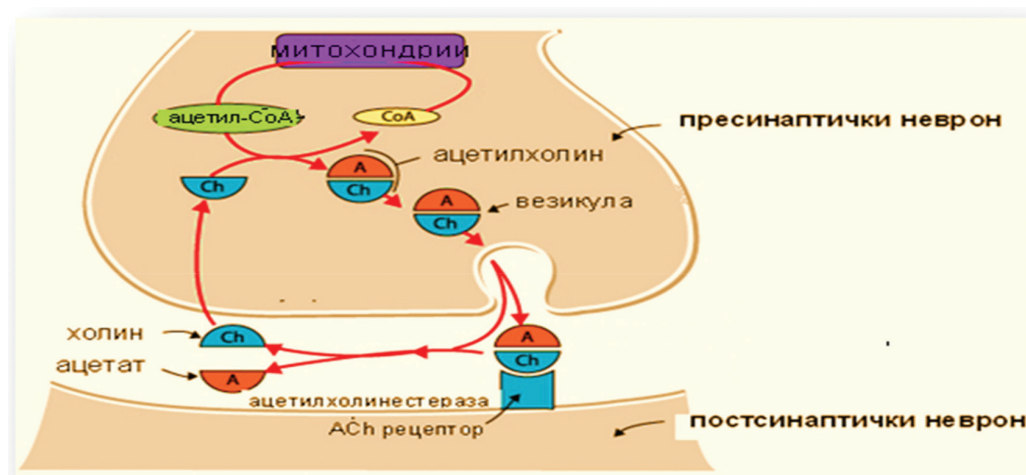
Во адренергичкиот систем адреналинот е невротрансмисџер кој се ослободува на завршетците на преганглиските влакна и ги стимулира ганглиите, а втор невротрансмисџер е норадреналинот кој се ослободува на завршетците на постганглиските симпатички нерви и ги стимулира или инхибира ефекторните органи инервирани од симпатикус.

### **Холинерџичка џтрансмисиџа**

Во холинергичката синапса неврохуморалната трансмисиџа се одвива со посредство на *ацетџилхолинот* (сл.2.15). Холинот од синаптичката пукнатина се транспортира во внатрешноста на клетката на пресинаптичкиот неврон. Во внатрешноста на клетката холинот се врзува со ацетликоензим А под деџство на ензимот холинацетилтрансфераза се создава ацетилхолин. Создадениот ацетилхолин со посебен механизам се транспортира во везикули, а под деџство на интрацелуларниот калциум настанува егзоцитоза на везикулите во синаптичката пукнатина.

Ослободениот ацетилхолин делува на постсинаптичките рецептори, а делумно и на пресинаптичките. Ослободениот ацетилхолин брзо се разградува под деџство на холин - естеразата до холин и ацетат. Ослободениот холин повторно се презема во пресинаптичкиот неврон.

## 2. Специјална фармакологија



Слика 2.15. Холинергична трансмисија

### **Норадренергичка трансмисија**

Норадренергичката трансмисија се одвива со посредство на *норадреналинои*.

Тирозинот се транспортира во клетката со посредство на посебен носач. Со хидроксилација на тирозинот се добива допа, а со декарбоксилација на допа се добива допамин. Допаминот со посебен механизам се транспортира во везикулите каде под дејство на ензим преминува во норадреналин. Со егзоцитоза во синаптичката пуканатина се ослободува норадреналинот. Ослободениот норадреналин делува на постсинаптичките и пресинаптичките адренергички рецептори.

Дел од ослободениот норадреналин повторно се презема во пресинаптичниот неврон, а дел може да се преземе и во постсинаптичниот неврон. Норадреналинот може да се разгради под дејство на моноаминооксидазата (МАО) или да се инактивира под дејство на катехол-о-метилтрансфераза (СОМТ).

### **Холинергички и адренергички рецептори**

Дејството на холинергичките и адренергичките супстанции се одвива со посредство на холинергичките и адренергичките рецептори кои се наоѓаат на пресинаптичката мембрана и на ефекторните органи.

**Холинергичките рецептори** се *мускарински* и *никотински*. Мускаринските холинергички рецептори се наоѓаат во срцето, мазните мускули и егзокрините жлезди. Никотинските холинергички рецептори се наоѓаат во автономните ганглии, скелетните мускули и сржта на надбубрежната жлезда.

**Адренергичките рецептори** се делат на алфа и бета рецептори.

*Адренергичките алфа рецептори* се локализирани во мазните мускули на крвните садови. Алфа рецепторите може да се поделат на  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$ .

- $\alpha_1$  адренергичкиот рецептор е локализиран во постсинаптичката мембрана и учествува во вазоконстрикција.
- $\alpha_2$  адренергичкиот рецептор е локализиран на пресинаптичниот неврон и игра значајна улога во регулација на ослободување на норадреналин.

Адренергичките бета рецептори се локализирани во срцето, бронхиите, гломеруларниот систем, крвните садови и црниот дроб.

Стимулација на  $\beta_1$  рецепторите резултира со зголемување на срцевата работа, зголемено ослободување на ренин и липолиза, а стимулација на  $\beta_2$  рецепторите предизвикува бронходилатација, вазодилатација и гликогенолиза.

### Поделба на лекови кои делуваат на вегетативен нервен систем

Во зависност од местото и механизмот на дејство, лековите кои делуваат на органите инервирани од автономниот нервен систем може да се поделат на следниот начин:

- **холинергички лекови** – ацетилхолин и други естри на холин, антихолинестиразни супстанции и пилокарпин,
- **антихолинергички лекови** – атропин и скополамин, и нивни синтетски замени,
- **адренергички лекови** – катехоламини (допамин, норадреналин, адреналин), ефедрин и други,
- **адренергички блокатори** – алкалоиди од *Secale cornutum* (ерготамин, ерготоксин), пропранолол и др.

#### 2.2.8.1 Холинергички лекови (парасимпатомиметици)

Холинергиците се лекови кои ја стимулираат активноста на парасимпатичкиот дел од автономниот нервен систем. По потекло, холинергиците можат да бидат природни или синтетички. Нивниот начин на дејствување е директен и индиректен. Холинергиците се нарекуваат и парасимпатомиметици. Лековите кои ја стимулираат активноста на симпатичкиот дел на автономниот нервен систем се нарекуваат симпатомиметици.

##### Директни холинергици

Холинергичките лекови со директно дејство делуваат на *мускаринските* или *никотинските* холинергички рецептори. Можат да бидат

- **Природни**
- **Синтетски**

##### Природни директни холинергици

Природни парасимпатомиметици со директно дејство се:

- ацетилхолин,
- мускарин и
- пилокарпин.

**Ацетилхолин** е супстанција која во организмот се разградува на холин и оцетна киселина под дејство на ензимот холинестераза. Овој процес на разградување на ацетилхолинот е многу брз и поради тоа неговото дејство во организмот е краткотрајно. Поради краткото дејство ацетилхолинот нема значење за терапија.

## 2. Специјална фармакологија

**Мускаринот** е добиен од некои габи и е важен заради ингестија на габите, е хемиски сличен на холинот. Оваа супстанција не е значајна за терапија. Овој алкалоид е изолиран од печурката *Amanita muscaria*. Труење со оваа габа се манифестира со знаци на прекумерна стимулација на парасимпатичкиот нервен систем како што се науzea, повраќање, дијареа, тахикардија, потење, саливација и бронхоконстрикција. Сите овие симптоми може успешно да се отстранат со примена на атропин.

**Пилокарпинот** е природен алкалоид изолиран од растението *Pilocarpus jaborandi*. Се користи во третманот на глауком, сувост на конјунктивата, сувоста на устата. Пилокарпинот се користи како противотров за труење со атропин затоа што ја минува хематоенцефалната бариера. Системски несакани ефекти се брадикардија, надразнување на гастроинтестиналниот и централниот нервен системи.

### **Синтетички директни холинергици**

Оваа група холинергици ги вклучува

- бетанехол,
- карбахол,
- метахолин.

**Бетанхол** се користи во третманот на постоперативен паралитичен илеус, тешкотии при мокрење.

**Карбахол** - хемиски сличен на ацетилхолинот, но од него се разликува по тоа што не е осетлив на холинестеразата, па ефектите му се подолготрајни. Ги стимулира мазните мускули и поради тоа се употребува за отстранување на постоперативна атонија на црева и мочен меур. Се користи и при глауком.

Синтетичките директни холинергици се поотпорни на холинестераза отколку ацетилхолин. Поради оваа причина, тие се пошироко користени

### **Индиректни холинергици - парасимпатомиметици**

Индиректните холинергици го блокираат ензимот холинестераза која го разградува ацетилхолин. На овој начин ацетилхолинот има продолжено дејство. Постојат две групи на овие лекови:

- реверзибилни инхибитори на холинестераза,
- иреверзибилни (неповратни) инхибитори на холинестераза

### **Реверзибилни инхибитори се**

- физиостигмин,
- неостигмин,
- пиридостигмин.

Тие имаат карбаматска структура. Реверзибилно се врзуваат за холинестераза со изведување карбамација. Врската помеѓу лекот и ензимот ослабува спонтано и инхибицијата на холинестераза престанува.

**Неостигмин и пиридостигмин** не ја поминуваат КМБ. Тие исто така влијаат на никотинските и на мускаринските рецептори. Тие се индицирани во терапија со мијастенија гравис. Тие ја зголемуваат јачината на контракција на попречно пругастата мускулатура. Администрацијата на овие лекови резултира во зголемување на концентрацијата на ацетилхолин во синаптичката пукнатина,

поради што се зголемува силата на мускулната контракција. Неостигмин и пиридостигмин се користат при паралитичен илеус, каде што дејствуваат преку мускариновите рецептори.

**Физостигминот** е природен алкалоид. Во терапијата се користи во облик на соли. Најважното фармаколошко дејство се манифестира на окото и цревата. По апликација на 0,5% раствор на физостигмин - салицилат во окото се јавува миоза и намалување на очниот притисок. Ова својство на физостигминот се користи во лекување на глауком. Физостигминот го зголемува тонусот и моталитетот на цревата, но овој ефект на физостигминот ретко се користи.

Понови лекови од групата реверзибилни инхибитори на холинестераза се

- **такрин, донепезил, ривастигмин.**

Тие се користат во третманот на Алцхајмерова болест.

Холинергиците имаат свои **несакани ефекти**, како гадење, повраќање, зголемена саливација, стомачни грчеви, брадикардија, потење.

**Индиректните иреверзибилни холинергици** на холинестеразата се војни отрови и инсектициди. Овие молекули се спојуваат со холинестераза и трајно ја инхибираат. Како последица на тоа, се јавуваат акумулација на ацетилхолин и зголемена парасимпатична активност низ целото тело. Бојни отрови се табун, сарин, соман. Во групата инсектициди има малатион и паратион.

Антидот за труење е атропин. Атропинот ги блокира мускариновите рецептори, но не и никотинските рецептори. Затоа се даваат оксими - паралидоксим и обидоксин. Нивната улога е реактивирање на ензимот холинестераза, кој исто така ги поправа знаците на иритација на рецепторот на никотин. Тие се применуваат не подоцна од 48 часа по труењето. Знаци и симптоми на труење се:

бронхоконстрикција, емеза (повраќање), саливација, лакримација, потење, мокрење, дијареа. Други знаци се брадикардија, миоза, иритација на скелетните мускули и централниот нервен систем.

### 2.2.8.2 Антихолинергици (парасимпатолитички средства)

Антихолинергиците се супстанции што го инхибираат или блокираат врзувањето на невротрансмитерот ацетилхолин на неговите рецептори во нервните клетки на централниот и периферниот нервен систем. Тие во основа се поделени во три големи групи:

- антимуускариновски агенси - ги блокираат мускариновите холинергични рецептори (атропин, скополамин)
- ганглиски блокатори – ги блокираат никотинските рецептори на ганглиите (хексаметониум, макамиламин)
- невромускулни блокатори – ги блокираат никотинските рецептори во скелетната мускулатура

**1. Антимуускариновски агенси** - ги блокираат мускариновите холинергични рецептори-го спречуваат дејството на ацетилхолинот на срцето, жлездите и мазните мускули. Антимуускариновските агенси, во зависност од нивниот состав може да бидат од природно, полусинтетско, синтетско потекло и комбинирани.

Во антимуускуларни агенси од природно потекло се атропин и скополамин. Извори на растенија во кои се наоѓаат алкалоиди од оваа група се растенија од се-

## 2. Специјална фармакологија

мејството Solanaceae: пр. *Atropa belladonna* (Беладона, Луда жолчка). Природни алкалоиди се **атропин и скополамин**.

Индикации на оваа група се следниве:

- релаксација на мазниот мускул на гастроинтестиналниот тракт и уринарниот тракт (спазмолитички ефект)
- проширување на зеницата (мидријаза) во офталмологијата
- влијаат на екстрапирамидалниот систем помалку ригидност во паркинсонизмот
- антиеметичко дејство, главно се користи во кинетоза или т.н. патни заболувања
- бронходилатативно дејство

Несакани дејства се сува уста, опстипација, ретенција(задршка) на урина и сл.

- Во полусинтетичката група вклучени се
  - антихолинергичен спазмолитик - скополамин - бутилбромид и
  - мидријатик – хоматропин, еукатропин
- Синтетички парасимпатолитици се голема група различни по хемиски состав и дејство, при што најголеми претставници се
  - **Тропикамид** - Во офталмологијата се користи во форма на капки за очи, за да се поттикне мидријаза (дилатација на зениците)
  - **Оксифенониум** - изразено спазмолитичко дејство
  - **Ипратропиум** - има добро изразен бронходилататорски ефект по администрација на аеросол. Се користи кај бронхијална астма, спастичен бронхитис, бронхоспазам со различна генеза, хронична опструктивна белодробна болест (ХОББ).
  - **Пиренезепин**. - влијае на рецепторите во гастричните париетални клетки и ја намалува секрецијата на хлороводородна киселина, поради што се користи при рефлексен езофагитис, хиперациден гастритис, чир на желудник и дуоденум.
- Комбинирани препарати содржат растителни алкалоиди, заедно со неопиоидни аналгетици,
  - **ерготамин или фенотропан**.

2. Антихолинергичите вклучуваат и **невромускулни блокатори** кои го спречуваат преносот на нервните импулси на синапсите на скелетниот мускул и предизвикуваат олабавување.

Опуштеноста на мускулите се шири спуштајќи, почнувајќи од очните капаци, лицето и вратот и се шири на екстремитетите, трупот и абдоменот, во спротивен редослед. Тие главно се користат за краткорочни операции и болни процедури (бронхоскопија, езофагоскопија, ендотрахеална интубација, репозиција на фрактури и луксации).

Главните претставници на оваа група се следниве:

*Alcuronium*

*Atracurium*

*Tubocurarine*

*Suxamethonium*

Може да предизвикаат блага минлива хипотензија, тахикардија, ритмички нарушувања. Ретко предизвикуваат анафилактичен шок, а во спорадични случаи по администрацијата на суксаметониум се развива таканаречената малигна хипертермија. За време на нивното дејство, потребно е интубално дишење, бидејќи тие ги парализираат респираторните мускули, но не го потиснуваат респираторниот центар.

**3. Ганглионските блокатори** се мала група која припаѓа на антихолинџергици, која ретко се користи во современата медицина, поради многу сериозни несакани ефекти. Тие го блокираат преносот на нервниот имулс во симпатичкиот и парасимпатичкиот систем и дејствуваат како антагонисти на никотинските рецептори.

### 2.2.8.3. Адренергични лекови (симпатикомиметици)

Адренергичните лекови или симпатикомиметиците предизвикуваат слични или потполно исти ефекти како и стимулацијата на адренергичните нерви. Ефектите на овие лекови во организмот можат да настанат поради директното дејство на адренергичните рецептори или по индиректен пат, т.е. со стимулација на ослободувањето на катехоламините од адренергичните нерви. Според ефектите кои ги предизвикуваат во организмот, адренергичните лекови се делат на следниве групи:

- катехоламини (норадреналин, адреналин и допамин),
- адренергични вазоконстриктори (фенилефрин, метоксамин, ефедрин и др.)
- адренергични бронходилататори (изопреналин, орципреналин, салбутамол и др.)
- адренергични стимуланси на ЦНС (амфетамин, метамфетамин),

#### 2.2.8.3.1. КАТЕХОЛАМИНИ

Најважните претставници на катехоламините се

- **норадреналинот,**
- **адреналинот и**
- **допаминот.**

Во организмот се синтетизираат од аминокиселината фенилаланин во адренергичните нерви, срцевината на надбубрежната жлезда и централниот нервен систем. За терапевтски цели се користат синтетички катехоламини.

Катехоламините и другите адренергични лекови своите ефекти во организмот ги постигнуваат со дејствувањето на :

- адренергичните алфа рецептори (со стимулација на алфа-рецепторите настанува вазоконстрикција, мидријаза и релаксација на мазните мускули на дигестивниот тракт ) и
- бета-рецептори (настанува забрзување и засилување на срцевата работа, бронходилатација и вазодилатација)

## 2. Специјална фармакологија

Норадреналинот и фенилефринот се стимуланси претежно на алфарецепторите, а изопреналинот селективно ги стимулира само бетарецепторите. Адrenalинот дејствува и на алфа и на бета-рецепторите.

Дејство и ефекти на **норадреналиној** и **адrenalиној** во организмот –

Овие два катехоламини предизвикуваат многу слични ефекти во организмот, но има и случаи каде дејствата им се разликуваат. Така, на пример, норадреналинот како стимулатор на алфа-адренергичните рецептори во кардиоваскуларниот систем предизвикува општа вазоконстрикција и зголемување на артерискиот крвен притисок. Од друга страна, адrenalинот дејствува на бета-адренергичните рецептори во срцевиот мускул и доведува до засилена контракција и забрзување на работата на срцето.

Адrenalинот во однос на норадреналинот е значително посилен бронходилататор. Тој многу успешно се употребува кај разни алергиски реакции и анафилактички шок. При изведувањето на локалната анестезија, адrenalинот (како вазоконстриктор) се додава во растворите на локалните анестетици (прокаин) со цел спречување на нивната ресорпција, а со самото тоа се продолжува и засилува дејството на локалната анестезија. Адrenalинот се користи и при акутниот застој на срцето, каде по апликацијата на адrenalинот директно во срцевиот мускул, работата на овој орган повторно може да се воспостави.

**Допаминот** е супстанција која настанува како прекурсор во биосинтезата на норадреналинот и адrenalинот. Неговото дејствување на алфа- и бета-адренергичните рецептори е значително послабо од тоа на адrenalинот и норадреналинот. Поради тоа допаминот предизвикува само блага вазоконстрикција и слаба стимулација на работата на срцето. Своите ефекти во организмот овој лек ги остварува пред сè преку специфичните допамински рецептори. Со стимулација на овие рецептори допаминот предизвикува вазодилатација на бубрежните, мезентеријалните, коронарните и интрацеребралните крвни садови.

### 2.2.8.3.2. Адренергични вазоконстриктори

Најважни адренергични вазоконстриктори се:

- ефедринот,
- метараминолот,
- фенилефринот,
- метоксаминот и
- нафазолинот.

Овие лекови се користат за предизвикување на локална или општа вазоконстрикција.

**Ефедринот** припаѓа во групата на индиректни и директни симпатикомиметици. Како природен алкалоид, ефедринот е познат во медицината веќе неколку векови. Денес се добива по синтетички пат. Во организмот ефедринот предизвикува ослободување на адrenalинот и норадреналинот, а во одредена мера дејствува и директно на симпатички инервираните органи. Поради празнењето на норадреналинот од симпатичните нервни завршетоци, неговите ефекти по секое следно вбризување брзо слабеат. Оваа појава се нарекува тахифлак-

сија. Најважен ефект на ефедринот е вазоконстрикцијата. За овој ефект е карактеристично дека настапува побавно и трае подолго отколку кај адреналинот. Ефедринот дејствува стимулативно на срцето, односно ја зголемува силата на контракцијата и ја забрзува работата на срцето. Резултат на ваквото дејство е покачување на артерискиот крвен притисок. Ефедринот стимулативно дејствува и на централниот нервен систем. Тој бил првиот клинички користен симпатикомиметик кој се користел во лекувањето на астмата (bronходилататорен ефект). Ефедринот главно се користи локално за деконгестија (вазоконстрикција) на крвните садови на слузницата на носот.

**Метараминолот** е силен вазоконстрикторен лек. Се користи при хипотензија и за констрикција на крвните садови на слузницата на носот.

**Фенилефринот** дејствува како директен симпатикомиметик. Ефектите му се послаби од ефектите на норадреналинот, но затоа се подолготрајни. Се применува за иста намена како и метараминолот.

**Метоксаминот** е директен симпатикомиметик со долготрајно дејство.

**Нафазолинот.** Овој директен симпатикомиметик се употребува како локален назален и конјунктивален деконгестив.

## 2

### 2.2.8.3.3 *Адренерџични бронходилататори*

Најпознати претставници на оваа група лекови се:

- изопреналинот,
- орципреналинот,
- тербуталинот,
- салбутамолот,
- фенотеролот и
- кленбутеролот.

Изопреналинот неселективно ги стимулира сите бета-рецептори, како оние во срцето, така и во бронхиите. Како резултат на стимулацијата на  $\beta_1$ -рецепторите во срцето, настанува тахикардија и аритмија, а поради дејството на  $\beta_2$ -рецепторите во бронхиите се јавува бронходилатација. За разлика од изопреналинот, салбутамолот и кленбутеролот селективно ги стимулираат само  $\beta_2$ -рецепторите кои се наоѓаат во бронхиите. Од таа причина тие не предизвикуваат несакани ефекти на срцето. Сите овие лекови главно се користат за предизвикување на бронходилатација кај луѓе кои боледуваат од астма. Иако причините за појава на бронхијалната астма не се познати во целост, се смета дека одредена улога имаат следните фактори:

- недостаток (намалување) на бројот на адренерџичките бета рецептори,
- нарушување на рамнотежата меѓу алфа и бета адренерџичките рецептори,
- локално воспаление на бронхијалната слузница,
- зголемена пропустливост на клетките на мазната мускулатура на бронхиите за калциум,
- нарушување на функцијата на неадренерџичкиот инхибиторен нервен систем во бронхиите.

## 2. Специјална фармакологија

Основни цели во терапијата на астма се: предизвикување на бронходилатација и сузбивање на процесот на воспаление.

Во терапија се користат следните бронходилататори:

- Адренергички бета агонисти;
- Теофилин и аминофилин;
- Антимускарински лекови,
- Стабилизатори на мастоцитите.

Процесот на воспаление се намалува со апликација на гликокортикоиди.

### **1. Адренергички бета агонисти**

Адренергичките бета агонисти се најмногу користените бронходилататори. Најпознати адренергички бронходилататори се:

- агонисти на  $\beta_2$  рецепторите (салбутамол, тербуталин, фенотерол, формотерол, салметерол),
- агонисти на алфа и бета рецепторите (адреналин),
- агонисти на  $\beta_1$  и  $\beta_2$  рецепторите (изопреналин, орципреналин)

Адренергичките бронходилататори предизвикуваат релаксација на бронхиите со стимулација на адренергички  $\beta_2$  - рецептори локализирани во бронхиите. За разлика од нив адренергичките  $\beta_1$  рецептори претежно се наоѓаат во срцето и нивна стимулација предизвикува тахикардија. Поради тоа некои од лековите (пример, изопреналин) делуваат еднакво и на  $\beta_1$  и на  $\beta_2$  - адренергичките рецептори и предизвикуваат тахиардија како несакан ефект.

Селективните  $\beta_2$  агонисти се најбезбедни и најефективни бета агонисти за третман на астма. Се препорачуваат како подобри од помалку селективните бета агонисти кои треба да се избегнуваат секогаш кога е можно.

Бронходилататорното дејство настанува брзо по инхалација на аеросол. Бронходилатацијата е силна и ефикасна и трае до 6 часа.

Несакани дејства се тремор на рацете, периферна вазодилатација, главоболка, тахикардија, нервна напнатост и друго.

### **2. Теофилин**

Теофилинот е еден од дериватите на метил ксантините кој се користи во терапија на астма, најчесто интравенски за лекување на акутен напад на диспнеа, или орални ретард препарати за профилакса на астматични напади.

Аминофилинот е дериват на теофилинот. Индициран е кај тешки напади на астма и status asthmaticus. Се аплицира како многу спора интравенска инјекција во тек на 10-20 минути. Брзото давање може да предизвика конвулзии или аритмија.

### **3. Антимускарински лекови**

Ипратропиум и тиатропиум се неселективни антагонисти на мускаринските рецептори во мускулите на бронхиите и инхибитори на рефлексната бронхоконстрикција. Со неселективна блокада на овие рецептори во бронхиите настанува бронходилатација.

**Индикации** – Најважни индикации се: астма и хронична опструктивна болест на белите дробови (ХОББ). Дејството започнува бавно, по 30-60 минути од инхалацијата, но трае долго и бронходилатацијата може да се одржува со 3 до 4

доза за 24 часа. Овие лекови се помалку ефикасни во терапија на хронична астма од  $\beta_2$ -агонистите и обично се користат во комбинација со други бронходилататори.

#### 4. **Стабилизатори на мастоцитите**

Според имуно – биолошкиот концепт за настанување на астма основни причини за појава на оваа болест се хуморалните медијатори кои се ослободуваат од мастоцитите. **Кромолинот** и **кетотифенот** го спречуваат ослободувањето на овие медијатори од мастоцитите и со тоа спречуваат и појава на симптоми на болеста.

#### 2.2.8.4. Адренергички блокатори

Адренергичките блокатори се лекови кои ги блокираат адренергичките алфа и бета рецептори. Тие го исклучуваат дејството на катехоламините и другите адренергички супстанции, односно ја блокираат симпатичката (адренергичка) стимулација. Во оваа група спаѓаат:

- алфа блокатори (блокатори на алфа адренергички рецептори)
- бета блокатори (блокатори на бета адренергички рецептори).

##### ▪ **Адренергички алфа блокатори**

Најважна фармаколошка карактеристика на адренергичките алфа блокатори е нивната способност да ги блокираат истоимените рецептори во крвните садови и со тоа да го иземат хипертензивното дејство на катехоламините.

Алфа блокаторите се делат на *реверзибилни* и *иреверзибилни*.

Реверзибилни алфа блокатори имаат комплекс лек –рецептор кој може да се дисоцира. Тоа се: алкалоидите на ржана гламна (*Secale cornutum*), фентоламин, толазолин, празосин, лабеталол и други. Кај иреверзибилните лекот ковалентно се врзува за алфа рецепторот, создава иреверзибилен комплекс и долготрајна адренергичка алфа блокада. Алфа блокатор е феноксibenзаминот.

#### **Алкалоиди на *Secale cornutum***

Алкалоидите на *Secale cornutum* може да се поделат на:

природни алкалоиди	хидрирани алкалоиди
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ерготамин</li> <li>• ергометрин</li> <li>• ерготоксин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• дихидроерготамин</li> </ul>

Стимулација на сите мазни мускули се предизвикува природните алкалоиди, особено мазните мускули на крвните садови и утерусот. При тоа тие предизвикуваат вазоконстрикција и контракција на мускулите во утерусот.

Хидрираните алкалоиди за разлика од природните делуваат вазодилаторно.

## 2. Специјална фармакологија

Најважни индикации за примена на алкалоидите на *Secale cornutum* се мигрена и постпартални крварења. За спречување на постпартални крварења најчесто се користи ергометрин.

Контраиндикации за примена на овие алкалоиди се гравидитет, васкуларни болести на екстремитетите, коронарна болест и оштетување на црниот дроб.

**Фенџоламиноџ** го спречува вазоконстрикторниот ефект на адреналинот и норадреналинот на артериолите, делува како вазодилататор и поради тоа се користи при лекување на Рејнова болест и други болести на периферните артерии во чиј настанок адреналинот и норадреналинот имаат важна улога.

### ▪ **Адренерџички бетиа блокаџори**

Бета блокаторите ги блокираат бета адренерџичките рецептори на срцето, периферните крвни садови, бронхиите, панкреасот и црниот дроб. Постојат два вида бета адренерџички блокатори:

Неселективни, $\beta_1$ и $\beta_2$ рецепторите	Кардиоселективни, $\beta_1$ адренерџичките рецептори во срцето
<ul style="list-style-type: none"><li>• епропранолол,</li><li>• тимолол,</li><li>• пиндолол,</li><li>• соталол,</li><li>• лабеталол,</li><li>• окспренолол,</li><li>• надолол,</li><li>• карведилолпрогатамин</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• метопролол,</li><li>• атенолол,</li><li>• бисопролол,</li><li>• целипролол,</li><li>• ацебутолол</li></ul>

**Индикации за примена на бетиа адренерџичките блокаџорите се:** хипертензија, аритмија, коронарна артериска болест, инфаркт на миокардот и срцева слабост, и тиреотоксикоза.

**Несакани ефекти:** замор, студенило на екстремитетите, депресија, нарушување на сонот, гастроинтестинални потешкотии, нарушување на липидниот статус.

Останати несакани ефекти на бета блокаторите се бронхоспазам, брадикардија и акутна инсуфициенција на миокардот.

**Контраиндикации се:** нарушување во спроведувањето на срцевите импулси, срцева слабост, бронхијална астма или ХОББ, дијабет и др.



### Научив и умеам да:

- ✓ Класифицирам и споредувам лекови во терапија на болести на ЦНС и ВНС;
- ✓ Разликувам антипсихотици, антидепресиви, анксиолитици, седативи и хипнотици, општи и локални анестетици, антиепилептици,

аналгетици, холинергици, антихолинергици, адренергици и адренергични блокатори;

- ✓ Опишувам механизам на дејство и фармакокинетика на лекови на ЦНС и ВНС;
- ✓ Објаснувам индикации и несакани дејства на лекови за ЦНС и ВНС;



### Прашања и задачи

1. Кои рецептори ги блокираат антипсихотиците?
2. Неселективните антидепресиви се инхибитори на превземањето на допамин и а) ниеден б) серотонин в) адреналин г) норадреналин
3. На која група антипсихотици припаѓа хлорпромазин ?
4. Трицикличен антидепресив е  
а) селегелин б) имипрамин в) риспирidon г) буспирон
5. Течен, лесно испарлив општ анестетик е  
а) изофлуран б) тиамилал в) лидокаин г) хидроксазин
6. Направи споредба помеѓу дејство на аспирин и парацетамол.

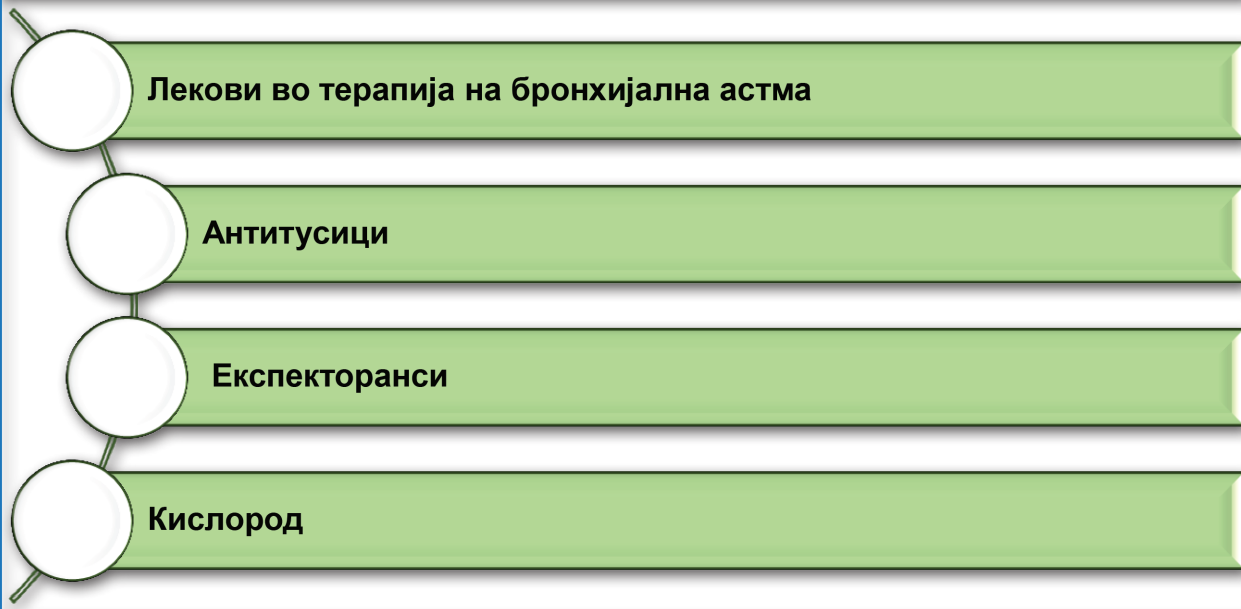
Што се антипсихотици?

1. Опиши го механизмот на дејство на антипсихотиците.
2. Наведи индикации за употреба на антипсихотици.
3. Кои се несакани ефекти на фенотијазинските деривати?
4. Што се антидепресиви?
5. Опиши разликата помеѓу манија и депресија?
6. Наброј преставници на групата на антидепресивни лекови.
7. При кои состојби се применуваат МАО-инхибиторите?
8. Опиши го механизмот на делување на бензодиазепините?
9. Која е штетна интеракција на бензодиазепините?
10. Во која група на седативи спаѓа золпидемот?
11. Што е општа, што локална анестезија?
12. Наведи ги разликите помеѓу општа и локална анестезија?
13. Зошто се изведува предоперативна премедикација на болниот?
14. Кои нервни влакна ги блокираат локалните анестетици?
15. Објасни го механизмот на дејство на локалните анестетици?
16. Што е епилепсија?
17. Кои лекови се користат во терапија на генерализирани напади на епилепсија?
18. Како се делат аналгетиците?
19. Кои се индикации за примена на морфин?
20. Како се манифестира акутно труење со морфин?
21. Кои се антипиретични аналгетици?

## 2. Специјална фармакологија

22. Како делуваат амфетамините?
23. Кој органи и органски системи се инервирани од автономниот нервен систем?
24. Кои се трансмитери во автономниот нервен систем?
25. Објасни ја холинергичката и норадренергичката трансмисија?
26. Како се поделени холинергичките и адренергичките рецептори?
27. Како дејствуваат холинергичките лекови со директно дејство?
28. На кој начин делуваат антимукаринските лекови и кои се нивни претставници?
29. Какво дејство имаат дејството на адреналин и норадреналин?
30. Индикации за примена на адреналина се:
31. Со стимулација на кои адренергички лекови настанува бронходилатација?
32. Објасни ја разликата меѓу реверзибилните и иреверзибилните алфа блокатори?

## Лекови со дејство на респираторниот систем



2

### 2.3 ЛЕКОВИ СО ДЕЈСТВО НА РЕСПИРАТОРНИОТ СИСТЕМ

**Знам:** Респирааторниот систем се состои од дишни патишта и бели гробови кои може да имаат најразлични заболувања како што се воспаленија, алергиски реакции, астма и слично. Тие се лекуваат со антибиотици и други лекови кои го олеснуваат дишењето.

**Сакам да знам:** Како се поделени и каков механизам на дејство и фармакокинетика имаат лековите кои се користат во терапија на болести на респирааторниот систем. Нивни индикации и несакани дејства.

2

#### 2.3.1 Лекови во терапија на бронхијална астма

Бронхијална астма е хронично опструктивно воспаление на респираторните патишта. При тоа доаѓа до повторувани реверзибилни опструкции на протокот на воздух. Клиничката слика доминира со свирење во градите, кашлање, оскудно искашлување и потешкотии при издишување на воздухот. Присутни се воспалителни промен и хиперреактивност во дишните патишта. Лекувањето на астмата има две базични задачи и тоа:

- Прекинувањена акутниот напад на астмата
- Спречување на појава на нови напади - профилакса

Лекови кои се користат за лекување на астма се :

##### бронходилататори

- $\beta_2$  – адренергични агонисти
- ксантини
- антагонисти на мускарински рецептори
- антагонисти на хистамински  $H_1$  рецептори

##### антиинфламаторни лекови

- глюкокортикоиди
- хромогликат

### 2.3.1.1 $\beta_2$ – адренергични агонисти

Овие лекови директно дејствуваат на  $\beta_2$  адренергички рецептори во мазните мускулни на бронхиите и предизвикуваат бронходилатација (ширење на бронхиите). Покрај ова дејство тие го спречуваат и ослободувањето на медијаторите од мастоцитите.

За прекинување на акутниот напад на асма се користат  $\beta_2$  – адренергични агонисти со кратко дејство во облик на инхалација. Главни претставници на оваа група се: салбутамол, тербуталин, бамбутерол и фенотерол. За инхалациона терапија се користат посебни уреди: дозни инхалери, спејсери и други, а при тоа е важно да се обучи пациентот за правилно користење. По инхалационата примена лековите делуваат брзо (ефектот се јавува најдоцна за 30 минути од инхалацијата) и ефикасно, со минимално несакано дејство. Дејството трае 4 до 6 часа.

$\beta_2$  агонисти со долго дејство, кое трае до 12 часа се користат за превенција за нови напади на асма. Претставници на оваа група се: салметерол, феромтерол фенотерол, пурбитерол и репротерол. Од несакани ефекти најчесто се јавува тремор, можна е појава на толеранција на одговорот на респираторниот систем.

### 2.3.1.2 Метилксантини (теофилин)

**Теофилин** е дериват на метилксантин кој најчесто се користи во терапија на асмата. Индикации за негова примена се:

- прекинување на акутните напади на асмата (интравенски во облик е аминофилин раствор теофилинот со етилендиамин)
- профилакса на асматилен напад (орално во облик на ретард препарати- препарати опродолжено терапевско делување).
- ублажување на симптоми на ХОББ - хронична опструктивна болест на белите дробови

Интервенска апликација на аминофилин мора да се дава многу споро (20 минути) за да се спречат несаканите дејства на ЦНС и срце. Интрамускулно не се применува бидејќи предизвикува болка и иритација на местото на давањето. Несакани ефекти на примањето на теофилинот се:

- стимулација цнс-а (главоболка, несоница, конвулзии);
- стимулација на срцето (тахикардија, аритмија)
- гастроинтестинални тегоби: мачнина, стомачни тегоби, зголемена секреција на HCl

Поради малата терапевска ширина и големите можности на влегување во интеракција со другите лекови, дозата треба да се прилагоди индивидуално за секој пациент посебно.

## 2. Специјална фармакологија

### 2.3.1.3 Антихолинергици

Антихолинергични лекови се антагонисти мускариските рецептори во мускулите на бронхиите и инхибитори на вагусна рефлексна бронхоконстрикција. Се даваат:

- заедно со  $\beta_2$  – адренергични агонисти поради различниот механизам на дејство на овие две групи на лекови (терол-бромид+ипратропиум-бромид).
- како бронходилататори кај некои пациенти со бронхит и бронхоспазам.

Се применуваат во облик на инхалации во облик на аеросоли, а поради слабата ресорпција во системска циркулација многу ретко се манифестираат системски антимускарински ефекти (сушење уста, пореметување на видот и некои други).

Лекови од оваа група се: **ипратропиум** и **тиатропиум**. Максимално дејство се постигнува за 30 минути, а трае 3 до 5 часа.

### 2.3.1.4 Антагонисти на хистамински $H_1$ рецептори

Лоратидинот е претставник на оваа група на бронходилататорни лекови кој има умерена ефикасност во употреба при блага форма на атописка астма.

### 2.3.1.5 Гликокортикоиди

Гликокортикоиди се употребуваат за лекување на астма поради нивното антиинфламаторно дејство. При терапевска примена се ублажува воспалението на дишните патишта, односно го намалуваат едемот на слузницата и секрецијата. Може да се аплицираат како:

- инхалација
- орално
- парентерално.

Индицирани се како терапија и профилакса на бронхијална астма.

Кога се применуваат по пат на инхалација ефектот се постигнува по неколку дена. На овој начин се постигнува најдобар резултат со минимална појава на несакани дејства: кашлање, зарипнатост и кандидијаза на усната празнина. Пациентот треба да се советува по инхалација да ја исплакне усната празнина и ждрелото со вода за да се спречи појавата на овие несакани дејства. Ако се употребуваат редовно во поголеми дози може да предизвикаат супресија на надбубрежна жлезда, особено кај деца. Лекови од оваа група се: **бекламетазон дипропинат**, **будесонид** и **флутиказон**.

При системска примена на гликокортикоидите треба да се внимава на времетраењето на терапијата, односно таа да не биде долготрајна. Терапијата е од 5 до 7 дена и се применува со тек на појава на инфекции или при влошување на астмата. Може да се аплицира орално или парентерално, а изборот зависи од тежината на болеста. По системската примена може да се јават сериозни несакани дејства како што се супресија на функцијата на надбубрежната жлезда, артериска хипертензија, хипергликемија, дебелина, остеопороза и други. Претставник на оваа група е **метилпреднизолон**.

### 2.3.1.6 Антилеукотриени- Кромогликат

Леукотриени се супстанции кои во организмот се наоѓаат во леукоцитите, а се ослободуваат во дишните патишта при астмата. Антилеукотриени се користат во терапијата на астмата како :

- инхибитори на ензими кои учествуваат во синтезата на леукотриените
- антагонисти на леукотриенски рецептори

Тие го намалуваат количеството на леукотриените и предизвикуваат бронходилатација, во помал степен манифестираат антиинфламаторно дејство. Се применуваат орално самостојно и во комбинација со инхалациони гликокортикоиди, најчесто профилактички. Покажуваат подобар одговор кај деца, особено се корисни за астмата предизвикана при физички напор. Несакани дејства се благи и малкубројни.

### 2.3.2 Антитусици

Кашлицата (лат. збор tussis - кашлица) е заштитен рефлекс со кој се отстрануваат туѓите честички и секретот од бронхиите и бронхиолите. При инфламација на дишните патишта овој рефлекс несоодветно се активира. Антитусици се лекови кои се користат за сузбивање на сува и непродуктивна кашлица, која има таков интензитет да ги спречува вообичаените активности и влијае негативно на сонот и одморот на болниот. Тие се симптоматски лекови, што значи дека само ја сузбиваат кашлицата како симптом но не делуваат на причината на нејзиното настанување. Кај кашлицата при бронхиектазии или хроничен бронхит и астма овие лекови се контраиндицирани, бидејќи можат да предизвикаат згуснување на спутумот и негова ретенција во дишните патишта.

Механизам на дејствување на антитусиците може да биде на различни нивоа и тоа:

- Централно (инхибиција на центарот за кашлање во продолжениот мозок)
- Периферно (во тусигени зони на дишните патишта).

Централни антитусици се деривати на опиумот, односно морфиумот (**кодеин, фолкодин**). Тоа се ефикасни лекови, но можат да предизвикаат зависност, седација и депресија на дишењето. Се користат за сузбивање на тешки облици на сувата кашлица предизвикана од тумор.

**Бутамират** е неопиден антитусик кој се користи за сузбивање на лесни облици на кашлица. Неговата предност е во тоа што не предизвикува зависност ниту депресија на дишењето. Делува периферно на мазните мускули на бронхиите, релаксационо и спречува спастичка кашлица.

Периферни антитусици се слузави супстанции кои ја обложуваат лигавицата на тусигените зони и на тој начин ја намалуваат нивната надразливост. Супстанциите кои содржат слузни дроги се внесуваат како чаеви. На пример како периферен антитусик се дава чај од корен од бел слез (сл 2.16).

Антитусиците се контраиндицирани кај деца до една година, бидејќи кај нив сеуште не е развиен рефлексот за кашлање.

## 2. Специјална фармакологија



Слика 2.16 Чај и корен од бел слез

### 2.3.3 Експекторански

Експекторански се лекови кои го олеснуваат искашлувањето на бронхијалниот секрет во состојби каде што тој секрет се создава во патолошка (поголема) количина. Тоа го постигнуваат со различни механизми:

- со намалување на вискознос-та на секретот, го омекнуваат секретот и го олеснуваат искашлувањето (**бромхексин, карбоцистеин**)
- со надрознување на лигавицата на желудникот кое резултира со појачана секреција на вода преку бронхијалната жлезда и олеснето искашлување (**сапонинни** пр.корен од јаглика (сл.2.17)).



Слика.2.17. Јаглика

Како експекторанс може да се користи и обична вода или течности, бидејќи со внесување на поголемо течност го разредуваме секретот и се олеснува искашлувањето. Ова е важно да се знае како совет и при нега на болен со респираторни заболувања.

### 2.3.4 Кислород

Кислородот е неопходен за живот на човекот. Примената на кислородот во терапевтски цели се нарекува оксигенотерапија. Индикација за оксигенотерапија се сите состојби кога постои нарушена размена на гасовите на ниво на респираторна мембрана, односно се јавува хипооксија. Заболувања и состојби при кои се применува кислородот се:

- хронична респираторна инсуфициенција (повеќе часа во текот на денот);
- влошување на хроничните опструктивни болести на белите дробови (астма, емфизем, опструктивен бронхитис)
- инфаркт на срцето
- едем на бекли дробови (при срцева инсуфициенција);
- белодробна емболија
- труење со јаглен –моноксид

Кислородот може да се примени во висока концентрација ( до 60%) во кратки временски интервали или во пониска (24-28%) подолго време.

Тој може да се примени со разни неинвазивни методи како што се назална канила, катетер вметнат во носот - назофарингеален катетер, маска и шлем и инвазивни преку ендотрахеален тубус. Основно е дозирањето во адекватна концентрација и брзина на протокот, кое треба да го следи сестрата. Треба да се напомене дека кислородот е експлозивен гас при кој неопходно е да се почитуваат безбедносните мерки за работа со овие материи.

Несакани ефекти се депресија на дишење, апсорпциона ателектаза и ретролентана фиброплазија. Ретролентана фиброплазија се јавува кај предвремено родени деца сместени во инкубатор со атмосфера со чист кислород. Денес се препорачува концентрацијата да не е поголема од 40%.

Хипербаричен кислород е примена на кислород во комора под притисок поголем од една атмосфера, дури и до 3 А. Индикации се труење со јаглен –моноксид, анаеробни инфекции и гасна гангрена. Најчесто како несакани ефекти се јавува намалување на витален капацитет на бели дробови, вазоконстрикција и конвулзии



### Научив и умеам да:

- ✓ Класифицирам и споредувам лекови во терапија на болести на респираторниот систем;
- ✓ Разликувам лекови во терапија на бронхијална астма, антитусици, експекторанси и кислород;
- ✓ Опишувам механизам на дејство и фармакокинетика на лекови за респираторниот систем;
- ✓ Објаснувам индикации и несакани дејства на лекови за респираторниот систем;



### Прашања и задачи

1. Кои групи на лекови се користат при терапија и профилакса на астма?
2. Која е главна индикација за  $\beta_2$  - адренергични агонисти ?
3. Кои се најпотентни анти инфламаторни лекови за лекување на астма?
4. Кои се предностите на инхалационата во однос на орална примена на гликокортикоиди?
5. Наведи ги механизмите на дејство на антитусиците
6. Како делуваат експекторансите на кислород
7. Кои се индикации за примена на кислород?
8. Наброи ги инвазивните и неинвазивните методи на апликација на кислород

## Лекови со дејство на дигестивниот систем

- Лекови кои ја намалуваат киселоста и ја заштитуваат слузницата на желудникот
- Антидијареици
- Лаксативи
- Антиеметици
- Еметици

# 2.4 ЛЕКОВИ СО ДЕЈСТВО НА ДИГЕСТИВНИОТ СИСТЕМ

**Знам:** Диџестивен систем е систем за варење на храната. При заболување на овој систем се јавува болка, гадење, повраќање, дијареа и општијација. За сите овие симптоми и состојби мислам дека има специфични лекови. Така на пример кога имам дијареа мајка ми ми дава медицински јаблен.

**Сакам да знам:** Кои лекови ја намалуваат киселоста во желудникот, ја заштитуваат слuzницата, влијаат на празнењето на цревата и повраќањето.

## 2.4.1 Лекови кои ја намалуваат киселоста и ја заштитуваат лигавицата на желудникот

Овие лекови на два начина можат да ја заштитат слuzницата на желудникот и тоа со:

- намалување на киселоста на желудочниот сок:
  - директна неутрализација на желудочната HCl
    - антациди
  - намалување на секреција на HCl
    - H<sub>2</sub> антихистаминици
    - инхибитори на протонската пумпа
- заштита лигавицата од дејството на HCl
  - цитопротектори

### 2.4.1.1 Антациди

Антациди се лекови кои се слаби бази, по орална апликација ја неутрализираат киселоста на желудничкиот сок и го спречуваат штетното дејство на хлороводородната киселина на слuzницата. Претставници на оваа група се **алуминиум хидроксид, магнезиум карбонат и алуминиум-магнезиум трисиликат**, односно **омепразол, лансопразол, пантопразол, фамотидин**.

Тераписката примена на антациди е при:

- гастроезофагеален рефлукс
- хиперсекреција на хлороводородната киселина,
- улкусни болести на желудник и дуоденум.

Антицидите се употребуваат орално како таблети, капсули, филм обложени таблети и во форма на гел и парентерално. Пер ос се земаат помеѓу оброци кога во желудникот нема храна.

Несакани дејства: се дијареа (антациди со магнезиум) и опстипација (антациди со алуминиумски соли).

### 2.4.1.2 H<sub>2</sub> антихистаминици

H<sub>2</sub> антихистаминици ги блокираат хистаминските H<sub>2</sub> рецептори на слузницата на париеталните клетки на желудникот и на тој начин ја инхибираат секрецијата на HCl. Тие ја инхибираат секрецијата предизвикана под дејство на хистамин, гастрин и ацетилхолин. H<sub>2</sub> антихистаминици се: **циметидин, ранитидин, фамотидин и низатидин**. Нивната терапевска примена е при гастроезофагеален рефлукс и пептичен улкус. H<sub>2</sub> антихистаминиците може да се применуваат орално и парентерално (интрамускулно и интравенски).

Од несакани дејства најчесто се јавува дијареа, болки во мускулите, осип и хипергастринемија.

### 2.4.1.3 Инхибитори на протонската пумпа

Инхибитори на протонската пумпа (ИПП) се лекови кои силно и долготрајно го блокираат создавањето HCl во паријаталните клетки на желудникот.

Прв ИПП е **омепразолот** кој иререверзибилно ја инхибира протонската пумпа, и влијае на базалната и стимулираната секреција на желудочната киселина. Останати лекови од оваа група се: **рабепразол, пантопразол и лансопразол**.

Се применуваат по орален пат во форма на капсули, имаат добра ресорпција, а од крвта се упатуваат до париеталните клетки каде делуваат. Поради акумулација дејството на една доза е 2-3 дена.

Несаканите дејства не се чести. Може да се јави мачнина, повраќање, болка во стомакот, надуеност, пролив и опстипација, како главоболка и вртоглавица. Ретко доаѓа до појава сувост на устатата, несоница, пореметување на видот, додека поретко се забележани гинекомастија (зголемени гради) и импотенција.

Се користат во терапијата на следните пореметувања и болести на гастроинтестинлниот тракт:

Диспепсија;

Улкус на желудникот и дуоденумот;

Гастроезофагеална рефлукс;

Профилакса и лекување на улкус предизвикан од примена на нестероидни антиинфламаторни лекови;

Ерадикација *Helicobacter pylori*, во комбинација со антибиотици;

Zollinger-Ellison-ov синдром ( хиперсекреција HCl).

Инхибиторите на протонска пумпа треба внимателно да се применуваат за време на бременост и доење.

## 2. Специјална фармакологија

Намалување на киселоста на желудочниот сок може да делува на ресорпција на другите лекови (дигоксин) и витамини (витамин  $B_{12}$ ), но исто така претставува зголемен ризик од појава на инфекција на гастроинтестиналниот тракт.

### 2.4.1.4 Лекови кои ја штитат лигавицата цитопротектори или мукопротектори

Овие лекови ги стимулираат механизмите кои ја заштитуваат лигавицата и/или создаваат механичка бариера на површината. Најчесто употребувани се следните:

- **Хелат на бизмутот** - Колоиден бизмут супсалицилат е колоид со бизмут кој создава заштитен слој на површината на лигавицата. По оралната примена голем дел од лекот се излачува во фецесот и поради тоа столицата може да има црна боја. Се користи во терапија на пептичен улкус со присуство на *Helicobacter pylori* и има токсичен ефект на бацилот, го обложува дното на улкусот, зголемува локално создавање на простгландини и стимулира лачење на бикарбонати.
- **Сукралфат** е комплексно соединение ( $C_{11}H_{28}Al_8O_{51}S_8$ ) кое во кисела средина се трансформира во гел кој ја обложува слузницата. Се применува орално во лекување улкус на желудник и дуоденум. Ја намалува апсорпција на многу лекови како што се флуорокинолони, теофилин, тетрациклини и слично. Несакани дејства се опстипација, сува уста, повраќање, главоболка.
- **Мисопросол** инхибира лачење на HCl, базално и стимулирано, ја зголемува циркулацијата на крвта во лигавицата, го зголемува лачењето на слузта и бикарбонатите. Се применува орално за превенција при хронична употреба на нестероидни антиинфламаторни лекови. Несакани дејства се дијареа и грчеви во абдоменот, но можат да се јават и контракции на утерус.

### 2.4.2 Лекови кои влијаат на мотилитет на дигестивниот тракт се



#### 2.4.2.1 Антидијареици

Дијареа е зачестено испразнување на течен фецес. Може да има бројни причинители како што се микроорганизми, токсини, неурогена компонента, лекови и слично. При дијареа е присутен забрзан мотилитет и секреција, а намалена е ресорпцијата во гастроинтестиналниот тракт. Во терапијата за дијареа се користат:

- препарати за рехидритација, односно надокнада на течности и електролити
- антиинфективни лекови
- антидијареици

Антидијареици се лекови кои го успоруваат мотилитетот на цревата. Како антидијареици е применуваат опијати, а многу ретко блокатори на мускаринските рецептори. Од опијатите можат да се користат **морфин**, **кодеин**, **дифеноксилат** и **лоперамид**. Несакани дејства од употреба на овие лекови се појава на опстипација, грчеви, поспаност и паралитички илеус. Не се адекватни за мали деца.

#### 2.4.2.2 Лаксативи

Лаксативи се лекови кои се користат за лекување на опстипација. Најпрво треба да биде утврдена причината за опстипација, потоа се обидуваме да ја решиме со исхрана богата со растителни влакна, внес на течности и дозирана физичка активност. Ако тоа не вроди со плод се даваат лаксативи, кои не се даваат кај пациенти со болки во стомакот и грчеви. При долготрајна употреба се губи лаксативниот ефект. Тие делуваат на повеќе начини, и тоа преку :

- омекнување на столицата.
  - **натриум докузат** е површински активна супстанца која во дигестивниот систем делува како детергент.
  - **течен парафин** се внесува по орален пат, при што се меша со цревната содржина и го омекнува фецесот. Се користи во краток период од 7 дена, кај старите луѓе и срцеви болни.

## 2. Специјална фармакологија

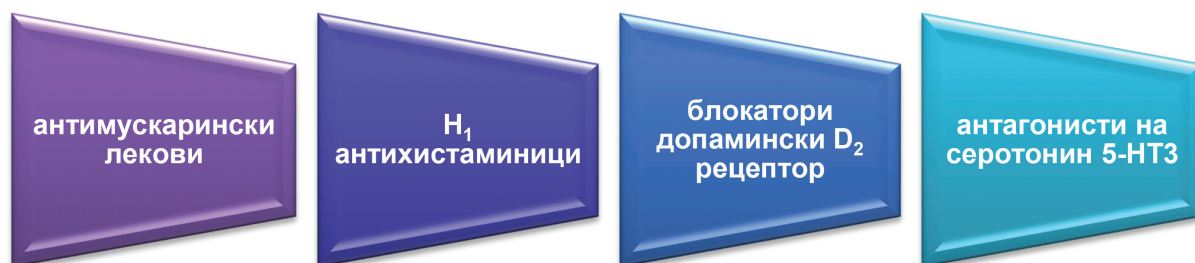
- зголемување на волуменот на цревната содржина
  - **метил целулоза, агар, стеркулиа** - ова се полисахаридни димери кои не се разградуваат во горните делови на ГИТ, ја задржуваат водата во луменот на цревата, го зголемуваат волуменот на цревната содржина, го растегнуваат сидот на цревата и така ја забрзуваат перисталтката и стимулираат дефекација. По апликација треба да поминат неколку дена до појава на дејство, а немаат несакани ефекти.
- осмотски механизам: по оралното внесување практично не се ресорбира и по осмотски пат се задржува течност во луменот на цревата, кој сега има поголема количина, се растегнува сидот на цревата и настанува дефекација.
  - пургативни соли : **магнезиум сулфат** и **лактолоза**.
  - солите на магнезиум не се даваат кај деца бидејќи можат да предизвикаат срцев блок, невромускулна блокада и депресија на ЦНС.
  - лактулоза е полусинтетски дисахарид изграден од фруктоза и галактоза кој во дебелото црево под дејство на бактериите ферментира при што настануваат млечна и оцетна киселина, кои делуваат како осмотски лаксантиви. Треба да поминат 2-3 дена да го манифестира своето дејство.
  - при примена на пургативни соли може да се развие толеранција, а од несакани дејства најчесто се јавува подуеност, грчеви и проливи.
- Надразнувачко дејство (рицинусово масло) - ги стимулира невроните во сидот на цревата и така ја забрзува перисталтката.
  - **рицинусовото масло** денеска многу ретко се користи поради тоа што предизвику болки во стомакот, а дејството се јавува за 2-5 часа од оралното внесување. Бременост е контраиндикација поради тоа што може да предизвика контракции на матката.
  - **глицерол** и **бисакодил** се синтетските супстанции. Глицеролот се применува ректално во облик на супозиторија, стимулирајќи ја лигавицата на ректумот за дефекација. Бисакодил се користи орално и ректално.

### 2.4.3 Антиеметици

Повраќање е физички акт кој завршува со исфрлање на желудечната содржина низ уста. На него обично му претходи мачнина. Може да биде корисно – повраќање при што се исфрла токсинот од организмот на пример при пиене на алкохол, а може да е несакано дејство на некои лекови како што се хемиотерапевтици при третман на карциноми. Се јавува и во првите месеци од бременоста и при заболувања на дигестивниот систем. Повраќањето има централна регулација од две области во продолжениот мозок, и тоа центар за повраќање и хеморецепторна зона.

Антиеметици се лекови кои се даваат за превенција и лекување на повраќање, откако е откриен причинителот за повраќањето за да не се маскираат симптомите на болеста. За превенција и терапијата на повраќање се користат повеќе групи на лекови, а изборот зависи од причинителот.

Во антиеметици се вбројуваат:



- антимускарински лекови ги блокираат мускаринските рецептори во цнс. претставник е **скополамин** кој се применува за превенција и терапија на кинетози – болести кои јавуваат при патување, најчесто во форма на лековити фластери.
- H<sub>1</sub> антихистаминици се применуваат во спречување на повраќање при кинетози и тешки повраќања во првите три месеци од бременоста. Најчесто се користат **дименхидринат, цинаризин, циклизин и прометазин**.
- блокатори допамински D<sub>2</sub> рецептори го забрзуваат празнењето на желудникот и делуваат на хемиорецепторната зона во продолжениот мозок. претставници се **хлорпромазин, метоклопрамид, домперидон** кои се ефикасни при превенција на повраќање при цитостатска терапија, се земаат пер ос, а немаат несакани дејства
- антагонисти на серотонин 5-HT<sub>3</sub> се **ондансетрон, трописетрон, доласетрон** кои се применуваат по орален пат, при цитостатска терапија од несакани дејства се јавува главоболка.

### 2.4.4 Еметици

Еметици се лекови кои предизвикуваат повраќање. Се применуваат во лекување на акутни труења по орален пат кај свесен пациент, со цел да се исфрли преостанатото количество на нересорбиран токсин. Пред да се даде еметикот неопходно е да имаме податок кога е внесен отровот, односно колку време е поминато од негова ингестија и за каков отров станува збор. Причина за тоа е при внес на киселини и бази, еметиците можат да се применат во првите 30 минути, а во случај на труења со други отрови до 60 минути.

Претставник од оваа групата е сирупот од **ипекакуана**. Тој делува локално на желудникот со два алкалоида еметин и цефелин, предизвикуваќи надразнување на лигавицата и го поттикнува рефлексот на повраќање. Се внесува орално во доза од 15-20 мл со чаша вода.



### Научив и умеам да:

- ✓ Класифицирам и споредувам лекови во терапија на болести на дигестивниот систем;
- ✓ Разликувам лекови во терапија за намалување на киселоста и заштита слузницата на желудникот, антидијареици, лаксативи, антиеметици и еметици;
- ✓ Опишувам механизам на дејство и фармакокинетика на лекови за дигестивниот систем;
- ✓ Објаснувам индикации и несакани дејства на лекови за дигестивниот систем;

2



### Прашања и задачи

1. Кои лекови се користат за намалување на ацидитетот на желудочниот сок?
2. Наброј насакани дејства на анатцидите.
3. На кој начин делуваат мукопротективите?
4. Опиши го механизмот на дејство на антидијареици.
5. Кога е индицирана примената на лаксативите?
6. Наброј ги индикациите за примена на еметици.
7. Кој антиеметик е лек на избор за повраќање при цитостатска терапија?

Лекови со дејство на уrogenитален систем



Диуретици



Утеротоници



Токолитици

2

# 2.5 ЛЕКОВИ СО ДЕЈСТВО НА УРОГЕНИТАЛЕН СИСТЕМ

**Знам:** Уроѓениџален сисџем е сисџем за излачување и размножување. Познавам неѓови анаџомски и физиолошки каракџерисџици, но од лекови само џознаџи ми се оние за лекување на уринарни инфекции.

**Сакам да знам:** Кои лекови делуваат на уроѓениџален сисџем, како се класифицира-ни, кој е нивниот механизам на дејсџво, џатџ во орѓанизмотџ и коѓа и како се џриме-нуваатџ во џераџија за уроѓениџални заболувања? Како се џоделени и каков механизам на дејсџво и фармакокинетика имаат лековите кои се корисџатџ во џераџија на уроѓениџалниот сисџем? Нивни индикации и несакани дејсџва.

### 2.5.1 Диуретици

Диуретици се лекови кои ја стимулираат диурезата на бубрезите, односно количеството урина. При тоа бубрезите како екскреторни органи ја остваруваат својата функција во поголем обем излачувајќи вода и  $Na^+$ . Диуретиците делуваат со директно дејство на нефроните и индиректно преку промена на составот на уринарниот филтрат.

Тераписки индикации за диуретиците се:

артериска хипертензија	акутна и хронична срцева инсуфициенција	едем на бели дробови
едеми од различно потекло	нефротски синдром	цироза со асцит
хипералдостеронизам	хиперкалцемија	нефроген дијабетес инципидус

Во оваа група на лекови се опфатени:

Тиазидни диуретици

Диуретици на Хенлеевата петелка

Диуретици кои штедат калиум

Осмотски диуретици

Диуретиците се поисцрпно обработени во модулараната единица за кардиоваскуларен систем, дел 2.1.1.1..

## 2

### 2.5.2 Утеротоници

Утерусот е мускулен единечен орган со карактеристични физиолошки реакции во зависност од фазата на менструалниот циклус или бременост. Тој се контрахира ритмички, под дејство на половите хормони, а клетките на дното имаат улога на пејсмејкер.

Утеротоници се лекови кои ја стимулираат контрактилноста на матката. Како утеротоници се користат: **окситоцин**, **ергометрин** (алкалоид на 'ржана главичка) и **простагландини**. Индикации за употреба на утеротоници се:

- индукција или забрзување на породувањето, (окситоцин);
- запирање на постпартални (по породување) крварења кои се резултат од атонија на утерусот (ергометрин);
- предизвикување на контракции по царски рез (sectio caesarea) или други хируршки зафати на утерусот;
- предизвикување на тераписки индициран абортус (пометнување).

**Окситоцин** е хормон на неурохипофизата, кој добиен по синтетски пат се употребува во тераписки цели. Најчесто се применува во форма на спора интравенска инфузија, а може и интрамускулно. Се врзува за окситогинските рецептори на матката и предизвикува силни, правилни, ритмички, координирани контракции кои се шират од фундусот кон цервиксот на матката. По секоја контракција следи потполна релаксација на матката. Јачината и фреквенцијата на контракциите се зависни од дозата на окситоцинот. Покрај дејството на утерусот, окситоцинот делува на контракција на миоепителните клетки на млечната жлезда, што доведува до неконтролирано течење на млеко од алвеолите. Исто така, има благо вазодилататорно дејство. Окситоцинот се инактивира во хепарот и бубрежите. Несакани дејства се хипотензија со тахикардија. Не смее да се примени, ако постои диспропорција во големината на карличниот отвор и обемот на главата на плодот.

**Ергометрин** е дериват на габата 'ржана главичка (сл.2.18) кој е првпат изолиран и идентификуван во 1935 година, како утеротоник. Тој предизвику-

## 2. Специјална фармакологија

ва контракции на матката кои зависат од нејзината контактибилност. При породување кога утерусот е веќе контрахиран, има слаб ефект. Но, во случај утерусот да не е целосно релаксиран, ергометринот предизвикува силни контракции, односно го намалува крварењето по одлепување на плацентата. Покрај ова има и вазоконстрикторен ефект. Механизам на неговото дејство се одвива во најголем дел преку  $\alpha$ -адренергични рецептори, помалку преку *5HT* рецептори.



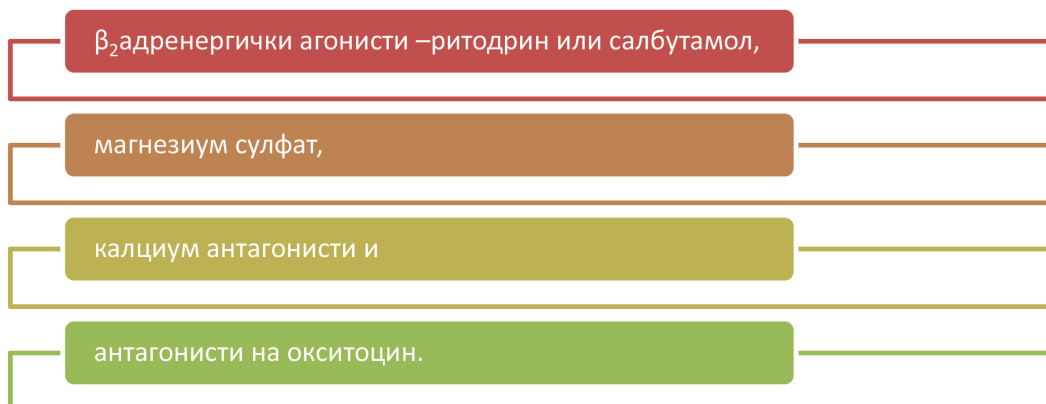
Слика 2.18. *Claviceps purpurea*

Ергометринот може да се дава пер ос, интрамускулно и интравенски, делува брзо, а ефектот трае 3-6 часа. Од несакани дејства може да се јават емезис, хипертензија, заматување на вид и главоболка.

**Простагландините** внесени егзогено предизвикуваат координирани контракции на телото на утерусот, а во исто време релаксација на цервиксот. Применети во првото и второто тримесечје од бременоста можат да предизвикаат абортус. Во акушерството најчесто се користат **динопростон** кој во форма на гел или таблети се аплицира интравагинално или екстраамнионски како раствор, **карбопрост** како длабока интрамускулна инјекција, **гамепрост** или **мисопростол** интравагинално. Несакани дејства се болка во матката, мачнина и повраќање.

### 2.5.3 Токолители

Токолители се лекови кои имаат инхибиторно дејство на контрактилноста на утерусот. Тоа се:



Токолитиците се применуваат за спречување на предвременно породување и одложување на породувањето.

- $\beta_2$  адренергички агонисти – ритодрин или салбутамол кои ги активираат  $\beta_2$  адренергичките рецептори на симпатикус, ги релаксираат мускулите на матката и ја намалуваат нивната контрактилност. Можат да се применат парентерално и орално. Најчесто се индицирани во период помеѓу 22 и 33 недела за спречување на предвременно породување. Со нив може да се одложи, за 48 часа, веќе започнато породување што дава време за гликокортикоидна терапија. Таа има за цел да предизвика созревање на феталните бели дробови и намалување на појава на респираторен дистрес синдром. Од несакани дејства ретко може да се јави тахикардија.
- Магнезиум сулфат –се применува интравенски за спречување на породување, ако трудницата е во состојба прееклампсија или еклампсија, ако има добар ренален статус.
- Калциум антагонисти (нифедипин) – имаат релаксационо дејство на миометријалната мускулатура, но тераписката улога сè уште не е јасно утврдена.
- Антагонист на окситоцински рецептори е **атосибан** кој се применува во облик на интравенски болус и инфузија. Се користи за превенција на спонтано предвременно раѓање. Има иста ефикасност како  $\beta_2$  адренергички агонисти, но може да се примени кај трудници кои имаат срцеви заболувања.

2



### Научив и умеам да:

- ✓ Класифицирам и споредувам лекови во терапија на болести на урогенитален систем;
- ✓ Разликувам диуретици, утеротоници и токолитици;
- ✓ Опишувам механизам на дејство и фармакокинетика на лекови за урогенитален систем;
- ✓ Објаснувам индикации и несакани дејства на лекови за урогенитален систем.



### Прашања и задачи

1. Наведи индикации за примена на утеротоници!
2. Спореди ги контракциите предизвикани од окситоцин и ергометрин!
3. Наброј ги индикаците за примена на токолитици!

## Антиинфективни лекови

2

Бета-лактамски антибиотици

Макролиди антибиотици

Тетрациклини

Хлорамфеникол

Линкозамиди

Аминогликозидни антибиотици

Флуорохинолони

Сулфонамиди

Антибиотици за локална примена

Антимикотици

Антивирусни лекови

Антипаразитни лекови

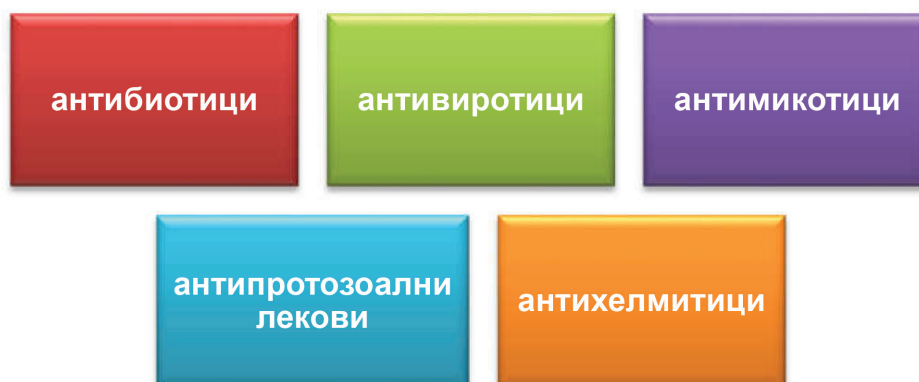
# 2.6 АНТИИНФЕКТИВНИ ЛЕКОВИ

**Знам:** Кога сме болни, најчесто возима од ангина и воспаление на крајници мајичниот лекар ни препишува антибиотик амоксиклав. Има многу лекови кои се користат за разни инфективни заболувања предизвикани од разни причинители.

**Сакам да знам:** Принципи на антиинфективна терапија, класификација и механизми на дејство и примена на антибиотици, антимикотици, антивирусни, антипаразитни лекови.

## 2.6.1 Принципи на антиинфективна терапија

Под антиинфективна терапија подразбираме терапија која се применува за лекување на заболувања кои имаат инфективен карактер. Терминот антиинфективна терапија се однесува на внесување на лек во организмот кој дејствува против инфекција, со инхибиција на ширење на агентот или негова смрт. Инфективниот агент може да биде од најразлична природа: бактерија, габа, вирус, протозоа и хелминт, аналогно на тоа и антиинфективните лекови можат да бидат:



Идеален антимикробен лек би требало да делува само на предизвикувачот на инфекцијата, а при тоа да не делува на клетките на пациентот и да не предизвикува токсични несакани ефекти. Таков антимикробен лек не постои. Своето дејство антибиотиците и другите антиинфективни лекови го реализираат преку повеќе **механизми на дејство** и тоа:

### Инхибиција на синтеза на бактериски клеточен ѕид

- се распаѓа бактериската клетка,
- резултат е смрт на бактеријата,
- пр. пеницилини и цефалоспорини.

### Промена на пермеабилноста на клеточната мембрана на бактерија

- ќе изгуби важни состојки,
- резултат е смрт на бактеријата,
- пр.вамфотерицин, нистатин и полимиксин.

### Инхибиција на синтеза и дејство на фолати

- инхибира раст на бактерија,
- не ја убива,
- пр.сулфонамиди и триметоприм.

### Инхибиција на синтезата на протеините

- бактериостатски,
- небактерицидно,
- пр. тетрациклини, аминогликозиди, хлоранфеникол.

### Инхибитори на топоизомераза II

- бактерицидно,
- пр. флуорокинолони.

Антиинфективни лекови се користат во клиничка употреба во почетокот на дваесеттиот век. Денес, во современата медицина, антибиотиците се едни од најважните групи лекови, поради нивната ефикасност во лекување на инфекции. Поради широката достапност, при честото користење на антибиотиците мора да се придржуваме кон некои основни принципи како би оневозможиле:

- ✓ развој на резистенција на микроорганизмите,
- ✓ појава на несакани дејства кај пациентите,
- ✓ зголемување на трошоци на здравствениот систем.

Основни принципи за примена на антиинфективните лекови:

- ✓ правилен избор на лекот во однос на индикациите,
- ✓ правилен избор на лекот во однос на особините на пациентот,
- ✓ правилен избор на доза на лекот,
- ✓ правилен избор на времетраење на терапија.

Заболувањата чии предизвикувачи се микроорганизми се индикација за антиинфективната терапија. Таа неопходност може да се постави врз основа на клиничката слика, односно симптомите на инфекцијата, да заклучиме дека причинителот за инфекцијата е бактерија. Но, честопати симптомите на бактериските и вирусните инфекции наликуваат едни на други, па е неопходно да направиме анализи кои ќе го утврдат причинителот во микробиолошката лабораторија. Покрај идентификацијата на микроорганизмот кој ја предизвикал инфекцијата, неопходно е да се испита неговата осетливост на антибиотици, односно да се направи антибиограм.

## 2. Специјална фармакологија

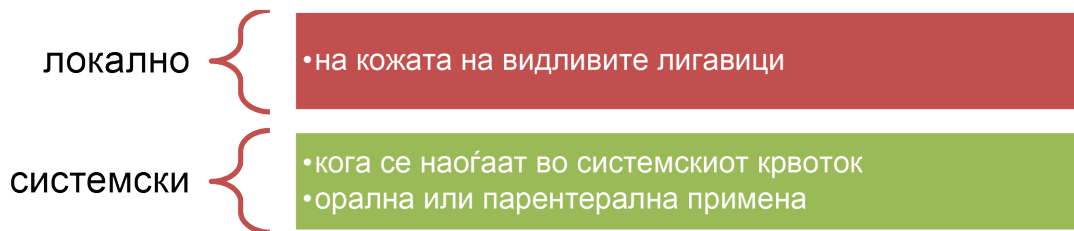
При изборот на терапијата треба да се внимава на локализацијата на инфекцијата.

Специфичните карактеристики на пациентот имаат клучна улога во изборот на антиинфективната терапија, поради можност за појава на несакани дејства и интеракции. Возраста на пациентот, полот, бременост и лактација, присуство на други хронични заболувања (дијабет, хипертензија), исто така се важни при изборот на лекот.

Клучен избор при терапијата е и дозирањето, односно во кое количество лекот ќе го постигне бараното дејство. Паралелно со дозирањето оди и изборот за времетраењето на терапијата.

Можеме да заклучиме, дека адекватна антимикуробна терапија е само онаа кога правилно избран лек според индикација, пол, возраст, коморбидитети во определна доза и со определено времетраење ќе биде целисходна.

Антиинфективни лекови можат да се **применуваат на следниве начини**:



Дали системската примена ќе биде орална или парентерална зависи од самиот лек, сите лекови не можат да се ресорбираат во дигестивниот тракт, и од индикацијата за нивна примена. При тешки инфекции се применува парентерална апликација поради побрзо дејство и поради подобра биорасположливост на лекот.

Најчести **компликации од антиинфективна терапија** се:

- развој на резистенција на причинителот кон терапијата;
- појава на несакани дејства;
- изостанување на терапискиот ефект;
- суперинфекција - инфекција која се надоврзува на постоечката инфекција, а предизвикана е од различни микроорганизми кои се отпорни.

Антиинфективната терапија може да се комбинира, односно истовремено да се применуваат два или повеќе антиинфективни лека. Тоа се препорачува само во одредени ситуации:

- при емпириско лекување на тешки и по живот опасни инфекции;
- при лекување на мешани инфекции-предизвикани со два или повеќе предизвикувачи;
- кога е потребно да се спречи развојот на резистенцијата на микроорганизмот.

Комбинациите треба многу претпазливо да се применуваат бидејќи при тоа антибиотиците можат да го изгубат нивниот тераписки ефекти. Непотребното воведување на втор лек во терапијата само го зголемува трошоците на лекувањето и ризикот од несакани ефекти .

## 2.6.2 Антибиотици

Антибиотиците се продукти на микроорганизмите кои во мали концентрации го инхибираат растот, а во поголеми концентрации ги уништуваат другите микроорганизми. Постојат повеќе критериуми за поделба на антибиотиците.

Во зависност од **типот на дејството** врз бактериите, антибиотиците се делат на:



Во однос на спектарот на дејство врз бактериите на кои делуваат разликуваме:

1. антибиотици со тесен спектар - делуваат само на одредена група бактерии, на пр. природниот пеницилин делува претежно на грам позитивни бактерии, гентамицин на грам-негативни;
2. антибиотици со широк спектар - делуваат на повеќе типови бактерии.

Антибиотиците според механизмот на дејство, хемискиот состав и бактериите на кои делуваат, може да се поделат на:



## 2. Специјална фармакологија

**Резистенција на антибиотиците** е вродена или стекната отпорност на бактериите кон антибиотиците. Може да биде последица на мутацијата на генот на хромозомите, но и промени во молекулите на ДНК надвор од хромозомите на бактеријата. Основни механизми за настанување на резистенција се кога:

- бактериите произведуваат ензими кои го инактивираат антибиотикот;
- доаѓа до промена на местата каде што се врзуваат антибиотиците;
- се развива механизмот каде што бактеријата го исфрла антибиотикот;
- доаѓа до промена на метаболичките реакции на коишто дејствувал антибиотикот.

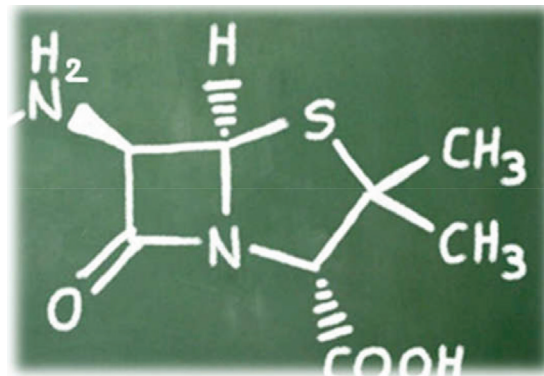
Развојот на резистенцијата на антибиотикот може да се спречи: со контрола на примената на тие лекови, само кога е навистина потребно, со правилен избор на дозата и со правилен избор на времетраење на лечењето. Употребата на новите антибиотици треба да биде строго контролирана.

### 2.6.3 Пеницилини

Пеницилинот е откриен од страна на д-р Александар Флеминг, бактериолог, во Лондон во септември 1928 година. Оттогаш станува најчесто користениот антибиотик во светски рамки.



Слика 2.19. Култура на *Penicillium notatum*



Слика 2.20. 6-амино-пеницилинската киселина

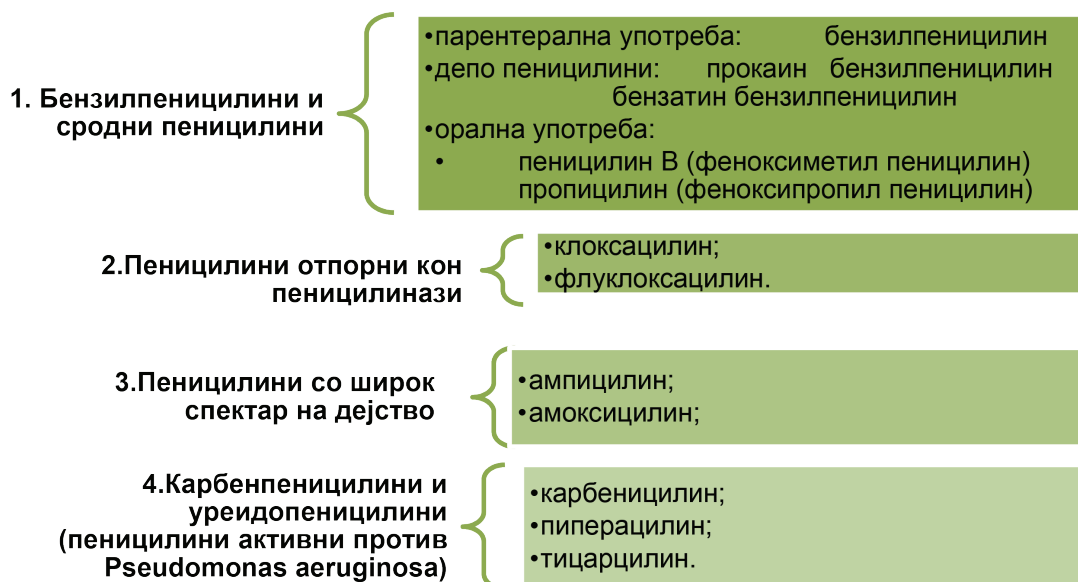
Природните пеницилини се добиени од мувлата, *Penicillium notatum* (сл.2.19.), а денес може да се добијат и од други видови мувли (пр.*Penicillium chrysogenum*). Најзначаен природен пеницилин е **бензилпеницилинот** (*Пеницилин Г*). Од него се добиени голем број полусинтетски пеницилини кои заземаат значајно место меѓу антиинфективните лекови.

Пеницилините во својот хемиски состав имаат заедничко јадро, 6-амино-пеницилинската киселина (сл.2.20.), која настанува со спојување на беталактамскиот прстен, кој е носител на антибактериската активност и тиазолидинскиот прстен. Пеницилините се разликуваат според радикалите на амино групата во положба 6.

Нивната активност се изразува во интернационални единици. Една интернационална единица е активност на пеницилинот содржана во 0,6  $\mu\text{g}$  стандард.

**Механизам на дејство:** Сите  $\beta$  лактамските антибиотици ја инхибираат синтезата на пептидогликаните во клеточниот ѕид кое резултира со лиза на бактеријата (бактерицидно).

Пеницилините може да се поделат во неколку групи и тоа:



### 2.6.3.1 Бензилпеницилини и сродни пеницилини

Тие имаат силно бактерицидно дејство, минимална токсичност, а поради тоа што не се ресорбираат во гастроинтестиналниот тракт, се применуваат исклучително парентерално. За орална употреба погоден е пеницилин В (феноксиметилпеницилин), бидејќи е отпорен на желудочната киселина. По интрамускулна апликација, солите на бензилпеницилинот добро се ресорбираат, а терапевската концентрација во крвта се одржува 3-4 часа, се елиминира како активен облик преку урината. Суспензија на прокаинпеницилинот во вода аплицирана интрамускулно претставува депо од каде се ослободуваат мали количини на пеницилин во тек на 12-24 часа. Слично, но подолготрајно делува бензатин-бензилпеницилин.

На бензилпеницилини се осетливи грам-позитивните бактерии (стрептококи, пнеумококи, клостридиуми и предизвикувачот на антракс и некои грам негативни бактерии, како што се менингококите и гонококите).

Тераписка примена:

- сите инфекции предизвикани од погоре наведените бактерии,
- пневмонија,
- воспаление на средното уво,
- воспаление на грлото,
- бактериски менингитис,
- гонореја и сифилис.

## 2. Специјална фармакологија

### 2.6.3.2 Пеницилини отпорни кон пеницилинази

Пеницилини отпорни кон пеницилинази се полусинтетските пеницилини со силно дејство пеницилиназа позитивните стафилококи, па се нарекуваат антистафилококни пеницилини. Флуклоксацилин се ресорбира од ГИТ, има орална апликација.

### 2.6.3.3. Пеницилини со широк спектар на дејство

Ампицилинот е полусинтетски аминопеницилин кој делува на грам позитивни бактерии, грам негативните коки (*Moraxella catharalis*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*), грам негативните бацили (*Haemophilus influenzae*) и ентеробактерии (*E. Coli*, *P. mirabilis*, *Salmonella* и *Shigella*). Тераписка примена наоѓа при лекување на инфекции од горенаведените бактерии и тоа:

инфекции на респираторниот тракт	инфекции на урогениталниот тракт	инфекции на дигестивниот и билијарниот тракт
<ul style="list-style-type: none"><li>• синузитис,</li><li>• отитис,</li><li>• фарингитис,</li><li>• бронхитис,</li><li>• пневмонија.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• циститис,</li><li>• цистопиелитис,</li><li>• пиелонефритис,</li><li>• гонореја.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• гастроентеритис,</li><li>• ентероколитис,</li><li>• тифоидна и паратифоидна треска,</li><li>• холециститис.</li></ul>

По орална примена се ресорбира во ГИТ, а максималната концентрација се постигнува по 1-2 часа по земање на лекот. Добро продира во ткивата и телесните течности. Се излачува преку бубрезите и жолчката.

**Амоксицилинот** е аналог на ампицилинот. Стабилен е во кисела средина, па може да се дава и орално. Даден во иста доза постигнува двапати поголема концентрација во крвта од ампицилинот. Има добра дистрибуција, се елиминира преку урина. Концентрацијата во жолчка му е 40 пати поголема отколку во крвта, а во млекото 10 пати.

### 2.6.3.4 Карбенпеницилини и уреидопеницилини (пеницилини активни против *Pseudomonas aeruginosa*)

**Амоксиклавот** претставува комбинација на амоксицилин и клавуланска киселина, која е производ на габата *Streptomyces clavuligerus*. Дејствува како иреверзибилен инхибитор на –лактамазата и со ензимите образува стабилен неактивен комплекс, што резултира со спречено разградување на амоксицилинот. Се употребува при инфекции на респираторен, уринарен, дигестивен и генитален тракт. Се применува орално, добро се ресорбира, може да се јави дијареја, како несакан ефект.

**Уреидопеницилините** по својот антибактериски спектар се слични на ампицилинот, но се успешни во борба против псеудомонас, протеус и клебсиела. Во клиничка употреба има три уреидопеницилини: аслоцилин, пиперацилин и мезолоцилин. Тие се претежно деривати на ампицилин во кои страничниот ланец на аминокиселини е претворен во најразлични циклични уреи. Се користат за лекување на тешки инфекции предизвикани од грам-негативните ампицилин резистентни бактерии.

**Несакани дејства** на пеницилините се ретки и минимални. Единствено се јавуваат алергиски реакции кои се последица на преосетливост. Најчести симптоми на тие алергии се:

- кожни: чешање, црвенило, исип, уртикар;
- респираторни: бронхоспазам.

Најтежок облик е анафилактична реакција која е алергиска реакција на тип I. Се јавува ретко, а се манифестира непосредно по примањето на лекот и затоа е неопходна брза примена на антишок терапија.

2

Терапија за анафилактичка реакција се состои од следниве постапки:

**1. Адреналин** се аплицира интрамускулно од доза 0,5мг кај возрасни. Интравенска примена е можна, но оди со поголем ризик и бара примена на 10 пати помала доза. Кај деца од 6 до 12 години се препорачува доза на адреналин од 0,3мг и.м., а кај деца помлади од 6 години 0,15мг и.м.. Адреналинот успешно го отклонува бронхоспазмот и хипертензијата.

**2. Антихистамик** се аплицира интравенски (дифенхидрамин, прометазин), а потоа се продолжува со орална апликација на истиот препарат во тек на 24-48 часа.

**3.Кортикостероид** се аплицира интрамускулно.

Ако кај пациентите доминираат симптомите на бронхоспазам кои не реагираат на адреналинот, треба да се примени бронходилататор (салбутамол инхалационо или аминофилин и.в.). Треба да се има предвид дека е можна вкрстена осетливост, односно пациенти алергични на пеницилин во околу 10% од случаите се алергични и на цефалоспорин.

Контраиндикација за примена на пеницилинот е преосетливост на бета-лактамски антибиотици.

### 2.6.4 Цефалоспорини

Цефалоспорини се антибиотици со  $\beta$  лактамски структура, односно полусинтетски деривати на 7-амино-цефалоспоранска киселина, која се добива од природниот цефалоспорин Ц. По механизмот на дејство се слични на пеницилините, но спектарот им е поширок и се отпорни на дејството на бета лактамаза. Некои претставници на цефалоспоринот се погодни за орална примена, а други парентерално. Поделбата на цефалоспорините на генерациите е вообичаена и практична, затоа што претставниците на истата генерација на овие лекови глав-

## 2. Специјална фармакологија

но го покриваат сличниот спектар на бактерии. За сега се развиени четири генерации на цефалоспорини. Поделба на цефалоспорини:



Цефалоспорините делуваат бактерицидно кон голем број грам-позитивни и грам-негативни бактерии.

**Тераписки индикации** за примена на цефалоспорини се разликуваат зависно од генерациите и тоа, цефалоспорините од:

- првата генерација се користат за лекување на некои лесни респираторни инфекции, а цефазолинот се користи во хирушката профилакса;
- втората генерација се користат за лекување на респираторни и уринарни инфекции;
- третата и четвртата генерација за лекување на тешки инфекции (интрахоспитални).

**Несакани дејства** на цефалоспоринот може да се манифестираат како алергиски реакции, можна вкрстена осетливост со пеницилинот. При парентерална примена изразена локална болка (и.м. инјекција), затоа цефтриаксонот се раствора во локален анестетик, најчесто лидокаин.

### 2.6.5 Макролидни антибиотици

Макролидни антибиотици се лекови кои во својата структура содржат макроцикличен лактонски прстен. Тие ја инхибираат синтезата на бактериските протеини врзувајќи се за 50s рибозомска поединица и пореметувајќи ја транслокацијата. Имаат претежно бактериостатско дејство, но во поголеми дози делуваат бактерицидно, и тоа кон Грам-позитивни и Грам-негативни бактерии, хламидија и микоплазма. Најважни претставници на групата макролидни антибиотици се: еритромицин, азитромицин, кларитромицин, мидекамицин, рокситромицин.

Според фармакокинетиката и начинот на примена на макролидите меѓу себе се разликуваат:

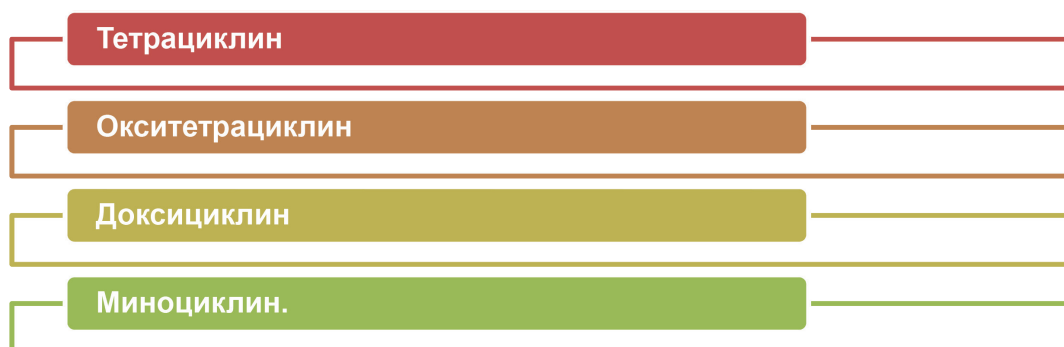
- **Еритромицино**т дејствува на пневмококи, стрептококи, стафилококи, коринебактерии, микоплазма, хламидија и хеликобактер. Се користи за респираторни, окуларни, неонатални и генитални инфекции предизвикани од хламидија. Еритромицино
- **Кларитромицино**т е метилен дериват на еритромицино, што придонесува да биде постабилен во киселата средина на желудникот и подобро да се ресорбира по орална примена. Не ја поминува хематоенцефалната бариера.
- **Азитромитрин** се дозира еднаш на ден и се постигнува висока концентрација на местото на инфекцијата, бидејќи се концентрира во леукоцитите. Според спектарот на дејство и тераписките индикации е сличен со кларитромицино.

Клиничката примена на макролидите е значајна во лекување на стрептококни инфекции, фарингитис, тонзилитис и пневмонија кај пациенти алергични на пеницилин, како и за урогенитална и окуларна хламидијална инфекција и дифтерија. Индицирани се во стоматологијата и при профилакса на ендокардит при срцеви мани.

Контраиндикации за примена на макролидите се тешки заболувања на хепарот и реакција на преосетливост.

### 2.6.6 Тетрациклини

Тетрациклините се антибиотици со широк спектар на бактериостатско дејство. Механизмот на дејство се базира на инхибиција на синтезата на протеините, преку врзување за 30S рибозомска подединица, блокада на транспортната RNA. Дел од тетрациклините се изолирани од култури на стрептомицети, а други се добиени со нивната структурна модификација. Најпознати претставници на оваа група антибиотици се:



## 2. Специјална фармакологија

Спектарот на дејство на тетрациклините опфаќа бројни грам –позитивни и грам-негативни бактерии како и хламидија, микроплазма, рикеција, спирохети и некои протозои (амеби).

Се применуваат орално, а ресорпцијата е променлива. Доксициклинот најдобро се ресорбира, а се излачува по жолчен пат. Тетрациклинот се дозира на 6 часа, а доксицилинот на 12 или 24 часа.

Најчести несакани ефекти по орална примена на тетрациклините се: дигестивни пореметувања кои во почетокот се предизвикани од надразнување, а подоцна од модифицирање на нормалната флора на дигестивниот систем. Се јавува гадење и повраќање, дефицит на витамин Б, суперинфекции, орални и вагинални кандидијази и тешки ентероколити.



Слика 2.21. Тетрациклински заби

Тетрациклините образуваат хелати со калциумовиот јон, се таложат во коските и забите во развој, предизвикувајќи обоеност на забите (сл.2.21), дентална хипоплазија и деформитети на коските. Поради тоа се контраиндицирани за примена кај деца помали од 8 години и кај бремени жени.

Одредени тетрациклини покажуваат фототоксичност, односно преосетливост на сонце, па треба да се избегнува изложување на сонце за време на терапија. На изложените делови на кожата може да се јавуваат едеми и еритеми, кои бавно се повлекуваат и оставаат пигментирани места.

### 2.6.7 Хлорамфеникол

Хлорамфеникол е антибиотик со широк спектар, но неговата употреба денес е ограничена поради несаканите ефекти и развојот на резистенцијата. Тој е изолиран од култура на *Streptomyces venezuelae*, а се добива и синтетски.

Механизмот на дејство на хлорамфениколот е сличен со тој на макролидите. Ја инхибира синтезата на бактериските протеини врзувајќи се за 50s рибозомска подединица, на исто место каде се врзуваат еритромицинот и клиндамицинот.

Антибактерискиот спектар на дејство на хлорамфениколот опфаќа многу грам –позитивни и грам-негативни бактерии, вклучувајќи ги и анаеробните, како и некои рикеции.

## ФАРМАКОЛОГИЈА

Поради токсичноста хлорамфениколот има оправдана примена само во одредени индикации и тоа за инфекции предизвикани од:

- салмонели, особено стомачен тифус;
- *Neisseria meningitidis* - менингитис, пневмонија;
- менингококи кај пациенти кои се преосетливи на пеницилин;
- анаеробни микроорганизми или мешани инфекции на ЦНС;
- рикети.

Хлорамфениколот може да се применува орално и парентерално, постигнува високи концентрации во ликворот. Локално се применува за лекување на инфекции на окото.

Несакани дејства на хлорамфениколот се бројни:

### супресија на коскена срцевина

- која оди често со анемија;

### аплазија на коскена срцевина

- опасна по живот, состојба во која коскената срцевина потполно престанува да произведува крвни клетки;

### синдром сиво бебе и колапс

- кај новороденчиња, поради неразвиеност на механизмот на глукронидација, хлорамфениколот не се метаболизира;
- предизвикува повраќање, хипотермија, сива пребоеност на кожата и колапс;

### гастроинтестинални тегоби и суперинфекција

Поради сериозноста на несаканите дејства хлорамфениколот не треба да се применува во терапија на инфекции кои безбедно и добро можат да се лекуваат со други антибиотици.

## 2.6.8 Линкозамиди

Линкозамиди се антимицробни лекови кои ја инхибираат синтезата на бактериските протеини. Претставници на оваа група се **клиндамицин** и **линкомицин**, кој има антимицробно дејство кон грам позитивни коки, вклучувајќи ги и пеницил резистентните соеви.

Се применува орално и парентерално, има добра дистрибуција, а не ја минува хемато-енцефалната бариера. Се метаболизира во хепарот и се излучува преку жолчка и урина.

Клиничката примена е ограничена на анаеробни инфекции резистентни соеви на други антибиотици: остеомиелт, пенетрантни рани и апцеси. Се употребува и локално во форма на капки за очи при стафилококен конјуктивитис.

## 2. Специјална фармакологија

Несакани дејства на линкозамидите се гастроинтестинални тегоби кои може да бидат од благи до летални, како што е псевдомембранозниот колит.

### 2.6.9 Аминогликозоидни антибиотици

Аминогликозидните антибиотици се сложена хемиска структура кои содржат аминокејер поврзан со гликозидна врска. Сите припадници на оваа група имаат слични антимицробни и токсиколошки дејства, како и фармаколошки карактеристики.

Главни претставници на оваа група антибиотици се:

Стрептомицин	Гентамицин	Амикацин
Тобрамицин	Нетилмицин	Неомицин

Дејството им е бактерицидно преку инхибиција на протеинската синтеза на бактериската клетка. Резистенција се јавува кај грам-негативните бактерии, како последица на развој на бактериски ензими кои ги инактивираат овие лекови. Грам-позитивните бактерии се резистентни затоа што нивниот клеточен ѕид е непропустлив за аминогликозите, но во присуство на  $\beta$ -лактамски антибиотици пропустливоста се зголемува.

**Антибактерискиот спектар** на аминогликозидите е насочен кон аеробни грам-негативни бактерии, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, и *Mycobacterium tuberculosis*. Во комбинација со  $\beta$ -лактамски антибиотици дејството им се проширува и на грам-позитивните бактерии на кои самостојно не делуваат.

Аминогликозидите не можат да се ресорбираат во дигестивниот тракт, поради што нивната примена е ограничена на парентерално, интрамускулно, интравенски и локално, во облик на раствор и маст. Ја поминуваат плацентарната, а не и крвно мозочната бариера. Се излучуваат преку бубрезите.

Клиничката примена на аминигликозидите е значајна при лекување на тешки уринарни, цревни и други грам-негативни инфекции, а во комбинација со  $\beta$ -лактамски антибиотици во лекување на ентерококен ендокардитис и инфекции. Стрептомицинот сè уште понекогаш се користи во комбинирана терапија за туберкулоза.

Несаканите дејства на аминогликозидите се сериозни и дозно зависни, а се однесуваат на:

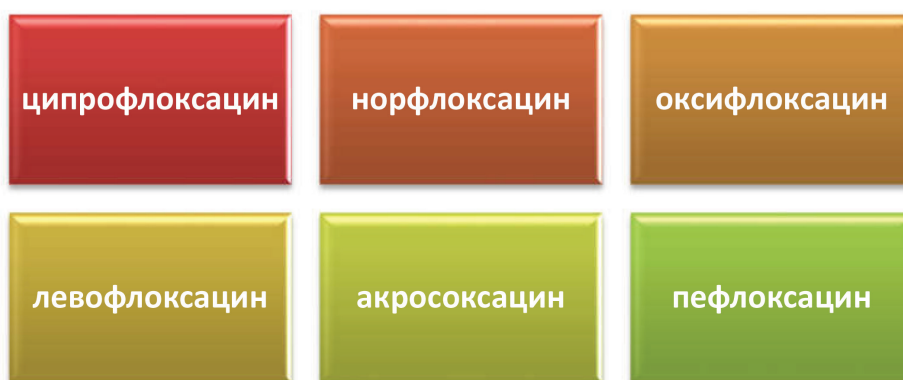
- нефротоксичност - оштетување на бубрезите особено кај постари пациенти и со бубрежни болни;
- ототоксичност - оштетување на слухот и рамнотежата.

Потребно е временски да се ограничи траењето на лекувањето на 7 до 10 дена, а дозата да се прилагоди на функцијата на бубрезите.

Контраиндикација за примена на аминокгликозиди е реакција на преосетливост на овие лекови, *myasthenia gravis* и претходно оштетен слух, додека релативна контраиндикација се заболувања на бубрезите и бременост.

### 2.6.10 Флуорохинолони

Флуорохинолони се ефикасни системски бактерицидни антибиотици со широк спектар. Тука се вбројуваат:



Додека со потесен спектар се само:



Добро се апсорбираат по орална примена, имаат добра дистрибуција, најголем дел од нив ја поминуваат хематоенцефалната бариера. Алуминиум и магнезиум антацидите ја отежнуваат нивната ресорпција. Се излучуваат преку хепарот и бубрезите.

Клиничка примена хинолоните имаат при комплицирани инфекции со грам позитивни и грам негативни бактерии во респираторен, уринарен, гени-тален и гастроинтестиналниот тракт. Исто така при отитис и остеомиелитис.

Несакани дејства најчесто се благи гастроинтестинални тегоби (мачни-на, повраќање и дијареа) и надразнување ЦНС-а. Кај децата можат да ја оштетат зглобната 'рскавица и да предизвикаат артропатија. Поради фотосензибилиза-ција не се препорачува изложување на сонце за време на терапијата.

Контраиндикации се возраст до 18 години, бременост, епилепсија и оште-тувања на бубрезите.

### 2.6.11 Сулфонамиди

Сулфонамидите се структурни аналози на парааминобензоева киселина (ПАВА). Таа е неопходна за синтеза на фолната киселина кај бактериите, односно за нивниот раст и размножување. Сулфонамидите стапуваат во компетитивна инхибиција со ПАВА, ја истиснуваат од местата за врзување на бактериите и на тој начин предизвикуваат бактериостатски ефект. Под дејството на сулфонамидите се создаваат нефункционални аналози на фолната киселина, односно се прекинува синтезата на нуклеинските киселини. Голем број на грам-позитивни и грам-негативни бактерии, како што се *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria intracellularis*, *Shigella* се осетливи на дејството на сулфонамидите.

Сулфонамидите се внесуваат орално, лесно се ресорбираат од ГИТ и достигнуваат максимална концентрација во крвта за 4 до 6 часа. Ја поминуваат хемато-енцефалната и плацентарната бариера. Се метаболизираат во хепарот, а нивните ацетилирани деривати имаат антибактериско дејство.

Индикации за употреба на сулфонамиди:

- Пнеумоциста каринии,
- Маларија,
- Токсоплазмоза,
- Инфекција на изгореници,
- Урогенитални инфекции,
- Нокардиоза.

Сулфонамидите се класифицирани како:

Сулфонамиди за општи инфекции	<ul style="list-style-type: none"><li>• Сулфадизаин</li><li>• Сулфамеразин</li><li>• Сулфадимидин</li></ul>
Депо сулфонамиди	<ul style="list-style-type: none"><li>• Сулфадиметоксин</li><li>• Сулфаметоксидиазин</li><li>• Сулфафеназол</li></ul>
Сулфонамиди за уринарни инфекции	<ul style="list-style-type: none"><li>• Сулфафуразол</li></ul>
Сулфонамиди за цревни инфекции	<ul style="list-style-type: none"><li>• Сулфагванидин</li><li>• Салазосулфапиридин</li></ul>

Најчести несакани дејства при терапија со сулфонамиди се:

- Гадење, повраќање и дијареа;
- Цијаноза - поради образувањето на метхемоглобин;
- Хематурија и олигурија која е резултат на кристализација на сулфонамидите во бубрежни каналчиња;
- Главоболка и психичка депресија;
- Хепатит;
- Супресија на коскена срцевина;
- Реакции на преосетливост.

Некогаш масовно се применувале, а денеска прилично изгубиле на нивно-то значење поради развојот на резистенцијата на бактериите, но и поради појавата на нови класи на ефикасни антибиотици со помалку несакани дејства.

Во употреба е комбиниран препарат сулфаметоксазол и триметоприм (**котримоксазол**) во однос 1 спрема 5. Неговиот спектар на дејство ги опфаќа грам-позитивните бактерии (стрептококи, стафилококи) и грам-негативните бактерии (ешерихија, салмонела, шигела, хемофилус, хламидии и микоплазми). Оваа комбинација може да се употребува при хроничен бронхит, инфекции на уринарниот тракт и отитис кај мали деца.

### 2.6.12 Антибиотици за локална примена

Под локална примена на антибиотици подразбираме апликација на местото на делување, односно на кожа и лигавица, при што се избегнува ресорпција на лекот и неговите системски ефекти. Така што одредени антибиотици кои поседуваат токсични ефекти, не можат да се користат во терапија на системски инфекции, се користат само за локално лекување.

Најчесто се употребуваат антибиотици за лекување на бактериска инфекција на кожа, око, уво, вагинална инфекција, ентероколитис и со стоматолошки индикации.

Предности на оваа апликација се безболност и едноставност во користењето, а недостатоци се несигурност во дозирање, кратко време на задржување на лекот на местото на дејство, можност за појава на алергиски реакции, фотосензибилизација и компликации (види шема подолу).



Слика. Карактеристики на локална примена

Антибиотите за локална употреба можат да бидат монокомпонентни или комбинирани: антибиотик + кортикостероид, антибиотик + антимицотик).

За локална примена најчесто се користат :

## 2. Специјална фармакологија

гентамицин	<ul style="list-style-type: none"><li>• капки за очи</li><li>• маст комбинирана =</li><li>• гентамицин + бетаметазон</li></ul>
хлорамфеникол	<ul style="list-style-type: none"><li>• капки за очи</li><li>• маст</li></ul>
клиндамицин	<ul style="list-style-type: none"><li>• гел за акни</li></ul>
бацитрацин	<ul style="list-style-type: none"><li>• не се ресорбира во ГИТ</li><li>• токсичен парентерално</li></ul>
неомицин	<ul style="list-style-type: none"><li>• аминогликозид</li><li>• неомицин+бацитрацин</li><li>• (маст, спреј, прашок)</li></ul>

### 2.6.13 Антимикотици

Микози се инфекции предизвикани од габи, кои можат да бидат површни лоцирани на кожата, косата или ноктите и мукозните мембрани и системски кои ги зафаќаат внатрешните органи. Лековите кои се користат за лекување на овие заболувања се нарекуваат антимикотици и исто така се поделени на системски и локални. Во терапијата најчесто користени се за:

системски микози	<ul style="list-style-type: none"><li>• амфотерицин</li><li>• флуконазол</li><li>• гризеофулвин</li><li>• деривати на имидазол (миконазол, кетоназол)</li></ul>
локализирани микози	<ul style="list-style-type: none"><li>• нистатин</li><li>• клотримазол</li><li>• миконазол</li></ul>

**Амфотерицино**т е сличен на макролидните антибиотици, а добиен од еден вид на стрептомицети. Тој има силно селективно дејство на габичната мембрана, каде се врзува, менувајќи ја пропусливоста и транспортот низ неа, односно ја зголемува пропустливоста правејќи пори.

Тераписки индикации за амфотерицинонот се системски кандидијази, криптококен менингит, аспергилиоза, мукур микоза, хистоплазмоза и слично. При тоа најчесто се комбинираат два антимикотика.

Слабо се ресорбира даден преку уста, а најдобар начин за примена е бавна интравенска инфузија со натриум деоксилат. Добро се врзува за плазматските протеини, а хематоенцефалната бариера ја поминува при воспалителен про-

цес. Се елиминира споро преку бубрезите. Лекувањето трае 6-12 недели, а понекогаш и подолго.

Најтешки несакани ефекти се нефротоксичност (оштетување на бубрезите), хепатотоксичност, тромбоцитопенија и анафилакса. По апликација со инфузија се јавува треска, главоболка и повраќање.

**Нистатин** е полиенски макролиден антибиотик кој е сличен на амфотерицинот. Не се ресорбира преку кожа и лигавица поради што е индициран за микози на кожа и гастроинтестинален систем. Се применува локално во облик на маст за микози на кожа, вагиналетети за вагинална микоза, како и таблети и раствор за лекување на кандидијаза на устата и хранопроводот.

**Гризеофлувинот** е изолиран од *Penicillium griseofuivum*. Тој го успорува растот на габите, односно ја спречува нивната митоза, делува фунгистатски. Индициран е за дерматофитни инфекции на кожата и ноктите. Лекувањето е долготрајно 3 до 6 недели за кожна микоза, 3 до 6 месеци ако се зафатени ноктите.

Гризеофлувинот се применува орално, слабо се раствора во вода, максимална концентрација во крвта постигнува за пет часа. Се презема селективно во новосоздадена кожа и се концентрира во кератинот.

Несаканите дејства се јавуваат ретко во форма на гастрични тегоби, главоболка и фотосензитивност.

**Азоли** се синтетски антимицитици со широк спектар на дејство. Механизмот на дејство им е инхибиција на габичен ензим кој е одговорен за конверзија на стерол во клеточната мембрана со што ја менува пропустливоста. Краен резултат е инхибиција на репликација. Најважни лекови на оваа група се:

- **кетоконазол** се применува орално, за системски микози, ефикасен е, но доста е токсичен (хепатотоксичност);
- **флуконазол** се применува орално и интравенски, постигнува високи концентрации во ликворот и очната водичка, фунгицидни концентрации постигнува и во кожата, ноктите, вагиналната лигавица и плунката. Има слаби несакани дејства како главоболка и мачнина во стомакот;
- **клотримазол** се применува локално во облик на крема, прашок, вагиналетети;
- **бифоназол** се применува локално во облик на крема.

### 2.6.14 Антивирусни лекови

Вируси се честички кои го користат метаболизмот на клетката домаќин, така што многу е тешко да се синтетизираат лекови кои ќе делуваат селективно само на вирусот. Уште еден предизвик е ограничениот ензимски систем на вирусите, што оди во прилог на нивната отпорност кон антибиотска терапија. За лекот да биде ефикасен треба да го уништи вирусот, а да не ја оштети клетката домаќин. Мора да се истакне дека вирусите доста брзо мутираат и стекнуваат резистенција.

Бидејќи вирусот, како интраклеточен паразит, ја менува синтезата на протеини во клетката антивирусниот лек може да го спречи:

- влезот на вирусот во клетката,

## 2. Специјална фармакологија

- ослободување на нови вирусни честички и ширење на вирусот,
  - дејството на вирусот врз самата клетка.
- Овие лекови во зависност од индикацијата се поделени на:
- антивирусни лекови за лекување на херпес зостер и варицела (ацикло-вир, фемцикловир, валацикловир, пенцикловир);
  - антивирусни лекови за лекување на цитомегаловирусни инфекции (ганцикловир и валганцикловир);
  - антивирусни лекови за лекување на ХИВ или ретровирусни инфекции (зидовудин, диданозин, ламивудин, абакавир, ставудин);
  - антивирусни лекови за лекување на хепатитис Б и Ц (интерферон алфа, ламивудин, рибавирин);
  - антивирусни лекови за лекување на инфлуенца (оселтамивир, занамивир).

**Ацикловир** е дериват на гванозинот кој има висока склоност кон херпес симлекс и варицела зостер вирусите. Тој е активен само во клетката заразена со вирус, каде ја инхибира вирусната ДНК полимераза. Тоа резултира со прекин во репликацијата на вирусот – виростатско дејство.

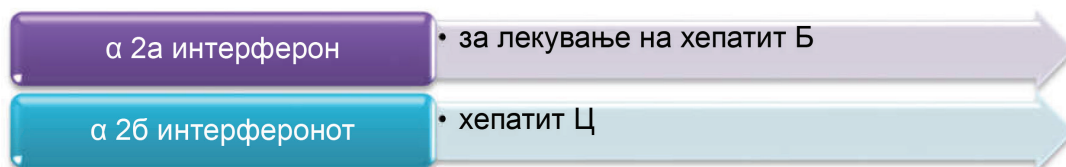
Ацикловирот може да се примени орално, интравенски и локално. Слабо се ресорбира во ГИТ, а максимална концентрација во крв постигнува за 1 до 2 часа. Ја поминува хематоенцефалната бариера во 50% помала концентрација од крвта. Се излучува преку бубрезите. Несакани ефекти се минимални и ретко се јавуваат.

Орална употреба е во форма на таблети индицирана првите 24 часа од појава на симптомите генитален херпес, варицела и кожен херпес зостер. Интравенски е индициран за херпесен енцефалит, неонатален херпес и херпесни инфекции кај пациенти со намален имунитет. Ацикловир локално во облик на маст се применува кај примарен херпес.

**Ганцикловир** е сличен на ацикловирот и е лек на избор кај имунокомпромитирани пациенти со цитомегаловирусна инфекција. Тој дејствува како инхибитор на ДНК полимераза, но не доведува до целосен престанок на создавање на ДНК веригата. Се применува интравенски. Неговите несакани дејства се депресија на коскена срцевина и е канцероген.

**Зидовудин** е лек на избор за ХИВ. Неговиот механизам на дејство е инхибиција на реверзна транскриптаза, што резултира со престанок на раст на провирусната ДНК. Се применува орално два пати на ден или во облик на интравенска инфузија. Неговата концентрација во ликворот е 65% од таа во крвта, се метаболизира во хепарот. Најчести несакани ефекти се анемија, неутропенија, тегоби во ГИТ, главоболка, миопатија.

**Интерферони** се имуномодулатори со антивирусно и антипролиферативно дејство. Се создаваат во човековиот организам, а за терапевска намена се добиваат по синтетски пат. Постојат  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  интерферони, при што најзначаен за лекување на вирусните инфекции е  $\alpha$  интерферонот и тоа:

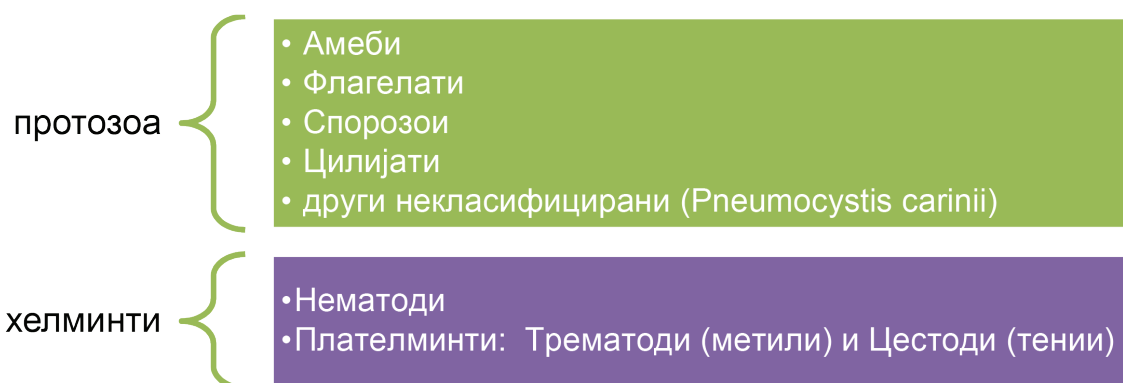


Нивната примена резултира со појава на многу несакани ефекти од треска, главоболка и умор, депресија, конвулзии, промени на кожа и аплазија на коске на срцевина.

**Занамивир** е инхибитор на дејство на неураминидаза, со што оневозможува ослободување на нови вирусни честички по пат на пупење од клетката домаќин. Тој е индициран при инфлуенца А и Б вирусни инфекции, препорачливо е да се употреби во првите денови од инфекцијата.

### 2.6.15 Антипаразитни лекови

Антипаразитарните лекови се лекови кои се употребуваат во терапија на заболувања настанати од паразитите и тоа :

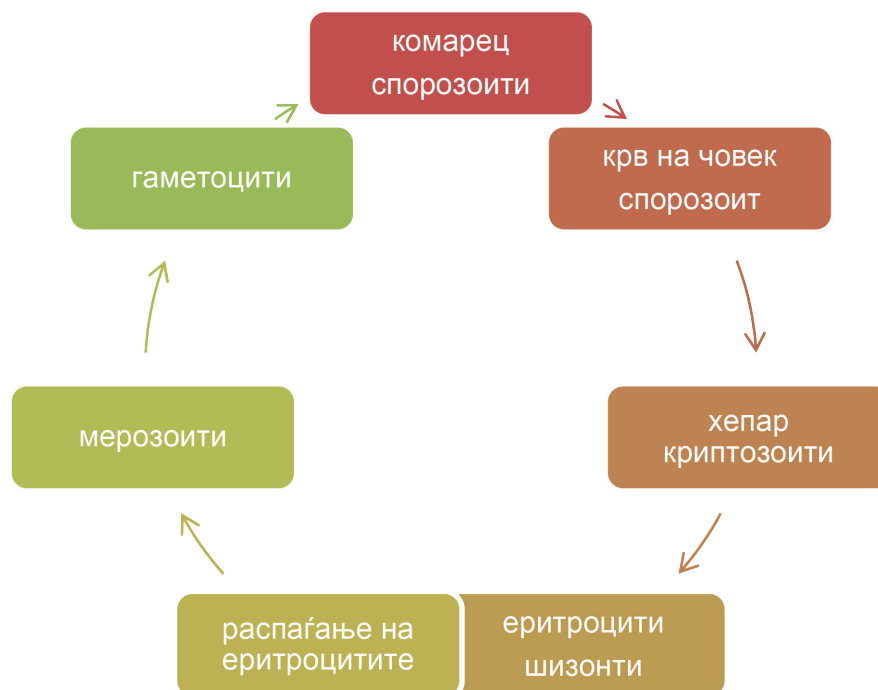


Најчести инфекции предизвикани со паразити се маларија, амебијаза, трихомонијаза, како и инфестации со хеминти.

#### 2.6.15.1 Антималарици

Тоа се лекови кои се користат во профилакса и лекување на маларија. Причинители на маларија се четири вида на плазмодиум *Plasmodium vivax*, *P. malariae*, *P. falciparum*, *P. ovale* кои се географски распоредени во предели на Африка и Јужна Америка, како и во некои подрачја со мочурлив релјеф во другите делови на светот. Во развојот имаат два циклуса и тоа: асексуален-шизогонија кој се одвива во човекот и сексуален-спорогонија, во комарецот (види шема во продолжение).

## 2. Специјална фармакологија



Шема. Развој на плазмодиум

Врз основа на тоа во кој стадиум од болеста делуваат лековите можат да се класифицираат и во следни групи:

крвни шизонтоцити	• дејствуваат на шизонти
ткивни шизонтоцити	• дејствуваат во хепар
гаметоцити	• сексуални облици во еритроцити
споронтоцити	• инхибираат создавање на спорозоити во комарец

Користењето на антимальарици за профилакса е индицирано кај луѓе кои патуваат во ендемски предели со маларија. Бидејќи нема вакцина за маларија овие лекови го спречуваат влезот на плазмодиумот во еритроцитите, при што болеста се јавува во слаба форма.

Најчесто користени лекови во терапија на маларија се: хлорокин, примакин, пириметамин, мефлокин, хинин, артемисинин и негови деривати.

**Хлоркин** е најважен шизонтоцид и главен претставник на 4 аминоксинолоните. Индициран е против сите четири вида на плазмодиум во еритроцитарната фаза. Механизмот на дејство не е во целост јасен, но се знае дека влијае на спречување на дигестија на хемоглобинот од страна на паразитот, кој потоа нема доволно аминокиселини кои му се неопходни за живот. По орална употреба добро се ресорбира и дистрибуира, може да се примени и интрамускулно, како и супкутанно. Има афинитет кон инфицираните еритроцити, се метаболизира во

хепарот и се излачува преку урината. При профилатичка употреба нема несакани дејства, а при терапевтска поради поголемите дози може да се јави мачнина, повраќање, заматен вид и уртикарии. Големи дози можат да дадат ретинопатија, а при интравенска употреба може да дојде до хипотензија и аритмија.

**Хинин** е алкалоид на кората на дрвото *Cinchona succiruba*. Тој е крвен шизонтоцид. Механизмот на дејството му е сличен со хлоркинолот, односно делува со инхибиција на паразитарната хем полимераза, а се разликува по тоа што не постигнува високи концентрации во самиот паразит. Хининот се применува орално 7 дена или во бавна интравенска инфузија. Интравенска употреба во болус не се препорачува поради ризик од појава на аритмии. Хининот има мала терапевтска широчина, па е неопходна контрола на концентрација на лекот во крвта. Добро се ресорбира во ГИТ, се метаболизира во хепар, а се излачува преку урина.

Несакани дејства на лекот се :

- мачнина и повраќање;
- главоболка и зуење во уши;
- хипогликемија, тромбоцитопенија;
- хипотензија, аритмија и кома.

### 2.6.15.2 Амебициди

Ова се лекови кои се користат при амебијаза, заболување со *Entamoeba histolytica* која предизвикува тешка форма на колитис (амебна дизентерија), а понекогаш и апсеси во црниот дроб. Овие лекови најчесто се користат во комбинација, а најкарактеристични претставници се:

- Метронидазол,
- Тинидазол,
- Дилоксанид.

**Метронидазолот** се дава перорално, добро се ресорбира. Може да се применува ректално и интравенски, има добра дистрибуција и добра концентрација во ликвор. Ефикасен е во лекување на инвазивни форми во цревата и во црниот дроб, а нема дејство врз цистичната форма на паразитот. Се применува и при анаеробни бактериски инфекции. Механизмот на дејство се должи на токсични радикали кои ја оштетуваат ДНК на трофозитот. Обично добро се поднесува и има ретки несакани дејства од ГИТ и ЦНС.

### 2.6.15.3 Антихелминтици

Оваа група на лекови се користат при инфестација со хеминти. Антихелминтици имаат повеќе механизми на дејство, но најчесто предизвикуваат парализа на црвот, оштетување на надворешната обвивка на црвот и негова дигестија или отфрлање, како и влијаат на метаболизмот на црвот.

## 2. Специјална фармакологија

Најчесто употребувани се :

Бензиимидазоли	Празиквантел	Пиперазин	Ивермектин
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Мебендазол			
<input type="checkbox"/> Тиабендазол			
<input type="checkbox"/> Албендазол			

**Мебендазол** е лек со широк спектар и често клинички се користи. Се применува во една доза за мала детска глиста (*Enterobius vermicularis*) и два пати на ден во тек на 3 дена за терапија на инфестации со *Ascaris* и *Ankylostoma*. Нема несакани дејства.

**Тиабендазол** се дава 5 дена при инфестации со *Ascaris* и *Ankylostoma*.

**Албендазол** е индициран при инфестации со *Enterobius vermicularis*, *Strongyloides stercoralis*, *Taenia solium*, *Echinococcus granulosus*, *Ankylostoma duodenale*, *Trichuris Trichura*, *Ankylostoma caninum*.

Резистенцијата кон антихелминтици стекната од страна на паразитот се пренесува и на потомството.

2



### Прашања и задачи

1. На кои микроорганизми дејствуваат антибиотиците?
2. Наведи пример за нерационална примена на антибиотици!
3. Кога е оправдано да се користат коминирани антибиотици?
4. Наброј неколку механизми на дејство на антиинфективни лекови!
5. Дали антиинфективни лекови дејствуваат токсично на човекот?
6. Како делуваат бета лактамските антибиотици?
7. Дали бензил пеницилинот може да се употребува пер ос?
8. На кои бактерии делува амоксицилинот?
9. Наброј несакани дејства на пеницилини!
10. Колку генерации на цефалоспорини познаваш?
11. Дали постои вкрстена алергиска реакција на пеницилини и цефалоспорини?
12. Како дејствуваат макролидите?
13. Каков спектар на дејство имаат макролидите?
14. Опиши го механизмот на дејство на тетрациклините!
15. Наведи контраиндикации за употреба на тетрациклини!
16. Како дејствуваат аминогликозидите?
17. Наброј начини за апликација за аминогликозиди!
18. Наведи несакани дејства на аминогликозиди!
19. Флуорохинолони се индицирани за:-----
20. Како треба да се излачуваат уроантисептици за да дејствуваат?

## ФАРМАКОЛОГИЈА

21. Објасни зошто сите антибиотици не можат да се употребуваат системски!
22. Дали локалната примена на антибиотици има негативни страни?
23. Наброј лекови за лекување на системски микоза!
24. Со кој лек се лекува херпес симплекс вирус?
25. Со кои препарати се лекува ХИВ?

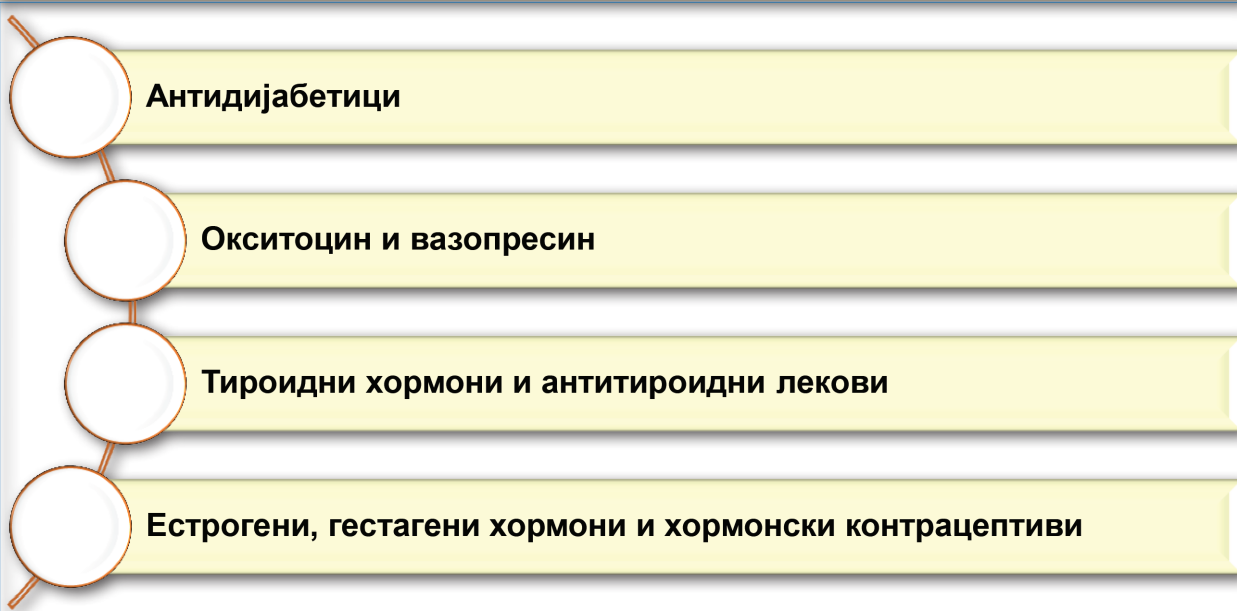


### Научив и умеам да:

- ✓ Опишувам спектар и тип на антибиотици;
- ✓ Анализирам механизам на дејство на антибиотици; антимиотици, антивирусни, антипаразитни лекови;
- ✓ Набројувам претставници на групи антибиотици, антимиотици, антивирусни, антипаразитни лекови;
- ✓ Класифицирам антибиотици за локална примена;
- ✓ Објаснувам и споредувам дејство и употреба на групи на антибиотици, антимиотици, антивирусни, антипаразитни лекови.

2

## Хормони во терапија



# 2.7 ХОРМОНИ ВО ТЕРАПИЈА

**Знам:** Хормони се хемиски мајстери кои се излучуваат во организмот и имаат многу важна улога во контролата на сите метаболички процеси во организмот. При недостаток на пример на инсулин се јавува болестта дијабетис која се лекува со давање на вештачки добиен инсулин како лек.

**Сакам да знам:** Поделба, дејства и примена на одредени хормони.

## 2.7.1 Антидијабетици

Дијабет е хронично метаболично заболување, при кое има појава на хипергликемија, предизвикана од недостаток на инсулин. **Антидијабетици** се лекови кои се употребуваат за лекување на шеќерната болест. Тие можат да се аплицираат во вид на поткожна инјекција или орално, па разликуваме: инсулин и орални антидијабетици.

### 2.7.1.1. Инсулин

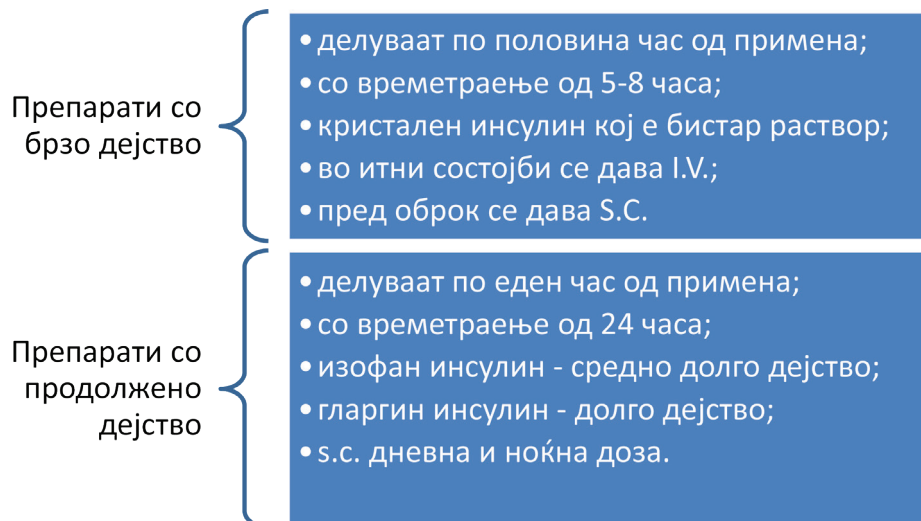
Инсулин претставува продукт на  $\beta$  клетките на панкреасот, а неговата улога во организмот е да го намалува нивото на гликоза во крвта на тој начин што:

- ја стимулира нејзината потрошувачка во клетките,
- го стимулира нејзиното депонирање во хепарот во облик на гликоген,
- стимулира создавање на резервни масти,
- а го намалува разградувањето на протеини.

Инсулинот како лек во минатото се добивал како свински или говедски инсулин, но денес се користат само хумани инсулини кои се добиваат со производство со рекомбинантна РНК технологија. Дозите на инсулинот се мерат во единица на биолошка активност и се строго индивидуални.

Инсулинот во дигестивниот тракт се разградува, па затоа неговата примена е со интракутано инјектирање во пределот на абдоменот околу папокот, надлактицата или натколеничниот предел од страна на пациентот. Може во итни состојби да се даде интравенски или интрамускулно, но само од страна на здравствен работник. Интраперитонеално се применува кај дијабетичари со терминална бубрежна инсуфициенција. Инсулинот може да се апсорбира и преку белите дробови, но денес на актуелен начин за користење е со помош на вградени инсулински пумпи, односно континуирана супкутана инсулинска инфузија. Откако ќе се ресорбира тој има кратко полувреме на елиминација од околу 10 минути, се разградува во хепарот и бубрезите. Основен проблем при дозирање е да се избегнат големи варијации на инсулин и аналогно на гликемијата. Растворли-

виот инсулин предизвикува брз и краткотраен ефект. Препарати со продолжено дејство се прават со таложење на инсулинот со протамин или цинк. Тоа се изофан инсулин и кристален инсулин. Така според брзината на делување на видовите инсулин разликуваме:



Несакани дејства при примена на инсулин се:

- хипогликемија која се лекова со сладок сок, храна, а ако пациентот е во бесознание со гликоза интравенски или глукагон интрамускулно;
- атрофија на ткивото на местото на апликација;
- резистенција на инсулин;
- алергиската реакција е ретка.

### 2.7.1.2 Орални хипогликемици

Лековите кои се користат за терапија на дијабет тип 2, односно му помагаат на панкреасот да излучи сопствен инсулин, а се внесуваат на уста се нарекуваат орални хипогликемици. Тие се:

- **Бигваниди** кои го зголемуваат преземањето и искористувањето на гликозата од страна на скелетната мускулатура и го намалуваат создавањето на глукоза во хепарот. Претставник на оваа група е **метформинот** кој се дава кај обезни пациенти, има  $t_{1/2}$  околу три часа, а се излучува преку урината. Не предизвикува хипогликемија, може да се комбинира со инсулин, а од несакани дејства се јавуваат дозно зависни ГИТ тегоби. Контраиндицирана е употреба во бременост.
- **деривати на сулфонилуреа: толбутамид и глибенкламид.** Дејствуваат со стимулација на панкреасот за лачење на инсулин, преку намалување на мембранската пропустливост на бета клетките, што доведува до деполаризација, влез на калциум и секреција на инсулин. Добро се апсорбираат по орална примена, се врзуваат за плазматските протеини, а се излучуваат преку урината. Ја поминуваат плацентарната бариера, поради што се контраиндицирани во бременост (глибенкламид е исклучок). Несакано дејство е хипогликемија, стимулирање на апетит и ГИТ тегоби.

## 2. Специјална фармакологија

- **тиазолидиндиони (розиглитазон и пиоглитазон)** делуваат споро, максималниот ефект е по 1 до 2 месеци од почетокот на терапијата. Тие го намалуваат ослободувањето на гликозата од хепарот и преземањето на гликозата од скелетната мускулатура. Дејството го остваруваат како агонисти на *PPAR*  $\gamma$  (peroxosome proliferator activated receptors) рецепторите. Добро и брзо се ресорбираат, се врзуваат за плазма протеините, а се елиминираат преку урина и жолчка. Од несакани дејства покажуваат хепатотоксично дејство, задршка на течности и покачување на телесната тежина. Контраиндицирани се за бремени жени, жени во лактација и деца.
- **инхибитори на  $\alpha$ -глюкозидаза (акарбоза)**- ја успоруваат апсорпцијата на јаглени хидрати. Несакани ефекти се надуеност, дијареја.

### 2.7.2 Окситоцин и вазопресин

Окситоцин и вазопресин се хормони кои се ослободуваат од задниот резен на хипофизата.

**Окситоцино**т е важен хормон при породувањето, а делува преку окситоцинските рецептори на матката и млечните жлезди. Пред породување под дејство на естрогенит хормони се зголемува бројот на окситоцинските рецептори на матката, со тоа и нејзината осетливост. Окситоцино

тот го зголемува тонусот, амплитудата и фреквенцијата на контракции на матката. Окситоцино

тот, односно синтетскиот окситоцин, како лек се користи во облик на спора интравенска инфузија, а има кратко и брзо дејство. Индициран е при породување, кога контракциите на матката се слаби, како и по породување за запирање на крварењето од матката.

**Вазопресин** или антидиуретичен хормон е одговорен за контрола на течности, односно ја задржува, штеди водата во организмот. Делува на ниво на бубрезите. Синтетскиот аналог на вазопресинот е **дезмопресин**, кој тераписки како лек е индициран при инсипиентен дијабет. Се применува по орален пат и делува преку  $V_2$  рецепторите. Се употребува и при одредени видови на хемофилија затоа што влијае на ослободување на фактори на коагулација.

### 2.7.3 Тироидни хормони и анти tiroидни лекови

Тироидната жлезда ги лачи хормоните тироксин и тријодтиронин под контрола на хипофизата и хипоталамусот во присуство на доволни количества на јод. Активен облик е тријодтиронинот кој се врзува за клеточните рецептори и ја започнува синтезата на протеините. Хормоните на штитната жлезда имаат повеќекратна улога во организмот и тоа:

- антиинфламаторно и имуносупресивно дејство—го блокираат имуниот одговор;

- дејство на крв и лимфни органи – зголемуваат број на еритроцити и неутрофили, а намалуваат бела лоза;
- дејство на хипоталамус и хипофиза – намалуваат лачење на аденокортикотропните хормони, а со тоа и инхибиција на хипоталамус-хипофиза-надбубрег оската;
- метаболички ефекти – разградуваат протеини и масти и со неогликогеназа се синтетизира гликоза, мастите се прераспределуваат (глава, врат, труп);
- го потенцираат дејството на другите хормони;
- дејство на кардиоваскуларен систем – хипертензија;
- дејство врз бубрезите - се губи вода, калиум и калциум од организмот;
- ја засилуваат мускулната контракција, но во подолг период ги ослабнуваат скелетните мускули;
- дејство на нервен систем – вознемиреност, несоница и еуфорија.

Тераписки индикации за користење на **гликокортикоидите** како лекови се:

- ❖ супституциона терапија кај пациенти со инсуфициенција на надбубрежна жлезда;
- ❖ антиинфламаторна, односно имуносупресивна терапија кај астма, локално при алергиски промени на кожа и лигавица, алергиски реакции, ревматоиден артритис, превенција за отфрлање на трансплантат;
- ❖ малигни тумори.

Примената на кортикостероидите може да биде орална, локална и парентерална (интрамускулно и интравенски). Локалната употреба е во облик на аеросоли со инхалација, со вбризување во зглоб интраартикуларно, како капки за очи и нос и масти за кожа и лигавица. Лековите се врзуваат за стероидите во крвта и се дифундираат во клетките. Се метаболизираат во хепар.

Најчесто употребувани се **хидрокортизонот, преднизолонот и дексаметазонот**.

Во случај на подолготрајна употреба се јавуваат несакани дејства, како што се супресија на имун одговор, односно намалена отпорност кон инфекции и успорено зараснување на раните, супресија на ендогена синтеза на гликокортикоиди, остеопороза, јатроген *M. Cushing*, гојазност, хипертензија, дијабет, заостанување во раст кај деца и слично.

**Анти tiroидни лекови** се лекови кои се употребуваат во прв ред за лекување на хипертироидизам. Во оваа група се вбројуваат :

- **радиоактивен јод** кој е лек на избор за хипертироидизам. Се користи изотоп  $^{131}\text{J}$  пер ос, го преработува штитната жлезда и се вградува во тиреоглобулинот и локално во жлездата емитира  $\beta$  и  $\gamma$  зраци кои се цитотоксични. Се користи како поединечна доза, полуживотот му е 8 дена, радиоактивноста престанува по 2 месеци.

Може да се употреби во дијагностички цели за испитување на функцијата на тироидата пер орално и интравенски. Треба да се избегнува кај деца и трудници.

- **тиоуреилени - карбимазол, метимазол и пропилтиурацил**. Тие го намалуваат ослободувањето на тироидните хормони и постепено ги

## 2. Специјална фармакологија

ублажуваат знаците и симптомите на тиротоксикозата. Механизмот на дејство се темели на инхибиција на јодирање на тирозилни остатоци во тироглобулинот. Карбимазол се преведува во метимазол и се распределуваат во крвта. Метимизолот и со пропилтиурацил ја поминуваат плацентата и се присутни во млекото, преку урина. Несакани ефекти се гранулоцитопенија, осип по кожа, главоболка, мачнина и слично.

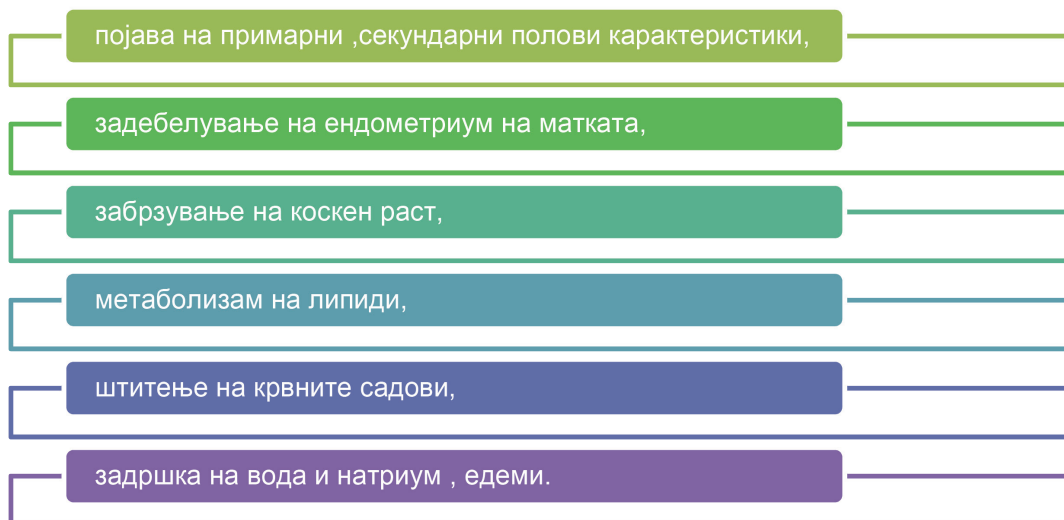
- **јод/јодид.** Инхибира ослободување на тироидни хормони, индициран е кај тиротоксикоza и како подготовка за хируршка интервенција. Даден орално во голема доза доведува до повлекување на симптомите на тиреотоксикозата за два дена, а инхибицијата трае до 14 дена. **Калиум јодид** – Луголов раствор се дава орално и максимален ефект се постигнува за 14 дена, а потоа опаѓа. Од несакани дејства може да се јават алергиски реакции: ангиоедем, исип, конјуктивит.

### 2.7.4 Естрогени, гестагени хормони и хормонски контрацептиви

Естрогени и гестагени се женски полови хормони кои се создаваат, под контрола на хипоталамус и хипофиза, во јајчниците, надбубрежните жлезди, масното ткиво.

#### 2.7.4.1. Естроген

Естрогените се лачат варијабилно во тек на месечниот циклус на жената. Така што во почетокот на циклусот сè до средината се зголемува нивното лачење, а потоа опаѓа сè до појавата на менструалното крвараење. Во тек на бременост вредностите на естрогените се зголемени. Нивната улога во организмот е огромна и тоа во:



Во терписки цели се користат синтетски естрогени кои можат да се применат орално, трансдермално, интрамускулно, имплантационо или локално (кре-

ми). Најчесто употребувани се **местранол**, **етилестрадиол** и **стилбестрол**. Индикации за нивна употреба можат да бидат најразлични и тоа:

- супституциона терапија:
  - примарна дисфункција на јајчници- Турнеров синдром;
  - секундарна дисфункција на јајчници при менопауза;
- контрацепција;
- карцином на простата и дојка.

Добро се апсорбираат во ГИТ, кожа и лигавица, се метаболизираат во хепарот, а се излучуваат преку урина.

Несакани ефекти се болна осетливост на дојки, мачнина, повраќање, едеми. Кај пациентки кои користеле естрогени почеста е појавата на вагинален карцином.

### 2.7.4.2 Гестагени хормони

Од **гестагените хормони** најактивен е **прогестеронот** кој се создава во јајчниците, надбубрежните жлезди и други ткива, како и во плацентата за време на бременоста. Неговите дејства се преку прогестеронските рецептори, а се однесуваат на:

- матката во втората половина од менструалниот циклус, односно секреторна фаза, по овулација, по престанок на негово лачење настанува менструално крвавење;
- развој на дојките во бременоста;
- покачување на телесната температура;
- метаболизам на липиди;
- губење на натрум преку бубрези;
- инхибиција на нервен систем.

Прогестеронот е неактивен при орална употреба, а неговите деривати **хидроксипрогестерон**, **медроксипрогестерон**, **дихидрогенстерон** се администрираат орално, интрамускулно, вагинално и ректално. Во крвта се врзуваат за албумините, дел се депонираат во масното ткиво и дел се метаболизираат во хепарот, а се излучуваат преку урината. Несаканите ефекти се појава на акни, задршка на течности, покачување на телесната тежина, депресија, тромбоемболија. Тераписки индикации за примена на гестагени се:

- контрацепција:
  - орална апликација на таблети во комбинација со естроген и самостојно;
  - прогестерогенска контрацепција со интрамускулна или супкутанна апликација;
  - како дел од интраутерина контрацепција.
- супституциона хормонална терапија за превенција на хиперплазија на ендометриум и карцином;
- ендометриоза;
- карцином на дојка.



### Прашања и задачи

1. Објасни го терминот супституциона терапија и наведи неколку примери!
2. Кои хормони се контролирани од оската хипоталамус хипофиза?
3. Какви начини на апликација на инсулин познаваш?
4. Кои се терапевтските индикации за употреба на тироидните хормони?
5. Наброј ги улогите на гестагените!



### Научив и умеам да:

- ✓ Класифицирам и разликувам дејства на одредени хормони;
- ✓ Објаснувам примена на ангидијабетици, окситоцин и вазопресин, хормони на штитна жлезда и женските полови хормони;
- ✓ Набројувам лекови кои се користат како хормонска терапија.

## Имунобиолошки препарати

Имунитет

Имунобиолошки препарати

Вакцини

Имуносеруми и имуноглобулини

2

# 2.8. ИМУНОБИОЛОШКИ ПРЕПАРАТИ

**Знам:** Имунитетот е тесно поврзан со здравјето на човекот и тој се создава. Јас сум примал/а вакцини во амбуланца, со цел да не се разболам од одредени болести, како што се на пример морбили.

**Сакам да знам:** Како се поделени имунобиолошките препарати? Какви видови имунитет има и кои сè разлики има меѓу активна и пасивна имунизација? Кога се применуваат имунобиолошки препарати во терапијата.

## 2.8.1 Имунитет

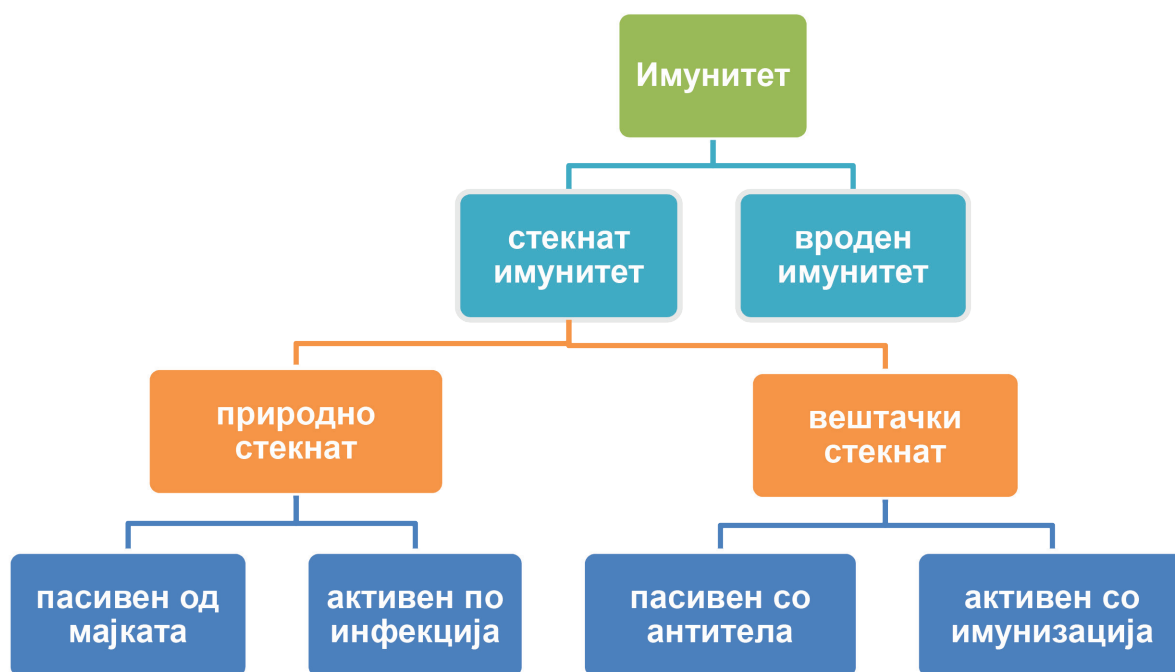
**Имунологија** е наука, која се занимава со специфичните механизми, според кои биолошките ткива реагираат на непознат биолошки материјал, вклучувајќи ги и микроорганизмите, при што се развива имунитет. **Имунитет** во широка смисла на зборот е природна или стекната отпорност кон заболувањето.

**Имунизација** е обезбедување на имунитет со употреба на производи од биолошко потекло, т.е. антигени.

**Антигени** се супстанции кои предизвикуваат биолошки одговор, кој може да е проследен со создавање на антитела или со активирање на лимфоидните клетки. За да може да дејствуваат како антигени, супстанциите мора да се со висока релативна молекулска маса (>10 000), да се протеини, јаглехидрати, гликопротеини и да се непознати за индивидуата во која се внесуваат. Но, и мали молекули, кои нормално не се антигени, ако се врзат на некоја голема молекула-носач, може да пројават антигенски својства. Овие се нарекуваат **хаптени**. **Антитела** се носители на активно или пасивно стекнат имунитет. Одредени нивни особини ни овозможуваат развој на цела група имунолошки препарати. Антителата се секогаш строго специфични и се во функција на хуморалниот имунитет, којашто ја остваруваат преку активирање на најразлични механизми, кои кога еднаш ќе бидат активирани, даваат континуирана резистенција.

### Поделба на имунитетот

Индивидуалниот имунитет се дели на примарен и секундарен (после повторна средба на организмот со патоген агенс). Покрај индивидуален, кој е специфичен за секоја единка, постои и имунитет кој зависи од расата и животинскиот вид. Имунитетот се разликува по начинот на кој е добиен, природен и стекнат имунитет.



2

Од наш интерес е само стекнатиот имунитет кој може да е активен и пасивен, природен и вештачки. **Природен активен имунитет** се стекнува при контакт на секој организам со одреден патоген. Доколку тој организам го прељежи одреденото заболување, значи дека веќе тој создал имунитет. Трајноста на овој имунитет зависи од видот на патогенот, антигенот и видот на создадените антитела. Некои заболувања даваат, а некои не имунитет, континуирана резистентност во текот на целиот живот. Некогаш имунитет може да се стекне и без клинички манифестации на болест, туку само со контакт на одредена количина антиген, при што се развива само супклиничка форма на заболувањето. При секоја имунизација, било природна или вештачка, се разликува степен на имунитет, според кој правиме градација дали заштитата ќе биде ефикасна при повторна средба со соодветен антиген. **Вештачки активен имунитет** се стекнува со контакт на организмот со авиртуелни антигени, т.е. со вакцини и токсоици. Тие содржат антигени, кои се така модифицирани да не предизвикуваат болест, туку само создаваат специфични заштитни антитела кон одредено заболување. Со оглед на тоа дека времетраењето на имунитетот кој се стекнува е различно, за повеќе вакцини и токсикоиди е потребна секундарна стимулација со нови дози во одреден временски интервал.

**Пасивен имунитет** значи дека антителата не се создаваат во организмот кој се имунизира, туку пасивно се внесуваат од надвор.

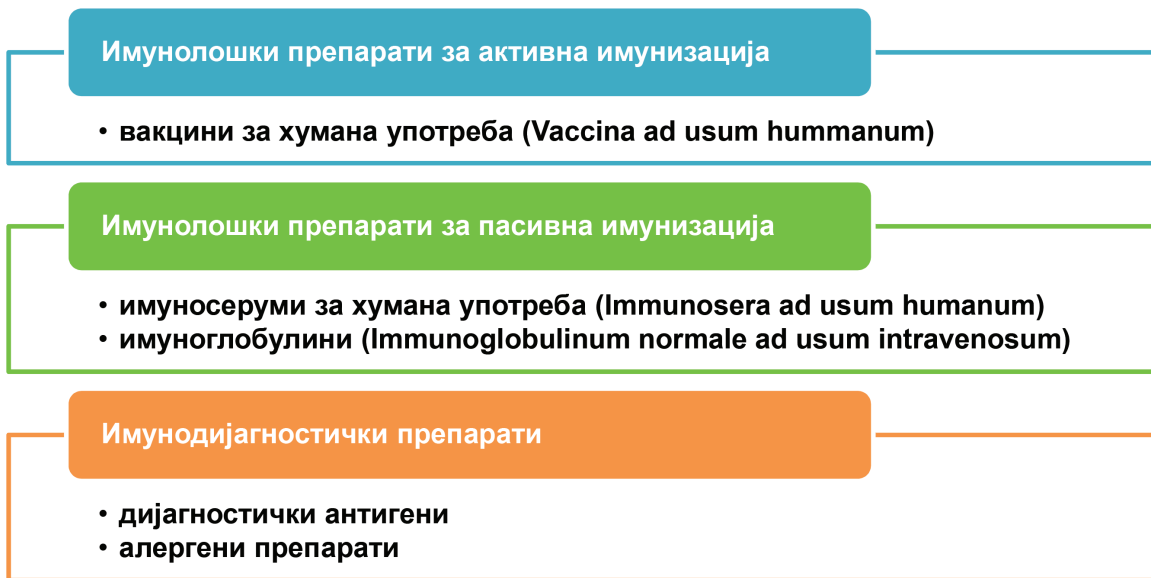
- ✓ **Природно стекнат пасивен имунитет** се јавува кај секое новороденче. Тоа од мајката добива одреден титар на антитела, кој е важен, особено во првите три месеци живот. Новороденчето преку плацентата, која ја поминуваат одредени протеински антитела, ги стекнува овие антитела.
- ✓ **Вештачки стекнат пасивен имунитет** се остварува со внесување на препарати од готови антитела кон одредено заболување. Во оваа група спаѓаат серумите, како производи од биолошко потекло. Тие се наменети за брза заштита при епидемии или кога има потреба од итен внес на ан-

## 2. Специјална фармакологија

титела при инфекции и труења. Овој имунитет не е долготраен, бидејќи антителата по уништувањето на антигенот се метаболизираат во организмот, иако останува мал титар. Најчесто трае 1-2 недели.

### 2.8.2 Имунолошки препарати

Имунолошките препарати (praeparationes immunologicae) претставуваат биолошки производи кои се добиваат од серумот на одредени животни или луѓе, посебно третирани бактерии и/или со генетски инжинеринг. Основна поделба на имунолошките препарати:



#### 2.8.2.1. Имунолошки препарати за активна имунизација

Препаратите за активна имунизација претставуваат живи, мртви микроорганизми (бактерии или вируси) или токсоиди, кои како антигени внесени во здрав организам, предизвикуваат создавање на имунитет наспроти соодветниот антиген, како периодичен или траен.

#### ВАКЦИНИ ЗА ХУМАНА УПОТРЕБА *VACCINA AD USUM HUMANUM*

Вакцините за хумана употреба содржат антиген-супстанции кои се внесуваат во организмот заради индуцирање специфичен активен имунитет, за одредена бактерија, вирус, токсин или други антигени. Тие содржат живи или мртви патогени микроорганизми кои се соодветно третирани, но може да содржат и посебни делови од бактериите, рикециите или вирусите, кои поседуваат антигенски карактер или посебни делови од бактериски токсоиди. Вакцините не смеат да содржат антибиотици (на пр. пеницилин и стрептомицин). Доколку се повеќедозни задолжително им се додаваат антимикробни

средства. Секоја земја има листа на задолжителни вакцини која се користи и се нарекува вакцинален календар (табела 2.1.)

### **Типови вакцини:**

- **моновалентни**- содржат еден антиген; пр. вакцина за тифусна треска;
- **двовалентни**- содржат два антигена; пр. вакцина против колера; содржи два серотипа на *Vibrio cholere*, со цел да се добие вкупна правилна имунизација;
- **Поливалентни вакцини**

Може да имаме и мешани вакцини или пак да претставуваат мешани продукти од биолошко потекло. Пример за мешана вакцина е вакцината против заушки, сипаници и рубеола која во себе содржи три антигени за две различни состојби на болеста. Мешан продукт од биолошко потекло е производ кој истовремено содржи живи организми (значи е вакцина од живи атенуирани или инактивирани микроорганизми) и некаков токсид. Пример за ваква вакцина е ДиТе-Пер вакцината (против дифтерија, тетанус, пертусис).

Вакцините можат да бидат:

- **Бактериски вакцини** – се изработуваат од култури на соодветни видови, одгледани на цврста или течна подлога. Тие претставуваат суспензии со различен степен на заматеност со безбојни или скоро безбојни течности, или може да бидат лиофилизати.
- **Вакцини со бактериски токсиди**–се изработуваат од токсини со намалување на нивната токсичност до ниво на кое не може да се докажува со физички или со хемиски постапки без да се уништува нивниот имунизирачки карактер. Постапката на производство е таква што оневозможува токсидот да се врати во токсин.
- **Вирусни вакцини**–се изработуваат со употреба на системот на семенско засејување од вируси одгледани во животни, птичји ембриони, во соодветни клеточни култури или во соодветни ткива. Тие претставуваат суспензии на живи или инактивирани вируси или од нивни делови.

Бактериски вакцини

- ❖ **Имунизација со *Pertusis Vaccine***: Се врши на рана возраст (уште кај доенчиња), се користат 3 дози, со растојание од повеќе недели, еден месец, до 3,5 па и повеќе дена. Имунизацијата е завршена до првата година на животот, но потребна е уште една, т.н. бустер доза, пред поаѓање на училиште, за постигнување целосна правилна имунизација. Кај возрасни не е препорачлива, поради манифестација на одредени симптоми на болеста, што кај децата не е случај.
- ❖ ***BCG vaccine, freeze, dried***. Оваа вакцина е препарат на живи бактерии, од одреден вид на *Mycobacterium tuberculosis*, со докажана можност за заштита од туберкулозата. Таа не смее да содржи никакви други микроорганизми, ниту конзерванс, пред сè поради самите микроорганизми. Се аплицира интрадермално. Заштитата со оваа вакцина е релативна, не е перманентна и не може целосно да се предвиди. Се проверува со туберкулински тест (манту тест), кој ако е негативен покажува ризик од заболување и во тој случај се препорачува апликација на дополнителна доза од оваа вакцина. Овој тест се користи и за испитување

## 2. Специјална фармакологија

Табела 2.1. Календар за имунизација

Возраст на лица што подлежат на задолжителна имунизација	Болест против која се врши имунизација	Вакцинација Ревакцинација
до 24 часа од раѓање 1 и 6 месеци	Хепатитис Б (3 дози)	вакцинирање
до 12 месеци	Туберкулоза (без тестирање) (1доза)	вакцинирање
2, 3 и 5 месеци	Инфекции со хемофилус инфлуенца тип Б (Hib) (3 дози) Дифтерија, тетанус, голема кашлица(3 дози)	вакцинирање вакцинирање
2, 3 и пол и 5 месеци	Детска парализа (3 дози три типа на орална вакцина)	вакцинирање
12 месеци	Мали сипаници, рubeола, заразни заушки (1 доза)	вакцинирање
18 месеци	Инфекции со хемофилус инфлуенца тип Б (Hib) (1 доза) Дифтерија, тетанус, голема кашлица (1 доза) Детска парализа (1 доза)	I ревакцинирање I ревакцинирање I ревакцинирање
4 години	Дифтерија, тетанус, голема кашлица (1 доза)	II ревакцинирање
6 години (I одделение)	Мали сипаници, рubeола, заразни заушки (1 доза)	I ревакцинирање
7 години (II одделение)	Туберкулоза (со тестирање) (1 доза) Детска парализа (1 доза) Дифтерија, тетанус (1 доза)	I ревакцинирање II ревакцинирање III ревакцинирање
12 години, 2 и 6 месеци по првата доза (VIодделение)	Инфекции со хуман папилома вирус (HPV) (само девојчиња) (3 дози)	вакцинирање
14 години (завршна година на основното училиште)	Рubeола (само девојчиња) (1 доза) Детска парализа (1 доза) Дифтерија, тетанус (1 доза)	II ревакцинирање III ревакцинирање IV ревакцинирање
18 години(завршна година на средното образование)	Тетанус (1 доза)	V ревакцини

на степенот на инфицирање на одредена популација, каде што е присутна туберкулозата.

- ❖ **PNEUMOCOCCAL POLYSACCHARIDE vaccine.** Оваа вакцина не содржи ниту живи ниту мртви бактерии, туку е полисахаридна вакцина, со изолирани, пречистени полисахариди од капсулата на одредени бактериски слоеви од *Streptococcus pneumoniae*. Ова е поливалентна вакцина, бидејќи содржи капсуларни полисахариди од 23 вида на причинители на скоро 90% на сите пнеумококни заболувања.
  - ❖ **DITEPER vaccine (adsorbed).** Ова е биолошки производ кој освен бактериски токсоиди содржи и микроорганизми-бактерии. Дифтерија, тетанус, пертусис е вакцина која содржи токсоид на дифтерија и тетанус, адсорбирани на минерален носач, а на нив е додадена суспензија на инактивирана *Bordetella pertussis*.
- Вирусни вакцини
- ❖ **POLLYOMIELITIS vaccine (oral).** Се припрема од Полио-*Polyo* вирус од 3 типа. Таа е поливалентна вакцина. Се користи за имунизација на деца, почнуваќи од 6-та до 12-та недела, но и за адолесценти до 18 години. За другата популација се користи вакцина од инактивирани вируси, бидејќи има опасност од појава на симптоми на болеста.

### 2.8.2.2 Имунолошки препарати за пасивна имунизација

Имунолошките препарати за пасивна имунизација претставуваат антитела кои се аплицираат кај заболени пациенти, кај кои е потребна брза заштита.

#### ИМУНОСЕРУМ ЗА ХУМАНА УПОТРЕБА IMMUNOSERA AD USUM HUMANUM

Имуносерумите за хумана употреба се стерилни, прочистени препарати кои во својот состав имаат имуноглобулини кои се добиени од серумот на имунизирани животни. За време на имунизација животните не смеат да бидат третирани со пеницилин. Во процесот се употребуваат ензиматски третмани и фракциона прекристализација, или други физички и хемиски постапки, односно средства за да се добијат специфичните имуноглобулини од серумот на имунизирани животни. Улогата на имуноглобините од имуносерумите е да ги неутрализираат отровите или бактериските токсини, или специфичната комбинација од бактерии, вируси или други антигени. Имуносерумите се бистри, односно безбојни или бледожолти течности. Лиофилизираните имуносеруми имаат исти карактеристики како и течните имуносеруми, односно тие се бели или бледожолти прашоци, лесно растворливи во вода. Повеќедозните имуносеруми содржат антимикробни средства.

#### ХУМАНИ ИМУНОГЛОБУЛИНИ IMMUNOGLOBULINUM NORMALE AD USUM INTRAVENOSUM

За брза заштита на пациентите, на пример против некои инфективни болести се употребуваат хуманите имуноглобулини за пасивна имунизација. Тие

## 2. Специјална фармакологија

за разлика од имуносерумите добиени од животни, повеќе се користат, бидејќи при нивна примена помала е појавата на несакани реакции. Имуноглобулините содржат антитела против инфективни микроорганизми. Нивното добивање е од човечка крв, плазма или серум, но можат да се изработат со постапки на генетски инженеринг. Имуноглобулините можат да бидат неспецифични против повеќе болести застапени во општата популација и содржат повеќе антитела, и специфични хиперимуни имуноглобулини кои содржат специфични антитела.

Хуманиот имуноглобулин претставува течен или лиофилизиран фармацевтски препарат кој содржи имуноглобулин, најмногу имуноглобулин G (IgG), а може да се присутни и други протеини. Плазмата не смее да содржи антибиотик. Концентрацијата на имуноглобулини за интрамускулна апликација изнесува 16%, а за интравенска примена 1-5%. Повеќедозните имуноглобулини може да содржат антимикуробни средства, а додека едnodозните не содржат антимикуробни средства.

Овие препарати се бистри, бледо-жолти до светло-кафени течности. Лيوфилизираниот препарат е бел и жолтеникав прашок, кој пред употреба се раствора во вода за инјекции.

### ИМУНОДИЈАГНОСТИЧКИ ПРЕПАРАТИ

Имунодијагностички препарати претставуваат препарати на токсини, бактерии кои се користат за утврдување на причината на болеста. Тие се аплицираат интрадермално, со цел да се одреди дали пациентот:

- поседува активен имунитет кон некое инфективно заболување;
- сензитивно, алергиски реагира на некои супстанции.

Имунодијагностички препарати се:

**Дијагностички антигени**- се токсини кои се употребуваат за да се одреди дали организмот поседува адекватно ниво на активен имунитет или екстракти на микроорганизми. Тие се стандардизирани, односно имаат специфично ниво на активност во тест дозата. Се аплицираат интрадермално. По нивната апликација треба да се јави локална реакција, односно набабрување или црвенило на местото каде што е аплицирана инјекцијата.

**Алерген препарати**-се препарати изработени од екстракти на изворни супстанции (полен, мувли, животински епител, некои инсекти, одредена храна и др.) кои содржат алергени супстанции кои предизвикуваат или провоцираат алергиско заболување (хиперсензитивност) односно манифестација. Алерген компонентите најчесто се од протеинска природа. Алерген препаратите се користат при ин виво (in vivo) дијагнози или при третман на алергиските заболувања. Тие се аплицираат парентерално, бронхијално или конјуктивално.



## Прашања и задачи

1. Што е имунитет?
2. Опиши разлики меѓу активен и пасивен имунитет!
3. Кои препарати се вбројуваат во лекови за активен имунитет?
4. Кои препарати се вбројуваат во лекови за пасивен имунитет?
5. Истражи примери со вакцини!
6. При каснување од куче кои препарати од која група треба да се применат и со која динамика?



## Научив и умеам да:

- ✓ Класифицирам и разликувам имунобиолошки препарати;
- ✓ Објаснувам за видови имунитет и разлики меѓу активна и пасивна имунизација;
- ✓ Познавам примена на имунобиолошки препарати во терапијата;
- ✓ Набројувам вакцини кои се користат како имунобиолошки препарати во терапијата.

## Користена литература:

1. Varagic, M.V., Milosevic, M.: Farmakologija, XVII izdanje. Elit-Medica, Beograd, 2002.
2. Vladislav Varagic, Milenko Milosevic, Farmakologija, Elit Medica, Beograd, 1998.
3. Vladislav Varagic, Milenko Milosevic, Farmakologija, Elit Medica, Beograd, 1995.
4. Зоран Тодоровиц, Радан Стојановиц, Невена Дивац, Милица Простран, Фармакологија, учебник за 2 и 4 разред средње медицински школе, Београд, 2012.
5. H. P. Rang, M. M. Dale, J. M. Ritter, P. K. Moore. Farmakologija, V izdanje (prvo srpsko), 2005.
6. Milenko Milosevic. Vladislav Varagic, Farmakologija za 2 razred medicinske skole, sesnaesto izdanje, 2011.
7. Tomslav Kazic, Klinicka farmakologija, Integra, Beograd, 2005.
8. Stefanovicev udzbenik, Interna medicina, Medicinska kniga, Beograd, 1994.
9. Guyton, Arthur C.; Hall, John E., Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology with Student Consult Online Access (11th ed.), 2006.
10. Milan Jokanovic, Toksikologija, Elit Medica, Beograd, 2001.
11. Бранислава Георгиевска, Борислав Каранфиловски, Никола Серафимов, Нина Симова, Патолошка физиологија, УКИМ, 1991, Скопје.
12. D-r Milica Jovanovic, Praktikum iz farmaceutske tehnologije 1 I 2 deo; Agencija za izdavacku delatnost "Praktikum", 1992.
13. Jovanovic Milica, Sekulovic Dragana, Farmaceutska tehnologija 2 sa kozmetologijom – farmaceutske tehnoloske operacie, 1987.
14. Ангел Симов, Фармацевтска технологија, Скопје, 2001.
15. M. Becirevic – Lacan, M. Jug, Obilovanje lijekova, Sveuciliste u Zgreb, Farmaceutsko – biokemijski fakultet, Zagreb, 2007.
16. M. Becirevic – Lacan, M. Jug, Receptologija, Sveuciliste u Zgreb, Farmaceutsko – biokemijski fakultet, Zagreb, 2008.
17. R. Sejkovic, Osnove oblikovanja lijekova, Skolska knjiga, 2003.
18. Pharmaceutics, The Science of dosage forms design, Edited by M.E. Aulton, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York, 1998.
19. Васо Дервенци, Природни лековити и ароматични сировини, Маринг, 1984.

20. Министерство за здравstvo на Република Македонија, Фармакотерапевтски прирачник, Скопје, 2006.
21. Министерство за здравstvo на Република Македонија, Регистар на лекови, 2010.
22. Barille, F.A.: Clinical Toxicology. Principles and Mechanisms. CRC-PRESS., 2004.
23. Bulat M., Greber J., Lackovi} Z.: Medicinska farmakologija., Medicinska naklada, Zagreb, 2001.
24. Clark, W.G., Brater, C.D., Johson, R.A.: Goth's Medical Pharmacology. Mosby Year Book. Thirteenth Edition, 1992.
25. Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill, Professions Division, Tenth edition, 2001.
26. Hadzovic, S.: Opsta farmakologija i toksikologija. Svjetlost. Sarajevo, 1989.
27. Hadzovic Safet: Signal-prijenosni putevi i njihova modulacija lijekovima.
28. Svjetlost — Stampa. Sarajevo, 2002.
29. Katzung, B.G.: Basic and Clinical Pharmacology, 8th Ed. Appleton and
30. Lange, New York, 2001.
31. . Rang, H.P. et al.: Pharmacology. 5th Edition. UK by Bath Press, 2003.
32. Velev R., Cupic V., Muminovic M., Kobal S.: Farmakologija za studentfakulteta veterinarske medicine, Skopje, Beograd, Sarajevo, Ljubljana 2007.
33. Velev R., Cupic V., Dodovski M., Stojskovski V.: The influence of chloramphenicol on some biochemical and hematological parameters in rat blood. 4<sup>th</sup> Xenobiotic metabolism and toxicity workshop of Balkan countries. 12–16 April 2000, Antalya, Turkey.
34. Velev R., Dobric S., Cupic V., Milovanovic Z., Bokonjic D.: Efficacy of NO-donors in protection of indomethacin-induced gastrototoxicity in rats. Toxicology letters, vol. 123, supplement 1, september 2001, p. 104. the 39th Congress of the
35. European Societies of Toxicology (Eurotox, 2001), September 13–16, 2001 Istanbul -Turkey.
36. Velev R., Dobric S., Cupic V., Milovanovic Z., Bokonjic D.: Comparison of the anti-inflammatory activity and gastrointestinal toxicity of indomethacin and nimesulide in rats. Therapeutica Farmacologie si Toxicologie Clinica. Vol 6, Supplement, P 58. 5th Xenobiotic metabolism and toxicity workshop of Balkan countries. 29 May - 1 June 2002, Constanca, Romania.
37. Velev R.: Gastrotoksicnost Nesteroidnih anti-inflamatornih lekova (NSAIL):
38. Stanje i perspektive. Proceedings of the WORKSHOP oeClinica veterinaria 2002 OE. 10–14 June 2002, Budva, R. Jugoslavija.
39. Velev R., Dobric S., Cupic V., Milovanovic Z., Bokonjic D.: Parenteral versus oral glyceryl trinitrate in protection of rat gastric mucosa against indomethacin induced ulcerogenesis. Toxicology letters. Vol. 135, Supplement 1, P. 87–88, 2002.,

40. The 40th Congress of the European Societies of Toxicology (Eurotox 2002), September 15–18, 2002, Budapest – Hungary.
41. Velez R., Dobric S., Cupic V., Milovanovic Z., Bokonjic D.: Evaluation of Antisecretory effect of glyceryl trinitrate in rats treated with cyclooxygenase nonselective and selective NSAIDs. Toxicology letters, Vol. 144, Supplement 1, September 2003, P. 78.
42. The Merck Index: Thirteenth edition, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ., 2001.

<http://www.libreriafarmaceutica.com/d1/en/taxonomy/term/44>

RxList - The Internet Drug Index for prescription drug information, interactions, and side effects

<http://www.drugs.com/>

