

FARMACEUTSKA KEMIJA SA FARMAKOLOGIJOM

Krešimir Vitek mag pharm

Počeci liječenja i što je lijek

- **Lijek** je tvar dobivena kemijskim putem (sintezom) ili izolirana iz prirodnog materijala koja primjenom na ljudski ili životinjski organizam ispoljava ljekovito, preventivno i terapijsko djelovanje ili služi za otkrivanje bolesti.
- Počeci liječenja javljaju se još u 3. tisućljeću p.n.e. u Babilonu gdje se samljevena glina koristila kao antacid. U drevnoj Kini javljaju se prvi liječnici, u Indiji se reserpin iz biljke *Rauwolfia serpentina* koristi kao antihipertenziv, a zapisi o liječenju se javljaju i u Egiptu.
- Hanibalovi zakoni iz 1700.g. p.n.e. govore o higijeni i brizi za zdravlje, dok 1200. godine u antičkoj Grčkoj nastaju zapisi o ljekovitom djelovanju alkaloida opijuma.
- Rane civilizacije Srednje i Južne Amerike koriste lišće koke i koru kininovca.
- Neki lijekovi koji porijeklo vuku iz narodne medicine i danas imaju važno mjesto u terapiji (digoksin, morfin, kinin, atropin, salicin).

Što je farmaceutska kemija i koji je put nastanka novog lijeka

- **Farmaceutska kemija** grana farmacije koja obuhvaća izolaciju, karakterizaciju, određivanje strukture, sinteze, farmakološko djelovanje i primjenu spojeva koji se mogu koristiti kao lijek.
- Još je Paracelsus rekao « *Chemistry gives us solutions of all of the problems of physiology, pathology and therapeutics* ».
- Istraživanje novih lijekova proces je koji traje godinama. Do njega dolazi zbog težnje kompanije za vlastitom sintezom, razvoja novih formulacija, novih farmakoloških učinaka....
- Od milijuna molekula lijeka koje se stvore u laboratoriju eventualno jedna se nađe na tržištu. Put razvoja novog lijeka:
 - istraživanje
 - pretklinička ispitivanja
 - klinička ispitivanja
 - prijava

Istraživanje

- Obuhvaća sintezu potpuno novog lijeka ili modifikaciju strukture već postojećeg lijeka zbog postizanja boljih fizičko-kemijskih i farmakoloških svojstava te postizanja boljeg učinka.
- Neka od područja koja su zanimljiva za istraživanje i na čijem se istraživanju radi su: virusne bolesti, tumori, bolesti autoimunog sustava, genetske bolesti, bolesti živčanog sustava itd.
- Biološki učinak nekog lijeka može biti željeni i neželjeni, a to ovisi o značajkama kao što su struktura te fizikalno-kemijska svojstva.
- QSAR (*quantitative structure activity relationship*) modeliraje – služi za predviđanje fizičko-kemijskih svojstava i teorijsko opisivanje molekula.

Predklinička ispitivanja

- ispitivanja na životinjama. Služe određivanju toksičnosti, mutagenosti, teratogenosti
- Tijekom **ranog (pretkliničkog) razvoja**, potencijalno korisni spojevi izučavaju se na životinjama radi procjene željenih učinaka i toksičnosti.
- Tvari koje se pokažu djelotvornima i dobro podnošljivima, postaju kandidati za ispitivanja na ljudima.
- Protokol kliničkog pokusa mora odobriti odgovarajuće etičko povjerenstvo (engl. institutional research/review board = IRB; u Europi je obično riječ o davanju mišljenja, a ne o dozvoli jer takva tijela nisu upravne, već savjetodavne naravi—op. prev.) i organ uprave (FDA u SAD), koji tada izdaje odobrenje za ispitivanje eksperimentalnog lijeka.
- Od tog trenutka teče patentna zaštita spoja, koja vlasniku obično osigurava ekskluzivna prava za idućih 20 godina, ali se lijek ne smije prodavati dok nije konačno odobren od FDA.
- Kliničko ispitivanje prolazi nekoliko faza.

Klinička ispitivanja

- ispitivanja na ljudima
- Cilj kliničkih ispitivanja je usporedba odgovora skupine pacijenata koja prima novi lijek s odgovorom skupine koja prima već standardizirani lijek ili placebo. (**Placebo** - je «lažni» lijek. Pripravak koji ne sadržava aktivnu supstancu).
- Kako bi klinički pokus bio valjan on mora biti randomiziran (pacijent se raspoređuje u grupu koja prima novi lijek ili kontrolnu grupu slučajnim odabirom) i dvostruko slijepi (niti ispitanik, niti onaj tko provodi ispitivanje za vrijeme ispitivanja ne znaju koji se tretman koristi).
- Klinička i predklinička ispitivanja od velike su važnosti kako bi se izbjegle ozbiljne posljedice do kojih može doći ukoliko se na tržište pusti lijek koji nije siguran.

Klinička ispitivanja – važnost i uloga

- Primjer: Talidomidska katastrofa – talidomid je hipnotik koji se 1950-tih i 1960 - tih godina davao trudnicama. Nakon njegove primjene zapaženo je rađanje tisuće novorođenčadi s tjelesnim oštećenjima.
- Razlozi zbog kojih dolazi do prestanka istraživanja lijeka mogu biti problemi proizvodnje (sinteze), problemi stabilnosti i kvalitete, rezultati toksikoloških ispitivanja, nedjelotvornost, neželjena djelovanja, cijena....
- Još jedna bitna stvar kod puštanja lijeka u promet je procjena omjera koristi i rizika. Tako je prihvatljivo da jedan antitumorski lijek izaziva mučninu i povraćanje jer je njegova korisnost puno značajnija, dok to nije prihvatljivo kod jednog antipiretika.

ŠTO JE FARMAKOLOGIJA

- **Farmakologija** – znanost koja proučava djelovanje kemijskih tvari na funkciju živih sustava(bića)
- Farmakologija se kao znanost počela razvijati kada su liječnici shvatili da su unatoč svome velikom znanju o dijagnostici neučinkoviti u terapiji.
- Farmakologiju i njezin razvoj tako je potaknula klinička praksa, ali se može temeljiti samo na čvrstim dokazima postavljenim u fiziologiji, patologiji i kemiji.
- U početku se proučavalo djelovanje prirodnih tvari, a pročišćavanjem aktivnih spojeva iz biljaka dokazalo se da su upravo te kemijske tvari odgovorne za učinke biljnih ekstrakata na žive organizme.
- Početkom 20.stoljeća pojavili su se sintetički lijekovi kao što su barbiturati, lokalni anestetici...

KAKO DJELUJU LIJEKOVI

- Paul Ehrlich prvi je nastojao objasniti djelovanje lijekova na temelju uobičajenih kemijskih interakcija između lijekova i tkiva, te je odbacivao ideju da je specifičnost djelovanja lijekova kao i njihova potentnost rezultat magičnih «životnih sila».
- Mnogi lijekovi djeluju već pri iznimno niskim dozama, ali i pri tim niskim koncentracijama lijeka u tkivu broj samih molekula lijeka je vrlo velik.
- Jedna od temeljnih postavki farmakologije je da molekule lijeka moraju imati kemijski učinak na jednu ili više sastavnica stanice kako bi dovele do farmakološkog odgovora iz čega proizlazi da se molekule lijeka moraju vezati na odgovarajuću sastavnicu stanice ili tkiva kako bi bilo učinka.
- Najčešći primarni ciljevi i mjesta vezivanja lijekova su: *enzimi, molekule prijenosnika, ionski kanali i receptori*.
- Kako bi lijek bio upotrebljiv on mora djelovati selektivno na odgovarajuće stanice ili tkiva.
- Kako ne postoji lijek koji je u potpunosti specifičan, u mnogim će slučajevima povećanje doze dovesti do učinka i na druge ciljne molekule što u konačnici dovodi do nuspojava.

Receptori

- **Receptor**, u biokemiji i farmakologiji, proteinska je molekula, koja je obično ugrađena u površinu plazma membrane na površini stanice koja prima vanjske kemijske signale.
- Kada su takvi signali vežu na receptor, izazivaju neki od oblika staničnog/tkivnog odgovora, npr. promjene u električnoj aktivnosti stanice...
- Vezanje molekula lijeka na receptore može, ali i ne mora izazvati aktivaciju receptora (tkivni odgovor).
- Vezanje i aktivacija dva su odvojena koraka. Ako se lijek veže na receptor bez aktivacije i uz to sprječava vezanje aktivatora taj lijek nazivamo **antagonistom receptora**, a lijek koji aktivira receptor nakon vezanja nazivamo **agonistom receptora**.
- Treba razlikovati djelomične agoniste i pune agoniste. **Djelomični agonisti** čak i kada zauzmu sve receptore ne izazivaju potpuni učinak, a **puni agonisti** dovode do maksimalnog učinka.
- **Afinitet** definiramo kao nastojanje lijeka da se veže na receptor, a **djelotvornost** kao nastojanje lijeka da nakon vezanja dovede do aktivacije receptora.
- **Visoko potentni** lijekovi su oni koji imaju veliki afinitet za receptore, pa će zauzeti veliki broj receptora čak i pri niskim dozama

Receptori – nastavak

- ***Kompetitivnim antagonizmom*** – nazivamo slučaj kada se lijek veže na receptor i na taj način spriječava vezanje agonista, što znači da se agonist i antagonist natječu za vezno mjesto. Pri dovoljno visokoj koncentraciji agonista ovaj učinak će međutim biti savladan (agonist istiskuje antagonist i veže se na sve veći broj receptora) i može se postići maksimalni terapijski odgovor.
- ***Nekompetitivni antagonizam*** smanjuje maksimalni terapijski odgovor jer antagonist blokira lanac događanja tako da agonist ne može savladati djelovanje antagonista

Ionski kanali

- Druga skupina molekula na koje djeluju lijekovi su ionski kanali.
- **Ionski kanali** su hidrofilne proteinske pore što se protežu kroz cijelu staničnu membranu i tako povezuju citoplazmu s izvanstaničnom tekućinom
- **Ionski kanali** mogu biti receptor ovisni tj. sadržavati receptorsko mjesto te se otvarati samo kada je agonist vezan na receptor ili mogu biti ovisni o naponu. Općenito govoreći lijekovi mogu mijenjati funkciju ionskih kanala vezanjem na receptorsko ili neko drugo mjesto na molekuli kanala.
- **Enzimi** su također ciljne molekule za mnoge lijekove. Enzim je biološki katalizator, tj ima moć da utiče na brzinu kemijske reakcije. Lijekovi se mogu vezati na sam enzim blokirajući njegovo djelovanje ili mogu služiti kao «lažni» supstrat koji daje produkte koji koče normalan metabolički put.
- ***Molekule prijenosnika*** – služe za prijenos malih organskih molekula i iona preko stanične membrane budući da su te molekule previše polarne da bi mogle proći izravno kroz membranu.
- Prijenosnici sadržavaju mjesto prepoznavanja koje ih čini specifičnima za određene molekule, a ta mjesta prepoznavanja mogu biti meta lijekova.

APSORPCIJA I RASPODJELA LIJEKOVA

- Da bi djelovali lijekovi trebaju postići odgovarajuću koncentraciju u ciljnom tkivu. Dva osnovna procesa koja određuju koncentraciju lijeka u bilo kojem trenutku i u bilo kojem dijelu tijela su **prijenos lijeka** i **kemijska promjena lijeka**.
- **Apsorpcija** –je dolazak lijeka s mjesta primjene u krvotok, jer za većinu lijekova je bitno da prvo dođu u cirkulaciju kako bi stigli na mjesto djelovanja (iznimke su i.v. primjena i inhalacijski bronhodilatatori).
- Stanične membrane čine barijere između vodenih odjeljaka u tijelu, pa tako i između staničnog i izvanstaničnog prostora, a kako bi prošli stanične barijere poput bubrežnih tubula, gastrointestinalna mukoza ili krvno-moždana barijera lijekovi prvo moraju proći kroz lipidne membrane.
- Male molekule kroz staničnu membranu prolaze na četiri glavna načina: *difuzijom kroz lipide, difuzijom kroz akvaporine, pomoću prijenosnika i pinocitozom.*
- Pri terapijskim koncentracijama većina lijekova je uglavnom u vezanom obliku, ali farmakološki je aktivan samo nevezani (slobodni) lijek.

- **Albumin** je najvažniji protein u plazmi, a zbog svojih bazičnih svojstava veže uglavnom kisele lijekove, dok drugi proteini kao što su β - globulini i kiseli glikoproteini uglavnom vežu bazične lijekove.
- Količina vezanog lijeka ovisi o *koncentraciji lijeka, koncentraciji proteina i afinitetu za vezna mjesta*, a vezani i nevezani lijek su u ravnoteži.
- Za proteine može biti vezano i do 99% ukupne količine apsorbiranog lijeka.
- Vezna mjesta na albuminima vežu mnogo različitih lijekova, pa tako među njima postoji svojevrsno natjecanje za vezna mjesta.
- Npr. pri istovremenoj primjeni lijekova A i B, lijek B može smanjiti vezanje lijeka A (ili obrnuto) i povećati njegovu slobodnu frakciju, a time i farmakološki učinak.
- Ovo je osobito bitno kod lijekova s uskim terapijskim indeksom (terapijskom širinom)

- ***Terapijski indeks*** – definiran je kao omjer između minimalne efektivne doze i najviše podnošljive ili kao LD50/ED50.
- Masno tkivo u tijelu čini veliki nepolarni odjeljak, ali je u praksi to važno za manji broj lijekova.
- Ravnoteža raspodjele u masnom tkivu se sporo postiže i zbog činjenice da je masno tkivo slabo prokrvljeno.
- Raspodjela u masno tkivo bitna je kod npr. općih anestetika, a neki onečišćivači okoliša nakupljaju se u masnom tkivu i sporo metaboliziraju.

METABOLIZAM I ELIMINACIJA LIJEKOVA

- Odstranjivanje lijekova je nepovratan gubitak lijeka iz organizma, a odvija se preko metabolizma i izlučivanja (eliminacije) lijekova.
- **Metabolizam** označava pretvorbu jednog kemijskog spoja u drugi, dok **eliminacijom** nazivamo izbacivanje lijekova iz organizma u kemijski nepromijenjenom obliku ili u obliku njegovih metabolita.
- Glavni putovi kojima se lijekovi i njihovi metaboliti eliminiraju iz organizma su:
 - bubrezi,*
 - probavni sustav i*
 - pluća.*
- Većina lijekova tijelo napušta putem bubrega. Lipofilni lijekovi moraju se prvo prevesti u polarne metabolite kako bi se mogli izlučiti urinom

Metabolizam i eliminacija lijekova

- Metabolizam lijekova odvija se uglavnom u jetri i to u dvije faze.
- Spojevi koji nastaju reakcijama prve faze često su kemijski reaktivni pa su zbog toga često više štetni kod se reakcijama druge faze ovi spojevi inaktiviraju.
- Bitno je spomenuti i ***metabolizam prvog prolaska kroz jetru***. Jetra ponekad izdvaja i metabolizira neke lijekova tako efikasno da je količina lijeka koja dođe u cirkulaciju znatno manja od apsorbirane količine.
- Ova pojava ima značajnu ulogu u primjeni mnogih klinički značajnih lijekova utoliko što su zbog toga potrebne mnogo veće doze lijekova kod oralne primjene, ali i zbog toga što se opaža znatna individualna varijacija u njegovoj izraženosti što uzrokuje nepredvidljivost pri oralnoj primjeni lijekova.

- Kako bi dalje mogli proučavati djelovanje lijekova potrebno je definirati još nekoliko pojmova..
- ***Farmakokinetika*** prati promjene koncentracije lijeka u ovisnosti o vremenu. Daje nam podatke o tome «što organizam radi s lijekom», dok ***farmakodinamika*** prati učinke lijeka na organizam tj. govori nam o tome «što lijek radi s tijelom».
- ***Vrijeme polueliminacije ($t_{1/2}$)*** – je vrijeme koje je potrebno da se koncentracija tijela u organizmu smanji na pola, a može iznositi od 15 minuta do nekoliko dana.
- ***Prolijekovi*** –neaktivni oblici lijekova koji se tek metaboliziranjem u tijelu prevode u svoj aktivni oblik

Bioraspoloživost

- označava količinu lijeka koja je dospjela u opću cirkulaciju nakon oralne primjene a uzima u obzir apsorpciju i metaboličku razgradnju lijeka.
- Na bioraspoloživost lijeka utječu varijacije u aktivnosti enzima koji sudjeluju u metabolizmu kao i motilitet crijeva.
- Kako bi izbjegli velike promjene koncentracije lijeka u krvi potrebno je pravilno odrediti ***interval doziranja*** lijeka.

Ravnotežna koncentracija

- označava koncentraciju lijeka u krvi kod koje nema velikih oscilacija u koncentraciji slobodnog lijeka u krvi čak i ako se preskoči jedno uzimanje lijeka.
- Postiže se najčešće nakon 3 do 5 $t_{1/2}$ i to zahvaljujući svojstvu lijeka da se veže za albumine.

NAČINI PRIMJENE LIJEKOVA

- Osnovna podjela načina primjene lijekova je na ***enteralnu i parenteralnu primjenu***.

Enteralna primjena

- U širem smislu podrazumijeva sve načine primjene lijekova kojima se ne narušava integritet tijela kao što su (per)oralna, primjena preko kože, preko sluznice (rektalna, inhalacijska, nazalna, sublingvalna, vaginalna, bukalna...).
- U užem smislu enteralna primjena je ona u kojoj se lijek apsorbira iz probavnog sustava.

Parenteralna primjena

podrazumijeva primjenu kojom se narušava integritet tijela kao što su injekcije (i.v., i.m., s.c...) i infuzije.

NAČINI PRIMJENE LIJEKOVA

Neki od češćih putova primjene su:

- **Peroralna primjena** – kod ove vrste primjene oko 75% lijeka se apsorbira nakon 1-3 sata, ali brojni čimbenici mogu utjecati na apsorpciju.

Neki od čimbenika su: *motilitet crijeva, formulacija lijeka i fizikalno-kemijski čimbenici.*

Na apsorpciju lijekova može utjecati i hrana, pa se tako mnogi lijekovi apsorbiraju sporije ako su uzeti nakon jela ili čak mogu ulaziti u interakcije s određenom hranom (tetraciklini i kalcij).

Postoje i oni lijekovi za koje želimo da djeluju lokalno u probavnom traktu (vankomicin, liječenje Chronove bolesti i ulceroznog kolitisa).

- **Sublingvalna primjena**

- omogućava apsorpciju direktno iz usne šupljine, osobito je korisna kada je potreban brzi učinak lijeka (gliceril trinitrat), ako se lijek jako brzo metabolizira u jetri.

- Ovim putem primjene lijek se apsorbira direktno u sistemsku cirkulaciju i izbjegava se metabolizam prvog prolaska kroz jetru.

- **Rektalna primjena**

- ovaj put primjene može biti koristan kod bolesnika koji povraćaju ili iz drugih razloga ne mogu lijek uzeti peroralno.

- Problem ovog načina primjene je nepouzdana apsorpcija.

- Ovako primijenjeni lijekovi mogu izazvati ili lokalne učinke.

- **Primjena na kožu**

- primjena na kožu također se može koristiti kako za ostvarivanje lokalnog učinka na mjestu primjene, tako i za ostvarivanje sistemskog učinka (transdermalni pripravci).

- **Inhalacijska primjena**

- rabi se za hlapljive i plinovite tvari kao što su anestetici.

- Inhalacijski primijenjeni lijekovi vrlo se brzo apsorbiraju u sistemsku cirkulaciju zbog velike površine i odlične prokrvljenosti pluća.

- Ovim putem primjenjuju se i lijekovi koji djeluju u plućima kao što su bronhodilatatori.

- **Intravenska primjena (i.v.)**- primjena lijeka ovim putem je najbrža i najsigurnija. Ovim putem mogu se primjenjivati injekcije (bolusi) ili infuzije.

Još neki od putova primjene koje treba spomenuti su ***nazalni, okularni, i.m...***

INTERAKCIJE I NUSPOJAVE

Interakcija

- Definira se kao promjena učinka jednog lijeka zbog istovremene primjene drugog lijeka.
- Interakcije mogu biti željene (kada jedan lijek pojačava željeno djelovanje drugog lijeka) i neželjene.
- Značajne interakcije su one kod kojih dolazi do neočekivanih promjena u terapiji ili komplikacija stanja bolesnika.

Nuspojave

- Važan uzrok poboljevanja i smrtnosti , a definiraju se kao bilo koji odgovor na lijek koji je štetan i nenamjieran te koji se javi prilikom uzimanja lijeka u terapijskoj dozi.

ANTISEPTICI I DEZIFICIJENSI

- ***Antiseptici*** su sredstva koja sprječavaju rast i razvoj mikroorganizama i pri tome djeluju statički na njihov razvoj
- ***Dezinficijensi*** sredstva koja ubijaju mikroorganizme i djeluju „cidno“. Koriste se u profilaksi i terapiji infektivnih bolesti.
- Da li će neko sredstvo djelovati kao antiseptik ili dezinficijens ovisi o *koncentraciji, temperaturi, topljivosti i vremenu djelovanja*, a nedostatak im je niska selektivnost.
- Primjenjuju se eksterno na kožu, sluznicu ili rane s kojih se neznatno apsorbiraju.

ANTISEPTICI I DEZIFICIJENSI

Neki od pripravaka iz ove skupine koje susrećemo u praksi su:

- **Vodikov peroksid 30%** - ima snažan, ali kratkotrajan kaustičan učinak na kožu i sluznicu. Razara i izbljeđuje.
- **Vodikov peroksid 3%** - dobiva se razrjeđivanjem koncentriranog vodikovog peroksida. Koristi se za ispiranje grla i gnojnih rana, te djeluje kao baktericid i slab adstrigens, zaustavlja manja površinska krvarenja.
- **Kalijev permanganat** – dezinficijens i dezodorans. Slabiji je antiseptik od vodikovog peroksida ali djeluje duže.
- **Cinkov oksid** – najčešće ga u bliku paste (*zinci oxydi pasta*). Koristi se kao antiseptik i adstrigens za rane.

ANTISEPTICI I DEZIFICIJENSI

- **Jod-** antiseptik, dezinficijens i resorbens u obliku otopina i masti.
- **Borna kiselina** – blagi antiseptik i keratoplastik kao 3% otopina. Inhibira rast *Candida albicans* na sluznici. Može se primijenjivati i u smjesi s talkom kao posip, u obliku masti (*ung. acidi borici*), te kao krema (*krema acidi borici*).
- **Etanol** – bakteriostatik (8-10%), antiseptik (optimalno 70%)
- **Salicilna kiselina** – uz brojne ostale indikacije djeluje i kao blagi antiseptik za bakterije i gljivice.
- **Rivanol** (*etachridini lactas monohydricus*) – koristi se kao antiseptik za vanjsku uporabu.

KLASIFIKACIJA LIJEKOVA

- **Generički lijekovi** su lijekovi koji sadrže istu aktivnu supstancu kao i originalan lijek i ekvivalentni su originalnom lijeku u pogledu kvaliteta, sigurnosti i efikasnosti
- **Originalni (brend)** lijekovi su patentno zaštićeni i vlasništvo su tvrtke koja je nosilac patenta (AspirinR , SumamedR)
- **Inovativni lijekovi** –novi pojam koji označava nove lijekove uglavnom dobijene biotehnološkim postupkom, novi *drug delivery system* (terapijski sistemi) sa poznatim INN

4 terminološka sistema izvođenja naziva lijeka :

- Zaštićeni naziv lijeka
- Internacionalni nezaštićeni naziv lijeka (INN-
International Nonproprietary Name)
- Farmakopejski naziv leka (latinski naziv
supstance)
- Kemijski naziv lijeka (često dugačak i težak za
pamćenje – iz njega se izvodi INN)

Klasifikacija lijekova prema režimu izdavanja

- Lijek se može izdavati samo uz recept (Rp) – **R**
- Lijek se može izdavati i bez recepta - **BR** - ovi lijekovi se često nazivaju i **OTC** lekovi (*Over the counter*)
- Lijek se može upotrebljavati u zdravstvenoj ustanovi – **Z**
- Lijek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi – **SZ**

ATC KLASIFIKACIJA

Koncept anatomsko-kemijsko-terapijske (ATC) klasifikacije zasniva se na šifri od 7 kombiniranih slovno-brojčanih znakova koji označava INN naziv lijeka, odnosno kombinaciju lijeka (***SZO, Upsala drug statistic and monitoring centar***).

Sedam znakova daju 5 nivoa klasifikacije:

1. Prvi nivo je anatomski (latinično slovo)
2. Drugi nivo određuje terapijsku grupu (2 arapska broja)
3. Treći i četvrti farmakološku podgrupu (latinična slova)
4. Peti Kemijsku identifikaciju

ATC KLASIFIKACIJA

1. Nivo (anatomski) - sustav organa gdje lijek primarno ostvaruje djelovanje:

- A (Alimentary) – PROBAVNI TRAKT I METABOLIZAM
- B (Blood) - KRV I KRVOTVORNI ORGANI
- C (Cardiovascular) - KARDIOVASKULARNI SUSTAV
- D (Dermatologicals) - KOŽA I POTKOŽNO TKIVO
- G (Genito-urinary) - GENITOURINARNI SISTEM I SPOLNI ORGANI
- H (Hormones) - HORMONSKI PREPARATI ZA SUSTAVNU PRIMJENU, ISKLJUČUJUĆI SPOLNE HORMONE I INSULIN
- J (General antiinfectives) SISTEMSKE ANTIINFEKTIVNE LIJEKOVE

ATC KLASIFIKACIJA

1. Nivo (anatomski)-

- L (Antineoplastics) - ANTINEOPLASTICI I IMUNOMODULATORI
- M (Musculo-skeletal) - MIŠIĆNO-KOŠTANI SUSTAV
- N (Nervous) – ŽIVČANI SUSTAV
- P (Antiparasitic) – LIJEKOVI PROTIV PARAZITSKIH INFEKCIJA
- R (Respiratory) - RESPIRATORNI SUSTAV
- S (Sensory) - SENZORNI ORGANI
- V (Various) - OSTALI

ATC KLASIFIKACIJA

2. Nivo (2 arapska broja) – glavna terapijska grupa:

- C01 – lijekovi za oboljenja srca
- C02 – antihipertenzivi
- C03 – diuretici
- C07 – beta blokatori

ATC KLASIFIKACIJA

3. nivo (dodaje se jedno slovo) – bliže
određuje terapijsko farmakološku grupu lijekova:

C01A – kardiotonični glikozidi

C02A – antihipertenzivi centralnog delovanja

C03A – tiazidni diuretici

C07A– beta blokatori, monokomponentni

ATC KLASIFIKACIJA

4. nivo (još jedno slovo) – kemijsko-terapijsko-farmakološka grupa lijekova:

C01AA – glikozidi digitalisa

C07AA – monokomponentni neselektivni beta blokatori

C07AB - monokomponentni selektivni beta blokatori

5. nivo (2 arapska broja) – kemijska supstanca – INN
naziv lijeka

C01AA05 – digoksin

C01AA08 – medigoksin

C07AA05 – propranolol

C07AB02 - metoprolol

ATC KLASIFIKACIJA

Svi preparati istog INN-a imaju istu šifru, osim kad postoje različita indikacijska područja primjene npr acetil salic. kiselina

ASK – B01AC06 – inhibitor agregacije trombocita

ASK – N02BA01 – analgoantipiretik

Peptoran

A 02 B A

A – Pripravi koji djeluju na probavni sustav i metabolizam

02 – Lijekovi za poremećaj kiselosti

B – Pripravci za liječenje peptičkog ulkusa

A – Antagonisti H2 receptora

ranitidin

ANATOMSKO – TERAPIJSKO- KEMIJSKA KLASIFIKACIJA LIJEKOVA

- **Lijekovi s učinkom na probavni sustav (A)**
- **Lijekovi s učinkom na krv i krvotvorne organe (B)**
- **Lijekovi s učinkom na srčano-krvožilni sustav (C)**



Farmaceutska kemija s farmakologijom

Prema predavanjima Mirne Ermenić mag.pharm.

Počeci liječenja i što je uopće lijek

Lijek je tvar dobivena kemijskim putem (sintezom) ili izolirana iz prirodnog materijala koja primjenom na ljudski ili životinjski organizam ispoljava ljekovito, preventivno i terapijsko djelovanje ili služi za otkrivanje bolesti.

Počeci liječenja javljaju se još u 3. tisućljeću p.n.e. u Babilonu gdje se samljevena glina koristila kao antacid. U drevnoj Kini javljaju se prvi liječnici, u Indiji se reserpin iz biljke *Rauwolfia serpentina* koristi kao antihipertenziv, a zapisi o liječenju se javljaju i u Egiptu. Hanibalovi zakoni iz 1700.g. p.n.e. govore o higijeni i brizi za zdravlje, dok 1200. godine u antičkoj Grčkoj nastaju zapisi o ljekovitom djelovanju alkaloida opijuma. Rane civilizacije Srednje i Južne Amerike koriste lišće koke i koru kininovca. Neki lijekovi koji porijeklo vuku iz narodne medicine i danas imaju važno mjesto u terapiji (digoksin, morfin, kinin, atropin, salicin).

Što je farmaceutska kemija i koji je put nastanka novog lijeka

Farmaceutska kemija obuhvaća izolaciju, karakterizaciju, određivanje strukture, sinteze, farmakološko djelovanje i primjenu spojeva koji se mogu koristiti kao lijek.

Još je Paracelsus rekao « *Chemistry gives us solutions of all of the problems of phisiology, pathology and therapeutics* ».

Istraživanje novih lijekova proces je koji traje godinama. Do njega dolazi zbog težnje kompanije za vlastitom sintezom, razvoja novih formulacija, novih farmakoloških učinaka.... Od milijuna molekula lijeka koje se stvore u laboratoriju eventualno jedna se nađe na tržištu. Put razvoja novog lijeka:

- istraživanje
- pretklinička ispitivanja
- klinička ispitivanja
- prijava

Istraživanje: - obuhvaća sintezu potpuno novog lijeka ili modifikaciju strukture već postojećeg lijeka zbog postizanja boljih fizičko-kemijskih i farmakoloških svojstava te postizanja boljeg učinka. Neka od područja koja su zanimljiva za istraživanje i na čijem se istraživanju radi su: virusne bolesti, tumori, bolesti autoimunog sustava, genetske bolesti, bolesti živčanog sustava itd. biološki učinak nekog lijeka može biti željeni i neželjeni, a to ovisi o značajkama kao što su struktura te fizikalno- kemijska svojstva.

QSAR (*quantitative structure activity relationship*) modeliraje – služi za predviđanje fizičko-kemijskih svojstava i teorijsko opisivanje molekula.

Predklinička ispitivanja – ispitivanja na životinjama. Služe određivanju toksičnosti, mutagenosti, teratogenosti....
Klinička ispitivanja- ispitivanja na ljudima, provode se u tri faze. Cilj kliničkih ispitivanja je usporedba odgovora skupine pacijenata koja prima novi lijek s odgovorom skupine koja prima već standardizirani lijek ili placebo.
(**Placebo** - je «lažni» lijek. Pripravak koji ne sadržava aktivnu supstancu). Kako bi klinički pokus bio valjan on mora biti randomiziran (pacijent se raspoređuje u grupu koja prima novi lijek ili kontrolnu grupu slučajnim odabirom) i dvostruko slijepi (niti ispitanik, niti onaj tko provodi ispitivanje za vrijeme ispitivanja ne znaju koji se tretman koristi).

Klinička i predklinička ispitivanja od velike su važnosti kako bi se izbjegle ozbiljne posljedice do kojih može doći ukoliko se na tržište pusti lijek koji nije siguran.

Primjer: Talidomidska katastrofa – talidomid je hipnotik koji se 1950-tih i 1960 - tih godina davao trudnicama. Nakon njegove primjene zapaženo je rađanje tisuće novorođenčadi s tjelesnim oštećenjima.

Razlozi zbog kojih dolazi do prestanka istraživanja lijeka mogu biti problemi proizvodnje (sinteze), problemi stabilnosti i kvalitete, rezultati toksikoloških ispitivanja, nedjelotvornost, neželjena djelovanja, cijena....
Još jedna bitna stvar kod puštanja lijeka u promet je procjena omjera koristi i rizika. Tako je prihvatljivo da jedan antitumorski lijek izaziva mučninu i povraćanje jer je njegova korisnost puno značajnija, dok to nije prihvatljivo kod jednog antipiretika.

Što je farmakologija i kako je sve počelo

Farmakologija – znanost koja proučava djelovanje kemijskih tvari na funkciju živih sustava.

Farmakologija se kao znanost počela razvijati kada su liječnici shvatili da su unatoč svome velikom znanju o dijagnostici neučinkoviti u terapiji. Farmakologiju i njezin razvoj tako je potaknula klinička praksa, ali se može temeljiti samo na čvrstim dokazima postavljenim u fiziologiji, patologiji i kemiji. U početku se proučavalo djelovanje prirodnih tvari, a pročišćavanjem aktivnih spojeva iz biljaka dokazalo se da su upravo te kemijske tvari odgovorne za učinke biljnih ekstrakata na žive organizme. Početkom 20.stoljeća pojavili su se sintetički lijekovi kao što su barbiturati, lokalni anestetici...

Kako djeluju lijekovi

Paul Ehrlich prvi je nastojao objasniti djelovanje lijekova na temelju uobičajenih kemijskih interakcija između lijekova i tkiva, te je odbacivao ideju da je specifičnost djelovanja lijekova kao i njihova potentnost rezultat magičnih «životnih sila». Mnogi lijekovi djeluju već pri iznimno niskim dozama, ali i pri tim niskim koncentracijama lijeka u tkivu broj samih molekula lijeka je vrlo velik.

Jedna od temeljnih postavki farmakologije je da molekule lijeka moraju imati kemijski učinak na jednu ili više sastavnica stanice kako bi dovele do farmakološkog odgovora iz čega proizlazi da se molekule lijeka moraju vezati na odgovarajuću sastavnicu stanice ili tkiva kako bi bilo učinka.

Najčešći primarni ciljevi lijekova su: *enzimi, molekule prijenosnika, ionski kanali i receptori*.

Kako bi lijek bio upotrebljiv on mora djelovati selektivno na odgovarajuće stanice ili tkiva. Kako ne postoji lijek koji je u potpunosti specifičan, u mnogim će slučajevima povećanje doze dovesti do učinka i na druge ciljane molekule što u konačnici dovodi do nuspojava.

Receptori – senzorni dio sustava kemijske komunikacije koji usklađuju funkcije svih različitih stanica u tijelu, a kemijski prijenosnici su razni hormoni, transmittori i drugi medijatori. Vezanje molekula lijeka na receptore može, ali i ne mora izazvati aktivaciju receptora (tkivni odgovor).

Vezanje i aktivacija dva su odvojena koraka. Ako se lijek veže na receptor bez aktivacije i uz to sprječava vezanje aktivatora taj lijek nazivamo **antagonistom receptora**, a lijek koji aktivira receptor nakon vezanja nazivamo **agonistom receptora**. Treba razlikovati djelomične agoniste i pune agoniste. **Djelomični agonisti** čak i kada zauzmu sve receptore ne izazivaju potpuni učinak, a **puni agonisti** dovode do maksimalnog učinka.

Afinitet definiramo kao nastojanje lijeka da se veže na receptor, a **djelotvornost** kao nastojanje lijeka da nakon vezanja dovede do aktivacije receptora. **Visoko potentni** lijekovi su oni koji imaju veliki afinitet za receptore, pa će zauzeti veliki broj receptora čak i pri niskim dozama.

Kompetitivnim antagonizmom – nazivamo slučaj kada se lijek veže na receptor i na taj način sprječava vezanje agonista, što znači da se agonist i antagonist natječu za vezno mjesto. Pri dovoljno visokoj koncentraciji agonista ovaj učinak će međutim biti savladan (agonist istiskuje antagonist i veže se na sve veći broj receptora) i može se postići maksimalni terapijski odgovor. **Nekompetitivni antagonizam** smanjuje maksimalni terapijski odgovor jer antagonist blokira lanac događanja tako da agonist ne može savladati djelovanje antagonista.

Druga skupina molekula na koje djeluju lijekovi su ionski kanali.

Ionski kanali mogu biti receptor ovisni tj. sadržavati receptorsko mjesto te se otvarati samo kada je agonist vezan na receptor ili mogu biti ovisni o naponu. Općenito govoreći lijekovi mogu mijenjati funkciju ionskih kanala vezanjem na receptorsko ili neko drugo mjesto na molekuli kanala.

Enzimi su također ciljne molekule za mnoge lijekove. Lijekovi se mogu vezati na sam enzim blokirajući njegovo djelovanje ili mogu služiti kao «lažni» supstrat koji daje produkte koji koče normalan metabolički put.

Molekule prijenosnika – služe za prijenos malih organskih molekula i iona preko stanične membrane budući da su te molekule previše polarne da bi mogle proći izravno kroz membranu. Prijenosnici sadržavaju mjesto prepoznavanja koje ih čini specifičnima za određene molekule, a ta mjesta prepoznavanja mogu biti meta lijekova.

Apsorpcija i raspodjela lijekova

Da bi djelovali lijekovi trebaju postići odgovarajuću koncentraciju u ciljnom tkivu. Dva osnovna procesa koja određuju koncentraciju lijeka u bilo kojem trenutku i u bilo kojem dijelu tijela su prijenos i kemijska promjena lijeka.

Apsorpcija –je dolazak lijeka s mjesta primjene u krvotok, jer za većinu lijekova je bitno da prvo dođu u cirkulaciju kako bi stigli na mjesto djelovanja (iznimke su i.v. primjena i inhalacijski bronhodilatatori).

Stanične membrane čine barijere između vodenih odjeljaka u tijelu, pa tako i između staničnog i izvanstaničnog prostora, a kako bi prošli stanične barijere poput bubrežnih tubula, gastrointestinalna mukoza ili krvno-moždana barijera lijekovi prvo moraju proći kroz lipidne membrane.

Male molekule kroz staničnu membranu prolaze na četiri glavna načina: *difuzijom kroz lipide, difuzijom kroz akvaporine, pomoću prijenosnika i pinocitozom.*

Pri terapijskim koncentracijama većina lijekova je uglavnom u vezanom obliku, ali farmakološki je aktivan samo nevezani (slobodni) lijek.

Albumin je najvažniji protein u plazmi, a zbog svojih bazičnih svojstava veže uglavnom kisele lijekove, dok drugi proteini kao što su β - globulini i kiseli glikoproteini uglavnom vežu bazične lijekove. Količina vezanog lijeka ovisi o *koncentraciji lijeka, koncentraciji proteina i afinitetu za vezna mjesta*, a vezani i nevezani lijek su u ravnoteži. Za proteine može biti vezano i do 99% ukupne količine apsorbiranog lijeka. Vezna mjesta na albuminima vežu mnogo različitih lijekova, pa tako među njima postoji svojevrsno natjecanje za vezna mjesta. Npr. pri istovremenoj primjeni lijekova A i B, lijek B može smanjiti vezanje lijeka A (ili obrnuto) i povećati njegovu slobodnu frakciju, a time i farmakološki učinak.

Ovo je osobito bitno kod lijekova s uskim terapijskim indeksom (terapijskom širinom). **Terapijski indeks** – definiran je kao omjer između minimalne efektivne doze i najviše podnošljive ili kao LD50/ED50.

Masno tkivo u tijelu čini veliki napolarni odjeljak, ali je u praksi to važno za manji broj lijekova. Ravnoteža raspodjele u masnom tkivu se sporo postiže i zbog činjenice da je masno tkivo slabo prokrvljeno. Raspodjela u masno tkivo bitna je kod npr. općih anestetika, a neki onečišćivači okoliša nakupljaju se u masnom tkivu i sporo metaboliziraju.

Metabolizam i eliminacija lijekova

Odstranjivanje lijekova je nepovratan gubitak lijeka iz organizma, a odvija se preko metabolizma i izlučivanja (eliminacije) lijekova.

Metabolizam označava pretvorbu jednog kemijskog spoja u drugi, dok **eliminacijom** nazivamo izbacivanje lijekova iz organizma u kemijski nepromijenjenom obliku ili u obliku njegovih metabolita.

Glavni putovi kojima se lijekovi i njihovi metaboliti eliminiraju iz organizma su: *bubrezi, probavni sustav i pluća*. Većina lijekova tijelo napušta putem bubrega. Lipofilni lijekovi moraju se prvo prevesti u polarne metabolite kako bi se mogli izlučiti urinom.

Metabolizam lijekova odvija se uglavnom u jetri i to u dvije faze. Spojevi koji nastaju reakcijama prve faze često su kemijski reaktivni pa su zbog toga često više štetni kod se reakcijama druge faze ovi spojevi inaktiviraju. Bitno je spomenuti i **metabolizam prvog prolaska kroz jetru**. Jetra ponekad izdvaja i metabolizira neke lijekova tako efikasno da je količina lijeka koja dođe u cirkulaciju znatno manja od apsorbirane količine. Ova pojava ima značajnu ulogu u primjeni mnogih klinički značajnih lijekova utoliko što su zbog toga potrebne mnogo veće doze lijekova kod oralne primjene, ali i zbog toga što se opaža znatna individualna varijacija u njegovoj izraženosti što uzrokuje nepredvidljivost pri oralnoj primjeni lijekova.

Kako bi dalje mogli proučavati djelovanje lijekova potrebno je definirati još nekoliko pojmova.

Farmakokinetika prati promjene koncentracije lijeka u ovisnosti o vremenu. Daje nam podatke o tome «što organizam radi s lijekom», dok **farmakodinamika** prati učinke lijeka na organizam tj. govori nam o tome «što lijek radi s tijelom».

Vrijeme polueliminacije ($t_{1/2}$) – je vrijeme koje je potrebno da se koncentracija tijela u organizmu smanji na pola, a može iznositi od 15 minuta do nekoliko dana.

Prolijekovi – neaktivni oblici lijekova koji se tek metaboliziranjem u tijelu prevode u svoj aktivni oblik.

Bioraspoloživost – označava količinu lijeka koja je dospjela u opću cirkulaciju nakon oralne primjene a uzima u obzir apsorpciju i metaboličku razgradnju lijeka. Na bioraspoloživost lijeka utječu varijacije u aktivnosti enzima koji sudjeluju u metabolizmu kao i motilitet crijeva.

Kako bi izbjegli velike promjene koncentracije lijeka u krvi potrebno je pravilno odrediti **interval doziranja** lijeka.

Ravnotežna koncentracija – označava koncentraciju lijeka u krvi kod koje nema velikih oscilacija u koncentraciji slobodnog lijeka u krvi čak i ako se preskoči jedno uzimanje lijeka. Postiže se najčešće nakon 3 do 5 $t_{1/2}$ i to zahvaljujući svojstvu lijeka da se veže za albumine.

Načini primjene lijekova

Osnovna podjela načina primjene lijekova je na ***enteralnu i parenteralnu primjenu***.

Enteralna primjena – u širem smislu podrazumijeva sve načine primjene lijekova kojima se ne narušava integritet tijela kao što su (per)oralna, primjena preko kože, preko sluznice (rektalna, inhalacijska, nazalna, sublingvalna, vaginalna, bukalna...). U užem smisli parenteralna primjena je ona u kojoj se lijek apsorbira u probavnom sustavu.

Parenteralna primjena – podrazumijeva primjenu kojom se narušava integritet tijela kao što su injekcije (i.v., i.m., s.c...) i infuzije.

Neki od češćih putova primjene su:

Peroralna primjena – kod ove vrste primjene oko 75% lijeka se apsorbira nakon 1-3 sata, ali brojni čimbenici mogu utjecati na apsorpciju. Neki od čimbenika su: *motilitet crijeva, formulacija lijeka i fizikalno-kemijski čimbenici*. Na apsorpciju lijekova može utjecati i hrana, pa se tako mnogi lijekovi apsorbiraju sporije ako su uzeti nakon jela ili čak mogu ulaziti u interakcije s određenom hranom (tetraciklini i kalcij). Postoje naime i oni lijekovi za koje želimo da djeluju lokalno u probavnom traktu (vankomicin, liječenje Chronove bolesti i ulceroznog kolitisa).

Sublingvalna primjena omogućava apsorpciju direktno iz usne šupljine, osobito je korisna kada je potreban brzi učinak lijeka (gliceril trinitrat), ako se lijek jako brzo metabolizira u jetri. Ovim putem primjene lijek se apsorbira direktno u sistemska cirkulaciju i izbjegava se metabolizam prvog prolaska kroz jetru.

Rektalna primjena – ovaj put primjene može biti koristan kod bolesnika koji povraćaju ili iz drugih razloga ne mogu lijek uzeti peroralno. Problem ovog načina primjene je nepouzdana apsorpcija. Ovako primijenjeni lijekovi mogu izazvati ili lokalne učinke.

Primjena na kožu – primjena na kožu također se može koristiti kako za ostvarivanje lokalnog učinka na mjestu primjene, tako i za ostvarivanje sistemskog učinka (transdermalni pripravci).

Inhalacijska primjena – rabi se za hlapljive i plinovite tvari kao što su anestetici. Inhalacijski primijenjeni lijekovi vrlo se brzo apsorbiraju u sistemsku cirkulaciju zbog velike površine i odlične prokrvljenosti pluća. Ovim putem primjenjuju se i lijekovi koji djeluju u plućima kao što su bronhodilatatori.

Intravenska primjena (i.v.)- primjena lijeka ovim putem je najbrža i najsigurnija. Ovim putem mogu se primjenjivati injekcije (bolusi) ili infuzije.

Još neki od putove primjene koje treba spomenuti su nazalni, okularni, i.m., s.c....

Interakcije i nuspojave

Interakcija se definira kao promjena učinka jednog lijeka zbog istovremene primjene drugog lijeka. Interakcije mogu biti željene (kada jedan lijek pojačava željeno djelovanje drugog lijeka) i neželjene. Značajne interakcije su one kod kojih dolazi do neočekivanih promjena u terapiji ili komplikacija stanja bolesnika.

Nuspojave važan uzrok poboljevanja smrtnosti, a definiraju se kao bilo koji odgovor na lijek koji je štetan i nenamjeren te koji se javi prilikom uzimanja lijeka u terapijskoj dozi.

Antiseptici i dezinficijensi

Antiseptici su sredstva koja sprječavaju rast i razvoj mikroorganizama i pri tome djeluju statski dok su **dezinficijensi** sredstva koja ubijaju mikroorganizme i djeluju cidno. Koriste se u profilaksi i terapiji infektivnih bolesti. Da li će neko sredstvo djelovati kao antiseptik ili dezinficijens ovisi o *koncentraciji, temperaturi, topljivosti i vremenu djelovanja*, a nedostatak im je niska selektivnost. Primjenjuju se eksterno na kožu, sluznicu ili rane s kojih se neznatno apsorbiraju.

Neki od pripravaka iz ove skupine koje susrećemo u praksi su:

Vodikov peroksid 30% - ima snažan, ali kratkotrajan kaustičan učinak na kožu i sluznicu. Razara i izbljeđuje.

Vodikov peroksid 3% - dobiva se razrjeđivanjem koncentriranog vodikovog peroksida. Koristi se za ispiranje grla i gnojnih rana, te djeluje kao baktericid i slab adstrigens, zaustavlja manja površinska krvarenja.

Kalijev permanganat – dezinficijens i dezodorans. Slabiji je antiseptik od vodikovog peroksida ali djeluje duže.

Cinkov oksid – najčešće ga u bliku paste (*zinci oxydi pasta*). Koristi se kao antiseptik i adstrigens za rane.

Jod- antiseptik, dezinficijens i resorbens u obliku otopina i masti.

Borna kiselina – blagi antiseptik i keratoplastik kao 3% otopina. Inhibira rast *Candidae albicans* na sluznici. Može se primijenjivati i u smjesi s talkom kao posip, u obliku masti (*ung. acidi borici*), te kao krema (*krema acidi borici*).

Etanol – bakteriostatik (8-10%), antiseptik (optimalno 70%)

Salicilna kiselina – uz brojne ostale indikacije djeluje i kao blagi antiseptik za bakterije i gljivice.

Rivanol (*etachridini lactas monohydricus*) – koristi se kao antiseptik za vanjsku uporabu.

ANATOMSKO – TERAPIJSKO- KEMIJSKA KLASIFIKACIJA LIJEKOVA

Lijekovi s učinkom na probavni sustav (A)

ANTACIDI

Skupina lijekova koji djeluju neutralizirajući želučanu kiselinu i tako povisuju želučani pH. Koriste se u liječenju čitavog niza bolesti probavnog trakta, a ponajprije za ublažavanje simptoma dispepsije, GERB-a, te ulkusne bolesti želuca i dvanaesnika. Kemijski se dijele na : *alkalije, zemnoalkalijske soli, silikate i preparate aluminija*. Soli magnezija izazivaju diareju, a soli aluminija konstipaciju pa se često koriste u kombinaciji.

Natrijev hidrogenkarbonat– u želudcu razvija CO₂ i brzo povisuje pH. Uzrokuje naglu neutralizaciju na površini sluznice, pogoduje pražnjenju želuca. Dugotrajnim uzimanjem uzrokuje sustavnu alkalozu. Može dovesti do pojačanog lučenja kiseline.

Magnezijev hidroksid – u kombinaciji s aluminijevim hidroksidom i magnezijevim karbonatom u tabletama *Gastal*. Ne dovodi do sustavne alkaloze jer se magnezij slabo apsorbira.

Kalcijev karbonat – jaki neutralizator HCL-a. Ne remeti acidobaznu ravnotežu. U kombinaciji s magnezijevim karbonatom – *Rennie*.

Magnezijev trisilikat- antacid polaganog djelovanja. Postepeno se razgrađuje, a nastala silikatna kiselina tvori gel koji oblaže sluznicu.

Aluminijev hidroksid- neutralizira želučanu kiselinu i inaktivira pepsin. U crijevima veže fosfate pa pojačava njihovo izlučivanje.

ANTIULKUSNI LIJEKOVI

Ulkusna bolest je skupni naziv za čir želuca i dvanesnika, jednjaka, jejunuma... Čir je ograničeno oštećenje sluznice, a svrha terapije je što prije otkloniti simptome, ubrzati cijeljenje, te spriječiti nastanak komplikacija i recidiva. Antiulkusni lijekovi dijele se na:

Blokatore H₂ receptora – inhibiraju učinak histamina i na taj način inhibiraju izlučivanje želučane kiseline.

Smanjuju bazalnu kao i hranom izazvanu sekreciju kiseline. Svi lijekovi ove skupine mogu izazvati nuspojave u SŽS kao što su vrtoglavica, konfuzija, umor, glavobolja, kožne nuspojave poput osipa, a njihova dugotrajna primjena može dovesti do smanjene apsorpcije vitamina B12. U ovu skupinu spadaju *famotidin*, *ranitidin* i *cimetidin* koji više nije registriran u hrvatskoj.

Inhibitore protonske crpke – djeluju ireverzibilnom inhibicijom H/K pumpe. Znatno inhibiraju i bazalnu i stimuliranu želučanu sekreciju. Učinak im nastupa vrlo brzo, a ovisi o dozi i trajanju liječenja. Lijek su izbora u liječenju ulkusne bolesti želuca i dvanaesnika zbog svog brzog djelovanja i manje nuspojava u odnosu na H₂ blokatore. U ovu skupinu spadaju *omeprazol*, *esomeprazol*, *pantoprazol* i *lanzoprazol*.

LAKSANSI

Sredstva koja pospješuju pražnjenje crijeva i koriste se u liječenju zatvora. Liječenju zatvora treba pristupiti na način da se pokuša liječiti što blažim sredstvima zbog mogućnosti razvoja psihičke i fizičke ovisnosti o ovim sredstvima.

Laksansi koji djeluju formiranjem nakupina – sredstva koja se ne mogu probaviti u gornjem dijelu probavnog trakta. Bubrenjem u vodi povećavaju volumen crijevnog sadržaja i na taj način potiču peristaltiku. Da bi se postigao potpuni učinak potrebno je i nekoliko dana, ali ova sredstva nemaju značajnih nuspojava. Ovoj skupini pripadaju *metilceluloza, lanene sjemenke, mekinje...*

Laksansi koji djeluju osmotski – putem osmotskog učinka ubrzavaju prolaz sadržaja kroz crijeva. Kao nuspojava mogu se javiti abdominalni grčevi i disbalans elektrolita. *Magnezijev sulfat (gorka sol)* djeluje nakon nekoliko sati, a *laktulozaza* potpuni učinak treba i dva do tri dana. U ovu skupinu laksativa spada i *glicerol* koji se koristi u obliku čepića.

Kontaktne laksansi – točan mehanizam djelovanja ovih laksativa nije u potpunosti poznat. Zna se da uzrokuju lokalnu iritaciju sluznice ili podražuju živčane završetke glatkih mišića crijeva. Ovoj skupini pripadaju *bisakodil, Na-pikosulfat, sena, krkavina*.

ANTIDIJAROICI

Proljev je učestali prolaz likvidnog fecesa, a uzroci proljeva mogu biti mnogobrojni. Karakteriziraju ga porast motiliteta GIT-a, smanjena resorpcija tekućine i gubitak elektrolita. U terapiji proljeva vrlo je važno nadoknaditi izgubljenu tekućinu i elektrolite što je često i dovoljno, a ostala sredstva koja koristimo možemo su:

Adsorbensi – na svoju površinu vežu mikroorganizme, toksine, plinove i otopljene tvari koje mogu uzrokovati proljev. U uporabi su *medicinski ugljen i diosmektit*.

Antipropulzivi – lijekovi koji smanjuju pokretljivost crijevnog sadržaja. Ovoj skupini lijekova pripadaju opijati poput *kodeina, difenoksilata i loperamida*. Smanjena pokretljivost crijeva dovodi do povećane apsorpcije vode i elektrolita i nastajanja viskoznijeg fecesa. Mogu uzrokovati abdominalne bolove, konstipaciju, vrtoglavicu i pospanost.

DIGESTIVI I SPAZMOLITICI

Digestivi se koriste za nadoknadu probavnih enzima do čijeg manjka može doći kod raznih bolesti gušterače. U ovu se svrhu koristi smjesa *lipaze, amilaze i proteinaze*.

Spazmolitici su lijekovi koji smanjuju spazam crijeva inhibicijom parasimpatičke aktivnosti. Ovoj skupini pripadaju *propantelin, dicikloserin i mebeverin*.

Lijekovi s učinkom na krv i krvotvorne organe (B)

ANTIANEMICI

Anemija se definira kao smanjena koncentracija hemoglobina u krvi. Simptom anemije je često umor, ali one mogu biti i asimptomatične, pogotovo ako su kronične.

Preparati željeza – koristi se u liječenju sideropenične anemije (anemija uzrokovana nedostatkom željeza). Željezo se uglavnom primjenjuje oralno, a u rijetkim slučajevima i parenteralno. Postoji više preparata željeza koje se koriste u terapiji anemija (*željezo-sukcinat, željezo fumarat, željezo-dekstran*), ali najvažniji je *željezo sulfat*.

Nuspojave peroralno primijenjenog željeza vezane su za probavni sustav (mučnina, proljev i abdominalni grčevi).

Vitamin B12 i folna kiselina - nedostatak vitamina B12 obično nastaje zbog problema s apsorpcijom , a zbog ovog nedostatka nastaje perniciozna anemija. Terapijski se B12 primjenjuje u obliku intramuskularne injekcije. Manjak folne kiseline uzrokuje nastanak megaloblastične anemije. Do manjka folne kiseline dolazi zbog manjkave prehrane posebno u uvjetima povećane potrebe. Terapijski se primjenjuje u kombinaciji s vitaminom B12.

ANTITROMBOTICI

Glavna uloga antitrombotika je spriječavanje stvaranja tromba. Nastanak tromba može imati ozbiljne posljedice kao što su infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult, duboka venska tromboza i plućna embolija.

Heparini su parenteralni antikoagulansi. Djeluju tako što aktiviraju antitrombin. Klasični heparin djeluje brzo ali mu je djelovanje kratko dok heparini niske molekulske mase djeluju dugotrajnije. Primjenjuju se i.v. ili s.c. Jedan od nepoželjnih učinaka primjene heparina je hemoragija, a za njeno zaustavljanje može se koristiti protamin sulfat koji je antagonist heparina.

Antagonisti vitamina K (oralni antikoagulanski) – primjenjuju se za prevenciju i liječenje tromboembolije.

Najvažniji lijek iz ove skupine je svakako *varfarin*. Varfarin se primjenjuje oralno, njegova je apsorpcija brza i potpuna, a vezanje na proteine plazme je značajno. Terapiju varfarinom je potrebno pomno pratiti, a sam varfarin ulazi u mnoge interakcije pa je terapija varfarinom vrlo komplicirana. Glavna opasnost kod terapije varfarinom je nastanak krvarenja.

Antiagregacijski (antitrombocitni) lijekovi – uloga ovih lijekova je smanjenje agregacije trombocita. Danas se vrlo široko primjenjuju za razne indikacije kao što su: akutni infarkt miokarda, sekundarna prevencija infarkta miokarda, nakon postavljanja prenosnica, nestabilna angina pectoris, atrijska fibrilacija... Najvažniji lijek iz ove skupine svakako je *acetilsalicilna kiselina*, a ostali lijekovi koji spadaju u ovu skupinu su *tiklopidin*, *dipiridamol*, *klopidogrel*...

Fibrinolitici – lijekovi koji aktiviraju plazminogen i na taj način razbijaju tromb. Učinkoviti su u liječenju infarkta miokarda jer razbijanjem tromba normaliziraju koronarni protok krvi. Glavna opasnost koja se javlja pri uporabi ovih lijekova je nastanak krvarenja i cerebrovaskularnog inzulta. U ovu skupinu lijekova spadaju *streptokinaza*, *alteplaza*, *reteplaza*...

ANTIHEMORAGICI

Lijekovi koji utječu na zgrušavanje krvi mogu se koristiti i kada je zgrušavanje manjkavo. Rijetki su genetski urođeni poremećaji zgrušavanja kao što je hemofilija kod kojih se faktori koji nedostaju nadoknađuju davanjem svježe plazme ili faktora zgrušavanja. Stečeni poremećaji zgrušavanja su češći a javljaju se zbog bolesti jetre, nedostatka vitamina K i prekomjernog uzimanja antikoagulanasa. *Vitamin K* svakako je najvažniji "lijek" iz ove skupine, a može se davati oralno ili u obliku i.v. injekcije.

KRV I SRODNI DERIVATI

U slučajevima gubitka krvi (elektrolita) u organizmu zbog krvarenja ili u drugim stanjima koja mogu dovesti do šoka potrebno je nadomjestiti izgubljenu tekućinu i elektrolite. Uz transfuziju krvi kao rješenje, može se nadoknađivati i krvna plazma uporabom takozvanih *plazma ekspandera* (*dekstrani, hidroksietil škrob...*) koji na sebe vežu vodu i na taj način održavaju stalnim volumen plazme. Za nadoknadu izgubljenih elektrolita koriste se infuzijske otopine lap što su *fiziološka otopina NaCl, Ringerova otopine, fiziološka otopina s glukozom...*

Lijekovi s učinkom na srčano-krvožilni sustav (C)

SRČANI GLIKOZIDI

Koriste se prvenstveno u terapiji srčanog zatajenja (insuficijencije) koje se definira kao stanje u kojem srce nije u mogućnosti dopremiti u periferna tkiva onoliko krvi koliko je potrebno. Djeluju tako da povećavaju snagu kontrakcije srčanog mišića i smanjuju AV probodljivost. Predstavnici ove skupine su *digoksin* i *metildigoksin*, a od nuspojava treba spomenuti gastrointestinalne tegobe i neurološke poremećaje. Ove lijekove karakterizira i vrlo uska terapijska širina pa se terapija treba pažljivo kontrolirati.

ANTIARITMICI

Aritmije ili poremećaji srčanog ritma mogu se klasificirati prema mjestu nastanka poremećaja kao i prema promjeni frekvencije bilo da se radi o tahikardiji ili bradikardiji. Antiaritmike dijelimo u četiri velike skupine.

Antiaritmici I. skupine – ovi antiaritmici djeluju kao blokatori Na-kanala, a dijele se na tri podskupine (Ia, Ib i Ic). U ovu skupinu lijekova spadaju *dizopiramid* (Ia), *lidokain* i *meksiletin* (Ib), te *propafenon* (Ic) koji je ujedno i blagi β -blokator.

Antiaritmici II. skupine – ovoj skupini pripadaju blokatori β -adrenergičnih receptora (β -blokatori). Oni djeluju tako da smanjuju adrenergičnu stimulaciju srca. Predstavnici ove skupine su *propranolol*, *atenolol*, *bisoprolol*, *sotalol*...

Antiaritmici III. skupine – u ovu skupinu spadaju *amiodaron* i *sotalol* koji djeluju kao blokatori kalijevih kanala. Amiodaron često ulazi u interakcije s drugim lijekovima i izaziva ozbiljne nuspojave (može dovesti i do pogoršanja aritmije) pa je terapiju amiodaronom potrebno kontrolirati.

Antiaritmici IV. skupine – ova skupina lijekova djeluje tako što blokira kalcijeve kanale ovisne o naponu. Blokatori kalcijevih kanala imaju više indikacija za primjenu ali za ovu indikaciju koriste se *verapamil* i *diltiazem* koji imaju direktan učinak na srce.

VAZODILATATORI

Anginu pectoris karakterizira specifična jaka bol u prsištu koja se javlja onda kada opskrba srčanog mišića krvlju nije dostatna. U terapiji angine koriste se vazodilatatori kao što su blokatori kalcijevih kanala i β - blokatori, ali najvažnija skupina lijekova u simptomatskoj terapiji angine su organski nitrati.

Organski nitrati – ovi lijekovi izazivaju relaksaciju glatkih mišića krvnih žila i smanjuju potrošnju kisika u srčanom mišiću. Pri doziranju ovih lijekova potrebno je znati da oni zbog svog mehanizma djelovanja izazivaju toleranciju pa je potrebno terapiju prilagoditi potrebama i osigurati razdoblje „bez lijeka“ u svakom danu i to onda kada se ne očekuje napad angine. Najčešće se primjenjuju sublingvalno kako bi se izbjegao metabolizam prvog prolaska i postiglo brzo djelovanje. Predstavnici ove skupine su *gliceril trinitrat*, *izosorbid dinitrat* i *izosorbid mononitrat*.

ANTIHIPERTENZIVI

Hipertenzija je čest poremećaj koji ako se učinkovito ne liječi može uzrokovati čitav niz drugih bolesti. Vrijednosti normalnog krvnog tlaka iznose 120/80 mmHg, a vrijednosti od 140/90 i više definiraju se kao povišeni krvni tlak i potrebno ih je liječiti. U terapiji se koristi nekoliko skupina lijekova koji se mogu koristiti kao monoterapija ali najčešće se koriste kombinacije ovih lijekova. Skupine lijekova koje se najčešće koriste u terapiji arterijske hipertenzije su:

Diuretici – ova skupina lijekova se primijenjuje kako bi se promijenio volumen tjelesne tekućine. Djeluju uglavnom tako da smanjuju reapsorpcije natrija (i posljedično vode) u tubulima bubrega. Kao nuspojava ovih lijekova može se javiti disbalans elektrolita. Neki od predstavnika ove velike skupine lijekova su *tiazidi, klortalidon, indapamid, furosemid, torasemid i eplerenon*.

β – blokatori- njihovo antihipertenzivno djelovanje temelji se na tome da smanjuju minutni volumen srca. Do nedavno su bili lijek prvog izbora u liječenju hipertenzije. Ukoliko dolazi do prekida terapije ovim lijekovima, terapiju je potrebno postupno prekidati. Ovoj skupini pripadaju *propranolol, atenolol, bisoprolol...*

ACE inhibitori i AT1 antagonisti – ovi lijekovi djeluju na renin angiotenzinski sustav.

ACE inhibitori sprječavaju nastajanje angiotenzina II, vrlo se dobro podnose, a najčešća nuspojava im je kašalj.

Ovi lijekovi imaju vrlo veliku važnost u terapiji, a predstavnici ove skupine su *ramipril, trandolapril, enalapril...*

AT1 antagonisti – ovi lijekovi sprječavaju vezanje angiotenzina II na receptore. Njihova učinkovitost je vrlo slična onoj ACE inhibitora pa se ovi lijekovi koriste uglavnom onda kada pacijent iz nekog razloga (npr. kašalj) ne može uzimati ACE inhibitore. Ovoj skupini pripadaju *valsartan, losartan, telmisartan...*

Blokatori kalcijevih kanala – za ovu indikaciju koriste se prvenstveno blokatori kalcijevih kanala koji djeluju selektivno na krvne žile. Blokiranjem kalcijevih kanala ovi lijekovi uzrokuju vazodilataciju. Nuspojave koje se mogu javiti su najčešće napadi rumenila, glavobolja... U ovu skupinu ubrajamo *nifedipin, amlodipin, nimodipin...*

HIPOLIPEMICI

Dokazano je kako povećana koncentracija kolesterola i triglicerida u krvi značajno pridonosi razvoju raznih kardiovaskularnih bolesti. Najvažniji lijekovi koji se koriste za ovu indikaciju su svakako statini.

Statini – djeluju tako što koče samu sintezu kolesterola. Koriste se u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti kod visokorizičnih pacijenata, te u sekundarnoj prevenciji srčanog i moždanog udara kod pacijenata s aterosklerozom. Najvažnija nuspojava statina je miopatija. U statine ubrajamo *simvastatin*, *lovastatin*, *atorvastatin*...

Od ostalih lijekova koji se koriste za snižavanje koncentracije kolesterola i lipida u krvi su svakako *fibrati* (*fenofibrat* i *gemfibrozil*), *ezetimib*, *kolestiramin*, *nikotinska kiselina* i *omega -3- masne kiseline*.