



SCRIPTA MEDICA

STRUČNI
ČASOPIS
LJEKARA
BOSANSKE
KRAJINE

GODINA XXI — BROJ 1/2 — 1986.

Januar/Juni
1986.

Broj 1/2
Godina XXI

SCRIPTA MEDICA

STRUČNI ČASOPIS LJEKARA BOSANSKE KRAJINE



Banjaluka, 1986.

SCRIPTA MEDICA

Stručni časopis ljekara Bosanske krajine

Vlasnik i izdavač:

Podružnica Društva ljekara Banjaluka, SOUR Medicinsko-Fakultetski
centar, Banjaluka

Glavni i odgovorni urednik

Branko Pikula

Redakcioni odbor

Kastelic Zvonimir Pišteljić Dušan
Batančev Branka Hadžikarić Nedim
Novkinić Medžid

Lektor za engleski jezik

Karahasanović Adnana

Tehnički redaktor

Duško Vlajnić

Adresa uredništva: Scripta medica, Kliničko bolnički centar, Banjaluka

Štampa: NIGRO »Glas«, Banja Luka

Časopis izlazi četiri puta godišnje. Pretplata 1.000 dinara za ustanove, a 500 dinara
za pojedince. Žiro-račun 10500-878-773, Podružnica društva ljekara Banjaluka

SADRŽAJ — CONTENTS

	Strana
<i>Božidar Vrhovac</i>	
Najčešće greške u primjeni lijekova	9
<i>Dragan Simić</i>	
Racionalna terapija	19
<i>Zvonko Rumboldt</i>	
Pristup antihipertenzivnom liječenju u ambulantnoj praksi	25
<i>Radomir Popović</i>	
Starilnost lekova u lekovitim pripravcima	41
<i>Rajko Igić</i>	
Dijagnostika neželjenih reakcija na lijekove	49



Ova knjiga predstavlja Zbornik radova koji su prezentirani na Prvom postdiplomskom seminaru iz kliničke farmakologije održanom u Banjaluci od 28. 2. do 1. 3. 1986. Taj skup je održan povodom osnivanja Zavoda za farmakologiju i toksikologiju na Medicinskom fakultetu u Banjaluci. Vjerujemo da će ova knjiga korisno poslužiti ne samo polaznicima seminara već i svim zainteresovanim liječnicima, stomatolozima i farmaceutima.

Banjaluka, 20. 6. 1986.

*Organizacioni odbor
Prvog postdiplomskog
seminara iz Kliničke
farmakologije*



Pozdravna riječ Prof. dr Branka Pikule, dekana Medicinskog fakulteta Banjaluka

Poštovane kolegice i kolege,

Želim da izrazim zadovoljstvo što mogu da otvorim I. Postdiplomski seminar iz kliničke farmakologije pred ovako impozantnim brojem učesnika. Ovakav interes ukazuje da postoji potreba banjalučkog zdravstva i zdravstva šire regije da kroz kliničku farmakologiju unaprijede sve oblike savremene farmakoterapije kao što je već u značajnoj mjeri učinjen napredak u zdravstvu Zagreba, Beograda, Splita, Ljubljane, Novog Sada, Tuzle itd. Sansa je da kroz izlaganja najeminentnijih stručnjaka iz navedenih sredina i gostiju iz inostranstva dobijemo najnovije informacije o sveukupnim dimenzijama farmakoterapije koje se kreću od etičkih i psiholoških, pa sve do socioekonomskih. Nadaймо se i vjerujmo da će ovaj skup biti snažan podsticaj za stvaranje jezgre kliničke farmakologije u našoj sredini koja će trebati entuzijaste da bi uspjela da se razvije u jedan širi način mišljenja u svakodnevnom radu ljekara praktičara i drugih stručnjaka koji učestvuju u vrlo složenom procesu primjene danas već ogromnog broja farmakoterapeutika.

Ovaj Prvi postdiplomski kurs vjerujemo treba da bude početak sistematskog pristupa u postdiplomskom usavršavanju ljekara koje će biti jedna od najznačajnijih aktivnosti Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci u narednih 5 godina. Prilika je da se konstatuje da je u proteklom 7-godišnjem periodu Medicinski fakultet uspio da se stabilizuje u dodiplomskoj nastavi, da je stvoren solidan podmladak prijemom oko 35 asistenata koji će u narednom periodu kvalitetnom selekcijom obezbjediti pokrivanje nastave na predmetima koji su deficitarni čak i na starijim fakultetima. Ne treba zaboraviti da je pored toga prisutan ogroman potencijal kadrova u banjalučkom zdravstvu koji su kroz razne vidove angažovani u nastavi i istraživačkom radu, te da se ulažu, kao što ste vidjeli dolazeći na ovaj skup, ogromna sredstva u obezbjeđenje materijalnih uslova za razvoj struke, nauke i nastave. U ovom momentu kad u društvu možda i previše razgovaramo o problemima vjerovatno je za nas ljekare i druge zdravstvene radnike najbolji izlaz u vraćanju našem osnovnom zanimanju koje nam uz malo hrabrosti i dosta dobre volje ipak donosi najveća zadovoljstva u životu. I upravo zbog toga ovdje u Banjaluci postoji šansa koja se neće ponoviti u narednih 50-100 godina da se učini snažan prodor u savremenu medicinu i da se iskoriste prednosti koje nisu tako male u odnosu na druge, u ovom momentu razvijenije sredine.

Dozvolite mi da se na kraju u ime Medicinskog fakulteta posebno zahvalim Kliničko-bolničkom centru na pomoći u organizaciji ovog Seminara. Takođe se zahvaljujem najjeminentnijim stručnjacima iz naše zemlje i inostranstva koji su uspjeli odvojiti jedan dio svog dragocjenog vremena da bi nas uveli u jednu novu oblast zdravstva koja doživljava ekspanziju.

Želim im ugodan boravak u našoj sredini i pozivam ih da budu naši dragi gosti i u narednim sličnim prilikama.

NAJČEĆŠE GREŠKE U PRIMJENI LIJEKOVA

BOŽIDAR VRHOVAC

Praćenje potrošnje lijekova daje korisne informacije o načinu kako se lijekovi propisuju i omogućuje uvid u greške koje se čine u propisivanju terapijskih agensa. Trebalo bi razlikovati greške koje se čine u uzimanju lijekova u ručnoj prodaji (koji zahtijevaju usmjeravanje edukacijskih napora na široku publiku) od onih koji se čine sa lijekovima koji se propisuju na recept ili se čak primjenjuju u zdravstvenoj ustanovi. O racionalnosti potrošnje potonjih daju podatke analize potrošnje lijekova u bolničkim ustanovama. Svi ti podaci (1. 2) ukazuju da grešaka u propisivanju lijekova ima mnogo i da je propisivanje takvo da su čak i značajna poboljšanja, koja bi rezultirala u manjim troškovima i boljem učinku liječenja, moguća.

Prije prikaza najčešćih grešaka definirat ćemo pojam greške kako ga koristimo u ovom prikazu. Greškom će biti nazvano »svako propisivanje nedjelotvornog ili neprihvatljivog štetnog terapijskog agensa« odnosno »primjena djelotvornog i prihvatljivog štetnog lijeka u neadekvatnoj dozi kroz neadekvatno dugo vrijeme ili u slučajevima gdje nema indikacije za njegovo korištenje« (npr. primjena antibiotika u virusnoj infekciji, primjena ampicilina u stafilokoknoj infekciji, itd.). Prikazat ćemo greške u propisivanju lijekova koristeći jugoslavensku klasifikaciju lijekova (JKL).

JKL 01 LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA IMUNOLOŠKE MEHANIZME

Treba naglasiti da za sada nema većih aberacija svakodnevne prakse od racionalnih principa primjene lijekova ove skupine. Postoji opasnost da će se imunoglobulini početi primjenjivati šire nego što je to opravdano (3). Normalni imunoglobulini (gamaglobulini) djelotvorni su u prevenciji hepatitisa A, morbila i rubeole, a indicirani su i u hipogamaglobulinemiji. Imunoinkompetencija tj. bolesnici sa neadekvatnim obrambenim mehanizmima (u pravilu jatrogeno izazvanim), naprotiv, nije sigurna indikacija za primjenu tih lijekova. Primjena imunoglobulina u svim stanjima gdje postoji ovaj ili onaj stupanj sniženja imunoloških sposobnosti organizma dovela bi do njihove veoma široke primjene koja je nedokazano djelotvorna, bezrazložno skupa i potencijalno opasna. Svi ti spojevi uzrokuju, dakako, i nuspojave (posebno bolne lokalne nadražajne reakcije). Specifični imunoglobulini nazvani hiperimunoglobulinima postoje za tetanus, Rh inkompatibilnos, hepatitis B i rabies.

Preparat interferon produkt leukocita, fibroblasta ili T limfocita je (alfa, beta, gama) lijek čije je značenje još neizvjesno. Dokazano djelotvoran u leukemiji vlasastis stanica, herpes simplexu, zosteru, a primjenjuje se i u rabiesu (dodatno imunoglobulinu i vakcini) i intenzivno istražuje u različitim malignomima. Radi se o veoma skupoj tvari čije ograničenje u sadašnjem času je osim cijene i nedovoljno dobro dokumentirana djelotvornost. Može se reći da je njegova primjena momentalno šira od dokaza djelotvornosti.

JKL 02 ANTIMIKROBNI LIJEKOVI

To je veoma diferentna grupa terapijskih agensa. Nju karakterizira činjenica, da za razliku od drugih lijekova, neadekvatnom primjenom ne strada samo pacijent o kojem je riječ nego čitava populacija. Pretjerano propisivanje antimikrobnih lijekova dovodi do bržeg razvoja rezistencije uzročnika. To su tzv. socijalne nuspojive ove skupine. Greške u primjeni ovih lijekova sastoje se u njihovom propisivanju tamo gdje nema terapijske niti profilaktičke indikacije, u primjeni drugih antibiotika (npr. ampicilina, linkomicina), tamo gdje je penicilin najbolji (npr. bakterijske ili virusne infekcije gornjeg dijela respiratornog sustava), u pre niskom doziranju (aminoglikozidi, penicilin), u previsokom doziranju (aminoglikozidi u renalnoj insuficijenciji), u nepoštivanju indikacija za potencijalno previše toksične lijekove (linkomicin, klindamicin i, iako danas manje, kloramfenikol), u primjeni tetraciklina djeci ispod 6 godina (ulažu se u kosti i zube i oštećuju i boje caklinu) u kombiniranju baktericidnih i bakteriostatskih terapijskih agensa, u primjeni uroantiseptika u renalnoj insuficijenciji ili njihovoj kombinaciji s antibioticima, u primjeni nedjelotvornih lijekova (npr. nitroksolin) i u zaboravljanju da aminoglikozidi mnogo bolje djeluju u alkalnom mediju (što je važno u liječenju urinarnih infekcija gdje ih treba uvijek ordinirati sa natrijevim hidrogenkarbonatom).

Kemoprofilaksa je važan i čest razlog preširokog propisivanja antibakterijskih agensa. Ona ima svoja striktno određena područja. Bez ulaženja u detalje valja reći da ciljana profilaksa protiv jednog uzročnika (npr. streptokok u prevenciji recidiva reumatske groznice) ima opravdanja, profilaksa protiv nepoznatog uzročnika samo iznimno ima opravdanja (npr. recidiva urinarnih infekcija žena koje im reagiraju — recidivi više od 2x godišnje), u pravilu je bez učinka (npr. profilaksa sekundarne bakterijske infekcije u virusnim bolestima (influenza), šoku, trajnom kateteru krvnih žila, mokraćnog mjehura) pa je ne treba provoditi! Antimikrobnu terapiju valjalo bi, kad god je to moguće, određivati i kontrolirati bakteriološkim nalazima. To nije uvijek u praksi moguće pa za sada predstavlja samo pretežno teorijsko upozorenje.

JKL 03 LIJEKOVI ZA LIJEČENJE NOPLAZME

Ovu skupinu lijekova propisuju ili započinju u pravilu visoko specijalizirani stručnjaci hematolozi i onkolozi. Primjena posebno ona izvan bolnice vrši se pod pažljivom kontrolom. Navođenje finesa polikemoterapijskih

shema koje se bez iznimke koriste u primjeni ovih lijekova prelazi okvire ovog prikaza. Ipak valja naznačiti da se naročito u infaustnim slučajevima propisuju lijekovi kojih u nas nema ili nisu dovoljno provjereni što treba odbaciti jer daje lažne nade onima koji su bolesni i njihovim obiteljima, a utječe na ekonomiku kako pojedinaca tako i društva u cijelosti.

JKL 04: LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA ENDOKRINE BOLESTI

U ovu skupinu lijekova svrstava se nekoliko grupa terapijskih agensa koji se propisuju u nizu različitih bolesti. Jedna grupa obuhvaća lijekove za endokrine bolesti u užem smislu (bolesti štitnjače, dijabetes, bolesti hipofize) koje primjenjuju pretežno endokrinolozi. Ovdje treba ukazati na grešku koju predstavlja neprimjenjivanje levotiroksina, čistog hormona štitnjače u korist primjene manje pročišćenih i opsoletnih preparata (sušene štitnjače ili kombinacije levotiroksina sa liotironinom). U liječenju dijabetesa još uvijek se prave greške u preširokom propisivanju oralnih antidiabetika (iako se bigvanidi bar u SR Hrvatskoj samo iznimno propisuju). Odnos inzulina prema oralnim antidiabeticima i dijeti trebao bi biti 20:30:50%.

Značenje anaboličnih hormona (JKL 34 3) pred deceniju, dvije još veoma veliko, danas je mnogo manje. Indikacije za primjenu te grupe lijekova su uvelike sužene. Upotreba u sportu odbacuje se više zbog potencijalnih nuspojava nego dokazanog djelovanja u smislu značajnog povećanja fizičkih sposobnosti.

Preparati hipofize također se propisuju sa strane visoko specijaliziranih stručnjaka. Treba spomenuti teškoće sa hormonom rasta koji je nedavno gotovo povučen zbog otkrivanja tek nekoliko slučajeva Creutzfeld-Jakobs-ove bolesti. To predstavlja veliki problem za bolesnike koji ispunjavaju striktnu indikaciju za njihovu primjenu. Hormon rasta pak dobiven genetskim inženjeringom čini se da također nije konačno rješenje zbog brzog razvijanja protutijela.

Kortikosteroide koji su također svrstani u grupu 04 naprotiv primjenjuju mnoge specijalnosti uključujući liječnike opće medicine. Ovdje treba naglasiti potrebu primjene najmanje doze koja ima terapijski učinak i potrebu nastojanja da se tzv. alternativnom shemom (primjena dvostruke dnevne doze svako drugo jutro) smanje nuspojave ove diferentne grupe lijekova. Alternativnu shemu valja koristiti samo kod preparata srednje dugog poluživota, a to su prednizon i metilprednizolon nikako ne one drugog poluživota, a to su prednizon i metilprednizolon nikako ne one dugog poluživota. U liječenju astme treba pokušati oralni kortikosteroid zamijeniti lokalnim (aerosol). Spolne hormone primjenjuju specijalisti (ginekolozi) pa treba pretpostaviti da je pravljenje grešaka u njihovoj primjeni rjeđe. Primjena estrogena u menopauzi ima svoje principe koji vode računa o ocjeni opasnosti i koristi ovih lijekova. Hormonski kontraceptivi sadrže različite količine estrogena koji su odgovorni za nuspojave tih preparata. Zbog toga valja upotrebljavati one sa niskom dozom estrogena. U nas su upravo takvi preparati pretežno u upotrebi.

JKL 05 LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA BOLESTI METABOLIZMA I PREHRANE

Ovdje se uvelike prave greške nažalost potiču često od specijalista pojedinih grana medicine. Možda je glavni problem primjena vitamina B₁₂ u stanjima koja nisu posljedica deficita (npr. dijabetička polineuropatija) tog vitamina (perniciозна anemija). Sve ostale »indikacije« za taj vitamin su neopravdane. Iako je primjena kombinacija vitamina primjer placebo terapije ne može je se svrstati u greške jer ovakva »terapija« često puta šteti primjenu terapijski mnogo diferentnijih lijekova. U ovu grupu spadaju antihistaminici koje valja primjenjivati kad je potrebno sustavno (per os ili parenteralno). Lokalna terapija sama može dovesti do alergizacije pa se ne preporučuje (4). Ovdje treba posebno naglasiti da sam kalcij nije antialergik. I u dnevnoj štampi čitamo »kako je kalcij lijek kojeg treba davati u reakcijama preosjetljivosti« što nije točno. Točno je da su antihistaminici često soli kalcija. Primjena enzima, bromelina i kombinacije tripsina s kimotripsinom nema dokazanog terapijskog djelovanja što treba imati na umu kod njihovog propisivanja.

JKL 06 LIJEKOVI ZA BOLESTI KRVI I KRVOTVORNIH ORGANA

Valja naglasiti da oralni antikoagulansi (JKL 06 3) stupaju u interakciju sa nizom lijekova koji im povećavaju (akutna ingestija alkohola, inhibitori mikrosomnih enzima i nesteroidnih antireumatici) ili smanjuju (antacidi, induktori mikrosomnih enzima, fenitoin) djelotvornost. Istovremenu primjenu oralnih antikoagulansa i nekih od navedenih lijekova treba pažljivo kontrolirati.

U ovoj skupini u prvom redu komentar zaslužuju inhibitori agregacije trombocita, točnije jedan od njih dipiridamol. Drugi, acetilsalicilna kiselina dokazano je djelotvorna u nizu kardiovaskularnih entiteta a kako se koristi i kao analgetik nemoguće je na osnovu podataka o potrošnji zaključivati koliko racionalno se primjenjuje. Dipiridamol koji po najnovijim preglednim publikacijama (5, 6) ima malo dokazanih djelovanja, pretežno nikada u monoterapiji, propisuje se u našoj zemlji u nevjerovatnim količinama. Prošle 1985. godine je ovaj inače jeftin lijek bio 7. na tablici najpropisivanijih lijekova. Na tabl. 1 prikazana su djelovanja ovih antitrombocitnih lijekova koja jesu ili nisu dokazana. Najnovije izdanje poznate Goodman-Gilman farmakologije (6) navodi samo jednu dokazanu indicaciju za dipiridamol — primarnu prevenciju tromboembolije u bolesnika s umjernim valvulama. Ovdje treba spomenuti i nedokazano djelovanje »općeg hemostiptika« etamsilatai karbazokroma koji se uvelike neopravdano propisuju u nekim specijalnostima medicine.

JKL 07 LIJEKOVI ZA DUŠEVNE BOLESTI

Valja naglasiti, unatoč povremeno drugačijim tvrdnjama da je za kliničku praksu vrijednost benzodiazepina (u nas ih ima na tržištu više od 20) podjednaka a da im je cijena uvelike različita. Ne smije ih se primjenjivati za

tegot
ravdi
(Ovar
to u
šava
ba r
stara
nje l
od o
kove
že in

JKL

skup
zol
ljam
je u
tika.
naln
Nedi

snaž

JKL

ra«
tino;
tržiš
stra
Abu
nja
prep
izne
lina

JKI

zira
digo
i Ri
rak
izos
zna

tegobe svakodnevnog života. Dugotrajna primjena tih preparata nije opravdana. Lorazepam zbog kratkog poluživota skloniji je razvoju ovisnosti. Ovamo spadaju i tzv. »psihostimulansi« piritinol i piracetam čije je mjesto u suzbijanju tegoba sa strane centralnog nervnog sistema, kako naglašava nedavna publikacija Svjetske zdravstvene organizacije (7), starijih osoba nedefinirano i nedokazano. Danas se naime zna da je glavni razlog tzv. staračke demencije poremećaj neurotransmiterskog mehanizma i smanjenje kolinergičkih struktura u centralnom nervnom sustavu (8) pa nijedan od ovih lijekova kao ni velika većina onih koji su svrstani u »ostale lijekove koji se daju kod poremećaja cirkulacije« (JKL 10 6) ni teorijski ne može imati značajno djelovanje.

JKL 08 LIJEKOVI ZA BOLESTI ŽIVČANOG SUSTAVA

Kad raspravljamo greške valja naglasiti da se u ovoj (manje u 12.) skupini JKL nalaze analgoantipiretici koji velikim dijelom sadrže metamizol (3 mono preparata i 14 kombinacija !!!) agens koji je u mnogim zemljama povučen zbog potencijalne hematotoksičnosti (9). Nažalost metamizol je u nas još uvijek (naročito u kombinacijama) jedan od osnovnih analgetika. Kombinacija glafenina i metamizola (Glafezon) je posebno neracionalna, jer je glafenin lijek koji vrlo često izaziva reakcije preosjetljivosti. Nedavno je povučena.

U razmatranju grupe 08 treba naglasiti mogućnost razvoja ovisnosti na snažne analgetike pentazocin i tilidin.

JKL 09 LIJEKOVI ZA BOLESTI OKA I UHA

Ovdje treba naglasiti da na nedokazanu djelotvornost »angioprotektora« kalcijevog dobesilata koji se u nas uvelike propisuje za dijabetičku retinopatiju. U nekim razvijenim zemljama tog preparata uopće nema na tržištu, što je veoma dobar indikator nesigurnosti njegovog djelovanja. Ekstrakt teleće krvi također je preparat sa nedokumentiranim djelovanjem. Abuzus nosnih dekongestiva dovodi do atrofije sluznice nosa, otežanog disanja i zatvaranja circulus vitiosus-a, koje završava sve većim korištenjem tih preparata. Podaci potrošnje lijekova u gradu Zagrebu daju nerazumljivu i iznenađujuću činjenicu o veoma visokom učešću kombinacije ksilometazolina, s deksametazonom koja ima veoma usku indikaciju (vanjski otitis).

JKL 10 LIJEKOVI ZA BOLESTI KARDIOVASKULARNOG SISTEMA

Radi se o veoma diferentnoj skupini lijekova čiju primjenu karakteriziraju mnoge greške. Od kardiotonika valja se ograničiti na digoksin i me-digoksin. Od antiaritmika ne valja davati fiksne kombinacije (Meprochidin i Rhythmohin). Amiodaron treba primjenjivati (zbog nuspojava) tek u refraktornim aritmijama. Blokatore beta adrenergičkih receptora verapamil i izosorbiddinitrat treba primjenjivati uz pažljivu titraciju doze. Razlog je značajan, iako različit učinak prvog prolaza kroz jetru. Svi ovi lijekovi su

veoma djelotvorni pod uvjetom da se u svakog bolesnika nađe doza koja ima optimalan učinak. Opsoletnost koronarnih dilatatora više ne treba naglašavati ali se nažalost spomenuta visoka potrošnja ranije spomenutog dipiridamola u nas dijelom svodi, vjerovatno, još uvijek na koronarnu bolest. Koronarna dilatacija uzrokovana dipiridamolom može bolesniku čak štetiti jer dovodi do »fenomena krađe« i povećava ishemiju ishemičnih područja. Antihipertenzivnu terapiju ne treba početi s kombinacijom lijekova nego od početka koristiti tzv. stepeničastu shemu koja započinje beta blokatorom (u mladih bolesnika) ili diuretikom (u starijih bolesnika) a onda se dodaje diuretik odnosno beta blokator pa vazodilatator. Nifedipin je koristan i u liječenju hipertenzije posebno starijih osoba.

Pitanje hipolipemika uvelike je neriješeno. Sigurno je da su esencijalni fosfolipidi bez dokazanog djelovanja na koncentraciju masti u serumu ali nije sigurno koliko lijekovi koji snizuju masti u krvi mogu promijeniti morbiditet od bolesti čiju etiologiju povezujemo sa povišenim mastima. U novije vrijeme je kolestiramin (10) pokazao pozitivan učinak u perifernoj opstruktivnoj vaskularnoj bolesti. Već spomenuti lijekovi koji se daju u poremećajima cirkulacije cinarizin, naftidrofuril, sulokton i dihidroergotoksin lijekovi su nedokazanog djelovanja (8). Ako starija osoba treba jedan od tih agensa onda bi trebalo davati dihidroergotoksin čije djelovanje je najbolje dokumentirano. Dihidroergotoksin prema mišljenju Uprave za hranu i lijekove SAD »nesignifikantno djeluje na neke simptome starosti«. Glavna opasnost tvari koje navodno djeluje na centralne smetnje starijih osoba je da zbog njih takvi bolesnici ne uzimaju potrebne ili čak neophodne lijekove čija je djelotvornost dobro ili bolje dokumentirana. Povećavanjem broja lijekova koje pacijent posebno onaj starije dobi mora uzimati izravno smanjuje točnost pridržavanja odredbi liječnika u pogledu terapije. Može se čak očekivati da nijedan od preporučenih lijekova ne bude korišten u adekvatnoj dozi.

Naprotiv pentoksifilin u novije vrijeme (11) ima nekih dokaza da djeluje također na perifernu opstruktivnu vaskularnu bolest učinak koji se tu-mači efektom na reološke sposobnosti krvi. Doza ali mora iznositi 1200 mg ? ? ? ? . Takvi, makar i skromni dokazi manjkaju za ksantinol nikotinat i neracionalne kombinacije etamivana, heksobendina i etofilina (Instenon). Pitanje hipertenziva koji su svi u nas odobreni u obliku fiksnih kombinacija (Akrinor, Effortil, Ortoheptamin) je otvoreno jer je poznato da veoma maleni broj bolesnika sa hipotenzijom zahtijeva medikamentoznu terapiju. Antihemoroidalija i venotonici su lijekovi koji očito ne mogu uzročno liječiti hemoroide i varikozitete nego eventualno smanjivati upalne komplikacije. Valja naglasiti na važnost mehaničkih pomagala elastičnog zavoja i čarape koji, protivno od lijekova, mogu olakšati tegobe i smanjiti insuficijenciju venske cirkulacije (12)!

JKL 11 LIJEKOVI ZA RESPIRATORNE BOLESTI

U liječenju bronhalne astme treba primjenjivati selektivne beta 2 stimulatore, nikako razne bronhodilatatorne kombinacije koje se još uvijek primjenjuju. Aminofilin treba dozirati u dozi od 5-6 mg/kg intravenski, a u bolesnika koji primaju aminofilinske tablete treba paziti da se u slučaju

pogor
centra
bronh
reagin
protiv
lja (b
go sla
žajno

JKL
SISTI

T

broj l
smjes
nika
i mas
pankr
ka to
no dif
mogu
komb
tal).
djelov
ba na
pred
zbunj

(jer n
veoma
cijena
noviji
On do
drugih
skom
nija
(klopra
kusne
i sad
lizu t
i kam
stanci
zus la
poduč
nje sk
roika
bakter
prepa

pogoršavanja stanja parenteralnom primjenom aminofilina ne podigne koncentracija teofilina u krvi u toksične vrijednosti. Mala skupina bolesnika sa bronhalnom astmom ovisna je o kortikosteroidima. Jedan dio tih bolesnika reagira na aerosoli kortikoida koje su ranije spomenute. Kod sredstava protiv kašlja treba razlikovati ona koja su indicirana kod produktivnog kašlja (bromheksin, karboksimetilcistein, eprazinon). Ekspektoransi imaju mnogo slabije dokumentirana djelovanja od tusisedativa koji se daju u podražajnom kašlju (noskapin i folkodin).

JKL 12 LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA BOLESTI DIGESTIVNOG SISTEMA

To je također diferentna i značajna grupa lijekova. Razlog je velik broj bolesnika s nekim gastrointestinalnim poremećajem. Tzv. digestivi — smjese enzima nemaju značajno mjesto u terapiji iako je veliki broj bolesnika za njih (psihički?) vezan. Samo bolesnici sa kroničnim pankreatitisom i mastima u stolici moraju dobivati (ali visoke doze) preparate koji sadrže pankreatin. Svi ostali bolesnici koji uzimaju minimalne doze tih pripreva ka to očito čine zbog placebo komponente. Pitanje antacida je također prilično diferentno jer se najviše propisuje aluminijev fosfat koji ima i najmanju mogućnost neutralizacije želučane kiseline. Momentalno je najbolji antacid kombinacija aluminijevog hidroksida sa magnezijevim karbonatom (Gastal). Kombinacija antacida sa oksetakinom (Muthesa) nema dokazanog djelovanja. Antiulkusna terapija zastupana je u nas nizom preparata. Treba naglasiti da noviji blokator histamin 2 receptora ranitidin ima prednost pred cimetidinom samo kod starijih bolesnika (gdje cimetidin češće izaziva zbuđenost) zatim kod onih koji uzimaju istovremeno još druge lijekove (jer ne inhibira mikrosomne enzime jetre kao cimetidin) i za one (kojih ima veoma malo) u kojih cimetidin nije polučio terapijski učinak. Značajno viša cijena ranitidina razlog je da cimetidinu treba dati prednost. Sukralfat je noviji lijek drugačijeg mehanizma djelovanja od antagonista H_2 receptora. On dolaze vrijed i djeluje protektivno. Po djelotvornosti se može mjeriti sa drugim antiulkusnim lijekovima. Primjena gefarnata, karbamida sa limunskom kiselinom i natrijevim hidrogen karbonatom te metilmetionin sulfonija (Vit U) nema dokazanog djelovanja. Treba također naglasiti da metoklopramid i domperidon antidopaminski agensi nisu standardna terapija ulkusne bolesti. U ovoj skupini svrstano je mnogo spazmolitika od kojih mnogi sadrže metamizol. O opasnosti metamizola rečeno je ranije. Za spazmolizu treba prvenstveno primjenjivati skopolamin butil bromid (Buscopan) i kamilofin (Avacan). Mnogostruke kombinacije različitih terapijskih supstancija (Dolo Baralgin, Spazmocibalgin compositum) nisu racionalne. Abuzus laksativa karakterizira mnoge osobe starije dobi koje treba pažljivim podučavanjem upozoriti na stvaranje circulus vitiosus-a i time pogoršavanje sklonosti konstipaciji koja karakterizira starije ljude. Pitanje antidijaroika nije riješeno kao ni djelotvornost eupeptika. Ovamo spadaju preparati bakterija Flonivin BS, Linex, te Liobif. Hepatoprotektivi ne postoje pa svi preparati koji imaju taj naziv ne zaslužuju propisivanje (13). Nažalost u

najnovije vrijeme u nas odobreni silimarin, bio je u SR Njemačkoj (zemlja proizvođača) razlog sudskog procesa između proizvođača i Liječničkog društva koje je tvrdilo da preparat nema terapijske djelotvornosti. Ipak je u nas odobren (!).

JKL 13 LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA BOLESTI UROGENITALNOG SISTEMA

Primjena furosemda, diuretika Henleove petlje (ovamo spada još etakrinska kiselina i bumetanid) ne treba nikada biti prva terapija edema. Ovi snažni diuretici mogu pobuditi snažnu diurezu i pogotovo kod starijih bolesnika, brzo uzrokovati hipovolemiju i diselektrolitemiju. Djeluju i ispod vrijednosti klirensa kreatinina 20 ml/min što tiazidi ne čine. Tiazidi ali mogu pojačati diurezu diuretika Henle-ove petlje (14). U ovoj grupi preparati koji ne zaslužuju primjenu, a i malo se primjenjuju, su Laktovag tabl. (navodno sredstvo za liječenje trihomonijaze) i Lactovaccina navodno vakcina za protiv te bolesti. Ekstrakt afričke biljke pigeum africanum registriran je za liječenje hipertrofije prostate. Djelotvornost dakako nije dokazana adekvatnim terapijskim pokusima. Treba naglasiti da tegobe prostatičara kao i druge kronične bolesti također dolaze u spontane remisije što se često puta ocjenjuje kao djelotvornost različitih »terapijskih« agensa. Usput valja spomenuti da su u osoba starije dobi smetnje mokrenja samo u 50% slučajeva posljedica hipertrofije prostate.

JKL 14 LIJEKOVI ZA POREMEĆAJE TRUDNOĆE, POROĐAJA I PUERPERIJA

I ovo je područje gdje lijekove pretežno propisuju specijalisti. Treba naglasiti da su nesteroidni antireumatici zapravo antidismenoreici zbog svog efekta na prostaglandine. To se još uvijek premalo zna i koristiti. Pitanje propisivanja bromokriptina za veći broj indikacija još nije riješeno. Među njima su i benigne mastopatije koje se i danas liječe na niz načina od kojih nijedan nije dovoljno dokumentiran.

JKL 15 LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA BOLESTI KOŽE I POTKOŽNOG TKIVA

Velik broj terapijskih tvari koji pripada ovoj grupi uvelike se propisuje. Principijelno lokalna primjena onih tvari na kožu koje se primjenjuju i sustavno nije prihvatljiva zbog opasnosti stvaranja preosjetljivosti. To se tiče već spomenutih antihistaminika ali i antimikrobnih tvari. Odobren je veliki broj kombinacija, kortikosteroida sa antimikrobnim lijekovima koje se propisuju mnogo šire nego što bi trebalo. Pitanje interferona (ovdje mast) spomenuto je u raspravi 01 JKL. Djelotvornost interferonske masti u herpes simplex nije posve sigurna.

JKL 16 LIJEKOVI ZA BOLESTI KOŠTANO-MIŠIĆNOG SUSTAVA

Danas je već potpuno poznato da fenilbutazon i oksifenbutazon predstavljaju pripadnike ove grupe lijekova koje ne treba propisivati zbog nep-

rihvatlj
binacije
i već sp
jer se n

JKL 17

U c
ustanov

JKL 18

Ova
upotrebi
kao anta

JKL 19

Ove
Kra
sveobuh
podliježe
vijetljav
su proši
tojanju

Tabl. 1

Učinci n
— agreg
— adhez
— preživ
— vrijeme

Adekvat
djelotvo

1. ishem
cerebr
3. tromb
4. umjet

5. arteri
6. arteri
7. aorto
8. perif.

emlja
druš-
je u

rihvatljive toksičnosti. U nas su na žalost do nedavno bile odobrene kombinacije koje sadrže aminopirin (npr. Irgapyrin), metamizol (npr. Galipyrin) i već spomenuti glafezon. Nesteroidne antireumatike ne treba kombinirati jer se na taj način adiraju nuspojave, a ne samo djelovanje.

G

JKL 17 SREDSTVA ZA NADOMJEŠTAVANJE KRV I OTAPALA

U ovoj skupini nalaze se sredstva koja se primjenjuju u zdravstvenim ustanovama.

eta-
ema.
rijih
ispod
mo-
arati
(na-
cina
un je
dek-
sao i
puta
spo-
jeva

JKL 18 ANTIDOTI I ANTAGONISTI

Ova skupina sadrži veoma mali broj terapijskih tvari. Penicilamin se upotrebljava i kao bazična terapija reumatoidnog artritisa. Ovdje je svrstan kao antagonist trovanja teškim metalima.

reba
zbog
Pi-
eno.
šina

JKL 19 DIJAGNOSTICI I KONTRASTNA SREDSTVA

Ove lijekove također primjenjuju isključivo specijalisti.

Kratak osvrt na greške u farmakoterapiji poput ovoga ne može biti sveobuhvatan. Treba naglasiti da propisivanje lijekova na žalost nerijetko podliježe lokalnim »modama« pa dati primjeri ne mogu uvijek dovoljno osvijetljavati situaciju u svakoj sredini. Navedene su samo one greške koje su proširene i koje prema mišljenju autora zahtijevaju naročiti osvrt u nastojanju da se smanje ili ukinu i na taj način poboljša terapija bolesnika.

uje.
ju i
se
a je
koje
dije
i u

Tabl. 1 Mehanizam djelovanja i dokazi djelotvornosti dipiridamola i acetilsalicilne kiseline (5)

	acetilsalicilna kis.	dipiridamol
Učinci na trombocite:		
— agregacija	↓	0
— adhezivnost	0	↓
— preživljavanje	0	↑
— vrijeme krvarenja	↑	0
Adekvatno dokazana klinička djelotvornost:		
1. ishemička bolest srca	+, —	—
2. cerebrovaskularna bolest	+	—
3. tromboza vena	+	—
4. umjetne valvule srca	— (+ s o. antikoagulansom, + s heparinom)	+ s o. anti-koagulansom
5. arterio-venski spojevi	+	?
6. arterijske proteze	+	?
7. aortokoronarno premoštenje	+	+ s ASK
8. perif. opstruktivna vaskularna bolest	+	+ s ASK

↓ = smanjenje

↑ = pojačanje

ed-
sp-

LITERATURA

1. Čulig, J., Lovrek, V.: Usporedba potrošnje antimikrobnih lijekova u KBC-u 1983. i 1984. godine. Bilten Komisije za lijekove KBC-a (1985), 10:30-32.
2. Štritof, M.: Analiza petogodišnjeg praćenja korištenja lijekova propisanih na recepte zdravstvenog osiguranja u tipičnoj gradskoj populaciji. Pharmaca (1984), 22:263-285.
3. Grupa autora: Wann Immunoglobuline bei Infektionskrankheiten, Arznei-verordnung in der Praxis (1983), Br. 5, 49-60.
4. Laurence, D. R., Bennett, P.: Klinička farmakologija (ured. jugosl. izdanja B. Vrhovac), II. izd., Jumeana, Zagreb, 1982, str. 738.
5. Duraković, Z.: Stvarno stanje antiagregacijske terapije danas. Bilten Komisije za lijekove KBC-a (1984), 9:27-30.
6. O' Relly, R. A.: Anticoagulant, antithrombotic and thrombolytic drugs, u: Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Mac-Millan, New York, 7. izd., 1985, str. 1352.
7. Caird, F. I. (ured): Drugs for the elderly, (1985), WHO Copenhagen, str. 27.
8. Rowe, J. W.: Health care for the elderly, N. England J. Med. (1985), 312:827-835.
9. Vrhovac, B.: Anti-inflammatory analgesics and drugs used in gout, u: M. N. G. Dukes (ured.): Meyler's Side Effects of Drugs, 10. izd., (1984), Excerpta
10. Duffield, R. G. M. i sur.: Treatment of hyperlipidaemia retards progression of symptomatic femoral atherosclerosis, a randomized controlled trial. Lancet (1983) 2:639-642.
11. Anonimno: Pentoxifylline for intermittent claudication, Drug ther. (1984) 26:103-104.
12. Anonimno: Rationale Therapie bei Venenerkrankungen. Arznei-verordnung in der Praxis (1986) br. 1,8-12.
13. Remmer, H.: Die problematische Wirkung von Leberschutzstoffen. Dtsch. Aertztebl. (1982) 26:42-46.
14. Brater, D. C.: Resistance to Loop Diuretics, Why it Happens and What to Do About It. Drugs (1985) 30:427-443.

F
(oral
indivi
koje
prvon
— sav
efikas
lekov
nim ;
mako
no po
kojen
farma
ne ut
ili na
kardi
P
tofizi
nas si
da će
držka
cional
nika
1
pol, g
i gene
ili kv
na (nj
kvant
reago
visi iz
organ
vreme
interv
L
pacite
mene

RACIONALNA TERAPIJA

DRAGAN SIMIĆ

Princip racionalne terapije sastoji se u primeni pravog leka na način (oralno, intramuskularno ili intravenski), u dozi i trajanju koji odgovaraju individualnim potrebama bolesnika. Za razliku od ranijih generacija lekara koje su između mnogo, uglavnom inertnih, pripravaka trebale izabrati u prvom redu onakve koji bolesniku bar neće škoditi — *»primum non nocere«* — savremeni lekari su daleko više zaokupljeni izborom najpodesnijeg i najefikasnijeg leka. Danas racionalnu terapiju čini svršishodan izbor leka ili lekova, tzv. *»primum optime curare«* koja je usmerena prema individualnim zahtevima određenog bolesnika. Dostignuća iz farmakokinetike i farmakodinamije omogućavaju individualizaciju terapije, što zahteva podrobno poznavanje bolesnikovog stanja i to ne samo osnovnog oboljenja prema kojem se usmerava terapija već i poznavanje funkcije organa koji utiču na farmakokinetiku određenog leka. Tako na izbor antibakterijskog jedinjenja ne utiče samo antibiogram već i stanje digestivnog trakta, jetre i bubrega, ili na izbor antihipertenziva ne samo vrednost krvnog pritiska već i stanje kardiovaskularnog, renalnog i endokrinog sistema.

Principi racionalne terapije menjaju se stalno, zavisno od napretka patofiziologije, biohemije i farmakologije. Racionalno pre desetak godina danas se često može smatrati neracionalnim, a nema razloga da ne verujemo da će sledeće godine doneti promene u mnogim današnjim stavovima. Podrška ovakvom logičkom razvoju omogućava brže ostvarivanje ciljeva racionalne terapije. Za racionalno lečenje potrebno je dobro poznavanje bolesnika i leka.

1. *Bolesnik*. Na dejstvo leka utiče niz činilaca kao što su telesna masa, pol, godine života, fiziološko stanje (trudnoća), vrsta i težina oboljenja, kao i genetske osobine organizma. Svi ovi činioci mogu dovesti do kvalitativne ili kvantitativne promene u dejstvu leka. Tako je zbog kvalitativnih promena (npr. alergije) neophodno obustaviti primenu određenog leka, dok je pri kvantitativnim promenama dovoljno dozu leka prilagoditi individualnom reagovanju bolesnika. Od funkcije organa preko koga se lek metaboliše zavisi izbor leka i doza kao i interval doziranja. Kumulacija aktivnog leka u organizmu bolesnika može se sprečiti smanjenjem doze uz nepromenjen vremenski interval doziranja ili primenom uobičajenih doza uz produženje intervala doziranja.

Lekovi se pretežno metabolišu u jetri ali s obzirom na njen veliki kapacitet potrebno je teže oštećenje da bi se ispoljile klinički značajne promene u njegovom dejstvu. Uobičajeni testovi za funkciju jetre ne daju uvid

o sposobnosti jetre da metabolizira određeni lek ili lekove. Međutim, treba imati u vidu da kod ozbiljnijih oštećenja jetre postoji hipoalbuminemija i povećana toksičnost lekova koji se u velikom obimu vezuju za proteine (fenitoin, prednizon). Zbog smanjene sinteze činioca koagulacije postoji povećana osetljivost na oralne antikoagulanse zbog čega njihovu primenu treba izbegavati. Hronični hepatitis sa edemom i ascitesom se može pogoršati antiinflamatornim analgeticima (indometacin) i kortikosteroidima koji povećavaju zadržavanje tečnosti u organizmu.

Pored jetre značajnu ulogu u izlučivanju lekova imaju bubrezi. Pri smanjenoj bubrežnoj funkciji može doći do usporenog izlučivanja lekova i njihovih metabolita, što je posebno značajno za one lekove koji imaju mali raspon između terapijskih i toksičnih doza. Pri primeni ovih lekova neophodno je izvršiti adaptaciju doze prema brzini filtracije u glomerulima, odnosno prema klirensu kreatinina, korišćenjem određenih matematičkih formula.² Nekad je dovoljno dozu odrediti prema koncentraciji kreatinina u serumu, koja približno odgovara stepenu bubrežne insuficijencije u odnosu na brzinu glomerulske filtracije (Tabela 1).

Tabela 1. Step en bubrežne insuficijencije u odnosu na brzinu glomerulske filtracije odnosno koncentraciju kreatinina u serumu

Step en bubrežne insuficijencije	Brzina glomerulske filtracije (ml/min)	Kreatinin u serumu μ mol/litar
Blag	25 — 50	150 — 300
Srednji	10 — 20	300 — 700
Težak	< 10	> 700

Na osnovu vrednosti dobijenih iz klirensa kreatinina ili njegove koncentracije u serumu daju se odgovarajuće manje doze pojedinih lekova (Tabela 2) ili kada je u pitanju težak step en bubrežne insuficijencije mnoge lekove treba izbegavati i izabrati alternativni lek. Tako se doze mnogih lekova smanjuju za jednu trećinu ili čak i polovinu kod srednjeg oblika bubrežne insuficijencije u odnosu na blag oblik. Kod teških oblika bubrežne insuficijencije doze su najčešće jedna trećina ili četvrtina uobičajene doze za bolesnike koji imaju normalnu bubrežnu funkciju.

Tabela 2. Doze pojedinih lekova zavisne od stepena bubrežne insuficijencije

L e k	Oblik bubrežne insuficijencije		
	B l a g	S r e d n j i	T e ž a k
Alopurinol	—	Do 200 mg dnevno	Do 100 mg dnevno
Cimetidin	—	400—600 mg dnevno	400 mg dnevno
Digitoksin	—	—	Do 0,1 mg dnevno
Digoksin	0,25 mg dnevno	0,125—0,25 mg dnevno	Do 0,125 mg dnevno
Dizopiramid	100 mg na 8 sati 150 mg na 12 sati	100 mg na 12 sati	150 mg na 24 sata
Kaptopril	150 mg dnevno	Do 75 mg dnevno	Do 37,5 mg dnevno
Ranitidin	—	—	50% uobičajene doze

2. Lek. Za pravilno korišćenje leka potrebno je poznavanje njegovog mehanizma delovanja, način resorpcije, transporta, eliminacije, neželjena delovanja (nuspojave) i moguće interakcije s drugim lekovima. Do ovih saznanja dolazi se proučavanjem laboratorijskih i kliničkih podataka.

2.1. Laboratorijsko ispitivanje. Ova ispitivanja pokazuju mehanizam delovanja, jačinu i toksičnost čime pružaju uvid u kliničke mogućnosti leka. Najveći broj savremenih lekova proizišao je iz laboratorijskih ispitivanja dok je manji deo, kao što su srčani glikozidi, hinin i morfin, preživeo sve inovacije i ostao u savremenim farmakoterapijama.

Za dobijanje novih lekova koriste se četiri osnovna načina — izolacija ili veštačka proizvodnja prirodnih proizvoda, modifikacija već postojećih supstancija, primena teorijskih saznanja iz biologije, fiziologije i farmakologije i testiranje svih raspoloživih supstancija. Aktivne biološke supstancije su mnogi hormoni, vakcine i antibiotici. U mnogim slučajevima sintetska jedinjenja su aktivnija od prirodnih proizvoda, kao što su sintetski steroidi i polusintetski penicilini. Modifikacije poznatih supstancija često zahtevaju znatno manje napora i sredstava jer se manjim izmenama postojeće strukture mogu dobiti jedinjenja sličnih osobina kao i osnovna molekula. Otuda čitav niz srodnih jedinjenja u proizvodnom programu jedne istraživačke laboratorije (benzodiazepini, sulfonamidi). Ovaj način je najmanje izazovan za istraživače jer retko omogućava sintezu jedinjenja koja će predstavljati kvalitativne razlike u odnosu na već poznata jedinjenja. Dostignuća iz bazičnih nauka omogućavaju da se istražuju jedinjenja koja će imati specifična svojstva kao što su blokatori i agonisti beta-adrenergičkih receptora, antagonisti H_2 receptora, prostaglandini i dr. I na kraju, podvrgavanje svih supstancija biološkom testiranju omogućava da se slučajno otkriju svojstva koja predstavljaju doprinos terapiji.

2.2. Kliničko ispitivanje. Rezultati kliničko-farmakološkog ispitivanja leka najčešće su u dobroj korelaciji sa prethodno dobijenim nalazima u laboratorijskim ispitivanjima. Obilje podataka o farmakokinetici i farmakodinamiji znatno je unapredilo terapiju ali istovremeno u znatnoj meri otežalo izbor leka. Od posebnog je značaja poznavanje kliničke farmakologije, koja na naučnoj osnovi i ispituje odnos leka i ljudskog organizma. Podrobna klinička ispitivanja dejstva lekova znatno su unapredila terapiju i povećala stručni i naučni kvantum saznanja. Posebno su značajne jedinice kliničke farmakologije koje provode komparativna klinička ispitivanja novih sa postojećim ali i lekova koji se dugotrajno primenjuju. Za dobijanje validnih rezultata neophodno je uložiti znanje i trud, jer kliničko ispitivanje sadrži mnoge teškoće. U cilju dobijanja homogenih tretiranih i kontrolnih grupa potrebna je dobra selekcija pacijenata a da bi se dobili zadovoljavajući nalazi potrebno je precizirati parametre koji će biti dovoljno uočljivi i senzitivni. Ovaj proces je ne samo dugotrajan već iziskuje i ogromna materijalna sredstva koja ne retko onemogućavaju uključivanje u ispitivanje dovoljnog broja pacijenata uz dugotrajnije praćenje ne samo tokom primene već i nakon prekida terapije.

Informacije koje prate svaki lek ukazuju na prednost pri njegovoj primeni dok neželjena dejstva (nuspojave) obuhvataju samo neizbežne reakcije, inače poznate i karakteristične za sve druge i slične lekove. Novouvedene lekove prati literatura sa preciznim podacima o mehanizmu i spektru

delovanja dok su komparativni rezultati, koji treba da ukažu na razlike između pojedinih lekova iste grupe nedovoljni. Ove komparativne rezultate moguće je dobiti u kliničkom radu uslovljenom preciznim svakodnevnim praćenjem bolesnika i efekta primenjenog leka. Međutim, ova precizna merenja ograničena su na manji broj bolesnika i nedovoljna za sticanje uvida u pogledu efekta pri dugotrajnijoj primeni. Tako je pri komparativnim ispitivanjima hidrohlorotiazida u dozi od 250 mg dnevno i tienilne kiseline u dozi od 50 mg dnevno pokazano da je za terapiju hipertenzije tienilna kiselina lek izbora.¹⁴ Međutim, nakon široke upotrebe zapaženo je da tienilna kiselina dovodi do oštećenja jetre, zbog čega je povučena iz dalje upotrebe.

U ambulantnoj praksi stvaranje stavova na osnovu podataka iz literature je znatno teže s obzirom na otežane uslove svakodnevnog praćenja bolesnika. Iz tog razloga referati koji prikazuju određenu grupu lekova mogu biti od najveće koristi. Međutim, ovakvi članci dostupni su tek nakon dugotrajnije primene određene grupe lekova.

Informacije o izboru terapije mogu se dobiti iz udžbenika, časopisa (uvodni, originalni i oštri članci), prospekata, predavanja, bolničkih biltena, »autoritativnih« mišljenja, raznih preporuka (usmenih i pismenih), simpozijuma, kongresa, monografija i ličnih iskustava. Međutim, treba imati u vidu da svi ovi izvori nemaju jednaku objektivnu vrednost. Potrebno je razlikovati informacije dobijene iz ciljanih simpozijuma od uvodnih referata na kongresima ili preporuka datih u bolničkim biltenima, koji sve više daju doktrinarne stavove jedne sredine.

Obilje podataka o lekovima kako iz laboratorijskih tako i kliničkih nalaza predstavlja veliku teškoću u praćenju savremenih shvatanja na području farmakoterapije. Imajući u vidu niz činilaca od značaja za racionalnu terapiju kao što su tradicionalna shvatanja, zakonodavstvo, materijalni potencijali i farmaceutska industrija, razumljivo da je klinička farmakologija omogućila da se na pravom mestu dobiju precizne informacije. Svojim delokrugom rada u neposrednoj blizini onih koji pružaju zdravstvenu zaštitu klinički farmakolog omogućava da se dobiju ne samo precizne već i objektivne informacije o izboru leka.³⁵

Šta treba uraditi kada je u pitanju nov lek? U ovom slučaju postojeći komparativni rad treba da služi kao osnova uz prethodno poznavanje osobina jednog ili dva leka. Podatke o svojstvima novouvedenog leka (hemija, farmakologija, klinički nalazi) treba posmatrati u odnosu na poznate lekove. Posebno treba obratiti pažnju na evt. interakcije postojeće terapije i novouvedenog leka. Ovi podaci obično ne prate novouvedene lekove, što je razumljivo s obzirom da je za dobijanje ovakvih podataka potrebna dugotrajnija primena jednog leka. Zbog toga se savetuje opreznost pri davanju novog leka bolesnicima koji već uzimaju neki lek.

1. Čei
rap
2. Ko
Ph
3. La
108
4. Le
Ki
5. Ru
zer
198

LITERATURA

1. Čebašek, R. Simić, D.: Primena diuretika sa hipouricemijskim dejstvom u terapiji hipertenzije. Med istraživanja 1981; 14 (suppl 1-2): 65-68.
2. Kozjak, F. Mrhar, A.: Doziranje lijekova bolesnicima s oštećenim bubrezima. Pharmaca 1982; 20: 97-107.
3. Laurence, D. R.: Sadašnjost i budućnost kliničke farmakologije. Pharmaca 1982; 20: 183-188.
4. Lemieux, G.: Nature of the uricosuric effect of tienilic acid, a new diuretic. Kidney Int 1977; 12: 104-114.
5. Rumboldt, Z. Simić, D. Stanulović, M.: Zadaci kliničke farmakologije u našoj zemlji danas: ciljevi i organizacija jedinice kliničke farmakologije. Pharmaca 1984; 22: 55-60.



PRISTUP ANTIHIPERTENZIVNOM LIJEČENJU U AMBULANTNOJ PRAKSI

ZVONKO RUMBOLDT

Nakon dokaza perzistentne hipertenzije kod odrasle osobe (arterijski tlak 160/95 mm Hg odnosno 21,3/12,6 kPa ili viši u bar tri odvojena mjerenja u razdoblju od 14 dana) treba donijeti odluku o terapijskom stavu. Treba odmah istaknuti da *svakog hipertoničara ne treba liječiti antihipertenzivima!* Opće, nefarmakološke mjere, kao redukcija pretjerane tjelesne težine, smanjenje unosa soli, prestanak pušenja i umjerena tjelovježba s druge su strane vrlo korisne i preporučljive za svakog hipertoničara. Kod stanovitog broja blagih hipertoničara već se ovim pothvatima može postići normotenzija, a kod preostalih predstavljaju dobru podlogu za efikasnu farmakoterapiju.

Na osnovi danas raspoloživih znanstvenih dokaza smatra se da je antihipertenzivno liječenje kod većine pacijenata indicirano pri dijastoličkom tlaku koji je *trajno iznad 100 mm Hg (13,3 kPa)*. Pri nižim razinama, tj. pri dijastoličkom tlaku između 90 i 100 mm Hg (12-13,3 kPa), a i pri višim tlakovima kod starijih osoba, liječenje treba individualizirati (sl. 1.). Blaga hipertenzija je naime oko pet puta češća od svih drugih oblika povišenog tlaka zajedno (Freis, 1979). Korist antihipertenzivne terapije tu nije nepo- bitno dokazana, nuspojave su neminovne, a ekonomske reperkusije ogrom- no. To je posebno značajno kod starijih osoba, koje se često brzopleto, na osnovi jednog mjerenja tlaka, proglašavaju hipertoničarima. Ti su ljudi mnogo skloniji nuspojavama antihipertenziva, koji su osim toga daleko djelotvorniji u preveniranju hipertenzivnih nego aterosklerotskih kardio- vaskularnih komplikacija. Blage hipertoničare ipak treba liječiti ako su op- terećeni faktorima rizika aterosklerotske bolesti, ako se dokažu oštećenja ciljnih organa (npr. hipertrofija srca ili hipertenzivne promjene fundusa), ako su u pitanju muškarci, posebno mladi od 45 godina i ako je dijastolič- ki tlak stalno iznad 95 mm Hg (12,6 kPa) te u slučaju pozitivne obiteljske anamneze u smislu komplikacija hipertenzivne bolesti. Treba istaknuti ka- ko nije potpuno sigurno da naša terapija bitnije popravlja prognozu blage i labilne hipertenzije, dok je određen rizik nuspojava neminovan: zato va- lja pažljivo procijeniti individualnu situaciju, kako u pojedinom slučaju naše liječenje ne bi bilo gore od bolesti! Drugim riječima, teško je odrediti na kojoj je razini tlaka loša prognoza hipertenzije u ravnoteži s neprijat- nostima liječenja: ovo je posebno nezahvalan posao kod graničnih poviše- nja arterijskog tlaka. U svjetlu ovih razmišljanja zanimljivo je spomenuti da smo anketiranjem naših zdravstvenih radnika ustanovili kako se preko 54% zalaže za antihipertenzivno liječenje pri vrijednostima dijastoličkog

tlaka ispod 105 mm Hg, dok smo analizom konkretnih terapijskih stavova u hospitalnim uvjetima ustanovili da svega oko 50% hipertoničara prima kakvu-takvu terapiju (Rumboldt i Hoxha, 1980). U pitanju je paradoksalan raskorak između naših deklarativnih i operativnih stavova prema hipertenziji, između riječi i djela!

Na tablici I. sažeto su prikazane naše smjernice u dijagnostičko-terapijskom pristupu hipertoničaru u ambulantnim okolnostima: tu je po definiciji bar 90% bolesnika potpuno asimptomatsko (Freis, 1982). Ako se odlučimo za antihipertenzivno liječenje, većinom ga provodimo *empirijski*, kao što je to izneseno na tablici. Premda empirijsko (tj. iskustveno) liječenje vrlo često uspješno snižava povišeni tlak i prevenira njegove posljedice, svrshodniji bi naravno bio ciljani pristup etiološkom liječenju hipertenzije na temelju sve boljeg poznavanja patološke fiziologije pojedinih hipertenzivnih stanja. Kad bismo, na primjer, svaku anemiju liječili kombinacijom željeznih pripravaka i cijanokobalamina, terapijski bi se uspjeh neminovno kretao oko 90%. Takvo liječenje ipak smatramo neracionalnim i osuđujemo ga. Zašto podjednako ne postupamo i u liječenju hipertenzije? Zato što je dijagnostička obrada tu mnogo invazivnija, kompliciranija, i — što je najvažnije — nepouzdanija. Točno definiranje presornih mehanizama kod konkretnog bolesnika često je potpuno nerješiv zadatak. Dokazani patofiziološki otkloni, osim kod vrlo rijetkog feokromocitoma, nisu nepobitno i neposredno uzročno povezani s hipertenzijom, a kod svakog se pojedinog hipertoničara obično isprepliće više patogenetskih mehanizama. Svojedobno se recimo mnogo očekivalo od tzv. profiliranja aktivnosti renina: držalo se da bi hipertenzije s visokom aktivnošću renina trebale povoljno reagirati na beta-adrenergičke blokatore, a one s niskom RAP na diuretike (Bühler i sur., 1972). Očekivanja se međutim nisu ispunila u predmijevanom opsegu. Razumljivo je, dakako, da ćemo kod hipertoničara s izrazito uvećanim volumenom vanstanične tekućine prvo posegnuti za diureticima, da ćemo kod očite vazokonstrikcije dati vazodilatator ili da ćemo kod pacijenata s uvećanim simpatikotonusom najprije propisati jedan antiadrenergički agens. Ipak, kod velike većine hipertoničara ovakve se promjene ne opažaju, pa je empirijsko liječenje pristup izbora u današnjim okolnostima. Kod određenih, kurabilnih oblika hipertenzije empirijska farmakoterapija je međutim neumjesna. *Operativno* je liječenje apsolutno indicirano kod tri oblika sekundarne hipertenzije: pri Cushingovom sindromu, pri koarktaciji aorte i pri feokromocitomu. Kod nekih drugih stanja, posebno pri aldosteronizmu (multilokularna hiperplazija!) ili renovaskularnoj hipertenziji (diseminirani aterosklerotski proces), terapijska odluka ovisi o kliničkoj procjeni svakog pojedinog bolesnika (Rumboldt, 1984).

Prilikom propisivanja antihipertenzivne terapije pacijentu treba objasniti narav i opasnosti njegove bolesti, kao i svrhu i način liječenja. To je vrlo važno radi dobre suradnje i savjesnog uzimanja lijekova: asimptomatski hipertoničar, naime, neće osjetiti nikakvo subjektivno poboljšanje, može štaviše očekivati određene neugodnosti od nuspojava. Važno je imati na umu da baš bolest povišenog tlaka ide među ona stanja gdje je uzimanje propisanih lijekova («compliance») veoma neredovno i da se antihipertenzivi, za razliku od mnogih drugih lijekova, kod nas uzimaju premalo (Jakovljević i Stanulović, 1984).

Tablica I.

DIJAGNOSTIČKO-TERAPIJSKI PRISTUP ASIMPTOMATSKOM
HIPERTONIČARU

1. *Prva procjena*

- 1.1. ne radi se o arterijskoj hipertenziji ili je odnos koristi i nedostataka terapije nepovoljan za individualnu razinu arterijskog tlaka: *ne liječiti*, dogovoriti kontrolni pregled do par mjeseci.
- 1.2. utvrđena je perzistentna hipertenzija klinički značajnog stupnja: *empirijsko liječenje*, obično jedan *diuretik*, npr. klortalidon.

2. *Druga procjena*

- 2.1. za osobe iz skupine 1.1. postupiti kao pod 1.; za osobe iz skupine 1.2. ovako:
 - 2.1.1. terapijski uspjeh: nastaviti već započeto liječenje
 - 2.1.2. terapijski neuspjeh: dodati drugi antihipertenziv, obično jedan *antiadrenergik*, npr. propranolol.

3. *Treća procjena*

- 3.1. terapijski uspjeh: nastaviti dosadašnje liječenje.
- 3.2. terapijski neuspjeh:
 - 3.2.1. dodati treći antihipertenziv, obično jedan vazodilatator, npr. hidralazin.
 - 3.2.2. reevaluacija dijagnostičko-terapijskog postupka i ostale mjere navedene pod »Pristup refraktornom hipertoničaru«.

Učestalost kontrolnih pregleda: Kod blagih hipertoničara (tj. dijastolički RR do 110 mm Hg) početka svakih 1 1/2—2 mjeseca, kasnije svakih 4—12 mjeseci; kod umjerenih hipertenzija (tj. dijastolički RR do 2—6 mjeseci; kod teških i malignih hipertenzija (tj. dijastolički RR preko 125—130 mm Hg) početka svakodnevno, najbolje u bolničkim uvjetima, potom kao kod umjerenih hipertenzija.

Ocjena terapijskog uspjeha: Kriteriji se postavljaju individualno i unaprijed! Vrlo dobrim se uspjehom može pr. označiti normaliziranje dijastoličkog tlaka (ispod 90 mm Hg ili 12 kPa), odnosno smanjenje srednjeg arterijskog tlaka (SAT) za 20% ili više, a dobrim se uspjehom može označiti sniženje dijastoličkog tlaka ispod 100 mm Hg (13,3 kPa), odnosno smanjenje SAT za bar 15%; sve druge promjene RR-a smatraju se tada terapijskim neuspjehom.

Tablica II. prikazuje važnije antihipertenzivne lijekove podijeljene u skupine prema mehanizmu djelovanja. Valja međutim imati na umu da većina antihipertenziva ima više od jednog mehanizma djelovanja! Osim po načinu djelovanja, antihipertenzivi se među sobom značajno razlikuju i po farmakokinetičkim značajkama, te po osobitostima odnosa između veličine doze i kliničkog odgovora. Određenim se lijekovima, naime, povišenjem doze znatno povećava djelotvornost, pa im individualnu dozu treba pažljivo titrirati (tzv. titrabilni lijekovi, sa strmom krivuljom doze i učinka), što drugi nemaju (tzv. netitrabilni lijekovi, s plosnom krivuljom doze i učinka). Tipični primjeri netitrabilnih lijekova su tiazidski diuretici i rezepin. Neki drugi lijekovi su znatno titrabilniji. Ovamo idu npr. furosemid, prazosin i propranolol. Osobito je strma krivulja odnosa doze i učinka kod gvanetidina.

Dobro je imati na umu da će homeostatski mehanizmi bolesnika kompenzatorno reagirati na učinak svakog antihipertenziva. Ako takav lijek, npr. smanjuje volumen plazme, javit će se stimulacija kako simpatičkog, tako i renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava; pri davanju antiadrenergičkih lijekova ili vazodilatatora nastupit će opet retencija soli i vode ili srčana stimulacija. Stoga nerijetko valja pribjegavati kombiniranom liječenju, što je posebno značajno u terapiji težih oblika hipertenzije.

Na koju skupinu antihipertenziva iz tablice II. pada prvi izbor u liječenju arterijske hipertenzije? Veliki broj stručnjaka s ovog područja drži da temeljnim lijekovima treba i danas smatrati *diuretike*, prvenstveno one koji djeluju na razini kortikalnog dilucionog segmenta nefrona, tj. tiazide i srodnike (tablica I.). Ovi lijekovi djelotvorno snižavaju povišen tlak kod preko 50% hipertoničara, od kojih bar polovica postaje potpuno normotenzivna. Svrishodno se kombiniraju sa svim drugim antihipertenzivima, nuspojave su im razmjerno rijetke i većinom blage, a osjetljivo su jeftiniji od pripadnika drugih skupina (Kovačić, 1985). Smatra se da diuretici obaraju povišen arterijski tlak na dva osnovna načina: smanjenjem volumena plazme (u početku liječenja je izdašnije, da bi se kasnije vratilo na vrijednosti tek malo niže od ishodnih) i slabljenjem mehanizama koji bi to smanjenje trebali kompenzirati (vazokonstrikcija, porast minutnog volumena).

Od nuspojava tiazidskih diuretika treba na prvom mjestu spomenuti *hipokalijemiju*. Taj je otklon u većine zahvaćenih hipertoničara »kemijski« (razine kalija u plazmi ispod 3,5, ali iznad 3,1 mmol/l), drugim riječima asimptomatski i klinički skoro beznačajan. Pri izrazitijoj hipokalijemiji, koja je obično praćena malaksaošću, dolazi u obzir davanje diuretika koji čuvaju kalij, uzimanje hrane bogate kalijevim solima ili nadoknađivanje manjka dodavanjem kalij-klorida. Nerijetko se javlja *hiperuricemija*, koja je isto tako većinom »kemijske« naravi. Ipak, pri razinama mokraćne kiseline iznad 535 $\mu\text{mol/l}$ (9 mg%) preporuča se prekinuti davanje tiazida i propisati spironolakton, koji praktički ne interferira s tubularnim transportom urata. Ponekad se umjesto toga može propisati alopurinol ili jedan urikozurik. Šećerna bolest ne predstavlja kontraindikaciju za liječenje tiazidima. Tolerancija glukoze se obično bitnije ne pogoršava; ako se ipak javi značajna *hiperglikemija*, prednost treba dati spironolaktonu, a uz dijetalne preinake mora se samo izuzetno propisivati i oralne antidijabetike ili čak inzulin (tada je naravno najbolje prekinuti s davanjem tiazida). Određeni po-

Tablica II.

PODJELA ANTIHIPERTENZIVNIH LIJEKOVA PREMA MEHANIZMU
DJELOVANJA (Rumboldt, 1984)

1. DIURETICI

- 1.1. kortikalnog dilucionog segmenta (tiazidi i slični)
npr. hidroklorotiazid, klortalidon, politiazid
- 1.2. distalnog tubula (koji »čuvaju kalij«)
npr. spironolakton; amilorid, triamteren
- 1.3. Henleove petlje
npr. bumetanid, etakrinska kiselina, furosemid
- 1.4. indapamid

2. ANTIADRENERGICI

- 2.1. blokatori adrenergičkih receptora
 - 2.1.1. alfa blokatori, npr. fentolamin, prazosin, urapidil
 - 2.1.2. beta blokatori, npr. atenolol, oksprenolol, propranolol
 - 2.1.3. alfa i beta blokatori, npr. labetalol, medroksalol
- 2.2. blokatori adrenergičkih neurona
npr. gvanetidin, metildopa, rezerpin
- 2.3. blokatori vegetativnih ganglija
npr. azametonij, pentolinij, trimetafan
- 2.4. centralnog djelovanja
npr. klonidin, metildopa, rezerpin

3. VAZODILATATORI

- 3.1. izravni vazodilatatori
npr. diazoksid, hidralazin, minoksidil, natrij-nitroprusid
- 3.2. posredni vazodilatatori
 - 3.2.1. antagonisti angiotenzina II, npr. saralazin
 - 3.2.2. antagonisti konvertirajućeg enzima: teprotid; enalapril, kaptopril, perindopril
- 3.3. antagonisti kalcija
npr. diltiazem, nifedipin, verapamil

rast razine trigliceridi i kolesterola, koji se viđa kod pacijenata liječenih diureticima, dobrim je dijelom ovisan o dozi i značajan je izgleda samo kod predisponiranih osoba. Moguće ipak kombinacija takve hiperlipidemije s elektrolitskim dizbalansom, hiperglikemijom i porastom aktivnosti renina u plazmi igra stanovitu ulogu u nesmanjenoj učestalosti naprasne smrti kod tako liječenih hipertoničara.

Dokazano je da se propisivanjem nižih prosječnih doza tiazidskih diuretika (tj. 1-2 mg politiazida, 25-50 mg klortalidona ili 25-75 mg hidroklotiazida) postiže jednak antihipertenzivni učinak uz bitno manju učestalost spomenutih nuspojava (Tweeddale i sur., 1977). Zato se klortalidon danas daje u dnevnoj dozi od 12,5-25 mg, što se po potrebi može povisiti na 50 mg (tj. 1/8-1/2 tablete Hygroton-100). Budući da se radi o netitrabilnim lijekovima, od viših doza ne treba očekivati bolje terapijske efekte, dok učestalost nuspojava strmo raste!

Kao što je već spomenuto, prvi izbor među diureticima pada u pravilu na tiazide i njima slične spojeve. Prednost imaju predstavnici s dužim biološkim poluvijekom (npr. klortalidon, politiazid). U slučaju zatajivanja bubrega, kad glomerularna filtracija padne ispod 20 ml/min, izbor pada na diuretike Henleove petlje, posebno na furosemid ili na bumetanid. Većinom je dovoljno davati 80-160 mg furosemida dnevno, podijeljeno u dvije doze, dok su visoke doze (preko 400 mg) opravdane tek izuzetno. Pri aldosteronizmu, kao i u slučaju netom spomenutih nuspojava tiazida, treba propisati spironolakton, koji je znatno skuplji.

U zadnje se vrijeme sve češće postavlja pitanje ne bi li u osnovnom liječenju arterijske hipertenzije diuretici trebali ustupiti mjesto beta-blokatorima? Uz ranije navedene odlike, diuretici imaju prednost kod astmatičara, kod opstruktivnih arteriopata i kod kardiopata s početnim zatajivanjem srca (neće pogoršati ventilacijske parametre ni hemodinamiku kod takvih bolesnika). Osim toga, povoljniji su kod starijih osoba, naročito u slučaju aterosklerotske ili izolirane sistoličke hipertenzije. Tiazidi osim toga povećavaju mineralni sadržaj kosti, što je neobično važno u prevenciji i atenuaciji osteoporoze i njenih posljedica (Wasnich i sur., 1983). S druge strane, u slučaju gihta, šećerne bolesti, srčanih aritmija, migrene, a posebno koronarne bolesti (naročito iza infarkta miokarda), prednost imaju beta-blokatori. Na ove lijekove pada izbor i kod mlađih graničnih hipertoničara, posebice uz znakove hiperkinetskog krvotoka. Ako raspoložemo podatkom o aktivnosti renina u plazmi bolesnika, onda diuretici imaju prednost pri niskoj, a beta-blokatori pri visokoj RAP.

Ako se samim diuretikom ne postiže zadovoljavajuća kontrola hipertenzije, u terapijski program savjetujemo uključiti jedan *antiadrenergik*, kao što to prikazuje tablica I. Izbor tu najčešće pada na jedan *beta-adrenergički blokator*. Naravno, ako smo kao prvi lijek propisali beta-blokator, onda se na drugoj terapijskoj stepenici uključuje diuretik. Budući da su antihipertenzivne osobitosti beta-blokatora nedavno prilično detaljno razmotrene (Rumboldt, 1984a), spomenimo samo da se radi o djelotvornim lijekovima, koji već u monoterapiji normaliziraju tlak kod oko 50% blagih i umjerenih hipertoničara. Dodatak tiazida podiže stopu terapijskog uspjeha na 80%, a trojnom terapijom, tj. dodavanjem jednog vazodilatatora, normotenzija se postiže u više od 90% takvih bolesnika (VACSGAA, 1977)!

Razlike u kemijskoj strukturi, u farmakokinetici i u farmakodinamskim osobinama različitih beta-blokatora obično se previše ističu: u ekvivalentnim se dozama radi o komparabilno djelotvornim antihipertenzivnim agensima. Dobro se kombiniraju s tiazidima, s vazodilatatorima, s metildopom i s prazosinom. Sličan, ali brži antihipertenzivni učinak pokazuje *labetalol*, kombinacija alfa- i beta-adrenergičkog blokatora u jednoj molekuli. Nedostatak mu je sklonost ortostatskoj hipotenziji, koja se znalačkim doziranjem ipak dosta lako izbjegne. Beta-blokatore nije dobro davati bolesnicima s opstruktivnom arteriopatijom ili Raynaudovim sindromom ni depresivnim osobama, relativno su kontraindicirani kod smetnji atrioventrikularnog provođenja, a ne bi se smjeli propisivati astmatičarima ni dekompenziranim kardioopatima (ako nisu pod kardi tonicima). Treba istaknuti da se nuspojave iz ovog kruga (npr. srčana dekompenzacija, astmatski napadaj) javljaju mahom već nakon početnih, niskih doza beta-blokatora. Takvi su bolesnici naime kritički ovisni o stanovitoj razini simpatičkog tonusa, koji se lako smanji malim dozama antagonista. To znači da se navedene nuspojave vrlo vjerojatno neće javiti pri visokim dozama, ako se već nisu pokazale pri niskim.

Među *alfa-adrenergičkim blokatorima* vrijedan antihipertenziv je *prazosin*. Za razliku od većine drugih antihipertenziva iz ove skupine, nakon davanja prazosina ne opaža se reaktivna tahikardija, što je dijelom posljedica njegovog venodilatatorskog učinka (stoga opasnost ortostatske hipotenzije, posebno u početku terapije, tzv. »efekt prve doze«), a dijelom pretežnog djelovanja na postsinaptičke receptore (blokiranje presinaptičkih receptora pojačava naime egzocitozu neurotransmitera!). Slična svojstva (uz centralnu alfa stimulaciju) pokazuje *urapidil*, koji se može koristiti i kod hipertenzivnih emergencija; za razliku od prazosina pokazuje i centralno antihipertenzivno djelovanje i dobro je topiv u standardnim otapalima. Ostali spojevi iz ove skupine (npr. fentolamin, fenoksibenzamin) koriste se skoro isključivo u liječenju feokromocitoma.

Među *blokatorima adrenergičkog neurona* najvažnije mjesto danas pripada *metildopi*. Osim ovog perifernog, kod metildope je neobično važan i centralni antiadrenergički učinak (presinaptička stimulacija alfa receptora). Predstavlja jedan od lijekova izbora za kontrolu hipertenzije kod trudnica i kod nefropata. Dnevna doza metildope kreće se između 250 i 3000 mg. Ipak, davanje više od 1500 mg rijetko je potrebno, a doze ispod 500 mg su nedjelotvorne kod većine hipertoničara. Ovaj antihipertenziv treba svakako kombinirati s diureticima: time se pojačava terapijski učinak i sprečava skoro obavezna retencija tekućine i razvitak pseudotolerancije (tj. slabljenje antihipertenzivnog efekta zbog ekspanzije volumena plazme). Osim centralnih nuspojava, koje su posljedica mehanizma djelovanja (sedacija, depresija, suhoća ustiju), metildopa može uzrokovati oštećenje jetre slično akutnom virusnom ili kroničnom aktivnom hepatitisu, vrućicu (»drug fever«) i pozitivan Coombsov test, dok se hemolitička anemija u našoj sredini javlja doista izuzetno. Drugi lijekovi iz ove skupine se danas manje propisuju, osim rezerpina, koji je kod nas vrlo popularan u obliku fiksnih kombinacija s drugim antihipertenzivima.

Kao što je već spomenuto, antihipertenzivi imaju po nekoliko mehanizama djelovanja. Tako uz blokiranje adrenergičkog neurona metildopa i

i rezerpin pokazuju znatne učinke na razini mozga, što je dokazano i za propranolol te još neke, pretežno liposolubilne beta-blokatore. S druge strane *klonidin* obara povišeni tlak isključivo centralnim djelovanjem (radi se o centralnom presinaptičkom alfa-stimulatoru; periferno podraživanje alfa receptora može izravnim djelovanjem izazvati vazokonstrikciju i porast arterijskog tlaka, što se ponekad viđa kod predoziranja klonidina). I ovaj se lijek dobro kombinira s diureticima i s izravnim vazodilatatorima. Osim centralnih nuspojava (pospanost, suhoća ustiju) ponekad izaziva proljev, a pri naglom prekidu medikacije nerijetko uzrokuje »rebound« hipertenziju (sindrom ustezanja). Ovo je stanje po kliničkoj slici, po biokemijskim pokazateljima i po terapijskim implikacijama vrlo slično hipertenzivnoj krizi kod feokromocitoma. To je jedan od razloga da klonidin nije dobro kombinirati s beta-blokatorima. Sličnog je djelovanja noviji spoj, guanfacin, koji se odlikuje dužim trajanjem učinka i manjom vjerovatnošću sindroma ustezanja.

Ganglioblokatori, u prvom redu *trimetafan*, danas se koriste izuzetno, mahom za liječenje hipertenzivnih kriza koje su refraktorne na standardne parenteralne antihipertenzive (diazoksid, labetalol, urapidil), odnosno u početnom liječenju disecirajuće aneurizme aorte. Radi se o vrlo titrabilnim lijekovima (tijekom davanja neophodan je stalan nadzor liječnika radi podešavanja doze) s nizom nuspojava (npr. retencija mokraće, pareza crijeva do ileusa, teška hipotenzija, respiracijski arrest).

Vazodilatatori, posebno oni izravni (tablica II.) predstavljaju treću stepenicu u suvremenom terapijskom pristupu arterijskoj hipertenziji, posebno njenim težim oblicima. Ovi lijekovi relaksiraju glatku muskulaturu žilne medije, pretežno u arterijskom dijelu krvotoka. Time neposredno smanjuju periferni otpor pa bi se mogli smatrati idealnim antihipertenzivima. Istodobno međutim uzrokuju povećanu retenciju tekućine, kako povećanom reapsorpcijom u proksimalnim kanalčićima bubrega, tako i porastom aktivnosti renina, čime se povećava reapsorpcija ultrafiltrata u distalnom tubulu (aldosteron) i podražuje centar za žeđ (angiotenzin II). S druge strane izravni vazodilatatori preko presoreceptora, a i povećanjem venskog punjenja srca izazivaju refleksnu simpatičku stimulaciju, obilježenu tahikardijom, palpitacijama i porastom minutnog volumena srca. Zato su u monoterapiji dosta loši antihipertenzivi s nizom nuspojava pa ih treba kombinirati kako s diureticima, tako i s antiadrenergičkim spojevima, u prvom redu s beta-blokatorima. Takva, *trojna terapija* bitno povećava djelotvornost i smanjuje učestalost nuspojava vazodilatatora. Procjenjuje se da kod preko 50% hipertoničara nedovoljno kontroliranih kombinacijom diuretika i beta blokatora, dodavanje hidralazina osigurava normotenziju (VACSGAA, 1977). Uključivanje minoksidila, koji je još snažniji vazodilatator, omogućava vrlo dobru kontrolu kod preko 75% takvih bolesnika (Rumboldt i sur., 1982). Najviše se koriste *hidralazin*, odnosno *dihidralazin* (dnevna doza 75-200 mg, više se doze ne savjetuju zbog opasnosti javljanja pseudolupus sindroma kod dužeg liječenja, naročito kod sporih acetilatora). Liječenje treba uvijek započeti nižim dozama, početka inače uzrokuju nesnosne glavobolje. *Minoksidil* (dnevna doza 5-40 mg) je još djelotvorniji, ali uz izrazitu adrenergičku stimulaciju i retenciju tekućine uzrokuje očiti hirzutizam, radi čega je teško prihvatljiv za liječenje žena (sve su češći pokušaji da se lokalnim davanjem minoksidila liječi ćelavost!) *Diazoksid* i *natrij-nit-*

ropri
dava
inten
Dana
nost
već
nuta
1200

Sara
se u
(dopu
prvi
koji
vazol
perte
vati
giote
lo dj
ja je
perte
zuml
nina,
tenzi
rijetk
(»efe
retik.
što su
ke hi
više
java

zodil
miofi
ljuju
na k
diure
cu vi
perte
prem
cija;
tahik
ničke
li na
i beta

mo j
tenzi
se of

roprusid koriste se za parenteralno liječenje hipertenzivnih kriza. Dok je davanje nitroprusida rezervirano za bolničke ustanove, zapravo za jedinice intenzivne skrbi, diazoksid se može ordinirati i u vanbolničkim uvjetima. Danas se preporuča davati frakcionirano, tj. ne kao bolus od 300 mg (opasnost teške hipotenzije, koronarnog incidenta, sljepoće ili moždanog infarkta), već u dozi od 75-100 mg iv., koja se po potrebi ponavlja svakih 10-15 minuta do zadovoljavajuće kontrole ili do maksimalne dnevne doze od nekih 1200 mg.

U novije vrijeme sve značajniju ulogu igraju *posredni vazodilatatori*. *Saralazin* je kompetitivni antagonist i strukturni analog angiotenzina II, koji se u obliku infuzije koristi samo u dijagnostičke svrhe ograničenog dometa (dopunska obrada u pravcu angiotenzinske hipertenzije). *Teprotid* je bio prvi antagonist peptidilipeptidaze (tuv. konvertaze angiotenzina II), enzima koji inaktivni dekaeptid angiotenzin I pretvara u angiotenzin II — snažan vazokonstriktor, stimulator inkrecije aldosterona i posrednik drugih prohipertenzivnih mehanizama. *Teprotid* je peptidne strukture, pa se može davati samo endovenski. Sintezom oralno aktivnih inhibitora konvertaze angiotenzina, kao što su *kaptopril* i *enalapril*, medicinska je javnost dobila vrlo djelotvornu generaciju antihipertenziva novog mehanizma djelovanja, koja je posebno efikasna u slučaju teških i refraktornih oblika arterijske hipertenzije. Kako se radi o indirektnim antagonistima angiotenzina II, razumljivo je da će biti djelotvorniji kod bolesnika s visokom aktivnošću renina, ali se dobar učinak može očekivati kod svih oblika arterijske hipertenzije. Budući da uz arterije dilatiraju i vene, antagonisti konvertaze nerijetko uzrokuju izrazitu hipotenziju i sklonost kolapsu nakon prve doze («efekt prve doze»), a učinci im se pojačavaju dodavanjem tiazida ili diuretika Henleove petlje (kombiniranje s diureticima koji čuvaju kalij, kao što su amilorid, spironolakton ili triamteren nije uputno zbog opasnosti teške hiperkalijemije). Dnevna doza kaptoprila kreće se između 25 i 100 mg; više su doze rijetko opravdane, a mnogo češće dovode do neugodnih nuspojava — leukopenija, proteinurija, ageuzija (Rumboldt, 1983).

Antagonisti sporog utoka kalcija predstavljaju skupinu indirektnih vazodilatatora, koji smanjuju interakciju kalcija s modulatornim proteinima miofilamenata, čime smanjuju reaktivnost kontraktilnih proteina i olabavljaju žilnu mediju. Čitav niz lijekova pokazuje antagonističke učinke na kalcijeve kanale (ovamo spada i indapamid, blagi antihipertenziv diuretskih i vazodilatatornih svojstava) a najpoznatiji su u tom pravcu verapamil, nifedipin i diltiazem. Prema raspoloživim podacima, antihipertenzivni učinci tih lijekova komparabilni su učincima beta-blokatora, premda su im nuspojave izgleda nešto češće (perimaleolarni edemi, opstipacija; kod verapamila još bradikardija i srčana insuficijencija, kod nifedipina tahikardija i palpitacije). Ako kontrolirani usporedni pokusi potvrde kliničke dojmove, antagonisti kalcijevih kanala bi se u dogledno vrijeme mogli naći među udarnim antihipertenzivima prve linije, zajedno s diureticima i beta-blokatorima.

Zadovoljavajući se antihipertenzivni učinak često ne može postići samo jednim pani kombinacijom dvaju lijekova. Teži oblici arterijske hipertenzije liječe se od samog početka pomoću dva ili tripreparata, a koriste se opisane dvojne ili trojne kombinacije. Ponekad se trojnoj kombinaciji

dodaje četvrti antihipertenziv ili se od samog početka uz diuretik propisuje jedan posredni vazodilatator. Kako se u dobroj namjeri ne bi pogoršao terapijski učinak, tablica III. daje pregled svrsishodnih i nepoželjnih kombinacija antihipertenziva (Rumboldt, 1984). Nepovoljno je npr. beta-blokatorima dodavati verapamil (opasna kardiodepresivna interakcija s potenciranjem smetnji provođenja i padom kontraktilnosti), rezerpin (potenciranje centralnih depresivnih učinaka) ili klonidin (slabija kontrola hipertenzije, veća opasnost ustezanja klonidina). Osim takvih kombinacija antihipertenziva, koje sastavlja liječnik prema individualnim potrebama pojedinog bolesnika, kod nas postoji znatan broj *fiksni kombinacija*, u prvom redu diuretika s rezerpinom i drugim antiadrenergicima. Takve pripravke, koji su kod nas, kao i u nekim zemljama Srednje Evrope neobično popularni, ne treba ordinirati netom otkrivenom hipertoničaru. Dolaze u obzir kad se tijekom individualnog podešavanja najprihvatljivijeg liječenja utvrdi da stanovitom bolesniku najbolje odgovara baš stanovita kombinacija u fiksnom težinskom omjeru. Prednost je fiksnih kombinacija da u jednoj dozi sadrže nekoliko djelotvornih komponenata, čime se smanjuje potreba za uzimanjem većeg broja tableta i povećava vjerojatnost urednog provođenja liječničkih uputa. Nedostaci su im nažalost brojni: djelotvorne su komponente ponekad subdozirane, nerijetko sadrže terapijski balast, tj. opsoletne ili nedovoljno djelotvorne sastojine, fleksibilno je doziranje onemogućeno (ne može se ciljano povišiti doza jedne, a da se ne povećava doza ostalih ingredijencija), a u slučaju nuspojave u pravilu se ne može utvrditi odgovorna komponenta pa bolesniku treba odjednom uskratiti nekoliko korisnih lijekova. Podjednako je važno da farmakokinetičke osobine ingredijencija budu slične: zato se danas daje prednost kombinacijama rezerpina, atenolola ili sotalola s klortalidonom, odnosno pindolola s klopamidom.

Tablica IV. prikazuje antihipertenzivne pripravke odobrene u našoj zemlji uz navođenje zaštićenih imena.

U dosadašnjem dijelu prikaza razmatrano je uglavnom liječenje blage i umjerene arterijske hipertenzije kod asimptomatskog hipertoničara, dok su teži oblici (npr. maligna hipertenzija, hipertenzivne krize) spomenuti tek ovlaš. To je urađeno namjerno. Teži oblici hipertenzivne bolesti sve su rjeđi, zahvaljujući sve ranijem liječenju i sve djelotvornijim antihipertenzivima. Na teške oblike arterijske hipertenzije danas otpada vjerojatno manje od 1% bolesnika. Njihovo se liječenje bar početka provodi u stacionarnim ustanovama, a u epidemiološkom smislu riječi ne predstavljaju poseban problem. Daleko se značajnijim čini pitanje *terapijski rezistentnih bolesnika*. Nemali broj razmjerno blagih hipertoničara upućuje se naime na složene, skupe i invazivne pretrage u kliničke centre zato što nije pokazao očekivano sniženje arterijskog tlaka na primijenjeno liječenje. U velikoj se većini slučajeva ne radi o sekundarnim oblicima povišenog tlaka, već o prividno sitnim omaškama u provođenju liječenja blage i umjerene hipertenzije (usporediti tablicu V.), koje se mogu brzo utvrditi i razmjerno lako ispraviti već u ordinaciji liječnika opće medicine. Najčešći problem je u nepoštivanju odredaba liječnika (*noncompliance*): pacijenti jednostavno ne uzimaju propisane lijekove! Prema podacima Sacketta i suradnika (Sackett i sur., 1983) oko 50% hipertoničara potpuno prekida liječenje u toku prve godine, a skoro 40% ne uzima dovoljne doze antihipertenziva, tako da je samo nešto više od 10% »liječenih« doista pod adekvatnom farmakoterapijom.

Tabl

beta
diure
gvane
hidra
kapto
kloni
metil
mino
prazo
rezer

Kombi

Tablica III.

KOMBINIRANJE ZNAČAJNIJIH ANTIHIPERTENZIVA

	B	D	G	H	C	K	A	M	P	R
beta blokator (B)		+	(+)	+	(+)	-	(+)	++	+	-
diuretik (D)	+		+	+	+	+	+	++	+	-
guanetidin (G)	(+)	+		+	?	?	(+)	+	-	-
hidralazin (H)	+	+	+		?	+	+	-	(+)	-
kaptopril (C)	(+)	+	?	?		(+)	(+)	(+)	+	?
klonidin (K)	-	+	?	+	(+)		-	+	-	-
metildopa (A)	(+)	+	(+)	+	(+)	-		+	(+)	-
minoksidil (M)	++	++	+	-	(+)	+	+		?	(+)
prazosin (P)	+	+	-	(+)	+	-	(+)	?		?
rezerpin (R)	-	+	-	+	?	-	-	(+)	?	

Kombinacija je: ++ = obavezna
 + = vrlo dobra
 (+) = moguća
 - = nepoželjna - = nepoželjna
 ? = nepoznato

Tablica IV.

PREGLED ANTIHIPERTENZIVA ODOBRENIH U NAŠOJ ZEMLJI

1. DIURETICI	
1.1. <i>tiazidi i slični:</i>	hidroklorotiazid (Unazid) indapamid (Arifon) klopamid (Brinaldix) klortalidon (Hygroton 100) mefruzid (Baycaron) politiazid (Renese)
1.2. <i>distalnog tubula:</i>	spironolakton (Aldactone-A, Aldactone-100)
1.3. <i>Henleove petlje:</i>	bumetanid (Yurinex) furosemid (Edemid, Furosemid, Fursemid, Lasix)
2. ANTIADRENERGICI	
2.1. <i>alfa blokatori:</i>	fentolamin (Regitin) prazosin (Minebar, Vasoflex) urapidil (Ebrantil)
2.2. <i>beta blokatori:</i>	alprenolol (Aptin) atenolol (Atenolol, Ormidol, Prinorm, Tenormin) metoprolol (Blokspan) oksprenolol (Trasicor) pindolol (Visken) propranolol (Inderal, Propranolol, sotalol (Jusotal) timolol (Normabel)
2.3. <i>alfa i beta blokatori:</i>	labetalol (Lamitol)
2.4. <i>blokatori adrenergičkih neurona:</i>	gvanetidin (Ismelin, Izobarin) gvanoksan (Envacar)
2.5. <i>blokatori vegetativnih ganglija:</i>	trimetafan (Arfonad)
2.6. <i>pretežno centralnog djelovanja:</i>	klonidin (Catapresan) metildopa (Aldomet, Methyldopa, Metildopa) rezerpin (Serpasil, Serpentil)
3. VAZODILATATORI	
3.1. <i>izravni:</i>	diazoksid (Hyperstat) dihidralazin (Ileton) minoksidil (Loniten) nitroprusid (Nitroprusid-natrij)
3.2. <i>antagonisti konvertaze:</i>	kaptopril (Alkadil, Katopil, Zorkaptil)
3.3. <i>antagonisti kalcija:</i>	nifedipin (Adalat, Cordipin, Nifecard, Nifelat) verapamil (Isoptin) diltiazem (Aldizem)

pijsl
1982
prop
punj
kart
vrde
treb
valj
ma
rijsl
su r
redu
tj. I
nje
u d
navo
prop
tupr
na z
nih
prad
ma
vatl
itd.)
gih
ju. I

4. FIKSNE KOMBINACIJE

Alatan (metildopa + hidroklorotiazid + amilorid)
 Birezid (rezerpin + hidroklorotiazid)
 Birezid K (isto + KCl)
 Brinerdin (rezerpin + klopamid + dihidroergotoksin)
 Lometazid (metiklotiazid + amilorid)
 Moduretic (amilorid + hidroklorotiazid)
 Raupur I (behitiazid + rescinamin + raupin + ajmalin + metiljohimbin + KCl)
 Raupur II (isto + rezerpin)
 Regreton (rezerpin + klortalidon)
 Reserphan (rezerpin + dihidralazin)
 Sinepres (rezerpin + hidroklorotiazid + dihidroergotoksin)
 Tenzimet (klopamid + pindolol)
 Terbolan (rezerpin + furosemid)
 Tiaren (hidroklorotiazid + triamteren)
 Tiasotal (sotalol + hidroklorotiazid)
 Trirezid (rezerpin + dihidralazin + hidroklorotiazid)
 Trirezid K (isto + KCl)
 Urotensil (dihidralazin + hidroklorotiazid)

pijskom kontrolom! Istražujući taj problem u našoj sredini Sabo (Sabo, 1982) je ustanovila da svega oko 10% hipertoničara uzima 80% ili više od propisane, neophodne doze antihipertenziva: 26,7% hipertoničara nije ispunjavalo terapijski minimum od 80% preskripcije, analizom zdravstvenih kartona taj se broj popeo na 43%, dok je tehnikom brojenja tableta utvrđeno da bar 63,8% anketiranih ne ispunjava terapijski minimum! Što treba napraviti da se ovo nezadovoljavajuće stanje popravi? U prvom redu valja smanjiti hiperdijagnosticiranje arterijske hipertenzije. Hipertoničarima se smiju proglašavati samo one osobe koje doista imaju povišen arterijski tlak, a farmakoterapiji treba podvrgavati samo one od njih, za koje su rizici i cijena liječenja manji od rizika i cijene neliječenja. U drugom redu mora se što ranije otkriti nepoštivanje preskripcije (*noncompliance*), tj. pomoću razgovora, brojenja tableta ili korištenjem tvari za obilježavanje (npr. riboflavin i slični markeri urina) utvrditi osobe koje ne provode u djelo terapijske preporuke liječnika. Još važnije su mjere prevencije, tj. navođenja bolesnika na svrsishodnu suradnju pozitivnim motiviranjem, propisivanjem što jednostavnijeg terapijskog režima, osiguravanjem dostupnih kontrolnih pregleda bez dugotrajnog čekanja i poticanjem suradnje na zajedničkom poslu, a u interesu bolesnika. U trećem redu, kod utvrđenih »neposlušnika« treba provoditi terapiju nepridržavanja intenzivnijim praćenjem takvih bolesnika i podešavanjem terapije individualnim navikama (npr. doziranje uz brijanje, propisivanje lijekova s individualno najprihvatljivijim nuspojavama, zajednička analiza grafikona arterijskog tlaka itd.).

Poznata je činjenica da se antihipertenzivi, za razliku od mnogih drugih lijekova, posebno antimikrobnih pripravaka, kod nas premalo propisuju. Razloga takvom stanju ima mnogo, a neki su od njih dotaknuti i u ovom

tekstu. Spomenimo da se na 1.000 stanovnika u Švedskoj i u Danskoj dnevno troši preko 100 definiranih dnevnih doza (DDD) antihipertenziva, u Norveškoj oko 75, na Islandu oko 45, u ČSSR oko 40, a u našoj zemlji svega oko 23 DDD (Jakovljević i Stanulović, 1984)! Od toga većina, 58,3% otpada na fiksne kombinacije, ali im je učešće u općoj potrošnji antihipertenziva znatno niže; npr. u Švedskoj 13%, u Danskoj 17%, u Norveškoj 23%, na Islandu 16%, u ČSSR 39%; kod nas preko 58%! S druge strane, kod nas na beta-blokatore otpada 7,6% antihipertenzivnih preskripcija (u Finskoj

Tablica V.

PRISTUP REFRAKTORNOM HIPERTONIČARU

Refraktorna hipertenzija = dijastolički tlak 105 mm Hg (14 kPa) ili više kroz najmanje 14 dana uz adekvatno provođenje svrsishodne terapije (obično trojne kombinacije antihipertenziva).

1. *Provjeriti osnovne podatke:*

- 1.1. da li pacijent točno uzima propisane antihipertenzive (»compliance«)?
- 1.2. uzima li prohipertenzivne lijekove (kortikosteroidi, oralni kontraceptivi, simpatikomimetici)?

2. *Provjeriti nefarmakološku terapiju:*

- 2.1. restrikcija soli,
- 2.2. smanjenje tjelesne težine?
- 2.3. apstinencija (pivo npr. sadrži i sol)?
- 2.4. tjelovježba?
- 2.5. pušenje?

3. *Reevaluacija težine hipertenzivne bolesti:*

- 3.1. prosuditi kvalitet tlakomjera (točnost, preciznost)
- 3.2. višestruko mjerenje tlaka (različito vrijeme i položaj tijela)
- 3.3. ponoviti osnovne pretrage, npr. ekg, fundoskopiju

U velikoj je većini slučajeva odgovor na ovim razinama, ali ponekad treba ići dalje:

4. *Detaljna obrada u smislu sekundarne hipertenzije*

- 4.1. određivanje katekolamina, CT nadbubrežnih žlijezda
- 4.2. bubrežna angiografija i separatno određivanje RAP
- 4.3. druge ciljane pretrage

5. *Agresivno liječenje*

- 5.1. snažni antihipertenzivi specifičnog mehanizma djelovanja, mnogi još u fazi kliničkog ispitivanja
- 5.2. kirurški zahvati (npr. na bubrežima ili nadbubrežnim žlijezdama)
- 5.3. interventni radiološki zahvati (npr. PTA)

dnev-
Nor-
svega
tpada
enziva
%, na
d nas
nskoj

26%, u Švedskoj 34%), a na tiazidske diuretike 16,2% (64% u Danskoj, 43% u Švedskoj, 48% u Sjevernoj Irskoj)!

Analiza liječenih hipertoničara u Norveškoj (Hjort i sur., 1984) pokazuje da se daleko premalo liječe mlađi bolesnici, posebno muškarci (manje od 5% otpada na osobe ispod 40 godina), dok se pretjerano liječe starije žene (45% svih preskripcija otpada na žene starije od 60 godina). Proizlazi da se i među liječenim pacijentima često ne nalaze oni pravi, tj. ne liječe se osobe koje bi od terapije trebale imati najviše koristi!

Navedeni podaci navode na razmišljanje o svrsishodnosti naših akcija. Racionaliziranje farmakoterapije je očito međunarodni problem. U naporima za svrsishodnijim liječenjem naša zemlja ipak nešto zaostaje. Iracionalnu upotrebu antihipertenziva smanjit će izgleda samo štrpljivo, sustavno istraživanje uzroka i posljedica raznih profila potrošnje po javno zdravstvo i kontinuirana edukacija kako zdravstvenih radnika tako i građana na tom značajnom području zdravstvene zaštite.

više
pije

SUMMARY

AN APPROACH TO THE MANAGEMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN OFFICE PRACTICE

Zvonko Rumboldt, M. D., Ph. D.

Presented is a review of currently available antihypertensive agents and outlined is the strategy for their stepwise prescription. Either singly or in a rational combination, the modern antihypertensives should enable the practitioner to maintain satisfactory blood pressure control in virtually all the patients.

The marked differences in antihypertensive drug utilization between countries and the problems of patient noncompliance are presented as well. The medical consequences of these differences are probably less important than the widespread noncompliance with the antihypertensive regimens, but they may have important economic implications. The author argues for a better organization of cardiovascular health care, for standardized, scientifically based treatment programs, and for continuing education, not only of doctors and other health professionals but of the public at large as well.

ep-

re-

LITERATURA

1. Bühler, F. R., Laragh, J. H., Bear, L. i sur. (1972): Propranolol inhibition of renin secretion. A specific approach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive disease. *N. Engl. J. Med.*, 287, 1209—1214.
2. Freis, E. D. (1979): Validity of therapy for mild hypertension. *Ann. Rev. Med.*, 30, 81—94.
3. Freis, E. D. (1982): Should mild hypertension be treated? *N. Engl. J. Med.*, 307, 306—309.
4. Hjort, P. F., Holmen, J., Waaler, H. T. (1984): Relation between drug utilization and morbidity pattern: antihypertensive drugs. *Acta Med. Scand.*, 683 (suppl.), 89—94.

još

5. *Jakovljević, V., Stanulović, M. (1984).*: Extremes in drug utilization patterns. *Acta Med. Scand.*, 683 (suppl.), 67-69.
6. *Kovačić, K. (1985).*: Registar osnovnih podataka farmakoinformatike. XXIX izdanje. Str. 72-77. Zagreb, UOURZH.
7. *Rumboldt, Z., Hoxha, R. (1980).*: Kako se odnosimo prema hipertenziji u bolničkim uvjetima. *Liječ. vjesn.*, 102, 556-560.
8. *Rumboldt, Z., Jurišić, M., Bagatin, J. (1982).* Unakrsna usporedba dihidralazina i minoksidila u teškoj hipertenziji. *Liječ. vjesn.*, 104, 64-68.
9. *Rumboldt, Z. (1983).* Mjesto kaptoprila u liječenju teške i refraktorne hipertenzije. *Pharmaca*, 21, 135-140.
10. *Rumboldt, Z. (1984).*: Antiipertensivi. U Furlanut M.: *La farmacologia nella pratica medica*. Str. 282-300. Padova, Piccin.
11. *Rumboldt, Z. (1984a).*: Mjesto beta-adrenergičkih blokatora u suvremenom liječenju arterijske hipertenzije. *Praxis medici*, 15, 68-84.
12. *Sabo, A. (1982).*: Odnos pacijenata prema leku i lečenju kod arterijske hipertenzije. Magistarski rad. Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu.
13. *Sackett, D. L., Haynes, R. B., Taylor, D. W. (1983).*: The problem of compliance with antihypertensive regimens. *Drugs*, 25 (suppl. 2), 12-16.
14. *Tweeddale, M. G., Ogilvie, R. I., Ruedy, J. (1977).*: Antihypertensive and biochemical effects of chlorthalidone. *Clin. Pharmacol. Ther.* 22, 519-523.
15. *V. A. C. S. G. On antihypertensive agents. (1977).*: Propranolol in the treatment of essential hypertension. *JAMA* 237, 2303-2306.
16. *Wasnich, R. D., Benfante, R. F., York, K. i sur. (1983).*: Thiazide effects on the mineral content of bone. *N. Engl. J. Med.* 309, 344-348.

STABILNOST LEKOVA U LEKOVITIM PRIPRAVCIMA

RADOMIR POPOVIĆ

Praćenje stabilnosti leka je staro koliko i njegova izrada, pošto se uvek nastojalo dobiti lek koji će duže vremena biti delotvoran.

Ranije se smatralo da je lek ispravan dok ne nastupe vidljive organoleptičke promene, na primer promena boje, mirisa, ukusa, agregatnog stanja, pojava plesni i sl. Međutim, razvojem farmaceutske tehnologije, biofarmacije, farmakodinamije, analitike lekova i drugih srodnih disciplina stvoreni su uslovi za kvantitativno praćenje aktivne supstancije u lekovitom pripravku od izrade, čuvanja, primene do eliminacije leka iz organizma. Farmaceutska industrija je danas stavila u promet veliki broj gotovih lekova čiji kvalitet i stabilnost neprestano prati i na osnovu dobijenih rezultata ispitivanja utvrđuje rok trajanja.

Studije o stabilnosti lekovitih pripravaka moraju da obuhvate sve faktore koji na bilo koji način mogu nepovoljno da utiču na kvalitet i pouzdanost leka. Stavljanje novih lekova u promet često prate teškoće u stabilizaciji, posebno kada se radi o lekovima čiji su aktivni principi nove nedovoljno ispitane supstancije.

Problem stabilnosti lekova, odnosno faktora koji utiču na stabilnost leka, može se razmatrati sa više aspekata. Osnovni cilj je da lek bude pripremljen tako da njegov kvalitet ostane isti u toku roka važnosti, odnosno da do bolesnika stigne u nepromenjenom stanju. Sa stanovišta odbrane zemlje, stabilizacija lekova predstavlja problem od posebnog značaja zbog stvaranja rezervi sanitetskih materijalnih sredstava, posebno lekova. Ove rezerve nisu male i stalno se povećavaju, a uslovi njihovog što dužeg skladištenja često nisu najpovoljniji. Radi toga se održavanje tih rezervi, u cilju što dužeg skladištenja leka u ispravnom stanju, nameće kao osnovni problem (Popović, 1978).

Opadanje farmakološkog učinka leka može da nastane usled raspada aktivnog sastojka na manje aktivne, neaktivne ili toksične derivate. Ovo je izraženije kod lekovitih pripravaka gde se promene veoma teško ili uopšte ne mogu organoleptički konstatovati. Efikasnost nekog lekovitog oblika zavisi i od njegove sopstvene stabilnosti, naročito kada su u pitanju važne biofarmaceutske osobine, na primer zavisnost otpuštanja aktivne supstancije od lekovitog oblika. Ova pitanja su danas predmet istraživanja jer je stabilnost u tesnoj povezanosti sa formulacijom i biološkim iskorišćenjem leka.

Definicija pojma stabilnosti leka nije sasvim jednostavna i danas se uzimaju pre svega kvantitativni parametri. Ranije stanovište da se lek definiše ispravnim dok odgovara farmakopejskim propisima ne može se u

potpunosti prihvatiti pošto svi lekovi nisu obuhvaćeni farmakopejama. Stoga je predložena formulacija po kojoj je lek stabilan dok ne izgubi određeni procenat aktivnosti, na primer 5% ili 10%. Povezujući ove dve formulacije 1959. godine Schou predlaže sledeću »Stabilnost farmaceutskog pripravka je vremenski period od završetka izrade do onog momenta kada on više ne odgovara propisima farmakopeje, ili kada je njegova potencija smanjena ne za više od 10%« (Schou, 1959). Ovakva definicija je mnogo prihvatljivija pod uslovom da u granicama dozvoljene razgradnje od 10% ne nastanu supstancije koje su štetne za ljudski organizam i da se lek ne menja organoleptički. Ova definicija mogla bi se prihvatiti i kao rok važnosti, odnosno upotrebe leka. Farmaceutska industrija, koristeći razvoj naučne formulacije leka, teži da proizvede lekovite pripravke čija bi stabilnost trebala da bude najmanje 3 a po mogućnosti i 5 godina.

Razgradnja lekovitog pripravka i smanjenje njegove terapijske vrednosti ili pojava organoleptičkih promena uzrokovane su unutrašnjim i spoljašnjim faktorima. Unutrašnji zavise od prirode leka i njegovog farmaceutskog oblika, a reakcije se mogu odvijati između aktivnih supstancija ili između njih i pomoćnih supstancija dodatih u formulaciji leka. Od spoljašnjih faktora koji utiču na tok hemijskih reakcija, a time i na postojanost leka, ističu se: temperatura, svetlost, vlaga, oksigen iz vazduha, pH, katalizatori i mikroorganizmi.

Promene kod lekova u toku izrade i čuvanja mogu se svrstati u tri grupe: fizičke, hemijske i mikrobiološke (Münzelet al. 1959). Ove promene se znatno brže dešavaju u lekovitim pripravcima nego u čistim supstancijama. Lekoviti preparati, koji pored jedne ili više aktivnih supstancija sadrže i pomoćne supstancije značajne za izradu i stabilnost leka, su kao takvi veoma često u stanju termodinamičke neuravnoteženosti i nastoje da pređu u termodinamički stabilnija stanja. Kako broj aktivnih i pomoćnih supstancija koje ulaze u sastav lekovitog pripravka može biti veliki to je i veliki broj mogućih reakcija.

Od fizičkih promena najčešće se javljaju:

- promena boje koja se može svrstati i u hemijske promene (npr. oksidacija ili polimerizacija rastvora adrenalina),
- promena agregatnog stanja zbog isparavanja ili upijanja vode,
- omekšavanje ili očvršćavanje kod masti, pasta, supozitorija,
- promena stepena disperzije, npr. kod koloidnih rastvora,
- promena u čvrstoći ili raspadljivosti tableta.

Od većeg broja hemijskih promena najčešće i najtipičnije su: oksidacija, redukcija, hidroliza, polimerizacija, depolimerizacija, racemizacija i dekarboksilacija.

Mikrobiološke promene nastaju kontaminacijom mikroorganizmima (bakterijama, plesnima, gljivicama) usled čega dolazi do promene boje, mirisa i izgleda leka. Takođe i produkti metabolizma mikroorganizama (toksini i pirogene supstancije) mogu da daju leku toksičan karakter, što se može sa težim posledicama odraziti na organizam prilikom aplikacije leka.

Od navedenih promena koje nastaju u lekovitim pripravcima najčešće su hemijske promene, kod kojih mehanizmi reakcija mogu biti veoma složeni ili još nisu u potpunosti razjašnjeni. Na nekoliko sledećih primera prikazane su jednostavne i karakteristične reakcije degradacije.

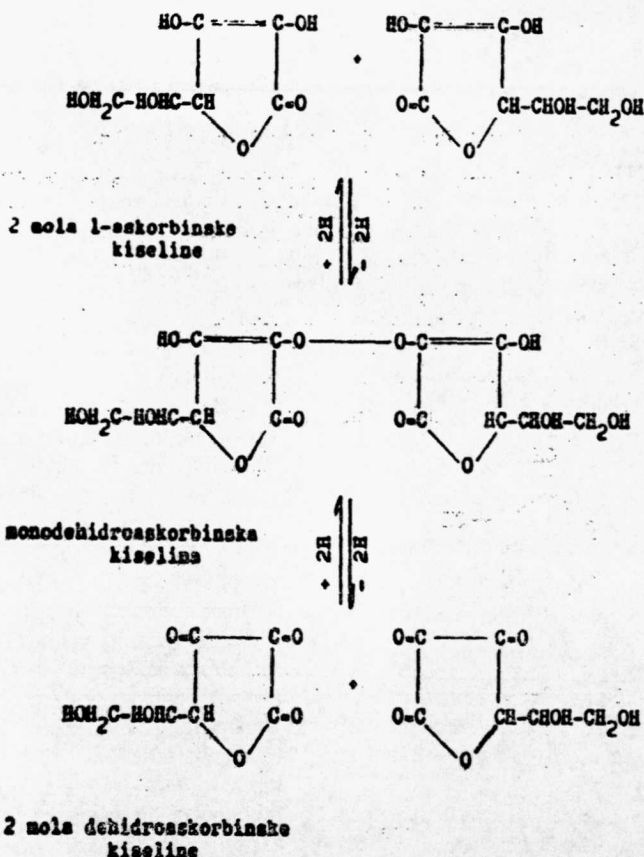
Sto-
rede-
nula-
prip-
la on
sma-
prij-
% ne
me-
aosti,
učne
tre-
red-
spo-
ma-
nacija
sp-
nost
tata-
gru-
e se
ama.
že i
veo-
ju u
tan-
eliki
ok-
da-
a i
ima
mi-
ksi-
no-
šće
slo-
pri-

Askorbinska kiselina. — Ona poseduje izrazitu reduktivnu moć, te kao takva igra značajnu ulogu u biološkim procesima organizma. Za ovakvo ponašanje odgovorne su u prvom redu OH-grupe na atomima karbonski ostatak takođe ima reduktivne osobine. Činjenica da vitamin C veoma lako podleže uticaju raznih oksidacionih agenasa predstavlja teškoće u izradi lekovitih pripravaka, posebno injekcija.

Kao čvrsta supstancija, askorbinska kiselina je relativno stabilna i pod dobrim uslovima čuvanja ne podleže procesu autooksidacije. Međutim, u vodenim rastvorima njena postojanost zavisi od sadržaja kiseonika, koncentracije rastvora, pH-rastvora i prisustva jona teških metala. Nadalje, u biljnom supstratu značajna uloga u autooksidaciji pripisuje se i enzimskoj katalizi koju prouzrokuje ili specifična oksidaza askorbinske kiseline ili nespecifična polifenolaza i peroksidaza askorbinske kiseline.

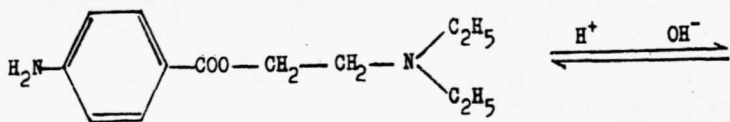
Proces oksidacije 1-askorbinske kiseline može da ide, u zavisnosti od uslova, u dva stadijuma koji su prikazani na slici 1 (Popović et al., 1971).

A. REVERZIBILNA PREDAJA HIDROGENA



Oksidacija adrenalina je složena i odvija se u nekoliko faza, a konačni oksidacioni proizvodi su adrenohrom i adrenalon. Oksidacija adrenalina do adrenohroma poznaje se po jednom, više ili manje, smeđem obojenju rastvora. Dalja ireverzibilna oksidacija adrenohroma, koja brzo nastaje u alkalnoj sredini, kao i prelaz u supstancije melaninskog karaktera, uslovljava da se iz vodenih rastvora ove supstancije talože tamnosmeđe do crno obojene materije.

Supstancije estarskog tipa. — Za njih su manje karakteristični oksidacioni procesi, a osnovna reakcija koja dovodi do razlaganja je hidroliza. Kao primer za hidrolitičku razgradnju navodi se prokain, koji, kao estar, lako podleže hidrolizi, pri čemu nastaje 4-aminobenzoeva kiselina i dietilaminoetanol prema reakcionoj shemi prikazanoj na slici 3.



prokain

/1-(4-aminobenzoiloksi)-2-dietilaminoetan/



4-aminobenzoeva
kiselina

dietilaminoetanol

Slika 3. Hidrolitička razgradnja prokaina

Konstanta brzine hidrolize je u velikoj meri zavisna o pH-vrednosti, kao i o koncentraciji estera. Poznato je, da se saponifikacija estera, uopšte, brže odigrava u alkalnoj nego u neutralnoj i kiseloj sredini. Prilikom hidrolize prokaina u funkciji pH rastvora, razlaganje je katalizovano H^+ i OH^- jonima pa u ovom slučaju govorimo o kiseloj i alkalnoj hidrolizi.

Faktori koji utiču na stabilnost lekovitih pripravaka

Od većeg broja spoljašnjih faktora koji mogu započeti ili ubrzati fizičko-hemijske degradacione procese treba istaći: temperaturu, svetlost, pH, katalizu, vlagu, oksigen vazduha i mikroorganizme (Kozjek, 1972).

Poznato je da do hemijske reakcije dolazi kada se čestice, koje su u stalnom kretanju, međusobno sudare. Ali svaki sudar ne dovodi do reakcije, već samo efektivni, odnosno kada su čestice, koje imaju veliku energiju i koje se veoma brzo kreću, orijentisane tako da sudar bude centralan.

Najmanja količina energije koja je potrebna molekulama da bi mogle da stupe u reakciju naziva se energija aktivacije. Kako same čestice nemaju potrebnu energiju, to je treba dovesti spolja, a povećanje unutrašnje energije sistema može nastati usled zagrevanja ili pasorpcije svetlosti.

Brzina reakcije povećava se sa povećanjem temperature. Kod većine hemijskih reakcija povećanjem temperature za 10 °C brzina reakcije se udvostručava. Znači da je faktor za koji raste brzina reakcije pri svakom povećanju temperature za 10 °C oko 2 i taj faktor se naziva koeficijentom temperature. Da bi se lekoviti preparaci zaštitili od nepovoljnih uticaja temperature treba se pridržavati propisanih uslova čuvanja. Farmakopeje i proizvođači lekova navode temperature na kojima se moraju čuvati lekoviti preparaci i one se kreću, u zavisnosti od lekovitog oblika i sastava preparaka, u rasponu od +25°C do -20°C. Ovo se postiže ventilacijom, klimatizacijom, grejanjem i drugim tehničkim rešenjima u uslovima čuvanja.

Svetlost je takođe oblik energije, a razlikuje se po talasnoj dužini i frekvenciji. Svaka supstanca različito apsorbuje svetlost različitih talasnih dužina. Kako je količina energije, koju sadrži svetlost, zavisna o njenoj frekvenciji, to će se fotohemijska reakcija početi odvijati tek onda kada sistem osvetlimo svetlošću potrebne frekvencije odnosno talasne dužine. Kada su u pitanju lekoviti preparaci nastale hemijske promene mogu dovesti do opadanja kvaliteta ili smanjenja koncentracije aktivne supstance. Za zaštitu lekova od štetnog uticaja svetlosti preporučuje se kvalitetna primarna i sekundarna ambalaža iz tamnog stakla i zamračene prostorije u kojim se lekovi čuvaju.

pH-vrednost veoma često prouzrokuje promene kod tečnih lekovitih preparata i to se posebno odražava kod supstancija koje su podložne hidrolizi. Međutim, i u procesima oksidacije pH-vrednost ima znatnog uticaja i kod nekih redoks sistema potencijal oksidacije zavisi od pH. Povećanjem koncentracije H⁺ jona povećava se potencijal oksidacije, što znači da se redukovani oblik redoks sistema teže oksidiše u kiselj sredini, kao što su askorbinska kiselina, adrenalin, morfin i zbog toga se injekcioni rastvori ovih supstancija izrađuju u kiselijim područjima. U procesu racemizacije pH-vrednost je značajna, pošto na racemizaciju najčešće dejuju OH⁻ joni, ali i joni H⁺. Optički aktivne supstance brzo racemizuju u alkalnoj sredini, dok u neutralnoj ili slaboj kiselj sredini ovaj proces teče znatno sporije. Značaj sprečavanja racemizacije je prvenstveno u tome što je fiziološka aktivnost levogirnih oblika znatno veća od dekstrogirnih, npr. adrenalin.

Kataliza je promena brzine hemijske reakcije pod uticajem katalizatora, koji se pri tome ne menjaju. U području stabilnosti lekova poseban interes pružaju i najviše su izučavane katalitičke reakcije pod uticajem baza i kiselina. Takođe su veoma značajni i enzimi, kao biološki katalizatori, koji se od opštih katalizatora razlikuju po hemijskoj strukturi i načinu delovanja. Katalitičko delovanje jona teških metala posebno se ispoljava u ubrzavanju autooksidativnih procesa kod nekih supstancija koje lako podležu oksidaciji, npr. askorbinska kiselina, morfin, adrenalin i dr. Za sprečavanje njihovog delovanja koriste se supstance koje imaju sposobnost vezivanja metalnih jona u stabilne helate, npr. tioamino kiseline, Edetat (dinatrijum-etilendiaminotetraacetat).

Oksigen iz vazduha je veoma čest uzrok oksidacije lekovitih pripravaka, mada se procesi oksidacije mogu odvijati i bez prisustva oksigena. I oksigen rastvoren u vodi može dovesti do razgradnje aktivne supstancije, posebno kod rastvora za infuziju i injekcija. Oksidaciji je podložan veliki broj lekovitih supstancija, kao npr. akseroftol (vitamin A), benzaldehid, prednizolon, eter, ergotamin, zatim ranije spomenuti adrenalin, morfin, askorbinska kiselina i dr. Od uticaja oksigena lekovi se štite ambalažom koja dobro zaptiva, istiskivanjem vazduha iz posude u procesu proizvodnje i zamenom sa inertnim gasom, kao i primenom antioksidanasa.

Vlaga je značajan faktor koji dovodi do kvarenja lekovitih pripravaka. Hemijska i enzimaska hidroliza ne mogu se odvijati bez prisustva vode. Kao izraziti primeri lekova koji podležu hidrolizi su acetilsalicilna kiselina, lokalni anestetici estarskog tipa, tiamin, atropin, penicilin, a kao klasičan primer enzimske hidrolize su glikozidi digitalisa. Nadalje, vlaga uslovljava promenu fizičkih osobina i farmaceutskog oblika leka, npr. tableta, dražeja, kapsula. Protiv vlage, posebno atmosferske zaštita se sprovodi pakovanjem leka u odgovarajuću ambalažu sa sredstvima za sušenje i čuvanjem u prostorijama sa relativnom vlagom ispod 60%.

Mikroorganizmi predstavljaju izvor zaraze lekova. Nalaze se u vegetativnom ili sporogenom obliku u zemlji, vazduhu, vodi, hrani, na čoveku i u čoveku, te je mogućnost kontaminacije lekova gotovo uvek prisutna. Ovo se naročito odnosi na bakterije, dok virusi, koji za svoj rast zahtevaju ćeliju, nemaju veći značaj u kontaminaciji. U procesu naseljavanja mikroorganizama u lekovitim pripravcima razlikuje se primarna i sekundarna kontaminacija. Prva se odnosi na zagađenost aktivne i pomoćnih supstancija od kojih se izrađuje lekoviti pripravak. Sekundarna kontaminacija se javlja u procesu izrade leka, gde mikroorganizmi iz vazduha imaju veliku ulogu, a od izuzetnog je značaja i proizvodna higijena kao i korišćenje ambalaže koja sprečava prodiranje mikroorganizama. Na razvoj mikroorganizama mogu povoljno delovati temperatura, zatim lek, u slučaju kada i sam predstavlja hranljivu podlogu i prisustvo vode. Za stabilnost lekovitog pripravka je važno da sadrži što manji broj mikroorganizama, što se može postići posebnom antimikrobnom obradom. Broj mikroorganizama u lekovitom pripravku može se svesti na minimum ako se supstancije, pribor, materijal i gotov pripravak podvrgnu sterilizaciji, kao i dodatkom antimikrobnih sredstava u toku izrade leka. Naša farmakopeja propisuje 4 postupka sterilizacije toplotom, zatim filtraciju kroz odgovarajuće sterilne filtre i aseptični postupak.

U svrhu antimikrobnog delovanja nekim lekovitim pripravcima se dodaju konzervansi čija koncentracija zavisi od vrste i načina aplikacije leka, mogućnosti kontaminacije pripravka i toksičnosti konzervansa. Konzervansi ne sme menjati aktivnost leka niti reagovati s aktivnim i pomoćnim supstancijama, a njegova koncentracija ne sme štetno delovati na organizam.

Polazeći od značaja navedenih faktora, proučavanjem mehanizama reakcija koje dovode do razgradnje aktivne supstancije, vrši se određivanje stabilnosti i roka trajanja lekovitog pripravka. Ovo se izvodi praćenjem fizičkih, hemijskih i bioloških promena, testom prirodnog ili ubrzanog starenja. U prvom slučaju uzorci lekovitog pripravka drže se pod normalnim uslovima čuvanja, a u drugom se izlažu povišenoj temperaturi, kao i dejstvu

drugih faktora koji mogu štetno da utiču na kvalitet pripravka, npr. visoka relativna vlaga, svetlost jakog intenziteta i dr. U određenim vremenskim intervalima uzorci se podvrgavaju ispitivanjima, te se statističkom i matematičkom obradom dobijenih rezultata utvrđuje stabilnost i rok trajanja pripravka.

LITERATURA

1. Kozjek, F. (1972): Stabilnost lijekova. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, str. 37—118.
2. Münzel, K., J. Büchi, J. i Schulz, E. O. (1959): Galenisches Praktikum. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, str. 959.
3. Popović, R., Grujić-Vasić, J. i Pilipović, I. (1971): Prilog stabilizaciji injekcionih rastvora vitamina C. Arhiv za farmaciju 21, 199—207.
4. Popović, R. (1978): Razmatranje o stabilnosti lekova. Vojnosanit. Pregl. 35, 9—11.
5. Schou, A. S. (1959): Stability and Stabilization of pharmaceutical Preparations. Pharm. Acta Helv. 34, 309—330.
6. Pharmacopoea Jugoslavica, Ed. IV (1984): Beograd: Savezni zavod za zdravstvenu zaštitu, Vol. I, str. 201—203.

DIJAGNOSTIKA NEŽELJENIH REAKCIJA NA LIJKOVE

RAJKO IGIĆ

Danas se neželjene reakcije na lijekove (nuspojave) češće opažaju jer su savremeni lijekovi farmakološki veoma aktivne materije. Te se reakcije na lijekove mogu manifestovati kao degeneracija ili nekroza tkiva, kongenitalne i razvojne abnormalnosti, reakcije preosjetljivosti, hiperplazije, hipoplazije, aplazije, akutne, hronične i granulomatozne inflamacije, vaskularne alteracije, febrilne reakcije, lijekovima izazvani poremećaji kože, povraćanje izazvano lijekovima itd. Sve navedene promjene se manifestuju kliničko-patološkim izgledom koji gotovo u potpunosti odgovara raznim oboljenjima. Otuda proizilaze poteškoće u raspoznavanju neželjenih reakcija na lijekove jer je razlika između njih i oboljenja često nejasna. [Organizam ima ograničenu mogućnost da reaguje na oštećenja, bez obzira da li to oštećenje vrši lijek, mikroorganizam, fizički ili hemijski agens ili je ono, pak, genetski uslovljeno.]

Prepoznavanje neželjenih reakcija na lijekove nije lak zadatak ljekara. Osobito je teško, po prvi put, otkriti uzročnu vezu između te dvije pojave. Zato je često ljekarima trebao čitav niz godina da se otkrije, na primjer, da fenacetin oštećuje bubreg (75 god.), izonijazid jetru (20 god.), aminopirin uzrokuje agranulocitozu (30 god.), a tolidomid teške deformacije ekstremiteta novorođenčadi, ako su ga majke unosile u vrijeme trudnoće (4 god.). Razloge u sporom otkrivanju neželjenih reakcija na lijekove treba tražiti u niskoj učestalosti, nepojavljivanju takvih reakcija na životinjama i u čimbenici da ljekari, do skora nisu imali razvijenu farmakovigilantnost.

Danas dokumentacija neželjenih reakcija na lijekove treba da uključuje kvantificiranje vjerovatnoće te veze, kvalifikaciju ozbiljnosti tog stanja i doprinos precipitirajućih faktora. Unaprijeđenje kvaliteta takve informacije je važno iz više razloga (Folb, 1984). Tako se, prije svega, razvija farmakovigilantnost, a tako je moguće spriječiti i identifikovati nove i neobične toksične efekte lijekova.

Zavod za farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet, 75000 Tuzla

1 Anafilaksa je alergijska reakcija na antigen, obično se odvija posredstvom IgE antitijela, a odlikuje se pojavom unutar nekoliko sekundi do par sati nakon ekspozicije. Najčešće se dešava nakon parenteralne aplikacije lijekova koji su antigeni, ali u izuzetno osjetljivih osoba reakcija se može pokrenuti nakon oralnog, topičkog ili respiratornog kontakta. »Anafilaktička reakcija« i »anafilaktoidna reakcija« se klinički nemogu razlikovati. Anafilaktoidna reakcija je odgovor pri prvoj ekspoziciji na alergen, anafilaktična reakcija predstavlja pojavu na naknadne ekspozicije. Najčešći jatrogeni uzroci anafilakse su: penicilin i njegovi analozi (uključujući cefalospirine), vakcine, lokalni anestetici, dijagnostičke supstance date i. v., acetilsalicilna kiselina i drugi nesteroidni antiinflamatorni lijekovi te aminoglikozidni antibiotici.

Klasifikacija. Neželjena reakcija na lijek je svaka neželjena klinička manifestacija uzrokovana davanjem određenog lijeka. Neželjene reakcije na lijek se dijele u dva tipa (Rawlings and Thompson, 1977): tip A i tip B. Prvi tip obuhvata neželjene reakcije koje su uobičajeno, rutinski, vezane za dati lijek ili se dešavaju uslijed ekscesivnog doziranja kod normalno osjetljivih osoba, odnosno dešavaju se pri uobičajenim dozama kod pojačano osjetljivih osoba. Primjeri za tip A neželjenih reakcija na lijekove su opstipacija izazvana kodeinom, hipoglikemija izazvana inzulinom ili nauzea izazvana morfinom. Takve reakcije se, gotovo redovno, mogu očekivati i u nekim slučajevima prevenirati.

Tip B neželjenih reakcija na lijekove uključuje reakcije tipa idiosinkrazije. One se rijede dešavaju, pa se teže mogu predvidjeti; mada mogu imati ozbiljne štetne posljedice. Primjeri ovih reakcija uključuju anafilaksu¹ i agranulocitozu uslijed hloramfenikola ili fenilbutazona. Farmakovigilantnost je osobito važna za ovaj tip neželjenih reakcija.

Vjeruje se da većina neželjenih reakcija na lijekove nastaje zbog individualnih varijacija u odgovoru na lijek. Izgleda da farmakokinetički faktori, prije nego preosjetljivost odgovarajućih tkiva, leže u osnovi ovih reakcija na lijekove. Nepoznati genetski, biohemijski i imunološki faktori utiču na pojavu i manifestacije reakcija tipa B.

Tab. 1. Lijekovi koji najčešće dovode do neželjenih reakcija

Digitalis
Antibiotici
Pripravci za suplementiranje kalijuma
Hipoglikemička sredstva
Oralna kontraceptivna sredstva
Antikoagulantni lijekovi
Diuretici
Antihipertenzivni lijekovi
Analgetici
Kortikosteroidi

Tabela 1 ukazuje na najčešće neželjene reakcije lijekova (redosljed je dat prema približnoj učestalosti tih reakcija).

Poznato je da pri smanjenoj bubrežnoj funkciji treba prilagoditi doziranje lijekova (Dettli, 1976). Ove se praktične spoznaje zasnivaju na teoriji da je brzina ekskrecije lijeka proporcionalna brzini glomerularne filtracije. Pod odgovarajućim uslovima, međutim, ekskrecija lijekova može značajno varirati izvan proporcije promjena u brzini glomerularne filtracije (Reidenberg, 1985). To se dešava kada se pH vrijednost urina mijenja i kada jedan lijek konkuriše za tubularni sekretorni put drugog lijeka. U prvom slučaju, kada je urin alkalni — što se može desiti kod ishrane sa malo proteina ili kada se unosi natrijumbikarbonat ili drugi antacid — trajanje dejstva jedne doze amfetamina se može prolongirati uz smanjeno izlučivanje lijeka urinom. Otuda, na primjer, pri detekciji amfetamina u urinu negativan test nema značaj, ako se pri tome ne izmjeri pH vrijednost urina (ta vrijednost pri ovom testiranju treba da je iznad 6.0).

Kompeticija među lijekovima za isti sekretorni put je drugi način kako se ekskrecija lijeka može neproporcionalno mijenjati pri odgovarajućoj brzini glomerularne filtracije. Primjer za ovu kompeticiju je smanjenje izlučivanja metotreksata pod uticajem acetilsalicilne kiseline. Drugi primjer je uočen za lijek čija ekskrecija neproporcionalno varira na promjene brzine glomerularne filtracije pri dijeti sa malim sadržajem proteina kod osoba koje, uz to, primaju oksipurinol, aktivni metabolit alopurinola (Berlinger et al., 1985). Autori koji su proučili ovaj fenomen vjeruju da se visok nivo tog aktivnog metabolita alopurinola (Alopurionol, Lyloric) može nagomilavati u pacijenata koji primaju uobičajene doze alopurinola, a nose malo proteina, te da takvi pacijenti imaju povećan rizik za pojavu neželjenih reakcija pri davanju tog lijeka (deskvamirajući raš kože, groznica, eozinofilija, hepatitis i pogoršanje renalne funkcije).

Tab. 2. Kriterijumi na osnovu kojih se dolazi do verovatnoće da je u pitanju neželjena reakcija na lijek (Avdić i Igić, 1980)

A. KRITERIJUMI

Vremenski tok

C1a = zadovoljavajući i reakcija na lijek se može ponoviti

C1 = zadovoljavajući.

C2 = skoro dobar.

C3 = loš.

Tip reakcije na lijek

S1a = kao već opisane uz visoki nivo lijeka u serumu.

S1 = kao već opisane.

S2 = ne liči na već opisane.

S3 = drugačiji tip reakcije.

Uloga osnovne bolesti

M1 = nikakva.

M2 = moguća.

M3 = sigurna.

B. VJEROVATNOĆA

1. Sigurna: C1a-S1-M1; C1a-S1-M1; C1-S1a-M1.

2. Vjerovatna: C1-S1-M1; C1-S1-M1; C1-S2-M1; C2-S1-M1; C1a-S1-M2.

3. Moguća: C1-S1-M-3; C1-S2-M2; C2-S1-M2; C2-S2-M1; C2-S2-M2.

4. Slučajna podudarnost (koincidentna): C1-S3-M1.

5. Gotovo nemoguće da je lijek izazvao neželjenu reakciju: sve ostale kombinacije.

Bez obzira što je interesantno nastojanje da se uđe u mehanizme pojave nekih neželjenih reakcija lijekova, u nastavku prezentacije ove teme ćemo se ograničiti na postavljanje dijagnoze neželjenih reakcija. Da bismo

koristili algoritam (Tab. 2) kojim se može doći do stepena vjerovatnoće o vezi između odgovarajuće kliničke manifestacije i unetog lijeka, najprije ćemo opširnije prikazati kriterijume pomoću kojih se dolazi do vjerovatnoće o postojanju neželjene reakcije na lijek (Avdić i Igić, 1980; Igić, 1981).

Vjerovatnoću da je u pitanju neželjena reakcija na lijek određuju tri kriterijuma (tab. 2): vremenski tok, tip reakcije na lijek i uloga osnovne (osnovnih) bolesti. Ovdje uvijek pretpostavljamo da je pacijent stvarno uzimao ili primao propisani lijek. Pretpostavljamo, takođe, da nije slučajno došlo do zamjene lijekova koji se uzimaju ili daju. Nažalost, veoma se često sreće da pacijenti ne uzimaju propisane lijekove (komplijansa) pri ambulantnom liječenju, a to se povremeno sreće i u bolničkim uslovima.

Vremenski tok. Lijek može biti odgovoran za nastanak neželjene reakcije na lijek samo ako je davan prije njene pojave. Često postoji izvjestan latentni period između unošenja lijeka i pojave neželjene reakcije na lijek. Kod nekih lijekova postoji širok vremenski raspon (tromboembolizam poslije uzimanja oralnih kontraceptivnih sredstava može se pojaviti poslije 3 nedjelje do nekoliko godina, na primjer), ali je taj raspon za većinu lijekova ograničen. Tako se anafilaktički šok izazvan nekim lijekom javlja unutar pola sata, žutica izazvana hlorpromazinom nastaje 3 do 4 nedjelje nakon početka liječenja, aplastična anemija uslijed hloramfenikola se javlja između 1—3 mjeseca, a latentni period za eventualnu pojavu angiosarkoma nakon terapije torijumom, traje između 10 i 30 godina.

Kriterijumi za vremenski tok:

- C₁ = zadovoljavajući - kliničke manifestacije koje se javljaju poslije uzimanja lijeka nestaju po prestanku uzimanja lijeka ali se ne pojavljuju ako se kasnije ponovo uzima isti lijek;
- C_{1a} = zadovoljavajući — kriterijumi isti kao kod C₁, ali se iste kliničke manifestacije pojavljuju i kod ponovnog uzimanja istog lijeka;
- C₂ = skoro dobar — latentno vrijeme je nešto duže ili kraće od uobičajenog, ali te manifestacije nestaju kada se lijek prestane uzimati (ovdje spada i pojava kada se kliničke manifestacije jave u vremenu koje je uobičajeno za taj lijek, ali te manifestacije ne nestaju sa prestankom uzimanja istog lijeka);
- C₃ = loš — kliničke manifestacije su bile prisutne u pacijenta prije nego što je uzimao lijek.

Tip reakcije na lijek određujemo na osnovu slijedećih kriterijuma:

- S₁ = kliničke se manifestacije pojavljuju na već poznat (opisan) način što znači da je kauzalni odnos lijek — neželjena reakcija na lijek već potvrđen u kliničkim ispitivanjima;
- S_{1a} = slično kao i kod S₁ ali je nivo lijeka u serumu iznad terapijskih koncentracija; u tu su kategoriju svrstane samo one reakcije kod kojih je pokazano da je visok nivo lijeka u serumu u vezi sa tipičnim kliničkim manifestacijama (na primjer, digitalis, fenitoin);

- S₂ = slične pojave su već opisane, ali na malom broju slučajeva i kausalni odnos nije definitivno dokazan;
- S₃ = pojava ovakve neželjene reakcije na lijek nije u literaturi opisana.

Uloga osnovne bolesti određuje se na osnovu tri sljedeća kriterijuma:

- M₁ = kliničke manifestacije se ne mogu pripisati osnovnoj bolesti;
- M₂ = kliničke manifestacije možda pripadaju osnovnoj bolesti, ali se kasnijim razvojem bolesti javljaju manifestacije koje ukazuju na neželjenu reakciju;
- M₃ = sve kliničke manifestacije izgleda da pripadaju osnovnoj bolesti a daljim tokom bolesti se to potvrđuje.

Primjer

Ljekar, promatrač neželjenih reakcija na lijekove, treba da odredi po jednu kategoriju iz svake od tri grupe kriterijuma, za svaki lijek koji je pacijent uzimao u to vrijeme ili prije pojave kliničkih manifestacija. Na osnovu ovih kriterijuma moguće je odrediti pet stepeni vjerovatnoće: sigurna, vjerovatna, moguća, slučajna, podudarnost i sumnjiva (praktično nema vjerovatnoće da je reakcija izazvana lijekom).

Muškarac, 45 godina. Emfizem, hronični bronhitis. 1. oktobar: Temperatura (38°), kašalj, žučkasti ispljuvak, uzima tetraciklin 1 g dnevno. 4. oktobar: i dalje febrilan (38,4°), bolovi u grudima, jaka dispnea, primljen u bolnicu. Rtg pluća: bronhopneumonija lijevog donjeg kvadranta. Isključen tetraciklin. Ordiniran ampicilin 3 g dnevno. Aminofilin 300 mg 4 puta dnevno.

Primjer					Simptomi, znaci, lab. nalazi	
Vjerovatnoća da je u pitanju NRL					Temperatura (°C)	
Vjerovatna					39	
Težina:					38	
Umjereno opasna					37	
Lijekovi:					OSIP	
Ampicilin					Pruritus	
vremenski tok	tip reakcije na lijek	uloga osnovne bolesti	vjerovatnoća	lijek	vrijeme u danima: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15	
1	1	1	3	1	Tetraciklin	500 mg
1	1	1	2	2	Ampicilin	3 g
2	3	1	5	3	Aminofilin	4 x 300 mg
3	3	1	5	4	Dimidril - Calcium	20 mg
				5		

no. 5. oktobar: 37,8°. 6. oktobar: 37,5°. 8. oktobar: na grudnom košu makulopapularni osip, 38°. Isključen ampicilin. 9. oktobar: 37°. Osip se proširuje, pruritus. Difenil-hidramin (Dimidril-Calcium) 20 mg dnevno. 11. oktobar: 37°. Osip nepromijenjen, pruritus se smanjuje. 15. oktobar: 36,5°. Osip se povlači, pruritus nestaje. Isključen difenilhidramin. Rtg pluća: u lijevom donjem kvadrantu još postoje promjene. Dispnea se smanjuje. Isključen aminofilin. 18. oktobar: osip je nestao, pacijent otpušten.

ZADATAK

Proučite podatke o bolesniku koje vam dajemo u narednom pasusu. Unesite osnovne podatke u prazan formular. Procijeniti sva tri kriterijuma za aspirin i aminofilin, a zatim na osnovu uvida u tabelu 4., procijenite kakva je vjerovatnoća da je svaki od lijekova izazvao neželjenu reakciju. Ocijenite i težinu neželjene reakcije.

Muškarac, 18 godina. Kao dijete je imao jaku bronhijalnu astmu. Još uvijek ima povremeno, u proljeće, lako otežano disanje. Ponekad je uzimao aspirin kod glavobolje i dobro ga podnosio. 1. juli: glavobolja, uzima dvije tablete aspirina. Pola sata kasnije, ne osjeća se dobro, crvenilo lica, bolovi u grudima, veoma otežano disanje u toku jednog sata. Uzima aminofilin i dva sata kasnije svi ti simptomi nestaju. 10. juli: uzima ponovo, ali veoma oprezno, pola tablete aspirina, dvadeset minuta kasnije imao vrtoglavicu, teško disanje koje traje dva sata. 11. juli: zove ljekara. Pri pregledu: nalaz uredan, leukociti: $5.000/mm^3$, eozinofila 10%.

LITERATURA

1. Avdić, T. i Igić, R. (1980): Interakcije kliničkih slučajeva sa neželjenim reakcijama na lijekove. Acta Medica Saliniana 9, 57—65.
2. Berlinger, W. G., Park, G. D. and Spector, R. (1985): The effect of dietary protein on the clearance of allopurinol and oxpurinol. N. Engl. J. Med. 313, 771—776.
3. Dettli, L. (1976). Drug dosage in renal disease. Clin. Pharmacokinet. 1, 126-134.
4. Folb, P. I. (1984): Drug safety in clinical practice. Springer, Berlin.
5. Igić, R. (1981): Laboratorijski praktikum iz farmakologije, toksikologije i kliničke farmakologije. Univerzal, Tuzla.
6. Rawlings, M. D. and Thompson, J. W. (1977): Patogenesis of adverse drug reactions. In: Davies, D. M. (ed.), Textbook of adverse drug reactions. Oxford University Press, Oxford.
7. Reidenberg, M. M. (1985): Kidney function and drug action. N. England J. Med. 313, 816—818.

pacijent br
primjer br

simptomi, znaci, lab.
nalaz: