



Универзитет "Св.Кирил и Методиј" - Скопје

Силвана Георгиева

Илијана Муратовска

Стоматолошка фармакологија



Стоматолошки факултет

Скопје, 2014



Проф.д-р Силвана Георгиева,dr.sci.

Доц.д-р Илијана Муратовска,dr.sci.

Рецензенти :

Проф.д-р Ќиро Ивановски,dr.sci.

Проф. д-р Лидија Поповска,dr.sci.

Прпф. Д-р Никола Лабачески,dr.sci.

Издавач:

Универзитет' Св.Кирил и Методиј' –Скопје

Стоматолошки Факултет

За издавачот:

Проф.д-р Љубен Гугучевски,dr.sci.

декан на Стоматолошкиот факултет

CIP - Каталогизација во публикација
Национална и универзитетска библиотека "Св. Климент Охридски", Скопје

615:616.31(075.8)

ГЕОРГИЕВА, Силвана

Стоматолошка фармакологија / Силвана Георгиева, Илијана
Муратовска. - Скопје : Стоматолошки факултет, 2015. - 134 стр. ; 21
см

Библиографија кон главите

ISBN 978-608-4620-14-3

1. Муратовска, Илијана [автор]

а) Стоматолошка фармакологија - Високошколски учебници

COBISS.MK-ID 98496010



Универзитет "Св.Кирил и Методиј" – Скопј

Стоматолошка фармакологија

Силвана Георгиева

Илијана Муратовска

Стоматолошки факултет

Скопје, 2014



ПРЕДГОВОР

Учебникот Стоматолошка фармакологија претставува плод на потребата, обврската и желбата на ваков тип на литература, кој се базира на теоретските знаења и клинички искуства од областа на оваа проблематика.

Напишан е од наставници рутинирани и искусни специјалисти по стоматолошките дисциплини, Болести на устата и пародонтот и Болести на забите и ендодонтот, проф. д-р Силвана Георгиева и доц. д-р Илијана Муратовска.

Во учебникот се изнесени и презентирани теоретските приоритети од областа на фармакологијата со сите можности за нивна практична примена во стоматологијата.

Учебникот е составен од два дела: општа и специјална фармакологија.

Општиот дел ја опфаќа номенклатурата и класификацијата на лековите, нивната севкупна фармакодинамика и фармакокинетика, интеракција на лековите како и начинот на давање и нивно правилно дозирање.

Во специјалниот дел се обработени содржините кои се однесуваат на сите лекови кои имаат практична примена во стоматологијата. Во оваа група спаѓаат стоматолошките антисептици, антимицробните лекови, препарати кои се користат за заштита на забите од кариес и препарати кои се применуваат во ендодонцијата, препарати кои се аплицираат на оралната лигавица, антихистаминици, кортикостероиди, витамини и други.

Обрзложен е механизмот на дејствување на овие лекови, индикациите за нивна примена, начинот на давање и дозирање, и нивните несакани дејства.

На крајот на секое поглавје цитирани се библиографски податоци.

Вака оформениот и конципиран учебник е наменет за совладување на наставните содржни на студентите по дентална медицина и стручните орални хигиенолози. Исто така, овој учебник може да го користат специјализанти, постдипломци и стоматолозите практичари. Преку овој учебник сметаме дека даваме скроман придонес за збогатување на стоматолошките аспекти инкорпорирани во фармакологијата.

Сите добронамерни забелешки и конструктивни сугестии, а во контекст на подобрување и надградување на оваа проблематика, следејќи ги актуелните достигнувања ќе бидат вградени во наредното издание на овој учебник.

На крајот им изразуваме благодарност на нашите семејства за големата помош, поддршка и разбирањето кои беа неопходни за реализација на идејата во конкретен учебник.

Од авторите

Скопје, 2014 год.

СОДРЖИНА

Предговор

Општ дел

1. Општа фармакологија (Силвана Георгиева и Илијана Муратовска)

- 1.1. Вовед
- 1.2. Назив, класификација, начин на примена на лековите и видови на терапија
- 1.3. Фармакокинетика на лековите
 - 1.3.1. Апсорпција
 - 1.3.2. Дистрибуција
 - 1.3.3. Биотрансформација (метаболизма)
 - 1.3.4. Елеминација
- 1.4. Фармакодинамика на лековите (механизам на дејство)
- 1.5. Групирање и дозирање на лековите
- 1.6. Интеракија на лековите (синергизам и антагонизам)
- 1.7. Несакани дејства на лековите (нуспојави)
 - 1.7.1. Токсични дејства
 - 1.7.2. Алергични реакции
 - 1.7.3. Секундарни нуспојави
- 1.8. Истражување на нови лекови
 - 1.8.1. Претклинички испитувања
 - 1.8.2. Клинички испитувања

Специјална фармакологија

2. Антисептици и дезифициенси (Силвана Георгиева)

- 2.1. Стоматолошки антисептици
 - 2.1.1. Оксидациони средства
 - 2.1.2. Халогени соединенија
 - 2.1.3. Феноли и сродни соединенија
 - 2.1.4. Етерични масла
 - 2.1.5. Ароматски киселини
 - 2.1.6. Органски антисептични бои
 - 2.1.7. Површински активни средства

3. Антибактериски лекови (Силвана Георгиева)

- 3.1. Сулфонамиди
- 3.2. Антибиотици
- 3.3. Антимикотици
- 3.4. Виростатици

4. Лекови кои делуваат на крвта и крвните органи (Силвана Георгиева)

- 4.1. Антианемици
- 4.2. Антикоагуланси
- 4.3. Хемостатици

5. Хистамин и антихистаминици (Силвана Георгиева)

- 5.1. Хистамин
- 5.1. Антихистаминици

6. Витамини (Силвана Георгиева)

- 6.1. Витамини
- 6.2. Витамин А
- 6.3. Витамин Д
- 6.4. Витамин Е
- 6.5. Витамин К
- 6.6. Витамин Б комплекс (Б1, Б6, Б12)
- 6.7. Витамин Ц

7. Хормони (Силвана Георгиева)

- 7.1. Хормони на кората на надбибрежната жлезда (кортикостероиди)
- 7.2. Хормони на панкреасот
- 7.3. Хормони во метаболизмот на коските

8. Аналгетици (Илијана Муратовска)

- 8.1 Медијатори на болка и ендогена аналгезија
- 8.2 Опоидни аналгетици
- 8.3 Аналгоантипиретички лекови(неопоидни лекови)

9. Локални анестетици и вазоконстриктори (Илијана Муратовска)

- 9.1 Локални анестетици
- 9.2 Вазоконстриктори

10. Средства за заштита на забите од кариес (Илијана Муратовска)

10.1. Флуориди

10.1.1. Фармакокинетика на флуоридите

10.1.2. Механизам на дејство на флуоридите

10.1.3. Примена на флуоридите во превенција на кариес

10.1.4. Несакани ефекти на флуоридите

11. Препарати за локална апликација на оралната лигавица (Силвана Георгиева)

11.1. Легасед

11.2. Донтизолон

11.3. Периокур

11.4. Дексаметазон – Неомицин паста

11.5. Солкосерил – атхезив паста

12. Препарати за локална примена во кариологијата и ендодонцијата (Илијана Муратовска)

12.1. Средства за привремено затварање на кавитети

12.2. Средства за стимулација на дентиногенезата

12.3. Средства за мортална девитализација на пулпата

11.4. Средства за канално полнење

13. Примена на лекови кај трудници и доилки (Илијана Муратовска)

13.1. Фармакокинетика на лекови кај трудници

13.2. Примена на лекови кај жени -доилки

14. Примена на лекови кај стари лица (Илијана Муратовска)

14.1. Фармакологија на лекови

14.2. Прилагодување на лекови

***Општа
фармакологија***

1. Општа фармакологија

Силвана Георгиева

Илијана Муратовска

1.1. Вовед

Фармакологијата е наука која го проучува влијанието на лековите на живите суштества. Потекнува од грчкиот збор (*farmakon* – лек, отров и *logos* – наука). На грчки зборот *farmakon* значи лек, но во исто време и отров, бидејќи секој лек може да делува и како отров, а количината го одредува влијанието на лековитоста односно штетноста.

Почетоците на фармакологијата датираат од времето на прачовештвото кога случајно било забележано дека одредени растенија имаат отровно дејство на човековиот организам. Ваквите искуства придонеле да се развие емпириската токсикологија. Во подоцнежниот период кога врз основ на стекнатите искуства почнале да се користат одредени растенија за лекување се формираат зачетоците на емпириската фармакологија.

Старите култури како што е кинеската, египетската, вавилонската, користеле различни супстанции како лекови, како што се рицинусовото масло, опиумот, алоето и др. Некои од нив се користат и денес, како материи кои имаат лековито дејство.

Фармакологијата како наука, се јавува во втората половина XIX век, а основоположник на модерната фармакологија е Освалд Шмидеберг. Најголем развој оваа наука достигнува во XX век, по Втората светска војна, а најголемите достигнувања од оваа област се откривањето на пеницилинот од Александар Fleming, стрептомицинот од Бекман, инсулинот од Бантинг и Бест и др.

Најголем придонес за развојот на фармакологијата е напредокот и развојот на другите науки како што се: биологијата, хемијата, микробиологијата, патофизиологијата и др.

Фармакологијата е поделена на неколку фармаколошки дисциплини:

Фармакодинамика, е дисциплина која го проучува дејството на лекот врз биолошкиот организам како и механизмот на дејствување на лекот на организмот.

Фармакокинетика, ја проучува ресорпцијата или поточно влезот на лекот во организмот, неговата дистрибуција, биотрансформацијата и неговата елиминација, како и временскиот ток на овие збиднувања.

Фармакотерапијата, се занимава со проучувањето на примената на лекот во терапијата на заболувањата.

Токсикологијата, е дел од фармакологијата која ги проучува штетните дејства на лековите, на отровите, но и на сите останати материи со кои човековиот организам може да дојде во контакт.

Фармакологијата уште може да се подели на:

Експериментална-претклиничка, која ја проучува фармакодинамиката, фармакокинетиката и токсикологијата на експериментални животни, изолирани органи и ткива.

Клиничка фармакологија која ја проучува фармакодинамиката, фармакокинетиката и фармакотерапијата на човековиот организам.

Наука која што е многу блиска со фармакологијата и се занимава со подготовка и производство на лекови е **фармацијата**. Оваа наука се дели на **фармакогнозија**, која ги проучува растителните билки од кои се добиваат лековите, **фармацевска хемија**, **технологија** и, **биофармација**, претставуваат дисциплини кои се занимаваат со синтеза и изработка на лековите, **дозологија** или **позологија** кои се занимаваат со дозирање на лековите и **фармакографија** која се занимава со препишување на лековите на пациентите, што претставува начин на комуникација помеѓу лекарот и фармацевтот.

Голем број на лекови имаат природно потекло. Природните суровини од кои се произведуваат се нарекуваат дроги и може да бидат од животинско, растително или минерално потекло. Од нив може да се изолираат, но многу почесто хемиски да се синтетизираат лековити супстанции како што се: **алкалоиди**, **гликозиди**, **естерични масла**, **антибиотици** и др.

Брзиот развој на биотехнологијата во последните години овозможи производство на нови лекови (протителата, ензимите, регулаторните протеини и цитокините). Тие се добиваат со помош на биотехнолошки методи (генетичко инженерство) и се нарекуваат биофармацеутици. Резултат се на напредокот во областа на молекуларната биологија и фармакогенетиката, со која се откриваат специфични генетски отстапувања. Тие може да влијаат на успехот на терапијата и методите со кои може да се корегираат генетските грешки. Во иднина оваа генерација на нови лекови ќе овозможи лекување на болести за кои до денес фармакологијата како наука се уште нема одговор.

1.2. Назив, класификација, начин на примена на лековите и видови терапија

Називот на лековите (номенклатура), се различни и не се единствени.

Најстарата номенклатура на лековите е врз основа на дрогата од која се произведуваат, т.н. **историски називи**. **Хемиските називи** се прикалдни и недвосмислени, но се долги и тешки за паметење. Затоа најчесто на лековите им се даваат **генерчки** или **интернационални** незаштитени називи, кои се поврзани со хемискиот назив. Фармацевските компании најчесто на лековите им даваат заштитени називи, кои се пишуваат изворно (не фонетички), со голема буква на почетното слово. Такви се примерите на лековите: Аспирин, Андол, Лидокаин, Еутизон и др. Едно лековито средство може да има повеќе заштитни

називи во зависност од производителот кој го пласира на пазарот. Сето ова може да предизвика одредени недоразбирања и од тие причини меѓународниот став е да во стручната комуникација и литература се користат исклучиво генеричкиот или хемискиот назив на лековите.

Кога пронаоѓачот на новиот оригинален лек го патентира истиот, тој лек може да го произведуваат и други компании, и тогаш станува збор за генеричка копија или **нов генерички лек**. Истиот мора да биде идентичен со изворниот лек т.е. терапевски еквивалентен што се потврдува со законски одредени испитувања од компетентни фармацевски институции. Генеричкиот лек е поефтин бидејќи не му претходат долготрајни истражувања, а по својата делотворност, сигурност и биорасположливост е соодветно идентичен со оригиналниот изворен лек.

Лековите се поделени во групи во зависност од: механизмот на нивното делување т.н. **фармакодинамичка класификација** (пр. блокатори на калциумови канали), и во зависност од терапевската примена т.н. **фармакотерапевска класификација** (пр. антиаритмици, антихистаминици...).

Назив на лековите:

- историски
- хемиски
- генерички (интернационален незащитен назив)
- заштитен – назив на фармацевтските компании

Лекот може да биде:

- иновативен (оригинален)
- генеричка копија (терапевски еквивалентен на оригиналот)

Класификација на лековите:

- фармакодинамичка
- фармакотерапевска

Лековите можат да се применуваат локално (топично) и општо (апсортивно). Локалната или топична апликација на лековите се применува на кожата и слузокожата т.е. на места каде што се очекува локално влијание. Предноста на оваа терапија е во тоа што се спроведува едноставно, а несаканите дејствија се исклучително ретки. Локално може да делуваат и лекови кои се аплицираат со помош на инекциска игла во одреден орган или ткиво, како што е зглоб, крвен сад, срце и сл.

Општата или апсорптивна примена на лекот е онаа при која што лекот навлегува во организмот и по крвен пат доспева до местото каде што се очекува неговиот терапевски ефект. Најчесто лекот се применува перорално (енетерално), со цел да се апсорбира преку слузокожата на желудникот или цревата, преку кои би навлегол во крвните садови. Во оние случаи во кои лекот го заобиколува дигестивниот тракт станува збор за парентерална примена на лекот. Таа може да биде посредена на кожата и слузокожата на респираторниот систем или на устата, преку кои лекот се апсорбира или директен инекциски увод во вена, мускул, поткожа и сл.

Начини на примена на лекот:

- локално
 - на кожа и слузокожа
- општо (апсортивно)
 - ентерално (*per os*)
 - парентерално

Лекувањето може да биде со:

Каузална или **етиолошка терапија** со која се делува на причинителот т.е етиолошкиот фактор на болеста. Овој вид на терапија е најцелисходен и треба да се применува секогаш кога е тоа возможно. Таков е примерот со лекувањето или терапијата на инфективните заболувања со помош на антибиотици.

Симптоматска терапија, која се спроведува во оние случаи кога непостои лек за примена на каузална терапија т.е. кога не се знае причинителот на болеста. Со оваа терапија се влијае на отстранувањето или ублажувањето на симптомите на болеста, нпр. болка со аналгетик, несоница со хипнотик и сл.

Супституциска терапија, со која на организмот му се надоместува она што му недостасува, на пр. хормони со инсулин, витамини, железо и сл.

Супресивна терапија, со која се успорува или се прикинува развојот на болеста без притоа да се влијае на причинителот на заболувањето. Така делуваат кортикостероидите и имunosупресивните лекови.

Видови на терапија:

- каузална (етиолошка)
- симптоматска
- супституциска
- супресивна

1.3. Фармакокинетика на лековите

Фармакокинетиката ги проучува процесите на апсорпција на лекот, неговата дистрибуција, биотрансформација и негова елиминација.

1.3.1. Апсорпција

Под апсорпција се подразбира пенетрација на лекот од местото на неговата апликација во крвниот или во лимфниот систем.

Апсорпцијата на лекот, неговото дисеминирање во организмот и елиминација зависат од бројни фактори карактеристични за лекот и за мембраната низ која тој се апсорбира или прераспределува.

Преминувањето на лекот низ клеточната мембрана може да биде:

Пасивен транспорт по пат на дифузија низ липидниот слој на клеточната мембрана или ултрафилтрација низ порите кои се исполенти со вода. Со пасивниот транспорт по пат на дифузија се транспортираат лекови во нејонизирачки облик.

Активен транспорт – лековите кои се растворливи во вода, со честици поголеми од 0,4 nm кои неможат да поминат низ порите, преоѓаат низ клеточната мембрана, од местото со помала концентрација према местото со поголема концентрација. Ваквиот премин се нарекува активен транспорт. Во клеточната мембрана се наоѓаат специфични носачи за лекот кои ги прифаќаат и го пренесуваат низ клеточната мембрана. На овој начин се транспортираат физиолошки супстанции како што аминокиселини, електролити, глюкоза и некои други лекови.

Олеснет транспорт е таков вид на транспорт на лекот кој се остварува со помош на носач, кој се врзува за лекот и создава комплекс кој овозможува побрз транспорт низ клеточната мембрана.

Транспортот на лекот може да се реализира и по пат на **пиноцитоза** и **фагоцитоза** (леукоцити, карциногени клетки и др.), со особено големи молекули.

На апсорпцијата на лекот влијае брзината на неговото движење (на пр. брзината на перисталтиката во дигестивниот тракт), големината на површината со која лекот доаѓа во допир и биорасположливоста или биолошката достапност. Биорасположливоста е интравенска примена на лекот во целост, и се одредува со споредување на концентрацијата на лекот во крвта после орална или друг тип на примена на истиот. Таа ја означува количината на лекот која во хемиски непроменет облик доспева во циркулацискиот систем од местото каде што е аплициран.

Апсорпција на лековите:

Апсорпција е влез на лекот од местото на апликација во крвотоком.

Видови на апсорпција:

- *пасивен транспорт – проста дифузија*
- *активен транспорт*
- *олеснат транспорт*
- *пиноцитоза*
- *фагоцитоза*

Фактори на апсорпција:

- *брзина на движење на лекот*
- *големина на површината*
- *биорасположливост – количина и брзина на апсорпција на лекот*

Апсорпција на лекот во дигестивниот тракт (ентерална)

Најголем број на лекови се земаат преку уста (per os) со помош на голтање и тоа е наједноставниот и најстар начин на примена на лекот. Дигестивниот систем поради природната функција која ја обавува апсорпција и враќето на храната,

погоден е и за апсорпција на лековите. Нивната апсорпција е подобра доколку се примаат на празен желудник. Меѓутоа, во оние случаи кога лекот предизвикува тежина, болка или мачнина на слузокожата на желудникот лекот се прима по јадење.

Лековите во дигестивниот тракт се апсорбираат во помала количина во желудникот и во дебелото црево, а во најголем дел исто како и храната во тенкото црево. Тенкото црево поради големата површина, крвната снабденост и добрата перисталтика е исклучително погодна за апсорпција на лековите. На количината на апсорпција од цревата, големо влијание брзината на перисталтиката. Состојбата на слузницата исто така може да влијае на апсорпцијата. Акутните воспаленија со хиперемии и улцеративните промени ја олеснуваат апсорпцијата, за разлика од атрофичните промени на слузницата кои ја успоруваат апсорпцијата (патолошки состојби при кои се создава голема количина на слуз).

После ентералната апсорпција, лекот преку порталната вена доаѓа во јетрата, од каде што дел од лекот може преку жолчката да се врати во тенкото црево и повторно да се апсорбира. Во тој случај станува збор за **ентерохепатична циркулација** или кружење на лекот помеѓу цревата и јетрата. Останатиот дел од апсорбираниот лек доспева во големиот крвоток. Максималната концентрација на лекот по пер оралната примена во крвотокот ја постигнува за два до три часа.

Фактори на апсорпција во дигестивниот тракт:

- присуство на храна во желудникот
- фармацевскиот облик на лекот (суспензија, таблета, капсула...)
- состојба на дигестивниот тракт (брзина на перисталтика)
- постоење на гастроинтестинални заболувања (акутни воспаленија и атрофични промени на слузницата)

Парентерална апсорпција на лекот (надвор од дигестивниот систем)

Парентералната примена на лекот може да се подели на следниов начин.

А. Индиректна примена – кога лекот се аплицира на кожа и слузокожа и преку нив се апсорбира и навлегува во циркулацијата.

Б. Директна примана – кога лекот се аплицира со инекција во ткивото или директно во крвотокот. За медицинскиот персонал најчесто само овој начин на апликација на лекот го нарекуваат парентерална примана.

ИНДИРЕКТНА ПРИМЕНА: Преку кожа. Кожата поради својата хистолошка структура (многуслоен плочест епител кој оружува) и поради заштитната функција која ја поседува, многу мал број на лекови истата ги пропушта. Преку кожа може да се апсорбираат липосолубилни лекови и лекови растворливи во липиди (етер, етанол и др.). Овие лекови најдобро се апсорбираат во аксиларната и ингвиналната ревија преку изводните канали на жлездите и влакнестите фоликули.

Апсорпцијата на лековите преку кожа е особено значајна во токсикологијата, бидејќи преку неа може да се апсорбираат материи со отровно дејство (анилин,

жива, олово и др.). Патолошки оштетената и променета кожа која ја има изгубено липидната заштита се однесува како и слузокожата и преку неа може да се апсорбираат поголем број на лекови.

Преку орална лигавица. Поради неповолната хистолошка градба на оралната лигавица таа се однесува како липоидна мембрана и преку неа може да се апсорбираат лекови доколку се растворливи под јазикот. Во тој дел слузницата е добро васкуларизирана и лесно растворливите лекови може брзо да се апсорбираат. На овој начин се користат лекови во облик на лингвалети од кои се очекува брзо дејствување (две до три минути) како што е случајот со нитроглицеринот кој се користи при лекувањето на ангина пекторис.

Преку респираторниот систем (слузницата на носот, трахеата и бронхите) и преку белите дробови. Преку носната слузница може да се апсорбираат хормонски лекови или препарати кои преку дигестивниот систем би можеле да се разградат во материи со токсиколошко дејство како што се кокаинот, хероинот и др. кои се внесуваат по пат на шмркање. Преку слузницата на трахеата и бронхите се апсорбираат лекови кои се инхалираат во облик на аеросоли (спреј). Приота поголемите честички се задржуваат на назофарингијалната слузокожа, а по ситните продираат до бронхијалната слузокожа. На овој начин се аплицираат бронхоспазмолитиците во терапијата на бронхијалната астма. Преку белите дробови се вдишуваат лекови во облик на пареа (како инхлација на општи анестетици) кои доаѓаат до алвеолите. Алвеоларниот епител има голема површина, добро е васкуларизиран и затоа липосолубилните лекови се апсорбираат многу брзо и во голема количина. Доколку концентрацијата на лекот во алвеолите стане помала од онаа во крвта доаѓа до процес на дифузија во обратен правец.

ДИРЕКТНА ПРИМЕНА: Примената на лековите со инекција е чест начин на терапија. Апсорпцијата не вака аплицираните лекови зависи од васкуларизацијата на регијат каде се аплицира, како и од растворливоста на лекот во вода и масти. Доколку лекот се аплицира интравенски директно во крвната циркулација се прескокнува фазата на негова апсорпција. Предностите на ваквата приме на лековите е во точното дозирање и брзиот и сигурен резултат. Недостатокот на овој вид терапија е во тоа што е истата болна и може да ја примени исклучиво медицинско оспособено лице. Лековите кои се аплицираат на овој начин неопходно е да бидат стерилни и да не го оштетуваат ткивото во кое доспеваат. Парентералното давање на лекот со инекција може да биде:

Подкожно (субкутано). Субкутаните инекции обично се применуваат на надворешната страна на надлактицата, а максималниот ефект се постигнува за 20-тина минути. Понекогаш не овој начин се имплантираат таблети како што се хормоните, кои постепено се апсорбираат во текот на неколку месеци.

Субмукозно. Стоматолозите често применуваат субмукозни инекции во слузницата на усната празнина, а најчесто тоа се локални анестетици.

Интрамускуларните инекции се аплицираат во добро васкуларизирано мускулно ткиво, а најчесто тоа е горниот латерален квадрант на глутеалниот мускул. Лекот може да се подготви во потешко растворлив облик за да на местото на апликација

се создаде депо кое ќе обезбеди постепено растворување на активната супстанца и нејзино продолжено дејствување.

Интравенско. Интравенските инекции се аплицираат директно во крвотокот, бидејќи на овој начин изостанува аспорпцијата на лекот, ефектот е безмалку моментален т.е. од 10 до 20 секунди. На овој начин по правило се аплицираат само лекови растворливи во вода. Контраиндицирано е интравенска апликација на суспензии, масни раствори и средства кои ја хемолитизираат или аглутинираат крвта. Интравенски може да се даде поголема количнина од лекот, но притоа апликацијата е бавна и тоа е т.н. интравенска инфузија.

Видови на парентерална примена на лекот:

Индиректна примена:

- кожа
- орална лигавица
- респираторен систем (слузица на нос, трахеа, бронхи и бели дробови)

Директна примена:

- супкутана (поткожна)
- субмукозна
- интрамускуларна
- интравенска

1.3.2. Дистрибуција

Откако лекот ќе се апсорбира тој се распределува т.е. дистрибуира во крвната мрежа на организмот. Во крвта лекот се врзува за протеините на плазмата и тоа во најголем дел (50%) за албумините. Количината на лекот врзана за протеините пропорционална е со неговата концентрација во плазмата. Покрај врзаната фракција во крвта, постои и слободна фракција на лекот. **Само слободната фракција на лекот е фармаколошки активна.** Врзаната фракција на лекот е инактивна бидејќи не може да помине низ ендотелот на капиларите и да ја напушти циркулацијата, не метаболизира и не се излачува. Кога концентрацијата на слободниот лек во крвта ќе се намали, поради напуштањето на циркулацијата, биотрансформацијата и излачувањето, се ослободува лекот од врската со протеините и се трансформира во слободен облик. Соодносот помеѓу слободниот и за протенините врзаниот лек во крвта претставува значаен фактор за секој лек.

Намалениот капацитет на протенините да ги врзува лековите (пр. хипопротеинемија), да доведува до зголемување на слободната фракција на лекот во крвта и до токсично влијание.

Слободниот дел од лекот може да се прошири во организмот и да предизвика фармаколошко влијание. Лекот може да се прошири во сите телесни течности или само во дел од нив.

Апсорбираниот лек без разлика на тоа по која пат е примен може да се прошири по било кој од функционално одвоените простори на телесните течности: **(1)** да остане во циркулацијата во вкупниот волумен на плазмата, кој изнесува приближно три литри кај возрасен човек (околу 5% од телесната маса) и да не ја

напушти крвната мрежа, **(2)** да го напушти ендоделот на капиларите и да навлезе во екстрацелуларната течност, која изнесува приближно 9 литри (15% од телесната маса), **(3)** да помине низ клеточната мембрана и да навлезе во интрацелуларната течност која изнесува приближно 28 литри (50% од телесната маса). На овој начин лекот кој добро ги преоѓа биолошките бариери ќе има волумен на дистрибуција еднаков на вкупниот волумен на течноста во организмот (околу 40 литра кај возрасен човек).

Концентрацијат на лекот во телесните течности варира во зависност од апсорпцијата на новите количества на лекот, разградувањето и елиминацијата, поради што лекот постојано се прераспределува т.е. редистрибуира.

Дистрибуцијата на лекот зависи од повеќе фактори: **(1)** способноста на лекот да го совлада ендотелот на крвниот сад, **(2)** способноста на лекот да ја совлада крвноткивната бариера, **(3)** големината на молекулата на лекот и нејзината растворливост во маси и вода, **(4)** способноста на лекот да се врзува со протеините и **(5)** снабденоста на ткивата и органите со крв.

Апсорбирниот лек во организмот се дистрибуира т.е. поминува низ телесните мембрани по пат на: **(1)** пасивен транспорт и **(2)** активен транспорт.

Пасивниот транспорт се остварува по пат на: **проста дифузија** и **филтрација**. Простата дифузија е начин на кој најголем број на лекови ја минуваат клеточната мембрана, при што лекот во вид на молекули и јони се движи пасивно со брзина која е пропорционална на разликите на концентрациите од двете страни на мембранта. Лекот се движи од средината каде што тој се наоѓа во поголема концентрација, кон средината во која е со помала концентрација.

Филтрацијата е начин на минување на лековите низ мембрани кои имаат големи пори како што се ендотелот на капиларите и гломеруларната мембрана. Низ нив минуваат исклучиво лекови кои не се врзани за протеини т.е. слободната фракција.

Активниот транспорт се остварува по пат на: **забрзана дифузија** и **ендоцитоза**. Забрзаната дифузија е начин на минување на лекови низ клеточните мембрани спротивно на степенот на концентрацијата т.е. од место во кое лекот е со пониска концентрација кон место во кое е со поголема концентрација. При ваквиот транспорт на лековите се троши енергија и се користат протеински носачи. Со активен транспорт се пренесуваат физиолошките материи: гликоза, аминокиселини и др.

Ендоцитозата е начин на дистрибуција на лековите по пат на навлегување на нерастворливите супстанции и макромолекули (маст, скроб и др.) во клетката. Овие супстанции се апсорбираат на површината на клеточната мембрана која на тоа место се вовлекува во цитоплазмата, во внатрешноста на клетката и на тој начин лекот навлегува во неа.

Во услови нерамномерна прераспределба лекот може да се акумулира во некои ткива. Најчеста причина за тоа е специфичниот афинитет на некои лекови према одредени ткива (пр. јодот за тироидеата, фосфорот за коските и др.). Сепак акумулацијата на лековите во поедини ткива не мора да значи и развивање на негово фармаколошко дејство. Таков е примерот со тетрациклините кои се

акумулираат во коските и забите за време на нивниот развој, а терапевскиот ефект им е бактериолошко дејство на микроорганизмите.

Акумулацијата на лековите во поедини ткива може да биде причина за нивно продолжено дејствување поради прераспределбата.

При распределбата на лековите во организмот значајна улога имаат следниве бариери: **(1)** крвно-мозочната (хематоенцефална) и **(2)** плацентарната.

Крвно-мозочната (**хематоенцефална**) бариера често пати е причина за спречување на продорот на лековите во нервниот систем. Низ оваа бариера лесно можат да поминат само липосолубилните лекови (растворливи во масти), за разлика од хидросолубилните (растворливи во вода) кои се низ оваа бариера нетранспортибилни.

Плацентарната бариера го дели крвотококот на фетусот од крвотококот на мајката. Таа природно го штити фетусот од токсични материи, но липосолубилните лекови неа може да ја поминат. Оваа бариера ја сочинува епителот и стромата на плацентарните ресички, како и ендотелот на капиларите на ресичките во кои е присутна фетална крв.

Дистрибуција на лековите:

Лекот во организмот се дистрибуира преку крвта. Во крвта тој може да биде:

- слободен
- врзан за протеините на плазмата

Само слободната фракција на лекот е фармаколошки активна.

Начини на минување на лекот низ телесните мембрани:

- пасивен транспорт (проста дифузија и филтрација)
- активен транспорт (забрзана дифузија и ендоцитоза).

При нерамномерна прераспределба, лекот може да се акумулира во поедини ткива, каде што може или немора да развие фармаколошко дејство.

1.3.3. Биотрансформација (метаболизам)

Биотрансформација се нарекува процесот на хемиската промена на лекот. Многу е мал бројот на лековите кои по апсорпцијата и дистрибуцијата во организмот оснаваат непроменети. Такви се само силно дисоцираните кисели или алкални материи, општите анестетици и лековите кои не се апсорбираат.

Хемиските споеви кои настануваат со биотрансформацијата се нарекуваат **метаболити**. Тие може да бидат фармаколошки инактивни, но исто така и фармаколошки активни. Постојат и такви лекови кои се нарекуваат предлекови, кои сами по себе не се фармаколошки активни, но такви стануваат производите на нивната биотрансформација.

Биотрансформацијата на лековите во организмот се случува после нивната апсорпција, но некои лекови се биотрансформираат т.е. метаболираат и пред нивната апсорпција. Тоа се случува во дигестивниот тракт под влијание на киселината во желудникот или редуцирани процеси во цревата (инсулин, адреналин, бензилпеницилин).

По апсорпцијата до биотрансформација на лекот може да дојде уште во крвта и во голем број на органи (црн дроб, бели дробови, црева и т.н.). Најважен орган за биотрансформацијата на лековите е црниот дроб.

Биотрансформацијата на лековите се одвива во две фази:

Фаза 1. Во оваа фаза доаѓа до едноставна разградба на лекот по пат на оксидација при што клучна улога имаат оксидативните ензими. Настанатата оксидација на лекот најчесто влијае на неговото дејство.

Фаза 2. Во оваа фаза која се нарекува синтетизирачка доаѓа до соединување на молекулите на лекот т.е. метаболитите создадени во претходната фаза коњутираат со глукоронската киселина, аминокиселините, оцетна киселина и др. Како последица на тоа доаѓа до трансформација на липосолубилниот лек во хидросолубилен коњугат кои лесно може да се излучи т.е. елиминира од организмот. Клучна улога во оваа фаза имаат ензимите од групата на трансферази.

Во биотрансформацијата на лековите значајна улога имаат микросомалните ензими на црниот дроб, кои се високо специфични и учествуваат во метаболните процеси на голем број на лекови. Некои лекови кои тие ензими ги разградуваат ја стимулираат синтезата на ендоплазматскиот ретикулум, зголемувајќи ја активноста на тие ензими. Во таквите случаи станува збор за **индукција на ензими**, чија што последица е брза и силна разградба на лековите во чија што биотрансформација учествуваат таквите ензими. Постојат и такви лекови кои ваквите ензими ги инхибираат, и како последица на тоа биотрансформацијата е бавна и може да предизвика зголемено дејство на лекот.

Биотрансформацијата на првото минување е појава при која перорално примениот лек, кој се апсорбира во тенкото црево и порталната вена оди во црниот дроб во кој се метаболира, така да во крвта навлегуваат во најголем дел негови метаболити кои немаат терапевски ефект. Таквите лекови имаат перорална слаба биорасположливост, и затоа потребно е да се внесуваат во поголеми дози или пак да се внесуваат на поинаков начин.

Од сето ова произлегува дека процесот на биотрансформација влијае не само на афинитетот и активноста на лекот, туку и на неговата распределба во организмот како и на брзината на елиминација.

Биотрансформација:

Хемиска промена на лекот во метаболити:

- метаболитите може да бидат:
- инактивни
- да го задржат дејството на лекот од кои се настанати

Со биотрансформација може т.н. пред лекови да се трансформираат во фармаколошки активни лекови.

Фази на биотрансформација:

- прва фаза – едноставна разградба по пат на оксидација, редукација и хидролиза

- втора фаза – коњугација на метаболитите од претходната фаза со што се формираат хидросолубилни споеви кои лесно се излучуваат.

Некои лекови **индуцираат** микросомални јетрени ензими со што ја убрзуваат биотрансформацијата.

Феноменот на биотрансформација на **прво минување** е појава при која перорално примениот лек се метаболира во јетрата, и е слабо биорасположлив, поради што треба да се внесува на поинаков начин.

1.3.4 Елеминација

Лековите од организмот се елиминираат преку органите за излучување, вонеизменет обик или во вид на негови активни метаболити. Брзината на излучувањето не е лекот најчесто е пропорционална на концентрацијата на лекот во крвта.

Најзначајни органи за излучување се: бубрезите (урина), дигестивниот тракт (столица), белите дробови (издишување на воздух) и поретко преку егзокрините жлезди (потење, плунка, солзи и мајчино млеко).

Излучување преку бубрези – бубрезите се најважен екскреторен орган преку кој се врши излучувањето на лековите кои се растворливи во вода. Преку бубрезите лекот може да се излучува преку гломеруларна филтрација или тубуларна секреција.

Гломеруларната филтрација е пасивен процес на филтрација на хидросолубилните и липосолубилните лекови преку гломерулите, а филтрацијата зависи од филтрацискиот притисок. На овој начин не може да се излучуваат лековите кои се врзани за протеините на плазмата како и лековите со висока молекуларна маса. Доколку активноста на гломерулите е намалена поради некои воспалителни процеси, излучувањето на лековите преку урината е редуцирано и може да предизвика токсочни последици.

Тубуларна секреција е активен селективен процес со кој во проксималните делови на тубулите се излучуваат одредени лекови (пеницилини, хистамни и др.). Овој процес има свој капацитет и може компетитивно да се инхибира.

Материите кои се профилтрирале или се излучиле по пат на тубуларна секреција во урината со еден дел се враќаат во крвта и тоа е т.н. **повторна тубуларна апсорпција**. На овој начин во тубулите се апсорбираат липосолубилните супстанции, а хидросолубилните се излучуваат преку урината. На оваа апсорпција големо влијание има P_h на урината. Генерално земено P_h на средината влијае на елеминација на лековите. Базните лекови се елиминираат во поголема количина доколку е урината кисела, додека лековите со кисел карактер се повеќе се елиминираат во алкална урина.

Излучувањето на лековите преку бубрезите значајно се разликува во зависност од видот на лекот, а разлики постојат не само кај различни болни пациенти туку и во излучувањето на еден ист организам. Од овие причини лековите треба многу внимателно да се применуваат и да се дозираат кај пациенти со нарушена бубрежна функција и кај стари лица.

Излачување преку дигестивен систем – лековите кои што се земаат перорално делумно се излачуваат преку столицата (фецес), а оние кои што не се растворливи во целост се елиминираат на овој начин. Преку столицата се излачуваат и оние лекови кои во цревата доспеваат преку жолчката. Преку жолчката покрај лековите, и јодните контрасни средства се излачуваат и некои тешки метали (жива, олово, бакар...).

Излачување преку белите дробови – на овој начин се излачуваат лековите кои се апсорбираат преку белите дробови, а тоа се инхалаторните општи анестетици, алкохол, некои растворувачи и др. Содржината на алкохолот во издишаниот воздух го одрзува нивото на алкохол во крвта. Тоа овозможува квантитативно одредување на степенот на алкохолизмот.

Лекот се излачува се додека неговата концентрација во крвта е поголема од онаа во алвеоларниот воздух.

Останати начини на излачување – преку плунката се излачуваат лекови кои по пат на проста дифузија минуваат низ алвеоларните клетки и клетките на плунковните жлезди и епителот на оралната лигавица. Преку плунката може да се излачуваат мали колични на тешки метали, етанол и антиепилептици. Преку плунката се излачува и флуорот кој што има превентивна улога против забниот кариес.

Лековите во многу мали колични може да се излачуваат и преку потта (халогени лекови, а преку мајчиното млеко може да се излачуваат повеќе лекови, но тоа е ретка причина за прекин на доењето.

Елиминација:

Лековите или нивните метаболити се елиминираат (излачуваат) преку органите за екскреција.

Начини на излачување:

- *бубрези (гломеруларна филтрација и тубуларна секреција) – најчест начин на излачување*
- *дигестивен систем (фецес) – лекови кои не се апсорбирале по перорална примена и лекови кои се излачуваат преку жолчка*
- *респираторен систем – лекови кои се апсорбираат преку белите дробови*
- *секретот на егзокрините жлезди (плунка, потење и мајчино млеко) – мала количина на лекови*

1.4. Фармакодинамика на лековите

Фармакодинамиката го проучува начинот т.е. механизмот на дејствување на лековите.

Механизмите преку кои лековите ги нормализираат пореметените функции во организмот се многубројни, а многу од нив се уште се неразјаснети. Голем број на лекови кои делуваат екстрацелуларно, фармаколошкиот ефект го развиваат преку своите физикални и хемиски својства. Некои лекови делуваат со инкорпорација на

местото на физиолошкиот метаболит (антиметаболити), со што се оневозможува нормалната физиолошка активност.

Неспецифично делуваат лековите кои што се таложат во клетките како што се општите анестетици. Бидејќи тие се со различен хемиски состав не делуваат преку специфичните рецептори. Поради нивната липосолубилност навлегуваат во клетките на нервниот систем, менувајќи им ја пропусливоста од која што зависи функцијата на тие клетки. Механизмите на голем број лекови кои се специфични и дејствуваат во многу мали концентрации и селективно на одредени клетки, ткива и органи, неможат да се објаснат преку физикалните и хемиските реакции, и со нив се занимава т.н. молекуларна фармакологија, која на молекуларно ниво ги проучува случувањата кога молекулите на лекот реагираат со молекулите на површината или внатре во клетките на организмот.

Во зависност од механизмот на делувањето лековите се делат на оние кои што делуваат на: ензими, транспортен состав, јонски канали и специфични рецептори. Разликата помеѓу нив не е секогаш децидно разграничена.

1. Еден од најчестите механизми на делување на лековите се случува преку целни молекули со **ензимски состав**. Молекулата на лекот може да биде аналогна на молекулата на ензимот и истиот компетативно да го инхибира. На овој начин делуваат инхибиторните холинестерази, моноаминооксидази, антимицробни лекови кои ги блокираат бактериите со ензимски состав и др.

2. Со врзување за целни протеини лекот може да го блокира **транспортниот состав** со помош на кој јоните и малите молекули се транспортираат преку клеточната мембрана внатре во клетката.

3. Целните протеини може да бидат во **јонските канали** на клеточната мембрана. Врзувајќи се за нив лековите може да ги блоокираат (затворот) или да ги активираат (отворот). Таквиот молекуларен супстрат ја овозможува ексцитабилноста на клеточната мембрана. Тие се делат на: а) **рецепторно зависни јонски канали** - кои се активираат на специфични хемиски дразби и треба да содржат специфични сврзни места за хемиската материја, т.е. рецептор; б) **волтажно зависни јонски канали** – кои се активираат при промена на електричниот потенцијал во нивната непосредна околина.

Јонските канални се селективни за поедини јони, и се именуваат во зависност од јонот кој низ нив најлесно понинуваат. Во тој контекст разликуваме: **натриумски канали, калциумови канали, хлорни канали и калиумови канали**.

4. Механизмот на декување на бројни лекови денес може да се објасни преку постоењето на рецептори и нивното делување со лекот. На постоењето на рецептори укажал во далечната 1913 година Ehrlich, кој сметал дека лекот на одредено место од молекулата на клетката се фиксира на специфичен начин слично на системот клуч–брва.

Рецепторите претставуваат макромолекуларни протеински комплекси кои се наоѓаат на површината на клетката или внатре во неа. Структурата и улогата на овие рецептори во клеточните функции генетски е детерминирана. Поголемиот дел од рецепторите кои до денес се познати се идентификувани со помош на фармаколошките испитувања.

Лековите преку рецепторите дејствуваат селективно (на одредени органи и ткива) и специфично (преку одредени механизми).

Постојат поголем број на рецептори и истите можат да се поделат на: **А) Мембрански рецептори; Б) Киназни рецептори и В) Интрацелуларни – нуклеарни рецептори.**

А) Мембрански рецептори, се наоѓаат во клеточната мембрана и преку нив делуваат агонисти – неуротрансмитори, хормони и лекови. Во оваа група на рецептори спаѓаат: рецептори врзани за јонски канали (јонотропни) и рецептори врзани за G – протеинот.

Рецепторите врзани за јонски канали (јонотропни) претставуваат протеински молекули во мембраната кои во структурата имаат канал низ кој минуваат поедини јони. Активирањето на тие рецептори доведува до промена на набојот и пропусливост на клеточните мембрани за јони, како и до деполаризација или хиперполаризација на клетките. Овие рецептори може да бидат: мономолекуларни и макромолекуларни комплекси.

Рецепторите врзани за G – протеинот се протеински комплекси во клеточната мембрана на кои се врзуваат материи кои реагираат со рецепторот, предизвикувајќи воочливо дејство. Тие материи се нарекуваат агонисти. Агонистите може да бидат: неуротрансмитори, хормони или лекови.

Б) Киназни рецептори се трансмембрански протеини на кои надворешниот дел содржи сврзно место или месот на кој се врзува лиганд. Тие содржат и внатрешен дел кој поседува ензимска активност на ензимот тирозин – киназа. На тој начин без посредник се пренесуваат информации на тирозинот во клетката со што се овозможува контрола на клеточните функции (раст, развој, диференцијација и др.). Со ваков вид на рецептори делува инсулинот, некои фактори на раст и др.

В) Интрацелуларни - нуклеарни рецептори се наоѓаат во клетките и влијаат на генската транскрипција. Со нивно посредство дејствуваат стероидните и тиреоидните хормони, витаминот Д, и некои липидни и антидијабетски лекови.

Кога еден ист лиганд (агонист) има афинитет за повеќе различни рецептори станува збор за т.н. **изорецептори**. Таков е случајот со адреналинот, хистаминот, ацетилколинот и др.

За разлика од составот и функцијата на рецепторите кои се генетски детерминирани нивниот број е варијабилен. Променливоста на бројот на рецепторите е последица на разградувањето и повторното создавање на протеините во рецепторот. Кога има малку агонисти, клетките создаваат повеќе рецептори и обратно кога ги има повеќе синтезата на рецепторите е намалена. На овој начин во терапијата може да се толкува настанувањето на толеранцијата и појавата на апстиненциски синдром.

При врзувањето на лекот за рецепторот значајни се неговиот **афинитет** и **ефикасност**.

Афинитетот е способност на лекот да се врзува за рецепторот, а ефикасноста е неговата способност да предизвика дејство со одреден интензитет. Лековите кои имаат афинитет и ефикасност и реагираат со специфични рецептори,

предизвикувајќи воочливо дејство се нарекуваат активатори или агонисти. Агонистите може да бидат: ендогени физиолошки супстанции (хормони, неуротрансмитери и др.) или лекови. Секој лек кој има афинитет за одреден рецептор немора секогаш да делува ефикасно. Таквите лекови се нарекуваат **антагонисти**. Тие може да бидат: компетитивни и некомпетитивни.

Компетитивните антагонисти имаат афинитет за рецепторот за кој се врзуваат, но немаат ефикасност, и му овозможуваат на агонистот да се врзе за рецепторот и да го развие својото дејствие.

Некомпетитивни антагонисти се оние кои немаат исто место на врзување за рецепторот (пр. андрелани и хистамин).

Агонист – антагонист или т.н. делумен агонист е лек кој има афинитет за рецепторот, но има мала ефикасност и предизвикува делума или парцијална активност.

Фармакодинамика:

Најчести механизми на делување на лекот на регулаторните протеини се:

- ензими
- транспортен состав
- јонски канали
- рецептори

Рецепторите може да бидат:

- мембрански (врзани за јонски канали и врзани за G – протеин)
- киназни (трансмембрански протеини кои ги пренесуваат информациите внатре во клетката)
- интрацелуларни – нуклеарни (се наоѓаат во клетките и ја контролираат генската транскрипција)

При врзувањето на лекот за рецепторот значајни се афинитетот и ефикасноста.

- агонист – има афинитет и ефикасност.
- антагонист – има афинитет, но нема ефикасност
- делумен агонист – има афинитет и мала ефикасност

1.5. Групирање и дозирање на лековите

1.5.1. Групирање

Во зависност од намената лековите се групираат во три главни групи: лекови за терапија, лекови за превенција и лекови за дијагностички цели.

Лекови за терапија: Се користат за лекување и во нив спаѓаат следниве подгрупи: лекови со каузално дејство; лекови со супресивно дејство; лекови со континуирано или интермитентно дејство и лекови кои дејствуваат по пат на супституција.

Лековите со каузално дејство дејствуваат директно на причинителот на болеста и доведуваат до излекување. Во оваа група спаѓаат лековите кои се даваат кај бактериски инфекции (антибиотици).

Лековите кои дејствуваат супресивно не дејствуваат директно на причинителот туку како помошна терапија делуваат на токот на болеста и ги ублажуваат клиничките симптоми. Во оваа група спаѓаат: кортикостероидите, имunosупресивните лекови и др.

Во групата на лекови кои делуваат континуирано на некои симптоми на болеста спаѓаат: аналгетици, антиконвулзивни средства и др.

Во групата на лекови кои дејствуваат по пат на супституција односно го заменуваат она што организмот не го создава или недоволно го создава поради болест спаѓаат: инсулинот кај шеќерната болест, витамините кај авитаминозите и др.

Лекови за превенција – во оваа група спаѓаат лековите кои имаат профилатички ефект т.е. го превенираат или спречуваат настанувањето на болеста. Такви се вакцините и средствата за контрацепција.

Лекови за дијагностички цели – тука спаѓаат лекови со чија помош се дијагностицира одредено нарушување во организмот т.е. болест. Такви се контрастните средства кои се користат во ренген дијагностиката, антигените и радиоизотопите.

Групирање на лековите:

Според намената лековите се групираат на:

- лекови за терапија (каузално, супресивно, континуирано и супституирано дејство)
- лекови за превенција
- лекови за дијагностички цели

1.5.2. Дозирање

Доза е одредена количина на лек која се дава на пациентот за лекување и превенција на болеста.

Во зависност од ефектот се разликуваат повеќе видови на дози: **1.** физиолошка, **2.** терапевска, **3.** токсична и **4.** летална доза.

1. Физиолошка доза (неефективна) е гранична количина од лекот која не дава видливи (мерливи) ефекти.

2. Терапевска доза (ефективна) е количина на лек која предизвикува корисен терапевски ефект. За терапевска доза се смета онаа со која се одржува терапевската концентрација на лекот во крвта. Во зависност од реакцијата постојат три вида на терапевски дози: а) минимална, б) средна и в) максимална.

а) Минимална доза е онаа количина на лек која кај во мал процент дава задоволителен ефект.

б) Средна доза е онаа количина на лек која во голем процент дава задоволителен ефект.

в) **Максимална доза** е количина на лек која во мал процент дава задоволителен ефект, за кој не е доволна средната доза.

3. Токсична доза е количина на лек која предизвикува тешки т.е. непожелни ефекти и труење со оштетување на одредени ткива и органи.

4. Летална (смртна доза) е определена количина на лек која предизвикува смрт.

Терапевска ширина е разликата меѓу токсичната и средната терапевска доза. Лекот со голема терапевска ширина може да трпи варијации во дозирањето (пр. пеницилин). Лек со мала терапевска ширина не трпи варијации во дозирањето и треба да биде прецизно дозирана (пр. кардиотоници).

Терапевски индекс е количник помеѓу средната летална и средната ефективна доза, и се зема како мерка за безбедност на лекот.

Доколку вредноста на овој индекс е поголема веројатноста лекот да предизвика несакани ефекти е мала. Ниту еден лек независно од неговата ефикасност не може да се примени во терапијата доколку има мал терапевски индекс бидејќи во тој случај терапевската доза е многу блиску до токсичната.

Специфични дозирања на лековите – на дејството на лековите можат да влијаат бројни фактори, од пациентите кои ја примаат терапијата па се до лекот кој се применува. Тоа може да бидат: возраста и полот на пациентот, физиолошката или патолошката состојба, телесната маса, физикално-хемиското влијание на околината, природните индивидуални разлики (генетски условени и др.). Во тој поглед се разликуваат следниве специфични дозирања на лековите: дозирање кај деца, дозирање кај жени (бремени и во период на доење), дозирање на лекови кај стари лица и дозирање на лекови кај возачи и лица кои работат со машини.

Дозирања кај деца. Изборот на лекот за терапија кај децата бара добро познавање на фармакологијата на лекот, особено неговите несакани ефекти. Правило е кај помали деца да се даваат помалку лекови. Препишувањето на лекови кај новороденчиња е сведено на минимум бидејќи тие имаат релативно пониска гломеруларна филтрација и проток на плазма во бубрезите во споредба со возрасните, особено во првиот месец од животот. Кај нив постои дефицит на повеќе ензими неопходни за метаболизам на лековите. Вкупната концентрација на протеините и албумините во плазмата е помала, поради што постои помала способност за врзување на лековите. Исто така, постои недоволна стабилност на респираторниот систем како и сеуште недоволно развиена функција на хепарот и бубрезите. Сето тоа се причини поради кои дозирањето на лековите кај доенчињата и кај малите деца специфично се одредува.

Терапевските дози кај децата се значително помали од оние кај возрасните. Обично постојат табели за вредноста на големината на дозите на лековите во детска возраст. Во отсуство на такви табели, детските терапевски дози на лековите се одредуваат во зависност од возраста и телесната тежина. Возраста како

критериум за дозирање на лековите е особено погодна помеѓу втората и дванаесетата година. Телесната тежина како критериум за одредување на дозата на лекот е попрецизна и често пати се користи во практиката.

Дозирање на лекови кај жени. Дозирањето на лековите кај оваа група пациенти се разликува само во периодот на посебни физиолошки состојби како што се: менструација, бременост и време на доење.

За време на менструација треба да се избегнува користење на лекови кои можат да го потенцираат крварењето, односно оние кои предизвикуваат хиперемии на абдоминалните органи.

За бремените жени постои став дека не треба да земаат лекови во првите три месеци од бременоста доколку не постои витална индикација. Причината за тоа е што во овој период голем број на материи активно се пренесуваат преку плацентата.

Плацентата најлесно ја минуваат лековите кои се липосолубилни, како и лекови кои се слабо растворливи во масти доколку се во висока концентарација. Лековите главно се пренесуваат во првите дванаесет недели, кога плацентата се уште не е дооформена. Во тој период органогенезата на фетусот се уште не е завршена и затоа одредени лекови конзумирани во тој период може да го оштетат плодот т.е. да имаат тератоген ефект, или да го уништат плодот односно да имаат ембриотоксичен ефект.

После третиот месец, и за време на целата бременост давањето на лекови треба да биде сведено на минимум, а доколку е неопходна негова консумација тогаш тоа треба да биде во консултација со гениколог.

Период на доење. Липосолубилните лекови лесно дифундираат од крвта во млекото. Високите дози на лековите кои се даваат на мајката во овој период, може да преминат во млекото, во клинички значајни количини, доволни кај доенчето да предизвикаат штетно дејство. Таков е случајот со антибиотиците како што се пеницилинот, ампицилинот и др. кои предизвикуваат алергија и пролив.

Дозирање на лекови кај стари лица. Постарите лица имаат намалена толеранција кон стандардните дози на лекови, како и почеста појава на несакани реакции.

Најмеродавен критериум за одредување на староста е процентот на намалување на физиолошките функции, но најчесто при дозирањето на лековите како критериум за староста се земаат годините. Геријатриската фармакотерапија во најголем број во развиените земји шеесеттата година ја земаат како возраст од која почнува староста. Значајни фактори кои ја регулираат геријатриската фармакологија се: намалена телесна вода и мускулно ткиво, намалена филтрација и функција на бубрежните тубули, намалена концентрација на протеини и плазма и нивна способност за врзување и намалени метаболни процеси на црниот дроб.

Старите лица заболуваат од повеќе болести за кои истовремено користат различни лекови поради што постои можност за интеракција меѓу лековите. Од овие причини дозирањето на лековите кај оваа категорија на пациенти треба да биде особено внимателна. Ова е потребно поради значајно изменетата дистрибуција на

лековите, забавениот метаболизам и забавената елиминација на лековите преку бубрезите. Вообичаеното дозирање на лековите на возраст од 60 до 80 години е две третини од дозата на средовечен маж, а над 80 години, една половина од истата доза.

Постојат лекови кои се ризични за старите луѓе како што се: лекови кои го зголемуваат крвниот притисок, антипиретици, лаксативни средства и др.

Дозирање на лекови кај возачи и лица кои работат со машини. И овие лица спаѓаат во групата со специфичен третман во однос на земањето и дозирањето на лековите. На работните места овие лица несмеат да ги конзумираат следниве лекови: лекови кои ја намалуваат напнатоста (анксиолитици), антиепилептици, седативи и сите други лекови кои имаат влијание на концентрацијата и рефлексите.

Групирање и дозирање на лековите:

Според намената лековите се групираат на:

- лекови за терапија
- лекови за превенција и
- лекови за дијагностички цели

Дозирање:

Доза е количина на лек која се дава на болниот

Дозите можат да бидат:

- физиолошка (неефективна)
- терапевска (ефективна)
- токсична (предизвикува труење и оштетување на ткива и органи)

Специфични дозирања.

Специфичните дозирања се применуваат кај:

- деца до 12 годишна возраст
- жени (за време на менструација, бременост и за време на доене)
- стари лица над 60 годишна возраст и
- возачи и лица кои управуваат со машини.

1.6. Интеракција на лековите

Интеракцијата на лековите настанува при истовремена примена на два или повеќе лека. Резултира во квантитативни или квалитативни промени на дејството на еден лек во однос на останатите лекови.

Интеракцијата на лековите може да биде причина за развивање на **антагонизам** (слабење на дејството) или **синергизам** (засилување на дејството). Комбинирањето на лековите поради заемното дејствување може да предизвика негативни и несакани интеракции.

Антагонизам – настанува кога дејството на еден лек го редуцира, спречува или го поништува дејството на друг лек, односно ако дејствуваат еден на друг. Антагонизмот може да биде:

хемиски – кога два лека стапуваат во меѓусебна хемиска интеракција и заемно си ги поништуваат дејстата. Овој вид на антагонизам често се применува во терапијата при труење (антидотизам).

Физиолошки (функционален) – кога два лека дејствуваат на ист орган или систем, но со посредство на различни рецептори, и тоа меѓусебно одвоени во спротивна смисла. Пример за вакво дејство е помеѓу адреналинот и хистаминот врз крвните садови на кожата.

Биолошки (компетативен) - кога два лека дејствуваат на исти рецептори во еден орган, предизвикувајќи спротивни ефекти. Таков е примерот со дејството на хистаминот и антихистаминските лекови.

Корисноста од познавањето на антагонизмот на лековите е во тоа што при појава на токсичен ефект давање на неговиот антагонист би го поништил штетното дејство. Во пракса не треба да се препишуваат лекови со вакво интеракциско дејство.

Синергизам е појава кога лековите меѓусебно го зголемуваат и засилуваат своето дејство. Синергизмот може да биде адитивен и потенциран.

Адитивниот т.е. заедничкото терапевско дејство на примените лекови соодветствува на збирот од нивните поединечни ефекти. Во тој случај секој лек синергист се применува за половина или за една третина помала доза од неговата вообичаена доза. Овој вид на интеракција на лековите е карактеристична за лекови со сличен или ист механизам на делување.

Потенциран – е кога заедничкиот ефект на синергистите е поголем од збирот на нивните поединечни ефекти. Лековите кои развиваат ваква интеракција обично имаат различни фармакодинамички дејства. Во таквите случаи едниот лек делува терапевски, а другиот го потенцира неговото дејство. Корисноста од овој вид на синергизам се состои во тоа што помалку од половината од едниот и од другиот лек постигнуваат дејство како да е дадена полна доза од едниот лек.

Нивото на кај што се случуваат интеракциските дејства на лековите може да биде надвор од болниот или внатре во неговиот организам и се делат во три групи: фармацеутски, фармакодинамички и фармакокинетички.

Фармацеутската интеракција се случува (*in vitro*) надвор од болниот во лабораторија при инфузија и сл. при што доаѓа до инактивација на еден лек со помош на друг.

Фармакодинамична акција се случува на местото на фармакотерапевското дејствување на лекот (на рецепторот). При оваа интеракција доаѓа до промена на дејството (терапевско или токсично) на било која количина на лекот.

Фармакокинетичка интеракција настанува под влијание на еден лек на апсорпцијата, дистрибуцијата, биотрансформацијата или екскрецијата на друг лек. Притоа се менува количината на лекот на местото на дејствување.

Синергичната интеракција на лековите може да биде корисна и на неа се заснива комбинираната терапија на многу заболувања. Таков е примерот со вазодилататорите и диуретиците во терапијата на инсуфициенцијата на срцето.

Во однос на интеракцијата на лековите, а со цел да се намали опасноста од можните штетни нуспојави, важно е стоматологот пред да ја примени стоматолошката терапија да ја познава здравствената состојба на пациентот и неговиот медицински статус.

Интеракција на лековите

Се развива при истовремена примена на два или повеќе лека. Механизмите за настанување на интеракцијата се различни.

Основни се два типа на интеракции:

- синергизам и
- антагонизам

Интеракциите можат да бидат:

- фармацевтски
- фармакодинамички
- фармакокинетички

1.7. Несакани дејства на лековите (нуспојави)

Секој лек примен во терапевска доза покрај корисното и очекувано терапевско дејство, развива и споредно, често несакано (штетно) дејство, кое се нарекува нуспојава.

Несканите дејства на лековите можат да се јават брзо (веднаш), или после долга употреба. Причините за несаканите дејства на лековите се многубројни и често непознати. На нив можат да влијаат фактори кои се врзани со карактеристиките на болниот (возраст, пол, генетски карактеристики) или со особините на лекот (начин на примена, избор, интеракција и др.).

Фреквенцијата на несаканите дејства на лекот е варијабилна. Постојат фармакотерапевски групи кои често предизвикуваат несакани дејства, како што се цитостатиците (кај 50% од пациентите), кардиотониците и антихипертензивните лекови (кај 30% од болните) или пеницилинот (кај 10% од пациентите) и оние групи на лекови кои поретко ги предизвикуваат. Несаканите дејства на лековите редовно се следат и се пријавуваат во агенцијата за лекови и медицински производи.

Несаканите дејства на лековите може да бидат силно изразени, очекувано терапевско дејство како што е случајот со употребата на (антикоагулансите при хемотерапија) или неизбежен дел од фармаколошкото дејство како што е случајот со (сувоста на устата при терапија со антимукарински лекови). Несаканите дејства на лековите може да се поделат на: директни (токсични и алергични реакции) и индиректни (интерференција со одбрамбените сили на организмот).

1.7.1. Токсични реакции

Токсичните реакции настануваат поради релативни грешки при дозирањето, кои се предизвикани од заболувања на екскреторните органи, генетески предизвикани, абнормални реакции на лекот или незрелост на организмот поради недоносеност на плодот и др.

Причина за релативните грешки при дозирањето може понекогаш да бидат и интеракциите со други лекови или некои составни компоненти на храната.

Пособен облик на токсична реакција се: тератогеното, мутагеното и карциногеното дејство.

Тератогените дејствувања се оштетувања на фетусот предизвикани од лекови во стадиумот на органогенезата (како што е случајот со фокомелијата предизвикана од талитомидомот). Механизмите за настанување на овие дејства се уште не се познати.

Мутагеното и карциногеното дејствување не лекот предизвикува раст на туморот. Настанува со интеракција на лекот со ДНК, со нејзина модификација и променет клеточен генотип. Ваквите дејствувања се настојува да бидат редуцирани со опсежни испитувања на лекот пред истиот да биде ставен во широка употреба.

1.7.2. Алергични реакции

Алергичните реакции се таков вид на несакани дејства на лековит при кои важна улога има имунолошката состојба на организмот.

Овие реакции не зависат од количината на дозата. Кај луѓето постои наследна предиспозиција за алергични реакции. Имунолошката состојба на организмот го штити од надворешни материи. Лековите можат да предизвикаат имунолошки реакции во организмот доколку како хаптени, самите или нивните метаболити, се врзат во комплексна врска со протеините. Под нивно влијание настануваат (протеини – гама глобулини) кои се фиксирани на мастоцитите. Нивната задача е да ги препознаат антигените и да реагираат на истите активирајќи го одбрамбениот имунолошки систем во организмот.

Алергичните реакции може да бидат брзи, т.н. ран тип (хуморална сензибилизација) или спори (целуларна сензибилизација). Кај брзите алергични реакции доаѓа до дегрануалција на мастоцитите и ослободување на хистамин, серотонин и брадикинин. Тоа доведува до анафилактична реакција, која може да се јави во локализиран или генерализиран облик. Симптомите на локализираната реакција се: уртикарија, Квинкеов едем, бронхијална асма или ринитис. Најтежок облик на генерализираната реакција е анафилактичниот шок пропратен со паѓање на притисокот, тахикардија и акутен бронхоспастичен напад.

Раните алергични реакции се јавуваат неколку секунди по примената на лекот, а најдоцна до еден час. Кај таквите случаи попоходна е брза терапија со адреналин и антихистаминици. Спорите или касните реакции се манифестираат со: серумска болест, Аргусов феномен (локализиран облик на имунокомплексна реакција) или контактен дерматитис. Во стоматолозијата контактниот дерматитис се јавува како последица на долготрајна примена на локалните анестетици, антисептици, препарати на флуор и др.

Алергичните реакции изискуваат моментален прекин на терапијата. Често пати во практиката се стретнува вкрстена преосетливост на исти лекови или лекови со сличен хемиски состав (пр. пеницилин и цефалоспорин). Понекогаш сензибилизацијата се развива на метаболитот на лекот или на помошните супстанции. Начинот на примената на лекот влијае на алергичните реакции, а сензибилизацијата најчесто се развива при локална (топична) примена на кожата и слузокожата.

Во сензибилизираниот организам анафилактичната реакција се развива најчесто после парентерална примена на лекот, додека спорите алергични реакции (пр. контактниот дерматитис) се јавуваат по локална примена на лекот. Сензибилизацијата е доживотна, што значи дека лицата чувствителни на одреден лек несмеат истиот никогаш да го применуваат. Од овие причини пред да се примени медикаментозна терапија, неопходно е земање на анамнестички податоци од пациентот со што значително би се редуцирала појавата на алергични реакции.

1.7.3. Секундарни нуспојави

Интеракцијата со одбрамбени сили е секундарно несакано дејство на лековите кое настанува посредно како последица на главното дејство.

Тоа може да биде реакција која настанува како последица од примената на антибиотска терапија при тифус, сифилис и бруцелоза. Во овие случаи како последица на распаѓањето на бактериите се ослободува голема количина на ендотоксин, бактерииски антиген кој може да предизвика алергична реакција.

Редукцијата на цревната флора е секундарна нус појава која настанува под влијание на антимицробни лекови, чија последица е суперинфекција со стафилококи или со кандидата албиканс.

Во текот на терапијата со некои лекови (кортикостероиди, цитостатици) доаѓа до **имуносупресија**, чија последица е настанување на тешки инфекции.

Несакани дејства на лековите

Може да ги предизвика секој лек даден во терапевска доза. Фреквенцијата на нивната појава е варијабилна и зависи од фармакотерапевските групи на лекови.

Се разликуваат:

- токсични реакции и
- алергични реакции (брзи и одложени)

Секундарните несакани дејства се последица на:

- редуција на цревната флора и
- супресија на имунолошките одбрамбени сили.

1.8. Истражување на нови лекови

Производството на новите лекови во последните децении постигна голем подем благодарение на најновите сознанија од областа на физиологијата, патофизиологијата, микробиологијата и хемијата со која е откриена природата на активните состојки на голем број лековити растенија.

Патот кој треба да го помине одреден хемиски спој од неговото одредување и идентификација на целната молекула за лекот (функционален протеин) и развојот на методата со која ќе се мери нејзината активност, до појавата на лекот на пазарот, е мошне долг.

Во тие испитувања вклучени се бројни експерти од различни специјалности: хемичари, фармацевти и експериментални и клинички фармаколози.

Постапката во истражувањето на новите лекови е следнава: откривање на молекулите на новиот лек, претклиничко испитување и клиничко испитување.

1.8.1. Претклинички испитувања

Претклиничките испитувања се обавуваат на експериментални животни, изолирани органи или ткива со различни биолошки методи.

Првиот дел од претклиничките испитувања се обавува со цел да се одреди активноста и селективноста на испитуваните супстанции т.н. фармаколошка проба или скрининг тест. Вториот дел на испитувањето се состои во одредување на фармаколошкиот профил на испитуваната супстанца и проценка за нејзината можна употреба за терапевски цели.

Голем дел од испитуваните супстанции после овие две фази се елиминираат. Оние кои во овие испитувани фази покажале одредени фармаколошки дејства подлежат на понатамошни испитувања кои се поделени во три фази: фармакодинамички, фармакокинетички, и токсиколошки испитувања.

Фармакодинамички испитувања се оние со кои се испитува механизмот на дејствување на лекот.

Фармакокинетички испитувања се оние со кои се следи ресорпцијата, распределбата, метаболизмот и излучување на лекот од организмот.

Токсиколошки испитувања се оние со чија помош се испитува акутната и хроничната токсичност на лекот, канцерогеноста, тератогеноста, мутагеноста и влијанието врз плодноста.

Доколку во сите претклинички фази испитуваната супстанца се смета за потенцијален нов лек, се преоѓа на клинички испитувања.

1.8.2. Клинички испитувања

Клиничките испитувања на лекот ги спроведуваат клинички фармаколози на човек, според строго дефинирани и меѓународно признати здравствени и етички стандарди, во овластени здравствени институции и во склоп со добра клиничка пракса.

Клиничките испитувања опфаќаат неколку фази:

1. фаза – во оваа фаза испитувањето се спроведува на 20 до 50 здрави луѓе (доброволци). Новиот лек за првпат доаѓа во допир со човековиот организам и се испитува неговата подносливост, се следи судбината на лекот во организмот и постепено се одредува неговата доза.

2. фаза – во оваа фаза испитувањето се спроведува на болни луѓе од 200 до 500-тини, и за првпат се утврдува дали новиот лек го дава очекуваниот терапевтски ефект. Истовремено се следат и евентуалните несакани дејства на лекот.

3. фаза – во оваа фаза испитувањето се спроведува на голем број на болни лица (од 250 до 1.000) со цел да се утврди терапевтската вредност на лекот и да се споредат со веќе познатата терапија, да се одреди дозата, да се евидентираат нуспојавите и интеракцијата со други лекови и со храна. Откако лекот ќе се регистрира и ќе се стави во промет се спроведува последната четврта фаза на испитување.

4. фаза – во оваа фаза се следи ефективноста, подносливоста и несаканите ефекти на лекот во широка примена (2.000 до 10.000 болни). Искуствата од новиот лек се опишуваат во медицинската литература со што се добива целосна слика за новиот лек. Клиничките проби при клиничките испитувања мора да бидат добро испланирани и прецизно изведени во склоп со етичките норми и принципи, а резултатите треба да бидат статистички обработени.

Експериментите мора да бидат строго контролирани и секогаш да вклучуваат контролна група на испитаници. Тие можат да бидат **отворени**, кога болниот и терапевтот знаат која група го прима испитуваниот лек, а која е контролна, и се применува во оние случаи кога испитуваните параметри може да се следат. Во сите останати случаи експериментите треба да бидат **слепи**. Слепите експерименти се **едностранни** кога болниот незнае на која група и припаѓа, и **двостранни** кога ниту болниот ниту терапевтот незнаат која група е испитувана, а која контролна.

На контролната група често пати и се дава **плацебо** терапија. Плацебо претставува индиферентна, фармаколошки инактивна супстанца која по изглед и боја соодветствува на испитуваниот лек. Плацебо е терапевска постапка при која се намалуваат или отстрануваат симптомите на болеста, а нема објективно докажано фармаколошко дејство за таа болест. Тоа е психолошки одговор на терапијата.

После завршените клинички испитувања со кој е докажан неговиот терапевски ефект, новиот лек се регистрира во Министерството за здравство и Агенцијата за лекови и се одобрува неговото ставање во промет на одредено време, после кое со одредени прописи новиот лек се става во промет како генерички лек.

Истражување на нови лекови

Синтезата на новите лекови треба да помине низ две фази на испитувања:

- претклинички испитувања
- клинички испитувања

Претклиничките испитувања се прават на молекуларно, клеточно и органско ниво на експериментални животни.

Поминуваат низ следниве фази:

- фармаколошка селекција (скрининг тест)
- одредување на фармаколошки профил
- планско детално истражување кое инкорпорира (фармакодинамика, фармако- кинетика и токсичност).

Клиничките испитувања се спроведуваат на човек, а ги обавуваат клиничките фармаколози со специјалисти од останатите медицински области.

Фази на клиничките испитувања:

- 1. фаза опфаќа мала група на здрави доброволци (од 20 до 50), се испитува подносливоста, фармакокинетиката и фармакодинамиката
- 2. фаза опфаќа група болни (200 – 300), се испитува очекуваниот терапевски ефект, се одредува терапевската доза и се регистрираат нуспојавите
- 3. фаза опфаќа голема група на болни (од 250 до 1.000), се утврдува терапевската вредност на лекот, се одредува временскиот интервал на дозата и се истражува интеракцијата со други лекови и со храна

РЕГИСТРАЦИЈА НА ЛЕК

- 4. фаза – се проследува лекот при широка примена (2.000 до 10.000 болни), неговата ефективност, подносливост и нуспојавите

Lumepamypa

1. Bennett PN, Brown MJ. Clinical Pharmacology 10. izd. Churchill Livingstone, Edinburgh 2008.
2. Francetic I, Vitezic D. Osnove klinicke farmakologije. Zagreb; Medicinska naklada; 2007.
3. Hille B. G protein – coupled mechanisms and nervous signaling. Neuron 1992; 9:187.
4. Jick H. Adverse drug reactions: The magnitude of the problem. J Allergu Clin Immunol 1984; 74:555
5. Karlin A. Structure of nicotinic acetylcholine receptors. Curr Opin Neurobiol 1993; 3:299-301
6. Kunec – Vajic E. Farmakokinetika, Zagreb: Medicinska naklada; 2004
7. Lekovic V., Lekic P., Petrovic V. Antibiotici u stomatloskoj praksi. Beograd; Naucna knjiga; 1991
8. Little JW. Complementary and alternative medicine: impact on dentistry. Oral Sugar Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endot 2004; 98:137-45
9. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR i sur. Adverse drug reactions. Br. Med J 1998;316:1295-81
10. Schramm H, Seling H. Message transmission: Receptor controlled adenylate cyclase system. Science 1984;225:1356
11. Terzik M., Stojik T. Bazicna farmakologija u stomatologiji. Beograd: Naucna knjiga; 2004
12. Tomic D. Terapijske doze i oblici lijekova. Zagreb: Medicinska naklada 1995
13. Trajco T, Farmakologija. Skopje: Prosvetno delo; 2001
14. Unwin N. Nicotinic acetylcholine receptor at 9 L resolution. J Mol Biol 1993;229:1101
15. Vrhovac B. Placebo and the Helsinki Declaration – What to Do? Sci Engin Ethics 2004;10-81
16. Vrhovac B. i sur. Klinicko ispitivanje lijekova. Interna medicina, III izd. Naklada Ljevak; Zagreb 2003:254

*Специјална
фармакологија*

2. Антисептици и дезифициенси

Силвана Георгиева

Антисептиците и дезифициенсите се средства со кои се делува на микроорганизмите на површината на организмот и на човековата околина.

Антисептиците се наменети за површината на организмот (кожа и слузокожа), а дезифициенсите за човековата околина (простор, предмети и сл.). Сепак не постои остра граница помеѓу нив, па често истото средство во различни концентрации може да се употреби за површината на телото, но и за дезинфекција на предмет (инструмент).

Антисептиците и дезифициенсите се нарекуваат уште и локални т.е. топични антиинфективни или антимикробни средства. Може да делуваат бактериостатски или бактерицидно, односно фунгицидно и вируцидно. Основните разлики помеѓу средствата од оваа група и останатите антимикробни лекови е во тоа што антисептиците и дезифициенсите несмеат да се внесуваат во организмот т.е. да се апсорбираат, бидејќи со својот неселективен механизам на делување може да придонесат за оштетување на човековите клетки.

Постојат три можни **механизми на дејствување** на антисептиците и дезифициенсите:

- Денатурирање на клеточните протеини
- Пореметување на осмотската рамнотежа во непосредна близина на бактериите што резултира во распаѓање на клетките
- Интерференција со метаболни процеси на микроорганизмите

Првите два механизми се бактерицидни, а третиот е бактериостатски.

При изборот на антисептиците и дезифициенсите треба да се земат во предвид неколку фактори. Пред се треба да се утврди видот на причинителот и во зависност од тоа да се бира средството.

Постојат антисептици кои делуваат ефикасно на сите микроорганизми (пр. алдехиди) и оние кои се силни бактерициди, но не делуваат на вирусите (пр. феноли), потоа спори бактерии (пр. алкохоли) или ТБЦ – бактерии (пр. бигваниди).

Особено е важна концентрацијата на овие средства, кои во најголем дел делуваат во поголема концентрација. Дел од нив имаат оптимален ефект при одредена **концентрација** (етанол во 70%).

Ефектот на антисептиците зависи и од **времето на делување**. Така на пр. на кожата на рацете 70% етанол го редуцира бројот на бактериите за 50% за време од само 0,6 минути.

На ефикасноста на антисептиците влијае и **температурата**. Зголемувањето на температурата за секои 10 степени целзиусови го скратува времето на бактерицидниот ефект на антисептиците. Идеалното средство би требало да делува брзо врз сите облици на патогени микроорганизми. Исто така, овие средства не смеат да ја иритираат или оштетат површината на која што се применуваат, да предизвикаат алергични реакции, ниту пак да предизвикаат труење во случај на нивно апсорбирање. Исто така, овие средства не смеат да доведат до кородирање на метали, пластика и гума, ниту пак да ги обојат површните на кои што се применуваат. Од друга страна би требало да ја задржат својата ефикасност во крвта, плунката и гнојниот ескудат.

Табела 1 Антимикробен спектар на групи антисептици

Антисептици	Грам+ бактерии	Грам- Бактерии	Спори	ТБЦ бацили	Вируси	Габи
<i>алкохоли</i>	+	+	-	+	+ -	+ -
<i>алдехиди</i>	+	+	+	+	+	+
<i>феноли</i>	+	+	+ -	+	-	+
<i>халогени</i>	+	+	+ -	+ -	+	+
<i>бигваниди</i>	+	+	-	-	-	+ -

Иако на пазарот постојат голем број на антисептици и дезинфициенси голем дел од нив немаат широк спектар на антибактериско дејство, или се премногу токсични и делуваат споро.

Влијанието на дезинфекционото средство може да изостане во случај на погрешен избор на антисептикот, при резистентност на патогените микроорганизми, при зголемена разреденост на средството, недоволно временско траење на дезинфекцијата, како и при користење на контаминиран антисептик.

Стоматолозите и нивните пациенти може да бидат изложени на патогени микроорганизми кои ја колонизираат оралната празнина и горниот дел од респираторниот тракт (стафилококи, стрептококи, вирусот на хепатитис Б и Ц и др.). Овие микроорганизми во стоматолошката ординација се пренесуваат преку: **1.** Директен контакт со крв и плунка, од пациентот; **2.** Индиректен контакт со инфициран материјал (инструменти, опрема и др.); **3.** Контакт со коњуктивална, носна и орална инфихцирана слузокожа и **4.** Инхалација на микроорганизми од воздухот.

Стоматолозите мора добро да ги познаваат антисептичните и дезинфекционите средства кои им се на располагање, и да ги применуваат во пракса со цел да го редуцираат бројот на патогените микроорганизми кои би можеле да го загрозат самиот себе и пациентите.

Стандардните заштитни мерки во стоматолошката пракса вклучуваат: миење на рацете, еднократна употреба на ракавици и заштитни маски и користење на заштитна облека и заштитни очила. Покрај овие мерки задолжителна е и дезинфекција на инструментите во автоклав со универзална контрола на потенцијалните носители на патогени микроорганизми.

Антисептиците и дезифициенсите во зависност од местото на примена можат да се поделат на:

1. Со дејство на површина на телото – кожа и слузокожа

- **дермоантисептици** (за кожа и помали рани)
- **антисептици** за слузокожа

2. Со дејство на човековата околина

- **хигиенски антисептици** (за дезинфекција на простори и предмети)
- **хирушки антисептици** (за дезинфекција на хирушки инструменти кои неможе да се стерилизираат, хирушки сали и стоматолошки инструменти кои неможат да се стерилизираат од типот на насадници, колењанци, дијамантски борери и др.).

Антисептици и дезифициенси

Антисептиците и дезифициенсите се антибактериски средства наменети за површината на телото и човековата околина

Може да делуваат бактериостатски или бактерицидно преку:

- денатурација на клеточните протеини
- нарушување на осмотската рамнотежа
- интерференција со клеточен метаболизам

Ефикасноста зависи од концентрацијата, температурата и времето на дејствување.

Овие средства се применуваат на површината на телото како:

- дермоантисептици
- антисептици за слузокожа

За човековата околина како:

- хигиенски антисептици
- хирушки антисептици

2.1. Стоматолошки антисептици

Во усната шуплина се применуваат две основни групи на антисептици, за слузокожата и за забите.

На **слузокожата на усната шуплина** се применуваат средства за премачкње, за гаргара и орбилети. Овие средства може да се применат на:

- целата орална слузокожа
- гингивата
- гингивалниот сулкус
- пародонталните и гингивални џебови
- забната алвеола по екстракција на заб

Антисептиците за забите се применуваат во поголеми концентрации од оние на слузокожата, што е овозможено од хистолошката грдба на забите. Може да се применат во и надвор од забот:

- коронарно – на површината на забот за дезинфекција и отстранување на денталниот плак и за превенција на кариес
- интракоронарно – за дезинфекција на кавитетот
- ендодонтално – на ткивото на забната пулпа, за создавање на секундарен дентин и за девитализација на пулпата
- интарадикуларно – за дезинфекција, за лекување на инфицираните канали и за полнење на каналите и
- периапикално – за лекување на периапикалните перидонтитиси

Стоматолошки антисептици

Поделени се во две групи наменети за оралната слузокожа и забите

За орална слузокожа:

- *цела орална лигавица*
- *гингива*
- *гингивален сулкус*
- *парадонтални џебови*
- *забна алвеола по екстракција*

За заби:

- *коронарно*
- *интракоронарно*
- *ендодонтално*
- *интарадикуларно*
- *периапикално*

2.1.1. Оксидациони средства

Во оваа група спаѓаат антисептици, односно дезинфекциски средства кои ослободуваат кислород кои ги оксидира бактериските протеини.

Оксидациските антисептици делуваат дезодорантно, адстригентно и деколарантно.

Во групата на оксидациони средства спаѓаат: водороден пероксид, калиум перманганат и пероцетна киселина.

Водороден пероксид (H₂O₂) – е бистра безбојна течност, со слаб мирис на озон. Површинскиот напон е понизок од оној на водата со РН 3,48. Во промет се стретнува како 30% безбоен воден раствор, кој е нестабилен и со тек на време се разградува на вода и кислород.

МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВУВАЊЕ – водородниот пероксид е антисептик кој во допир со ензмиот катализа од ткивата се разложува на вода и насцентен кислород кој ги оксидира функционалните групи на протеинските ензими и на тој начин ги нарушува биолошките функции на микроорганизмите. Делува на вегетативните облици на грам – позитивните и грам – негативните бактерии, на габите и вирусите и на бактериските спори. Ослободениот насцентен кислород во плунката, гнојот и крвта доведува до создавања на пена која има механички ефект на површината на која се применува и ги отстранува разградените честички на инфицираниот материјал.

ПРИМЕНА – водородниот пероксид се користи како свежо приготвен раствор во добро затворени темни шишиња, а во промет се наоѓа како 30% раствор.

На кожата и слузокожата делува каустично, предизвикувајќи бели fleки, поради епителната вакуализација и лупењето на епителот.

Во стоматологијата се применува во состав на паста кој се користат за белење на забите.

Примената на ова средство во стоматологијата е често и се применува во концентрација од еден и од три проценти.

Како 1% раствор се користи за: дезинфекција на свежи рани по екстракција на забите, кај улцеронекротични гингивити и гингивостоматити и испирање на усната шуплина со цел да се редуцира денгалниот плак.

Како 3% раствор се користи за: длабоко испирање на пародонталните џебови, тоалета на кавитети и иригација на коренски канали и за запирање на мали крварења на слузокожата на усната шуплина.

НЕСАКАНО ДЕЈСТВО – долготрајното испирање со овој препарат (подолго од 10 дена) може да доведе до иритација на гингивата и филиформните папили на јазикот.

Калиум перманганат (KMnO₄) – се темно виолетови кристали кои во воден раствор имаат црвено – виолетова боја без мирис и со непријатен вкус.

МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВО – водениот раствор на овој препарат во допир со ткивната катализа ослободува кислород кој делува антисептички, адстригентно и дезодорантно. Антисептичното дејство на калиум перманганатот во споредба со оној на водородниот пероксид е послабо, но временски подолготрајно.

ПРИМЕНА – за испирање на инфицирани гнојни и гангренозни рани, а во **стоматологијата** кај стоматитите за испирање на оралната лигавица во концентрација од 0,022% до 0,1%.

Пероцетна киселина (CH₃COOH) – е безбојна течност со остар мирис која претставува spoj на оцетната киселина и водородниот пероксид.

МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВО – е силен антисептик кој во воден раствор се разградува на вода (H₂O), јаглероден диоксид (CO₂) и насцентен кислород (O₂), и делува бактерицидно, спороцидно, вируцидно и фунгицидно.

Во концентрација од 0,5% ја иритира кожата и слузокожата и има корозивно дејство.

ПРИМЕНА – се користи за дезинфекција на водас, медицински и стоматолошки инструменти и во прехранбената индустрија.

Оксидациони антисептици

Механизма на дејствување: се ослободува насцентен кислород кој ги оксидира микроорганизмите.

Дејствуваат:

- бактерицидно
- адстригентно
- дезодорантно
- деколорантно

Во оваа група на антисептици спаѓаат:

- водороден пероксид
- калиум перманганат
- пероцетна киселина

2.1.2. Халогени соединенија

Халогени антисептици или дезинфициенси со оние супстанции чиј активни состојки се хлор и јод.

Хлор (Cl) – е жолто зеленкаст гас со задушлив мирис кој се добива со електролиза на натриум-хлорид (NaCl).

МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВО – се раствара во вода и притоа се ослободува хипохлорна киселина, која е нестабилна и се разложува на хлороводород и насцентен кислород. Ослободениот кислород има оксидативно дејство, а слободниот хлор има фунгицидно и вируцидно дејство.

ПРИМЕНА – елементарниот хлор служи за дезинфекција на водата за пиење и се користи како хигиенски антисептик.

Препарати на хлорот се: хипохлорити (хлорна вар, хлорамин и хлорхексидин).

ПРИМЕНА - сите хлорни препарати се одлични дезифициенси кои имаат особини да ги инактивираат токсините, да обезбојуваат и да дезодорираат. Во стоматологијата растворите на овие препарати во соодветна концентрација може да се користат за испирање на усната шуплина кај улцеронекрозните стоматити кои предизвикуваат непријатен мирис (fedor ex ore).

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА –долготрајната примена на овие препарати може да доведе до обојување на забите, јазикот и промена на чувството на вкус.

Јод (Jodum) –Елементарниот јод го сочинуваат кристали со метален сјај, има тено сива боја со карактеристичен мирис. Тешко е растворлив во вода, а лесно е растворлив во алкохол и етер.

МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВО – јодот се соединува со amino групите на протеините, и реагира со ткивните алкалии и ткивната вода ослободувајќи киселород кој има оксидативно дејство. Јодот се смета за еден од најефикасните антисептици, делува дезинфекционо и антисептично, паразитотропно, а ги уништува и токсините. Терапевското дејство се должи на хиперемията која ја предизвикува на местото на апликацијата, поради што настанува зголемување на одбрамбениот одговор.

ПРИМЕНА – Во медицината и стоматологијата се применува за дезинфекција на кожата и слузокожата пред оперативна интервенција и за дезинфекција на мали рани. Се користи и во дерматовенерологијата поради неговото паразитотропно дејство.

НЕСАКАНИ ДЕЈСТА – примената на јодот на површината на телото може да биде причина за развивање на алергични реакции.

Јодоформ (Jodoformium) – претставува прашкаста материја со зелено жолта боја и интензивен мирис. Не е растворлив во вода, а се раствара во етер и во масло.

МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВО – делува долготрајно, благо антисептично, што се должи на неговото постепено разложување и ослободување на јодот во средина на протеини и бактерии.

ПРИМЕНА – се употребува во медицината и стоматологијата за покривање на рани во облик на јодоформни гази.

Во стоматологијата се користи во ендодонската терапија на инфицирани коренски канали, а во облик на јодоформ дренови се користи при дренирање на апсеси и пародонтални џебови.

Бетадине (Providon jodid) – претставува прашок со кафена боја, без мирис добро растворлив во вода и алкохол.

МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВО – постепено го ослободува елементарниот јод кој го содржи како составен дел, и на тој начин делува бактерицидно, без иритативни ефекти на ткивото.

ПРИМЕНА – подготвен во различна концентрација се применува за дезинфекција на инструменти, кожа, слузокожа и за плакнење на устата како дезодоранс, отстранувајќи ја непријатната миризба, која потекнува од патолошките промени во неа, остатоци од храна, тутун и сл.

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА – може да предизвика несакани дејства.

Халогени соединенија

Хлор – делува бактерицидно и се користи за дезинфекција на водата за пиење.

Негови препарати се:

- хлорна вар
- хлорхексидин
- хлорамин

Јод – делува:

- дезинфекционо
- антисептично и
- паразитотропно

Бетадине – делува:

- антисептично
- дезинфекционо
- дезодорансно

2.1.3. Феноли и сродни соединенија

Фенолот и неговите соединенија се првите антисептици употребени во стоматологијата.

.

Фенол (Phenol) – познат е како карболна киселина, во форма е на безбојни или розеви кристали со специфична миризба.

МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВО – претставува типичен протоплазматичен отров кој лесно продира во клетките и ги денатурира белковините. Дејствува антибактериско, антипаразитарно и анестезирачки поради што е составен дел на пастите за девитализација на пулпата.

ПРИМЕНА – се користи за дезинфекција на коренските канали при гангренозно распадната пулпа, при противболка кај акутните пулпитиси, и како додаток на меките пасти за поленење на коренските канали.

Препарати на фенолот се: хлорфенол, парахлорфенол, трикрезол и хлорхексидин.

ПРИМЕНА – препаратите на фенолот се со многу посилено антисептично дејство и со значително помалку токсично дејство. Имаат силно антимиembroно, антисептично дејство, бактерицидно и бактериостатско дејство. Испитувањата покажале дека се моќни средства кои го инхибираат формирањето на денталниот

плак, бидејќи ја спречуваат механичката апсорпција на саливарните гликопротеини за хидроксил- апатитот и ја нарушуваат адхезијата на микроорганизмите на површината на забите.

Се користат за девитализација на пулпата, дезинфекција на коренските канали, плакнење на усната празнина и во каузланата терапија на гингивитите и пародонтопатијата.

Феноли и сродни соединенија

Фенол – делува бактерицидно на многу микроорганизми.

Негови препарати се: хлорфенол, парахлорфенол, трикрезол и хлорхексидин. Имаат силно антисептично дејство и мал токсичен ефект.

Во стоматологијата се применуваат за:

- девитализација на пулпа
- дезинфекција на коренски канали и
- терапија на гингивити и пародонтопатија

2.1.4. Етерични масла

Етеричните масла се безбојни или слабо обоени течности со пријатен мирис кои се добиваат од различни ароматични растенија, цветови, плодови и лисја. Во стоматологијата се користат како антисептици и за стимулација на дентиногенезата.

ПРИМЕНА – сите етерични масла поради богатството со феноли се користат како антисептични средства кои во зависност од концентрацијата можат да дејствуваат стимулативно, иритативно и анестетички.

Во стоматолошката практика се користат како антисептици, анестетици и аналгетици. Се употребуваат како ароматични средства во состав на забните пастии и тоалетните води за плакнење на устата.

Во групата на етерични масла спаѓаат: каранфилово масло, еуенол, ментол и тимол.

Каранфилово масло (Oelum Caryophyllorum) – се добива со дестилација на цветните пупки на тропскиот даб. Содржи еуенол, оцетна киселина, танин и др. Овој дестилат е бистра течност со жолтеникава до жолто – кафена боја со карактеристичен мирис. Не се раствара во вода, а добро е растворлив во алкохол, етер и хлороформ. Има антисептично и аналгетично дејство.

ПРИМЕНА – во стоматологијат се користи за лекување на пулпата и е составен дел на пастите за девитализација. Во комбинација со цинк-оксидот се користи како завој за дентинска рана, рани на слузокожата по каутеризација, гингивектомија и др.

Еугенол (Eugenol) – е бистра безбојна или жолто до жолто-кафена течност со остра миризба. Не се раствара во вода, а е лесно растворлив во етер, алкохол и хлороформ. Има антисептични и аналгетично дејство.

ПРИМЕНА – во стоматологијата се користи при: мортална ампутација на пулпата, полнење на коренски канали на млечни заби, за привремено затворање на кавитети и како локален хемостатик во комбинација со цинк-оксид, во вид на заштитен завој.

Ментол (Mentholum) – е секундарен алкохол кој создава безбојни кристали со карактеристичен мирис. Тешко е растворлив во вода, а лесно во органски раствори.

ПРИМЕНА – во стоматологијата се користи како еден процентен воден раствор за гаргара во устата, за редуцирање на денталниот плак и ублажување на гингивитот. Како десет процентен алкохолен раствор служи за дезинфекција на кавитети. Се користи како составен дел на пасти за привремено и трајно полнење на коренски канали и во разни антисептични препарати.

Тимол (Thymolum) – безбоен во крупни кристали со карактеристичен мирис. Лесно растворлив во алкохол, етер и масло, а тешко растворлив во вода. Има антисептично и антимикотично дејство.

ПРИМЕНА – во стоматологијата се користи како средство за намалување на осетливоста на дентинот, при препарирање на кавитетите. Влегува во состав на различни видови на пасти за девитализација и полнење на коренски канали. Состав дел е и на забните пасти и раствори за одржување на оралната хигиена.

Етерични масла

Се добиваат од различни ароматични растенија, цветови, плодови и лисја.

Во стоматологијата се користат како:

- антисептици
- анестетици и
- аналгетици

Еугенол – во стоматологијата се користи за:

- полнење на канали на млечни заби
- привремено затворање на кавитети
- во облик на гингивален завој, како локален хемостатик

Ментол – во стоматологијата се користи за:

- воден раствор за гаргара
- составен дел на пасти за привремено и трајно полнење на коренски канали

Тимол – во стоматологијата се користи за:

- воден раствор за гаргара
- составен дел на пасти за полнење на коренски канали
- во препарати за орална хигиена
- составен дел на антисептици за дезинфекција на коренски гангренозни канали.

2.1.5. Ароматски киселини

Ароматските киселини делуваат антисептично, со мала токсичност.

Бензоева киселина (Acidum benzoicum) – присутна е во разни смоли, особено во бензоевата смола. Во вид е на бели кристали, слабо растворлива во вода, а лесно во алкохол и етер. Делува силно дезинфекционо, а локално ја надразнува незначително кожата и слузокожата.

ПРИМЕНА – во стоматологијата служи како додаток на забните прашаци, пасти и води за испирање на устата.

Салицилна киселина (Acidum salicylicum) – создава бели кристали, без мирис со кисел вкус. Тешко е растворлива во вода, а лесно во етанол и етер. Има штетен ефект на емајлот на забите, а на кожата предизвикува црвенило и лупење на епителот.

ПРИМЕНА – во стоматологијата се користи само кај хиперкератозните промени на слuzницата како трипостотен раствор. Во дерматологијата се користи како антисептик и кератолитик.

Параоксибензоева киселина (Acidum paraoxybenzoicum) – слабо токсична киселина која делува бактериостатски.

ПРИМЕНА – во соодветен процент растворен во алкохол и масти се користи кај дерматомикозите.

Ароматски киселини

Делуваат антисептично, со мал токсичен ефект.

Бензоева киселина – се користи како:

- додаток на забните пасти, прашоци и раствори за тоалета на устата
- како конзерванс на животните намирници

Салицилна киселина – се користи:

- во дерматологијата како антисептик и кератолитик
- во стоматологијата кај хиперкератозите

Параоксибензоева киселина – се користи како:

- конзерванс на животни намирници и фармацевски препарати

2.1.6. Органски антисептични бои

Претставуваат преод помеѓу антисептиците и антибиотиците и имаат спектар на делување на одредени микроорганизми.

Во групата на органски антисептични бои кои се користат во стоматологијата спаѓаат: метиленско сино, акрифлавин и акринол.

Метиленско сино – делува како антисептик на оралната лигавица и се користи како еден до два постотен раствор. Се користи во симптоматската терапија на

примарниот херпетичен гингивостоматит, за утврдување на присуството на дентален плак на површината на забот како и за дијагностицирање на кариес.

Акрифлавин – е со жолтеникава боја и делува антисептично особено на грам позитивните коки. Се користи во терапијата на стоматитите и гингивитите како средство за гаргара. Исто така, се употребува и за дезинфекција на оперативните полиња, како и за дезинфекција на рани и опекотини.

Акринол – во мала концентрација се користи за испирање на усната шуплина.

Органски антисептични бои

Го сочинуваат преодот помеѓу антисептик и антибиотик во стоматологијата се користат во терапијата на воспалителните процеси на слузокожата во устата и за дијагностицирање на кариес и дентален плак.

Тука спаѓаат:

- **метиленско сино**
- **акрифлавин**
- **акринол**

2.1.7. Површински активни средства

Овие средства го намалуваат површинскиот напон на водата со што се создава пена која има механички ефект. Покрај отстранувањето на нечистотиите со овие средства се отстрануваат и дел од бактериите од површината на која се применуваат.

Сапуни – се алкални соли на вишите масни киселини кои се добиваат со варење на животински или растителни масти со натриев или калиев хидроксид, при што се ослободува глицерол. Натриевите сапуни се крути и може да се добијат во чиста состојба без глицерол или прекумерна количина на натриум хидроксид. Сапуните како материи со голема површинска активност ги наталожуваат молекулите на масните киселини на површината на кожата и на тој начин ги истиснуваат нечистотиите и бактериите во настаната пена со што по механички пат истите ги отстрануваат заедно со епителните клетки од површината на кожата.

ПРИМЕНА – сапуните служат како средства за чистење и омекнување на кожата во дерматологијата, а во стоматологијата се користат неутралните натриеви сапуни како средства за чистење и додаток на забните пастии и забните прашоци во 10% концентрација.

Инвертни сапуни – се површински активни квартерни амонијеви споеви кои содржат алакални радикали со поголем број на С – атоми. Во комбинација со водата создаваат пена и механички ја чистат кожата. Делуваат на микроорганизмите и ги денатурираат нивните протеини. На кожата создаваат невидлив филм, кој е силно отпорен на механички дразби и ги фиксира бактериите во порите на кожата. Најинтензивно делуваат во неутрална средина.

Истите не ја надразнуваат кожата и слузницата и не ги обојуваат или кородираат металите.

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА - доколку се конзумираат per-os (од 1 до 3 g.) предизвикуваат гадење, повраќање, цијаноза, конвулзии и колапс. Може да бидат и причинители за алергични реакции. Локално може да предизвикаат орални улцерации и печење на јазикот.

Површински активни средства

Средства кои го намалуваат површинскиот напон на водата.

Тука спаѓаат: сапуни и инвертни сапуни

Сапуни – алкални соли на виши масни киселини. Нивните молекули се наталожуваат на површината на кожата и ги отстрануваат нечистотиите и бактериите.

Се применуваат за:

- чистење на кожата
- како додаток на забните паста и прашаца
- како лаксативни средства

Инвертни сапуни – квартерни амониеви споеви кои ги денатурираат протеините на микроорганизмите. Се користат за механичко чистење на кожата.

Литература

1. Adams D, Addy M. Mouthrinses, Adv Dent Res 1994;8:191-301
2. Bojic – Turcic I. Osnove sterilizacije i dezinfekcije u stomatologii. Medicinska naklada, Zagreb 1993
3. Buneta – Juric Lj, Juric H, Tambic – Ambrasevic A, Miletic – Karlovic I. Antimikrobni ucinak razlicitih medikamentoznih ulozaka tijekom endodonskog liječenja. Acta Stomatol Croat. 2006;40:12-18
4. Cottone JA, Terezhalmay GZ, Molinari JA. Practical infection control in dentistry, 2. izd. Willams Wilkins, Baltimore 1996
5. Ferracane JL i sur. Reduction in operator mercury levels after contamination or amalgam removal. Am J Dent 1994;7:103-107
6. Goldard PA, Mc Cue KA. Disinfection, sterilization and preservation. 5. izd. Lippincott, Willams Wilkins, Pfiladelphia 2001.
7. Gordon BL, Burke FJT, Bagg J, Marlborough HB, Mc Hugh ES. Sistematic review of adherence to infection control guidelines in dentistry J Dentistry 2001;29:509-516
8. Halbach S. Combined estimation of mercury species released from amalgam. J dent Res 1995;74:1103-1109
9. Infection control: its evolution to the current standard precautions, J Am Dent ASSOC 2003;134:569-574

3. Антибактериски лекови

Силвана Георгиева

Антибактериските лекови се користат во терапијата на инфекциите предизвикани од микроорганизмите: бактерии, вируси, протозои и габии.

Антибактериските лекови во зависност од нивното дејство врз микроорганизмите може да се поделат во две групи: оние кои го спречуваат размножувањето на микроорганизмите (бактериостатични) и оние кои ги уништуваат микроорганизмите (бактерицидни).

Оваа поделба е ригидна, бидејќи некои антибактериски лекови во помала концентрација се бактериостатици, а во поголема бактерициди.

Табела 2. Бактериостатски и бактерицидни лекови

Бактерициди	Бактериостатици
<i>пенецилин</i>	<i>еритромицин</i>
<i>цефалоспорини</i>	<i>линкомицин (клиндамицин)</i>
<i>аминогликозиди</i>	<i>тетрациклини</i>
<i>бацитрацин</i>	<i>хлорамфеникол</i>
<i>полимиксини</i>	<i>сулфонамиди</i>
<i>ванкомицин</i>	
<i>метронидазол</i>	

При примената на бактериостатиците значајна улога имаат имунолошките одбрамбени сили на пациентот. Од тие причини кај болните со намален имунитет (пр. дијабет, леукемија, сида, адисонова болест, алкохоличари и др.) во терапијата треба да се применуваат бактерицидни антибактериски лекови.

МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВО НА АНТИБАКТЕРИСКИ ЛЕКОВИ – постојат пет основни места на кои антибактериските лекови дејствуваат на микроорганизмите.

1. Клеточен сид – тој дава карактеристичен облик на бактеријата и ја штити од понискиот осмотски притисок во околината. Некој антибактериски средства како

што се пеницилинот и цефалоспоринот ја спречуваат изградбата на пептидогликонската мрежа која е значајна за изградба на клеточната мембрана. Поради тоа клетката апсорбира вода, бабри и на крај пукнува.

2. Инхибиција на синтеза на протеините – голем број на антибиотици (тетрациклини, еритромицин, хлорамфеникол и др.) го оневозможуваат процесот на градење на пептидни ланци во клетката, и на тој начин влијаат на метаболизмот на нуклеинските киселини.

3. Нарушена пропусливост на клеточната мембрана – полимиксините и антимицотиците ја менуваат структурата и функцијата на клеточната мембрана која станува неселективно пропуслива, со што доаѓа до витални нарушувања во метаболизмот на клетката.

4. Инхибиција на синтезата на нуклеинските киселини – некои антибактериски лекови ја инхибираат синтезата на DNK и RNK со што ја оневозможуваат транскрипцијата на генските пораки.

5. Влијание на интермедијарниот метаболизам – сулфонамидите компетитивно го антагонизираат клетичниот метаболизам.

Поради честа примена на антибактериските лекови доаѓа до резистенција на бактериите кај голем процент од популацијата. Во таквите случаеви се користат нови групи на антибиотици на кои се уште не е развиена резистенција и тие се нарекуваат резервни антибактериски лекови.

Во терапијата на инфективните заболувања најисправно е да се даваат антибактериски лекови со тесен спектар на делување од следниве причини:

1. Погolem ефект за одреден причинител, во споредба со оние од широк спектар на делување.
2. Помал ефект на бактериската флора на слузницата, со што се намалува можноста од суперинфекција.

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА НА АНТИБАКТЕРИСКИТЕ ЛЕКОВИ – во текот на терапијата со овие лекови може да настанат различни несакани пропратни ефекти, како што се:

1. Алергични реакции – се честа пропратна појава особено кај пеницилинот. Се манифестираат со благи симптоми (кожен осип), или тешки реакции кои го загрозуваат животот (анафилактичен шок).

2. Иритативни ефекти – се јавува на местото на примената на антимицробниот лек најчесто при парентерална примена (болка, црвенило, тромбофлебит и сл.).

3. Токсична реакција – се јавува при долготрајна антибактериска терапија која може да се манифестира со оштетување на статоакустичниот нерв или оштетувања на хематопоезата.

4. Биолошки промени – исто така се последица на долготрајна антибактериска терапија која доведува до нарушување на биолошката рамнотежа на сапрофитите што резултира во изразена дијареа.

За правилен избор на антибактериската терапија потребно е добро да се познаваат карактеристиките на лекот, како и клиничките и лабораториските параметри на пациентот.

ДОЗИРАЊЕ – антибактериската терапија треба да биде оптимална, а исто така и начинот на примената и време траењето. Таа не смее да биде прекратка за да не се развие резистенција кон причинителот или пак рецидив на болеста. Исто така, не смее да биде и долготрајна поради можноста од развој на штетни пропратни ефекти.

И покрај придржувањето кон сите мерки за правилно дозирање на терапијата, ефектите понекогаш може да изостанат од следниве причини: погрешна дијагноза, развоја на резистенција кон причинителот, присуство на мешана инфекција, развивање на суперинфекција и др.

Антибактериски лекови

Се користат во терапијата на инфекции предизвикани од микроорганизми (бактерии, вируси, протозои и габии).

Делуваат:

- Бактериостатски (го инхибираат размножувањето на микроорганизмите)
- бактерицидно (ги уништуваат микроорганизмите)

Механизам на дејство:

- клеточен ѕид
- цитоплазматска мембрана (промени во пропусливоста)
- инхибиција на синтеза на протеини
- инхибиција на синтеза на нуклеински киселини
- интермедијарен метаболизам

3.1. Сулфонамиди

Сулфонамидите се откриени од германскиот фармаколог Grethard Domagk во 1935 г. со што започнува ерата на антибактериската терапија.

ХЕМИСКИ И ФИЗИЧКИ ОСОБИНИ – сулфонамидите се бели кристални прашоци, чувствителни на светлина. Повеќето се слабо растворливи во вода, со алкалиите градат соли кои добро се раствараат во вода поради што може да се применуваат парентерално.

МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВУВАЊЕ – во организмот развиваат силен бактериостатичен ефект кој не се јавува непосредно по давањето туку постои одреден латентен период. Овие лекови може да делуваат и бактерицидно доколку се дадат во поголеми концентрации.

Механизмот на дејствување на овие лекови врз микроорганизмите се базира на компетативен антагонизам. Активното јадро на лекот кое се ослободува во организмот е структурно слично на провитамиот парабензоева киселина кој за

микроорганизмите е есенцијален. Се смета дека сулфонамидите го инхибираат растот на микроорганизмите врзувајќи се за истите рецептори за кои се врзува парабензоевата киселина, со што се нарушува синтезата на оние материи од кои зависи растот и делбата на бактериите.

АНТИБАКТЕРИСКИ СПЕКТАР – сулфонамидите дејствуваат инхибиторно на голем број грам позитивни и грам негативни стрептококи и стафилококи, најсерии, актиномицес како и некои видови на вируси. Еден од недостатоците на сулфонамидите е создавањето на резистентни видови кон дејството на овие лекови.

ПРЕПАРАТИ НА СУЛФОНАМИДИТЕ – сулфонамидите се поделени во четири групи:

1. Растворливи сулфонамиди – внесени преку уста добро се ресорбираат во дигестивниот тракт (Сулфадимидин)

2. Нерастворливи сулфонамиди – тешко се ресорбираат во дигестивниот тракт (сулфагванидини)

3. Комбинирани сулфонамиди со триметоприм – ова е најчесто користена група на лекови од сулфонамидите (бактрим, сулотрим, лидаприм). Добро се ресорбираат во дигестивниот тракт, а се елеминираат преку урина.

4. Сулфонамиди за локална примена – се користат за лекување на инфекции на кожата и очите.

ИНДИКАЦИИ – сулфонамидите се лекови на избор кои се користа при инфекции на уринарниот тракт, респираторниот тракт, бруцелозата и токсоплазмозата. Во **стоматологијата** се даваат за профилактички цели пред вадење на забите и за инфекции во устата.

ДОЗИРАЊЕ – кај голем број инфекции се дава ударна доза од два до четири грама наеднаш, а потоа од половина до еден грам на секои 6 до 8 часа.

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА – сулфонамидите се придружени со многу нескани дејства од полесен или потежок карактер. Тука спаѓаат: алергични реакции, пореметувања во хематопоезата, оштетувања на јетрата, оштетување на средниот и периферниот нервен систем, оштетување на бубрезите и др.

Сулфонамиди

Први антибактериски лекови. Делуваат бактериостатски и имаат широк антибактериски спектар.

Препарати:

- *растворливи сулфонамиди (сулфадимидин)*
- *нерастворливи сулфонамиди (сулфагванидин)*
- *комбинирани сулфонамиди со триметоприм (бактрим, сулотрим и лидаприм)*
- *сулфонамиди за локална примена: кожа и очи*

Несакани дејства: *алергија, нарушувања во хематопоезата, јетрата, бубрезите и нервниот систем*

3.2. Антибиотици

Антибиотиците се супстанции произведени од микроорганизми и растенија кои го инхибираат растот и функцијата на микроорганизмите или истите ги уништуваат. Поимот антибиотикум значи уништување на живот.

Постојат антибиотици кои дејствуваат на една или повеќе видови бактерии. Од тој аспект антибиотиците се поделени во две групи: со широк и со мал спектар на дејствување.

Широк спектар на дејствување – антибиотиците од оваа група се употребуваат во терапијата на мешовити инфекции или кај инфекции со непознати бактерии.

Мал спектар на дејствување – овие антибиотици се употребуваат при инфекции предизвикани од познати бактерии.

Бактериите може да имаат отпорност спрема поедини антибиотици, а таа резистентност може да биде природна или стекната. Стекната резистенција е резултат на спонтанa мурација на гените во бактеријата или може да биде резултат на суптерапевски дози.

Табела 3. Видови на антибиотици според начинот на дејство

<i>Мал спектар</i>	<i>Широк спектар</i>
<i>пенецилин</i>	<i>хлорамфеникол</i>
<i>цефалоспорини</i>	<i>тетрациклини</i>
	<i>макролиди</i>

Во **стоматологијата** антибиотиците се користа при инфекции во оралната празнина, предизвикани од микроорганизмите на денталниот плак или од нормалната микрофлора во устата.

Формирањето и дејството на патогената орална флора може да се инхибира со примена на антибиотици, како дополнителна терапија на основната стоматолошка терапевска процедура (механичка обработка на пародонтални џебови, механичка обработка на денталните канали, киретажа, инцизија и дренажа на апцеси и др).

Антибиотиците може да се аплицираат на следниов начин: **системски** (преку уста или парентерално) и **локално** (топично или по пат на електрофореза).

ИНДИКАЦИИ ВО СТОМАТОЛОГИЈАТА – антибиотиците во стоматологијата се користат за:

- смирување на инфламација на гингивата
- компликации на пародонталната болест (пародонтален апсес)
- редукција на преостанатата микробна флора во денталниот канален систем и периапикалниот простор
- предекстракција на дентогените жаришта
- при егзацербација на периодонтитите
- има позитивен ефект при примената на трансплантати и имплантати

Антибиотиците се користат како каузална терапија кај сите бактериски стоматити по добиен антибиограм со позитивен терапевски ефект.

АНТИБИОТИЦИ СО МАЛ СПЕКТАР НА ДЕЛУВАЊЕ – во оваа група на антибиотици спаѓаат пеницилинот и цефалоспорините.

Пеницилин – овој антибиотик е едно од најважните откритија во медицината, пронајден од англискиот бактериолог Александар Флеминг во 1928 год. Првобитно е добиен од култура засеана со стафилококи каде забележал дека на местата каде што на подлогата имало загадување со габа, стафилококите биле лизирани. По името на таа габа *penicilium notatum* овој антибиотик го добил името. Подоцна овој антибиотик е добиен по синтетски пат.

ХЕМИСКИ И ФИЗИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ – сите пеницилини се монобазни киселини со pH 2,5. Тешко се раствораат во вода, но нивните калиумови и натриумови соли се добро растворливи во вода.

Пеницилинот не претставува една единствена супстанца, туку станува збор за неколку различни видови, кои имаат иста структура на јадрото, а меѓусебе се разликуваат по страничните низи. Во тој контекст се разликуваат три групи на пеницилин:

- пеницилин G со висока активност спрема грам позитивните бактерии чувствителен на пеницилиназата
- пеницилин со слаба активност спрема грам позитивните бактерии, но резистентен на пеницилиназата (метцилин, оксацилин и нафцилин)
- пеницилин со широк спектар на делување на грам позитивни и грам негативни бактерии, се инактивира од пеницилиназата (ампицилин и амоксицилин)

Пеницилин G – е единствен **природен пеницилин** кој се уште се користи. Се инактивира во киселата средина на желудникот и од тие причини се дава парентерално. Има краток ефект на делување, три до четири часа, и од тие

причини направени се негови модификации (прокаин – бензил – пеницилин) кој има подолготраен терапевски ефект.

ПРИМЕНА ВО СТОМАТОЛОГИЈАТА – се користи во терапијата на улцеронекрозниот гингивит и гингивостоматит, јувенилната пародонтопатија, рапидна и рефрактерна пародонтопатија, акутен пародонтален апсес и сл. Најчесто се користи даден по пат на електрофореза. Локалната апликација (топично) дава алергична реакција поради што ваквата примена на овој медикамент е ограничена.

Полусинтетски пеницилини – имаат широк спектар на дејствување, но се осетливи на пеницилиназата. Во оваа група спаѓаат ампицилин и амоксицилин.

Ампицилин – го има во форма на инекции, капсули, капки и сируп. Се дава во доза од 200 до 500 mg. По парентералната примена добро се ресорбира, а биолошкото полувреме е 60 до 90 минути. Преку уста се дава на секои 6 до 8 часа.

Амоксицилин – е сличин на ампицилинот, но подобро се ресорбира. Се дава во идентичната доза како и ампицилинот.

РЕСОРПЦИЈА И ЕЛИМИНАЦИЈА – земени преку уста се ресорбираат во тенкото црево. Парентерално аплицирани се ресорбираат брзо, а максималната концентрација во крвта ја достигнуваат за пет минути.

Полусинтетските пеницилини се елиминираат релативно брзо, во најголем дел преку бубрезите, а во помал дел преку жолчката и плунката.

ПРИМЕНА ВО СТОМАТОЛОГИЈАТА – се користи за профилакса пред екстакција на заби кај пациенти со ризик, како и при поголеми операции во стоматохирургијата.

За терапевски цели се користи кај пародонтити, пулпитиси и постоперативно во максилофасцијалната хирургија.

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА – пеницилинот е најнетоксичен антибиотик, но нескано дејство е алергијата, каде што постои вкрстена чувствителност. Тоа значи дека лицето алергично на еден од пеницилините е чувствителен на сите други пеницилини.

Цефалоспорини – се антибиотици добиени од габа слични на пеницилинот, но се по резистентни на пеницилиназата.

Ефикасни се против голем број на грам позитивни микроорганизми и актиномицесот.

РЕСОРПЦИЈА И ЕЛЕМИНАЦИЈА – дел од нив не се ресорбираат преку дигестивниот тракт и се даваат исклучиво парентерално. Се дистрибуираат низ целиот организам, но сосема малку во ЦНС. Се елиминираат преку бубрезите.

ПРИМЕНА ВО СТОМАТОЛОГИЈАТА – имаат исклучително ограничена примена. Овие антибиотици најчесто се користат при лекувањето на респираторните и уринарни инфекции.

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА – може да предизвикаат алергична реакција дадени парентерално предизвикуваат локална болка и развивање на можен тромбофлебит. Земени преку уста обично предизвикуваат стомачни тешкотии.

АНТИБИОТИЦИ СО ШИРОК СПЕКТАР НА ДЕЛУВАЊЕ – во оваа група се вбројуваат: хлорамфениколот и тетрациклините.

Хлорамфеникол – антибиотик со бактериостатско дејство за голем број на бактерии и рикеции. Ја инхибира синтезата на бактериските протеини, во најголем дел грам негативни, чие дејство се инхибира со мала количина.

РЕСОРПЦИЈА И ЕЛЕМИНАЦИЈА – брзо се ресорбира во дигестивниот тракт по пер орална примена. Може да се даде и парентерално. Се распоредува речиси во сите ткива вклучувајќи го и ЦНС. Во најголем дел се елиминира преку урина и во мала количина преку жолчка.

ПРИМЕНА ВО СТОМАТОЛОГИЈАТА – **не се применува кај орофацијалните инфекции.** Претставува лек на избор во мал број на инфекции предизвикани од *hemophilus influenzae*, при менингитисот и пневмонијата доколку не реагираат на пеницилин. Се дава и во сите други случаи доколку е развиена резистентност на бактериите на други антибиотици. **Локално** се користи во вид на капки и масти за очи и уво.

НЕСАКАНИ ДЕЈСТА – предизвикува гастроентеринални реакции, а поради долготрајна употреба ја оштетува цревната флора и предизвикува кандидијаза и дефицит на витамин Б. Најтешка компликација е депресија на коскената срцевина и развој на агранулоцитоза и апластична анемија. Кај новороденчиња може да доведе до т.н. синдром на „сиво дете“ кој во 59% од случаевите е летален.

ПРЕПАРАТИ – се користи во вид на капсули, инекции, сирупи и масти. Преку уста се дава во доза од 250 до 500 mg на секои 6 часа.

Тетрациклини – се хемиски и фармаколошки меѓусебно сродни и стабилни антибиотици кои се добиваат од култура на *Streptomyces viridifaciens*. Претставуваат кристално жолти или златно жолти прашоци, кои се слабо растворливи во вода, но нивните соли се растворливи.

Претставуваат голема група на антибиотици со широк спектар на бактериостатично делување, вклучувајќи ги и рикециите, кламидиите, спирохетите, протозоите, борелиите и амабите. Имаат единствена базична структура, а меѓусебно се разликуваат по радикалите кои се вградени во нив. Во оваа група спаѓаат: хлортетрациклин, окситетрациклин, а најкорисен полусинтетски тетрациклин е доксициклинот.

АПСОРПЦИЈА И ЕЛЕМИНАЦИЈА – добро се ресорбираат во дигестивниот тракт после пер орална примена, особено ако се земаат на празен желудник. Нивната ресорпција е послаба во алкална средина. Добро се распоредуваат во сите ткива и телесни течности на организмот со исклучок на ЦНС.

Се елиминираат во најголем дел преку урина, а делимично и преку жолчката.

ПРИМЕНА ВО СТОМАТОЛОГИЈАТА – терапевската примена на овие антибиотици при орофацијалните инфекции е ограничена и воглавно служат како

резерва на пеницилинот, еритромицинот и цефалоспорините. При парадонталните заболувања, акутниот улцеронекрозниот гингивит, јувенилниот периодонтит, во ендодонцијата и др. се користат системски најчесто пер орално и локално.

Тетрациклините се врзуваат за коската и на тој начин делуваат и врз микроорганизмите во коскениот ткиво. Го стимулираат формирањето на коскениот ткиво и регенеративните процеси во пародонциумот, и исто така делуваат на микроорганизмите од субгингивалната и периапикалната регија. Поради овие причини се погодни за примена во стоматологијата.

Локалната примена на тетрациклините е со цел да се избегнат несаканите ефекти кои произлегуваат од нивната системска примена. Се аплицираат во вид на масти во пародонталните џебови по нивна механичка обработка, со што се обезбедува директно дејство на тетрациклинот во субгингивалната регија.

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА – освен алергичните реакции кои се релативно ретки, во текот на пероралната терапија предизвикуваат гадење и повраќање поради иритативниот ефект на слузокожата на желудникот. Понекогаш доведуваат до проливи како последица на промена на цревната флора, како и појава на кандидијаза и ентероколит. Може да се концентрираат во кожата и да предизвикаат фототоксична реакција. Нивната примена кај бремени жени може да доведе до хепатотоксично дејство и сиво-кафено обојување на забите кај децата. Од овие причини се контраиндицирани кај бремени жени и деца до 8 годишна возраст.

ПРЕПАРАТИ – во групата на препарати кои се користат на 6 часа спаѓаат: амбрамицин, окситетрациклин и терамицин. Се даваат во доза од 250 mg. во вид на капсули и сируп. Може да се даваат и во други облици (капки, инекции и масти).

Во групата на препарати кои се користат на 24 часа спаѓаат: вибрамицинот и рондомицинот. Се даваат во доза од 100 до 300 mg. во вид на капсули.

Макролиди – претставуваат антибиотици со бактериостатско и бактерицидно дејство во зависност од концентрацијата во која се даваат. Имаат широк спектар на дејствување сличен на пеницилинот и се изразито нетоксични. Во оваа група спаѓаат: **еритромицинот** и антибиотици слични на макролидите, **линкомицин** и **клиндамицин**.

Еритромицин – претставува метаболен производ на *Streptomyces erythreus* има широк спектар на дејствување на голем број грам позитивни и грам негативни бактерии, стрептококи, стафилококи, гонококи, најсерии, менингококи, спирохети, микоплазми, кламидии и др.

РЕСОРПЦИЈА И ЕЛЕМИНАЦИЈА – добро се ресорбира во дигестивниот тракт, се дистрибуира речиси во сите ткива во организмот и делумно се биотрансформира делумно на инактивни метаболити. Се елиминира преку жолчката каде што постигнува висока концентрација.

ПРИМЕНА ВО СТОМАТОЛОГИЈАТА – се применува во сите случаи на орофацијални инфекции (перикоронити, периапикални апсеси, инфилтрирани

цисти, пурулентни остеоитиси и разни облици на стоматити), каде што е индициран пеницилин, а за кој поради алергија не може да се примени.

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА – претставува изразито нетоксичен антибиотик. Алергични реакции предизвикува исклучително ретко. Можна е појава на холеститичен хепатитис кој претставува облик на алергична реакција која се повлекува веднаш по прекилот на терапијата.

Линкомицин и клиндамицин – се слични на макролидите, а се добиени од гливицата *Streptomyces lincolnesis*. Имаат пширок спектар на дејствување и ги опфаќаат и анаеробните бактерии. Се препорачуваат како замена на пеницилинот и еритромицинот.

АПСОРПЦИЈА И ЕЛЕМИНАЦИЈА – се апсорбираат во дигестивниот тракт по перорална примена. Може да се применат и парентерално. Се дистрибуираат во сите ткива особено во коскено, а исто така добро ја преминуваат и плацентната бариера. Се метаболираат во црниот дроб, а во најголем дел се излачуваат преку жолчката, а помалку преку урината.

ПРИМЕНА ВО СТОМАТОЛОГИЈАТА – се користат при сите орофацијални инфекции кои ја зафаќаат алвеоларната коска: пурулентни остеоитиси и во терапијата на парадонтопатијата. Се користат и во профилаксата на инфективниот ендокардитис.

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА – имаат повеќе штетни ефекти и доведуваат до појава на: дијареа, хеморагичен колитис, алергични реакции, појава на глосити и стоматити, развивање на кандидијаза и др.

Метронидазол – е синтетичко соединение добиено од нитромидазон. Делува на бактериоидите, анаеробните коки, фузобактерии, клостридии, споеви на хлеликобактерија и на анаеробни протозои.

РЕСОРПЦИЈА И ЕЛЕМИНАЦИЈА – добро се ресорбира после орална примена, а може да се користи и ректално и интравенски. Се распоредува во целиот организам и влегува во сите ткива и телесни течности, вклучувајќи ја и плунката. Се метаболизира во јетрата, а се е елеминира преку урината и жолчката.

ПРИМЕНА ВО СТОМАТОЛОГИЈАТА – поради неговата ефикасност кај анаеробните бактерии погоден е за орална примена. Се користи во терапијата на периодонтитите, фрактури на мандибулата, дезинфекција на коренски канали на забите, пародонталните заболувања, улцеронекрозен гингивит, перикоронитис и дрги орофацијални инфекции. Се дава во доза од 400 mg. на секои 8 часа во траење од седум до десет дена.

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА: гадење, повраќање, метален вкус во устата, појава на црн влакнест јазик и стоматитис. Поради можноста за оштетивање на фетусот контраиндициран е кај трудниците и во периодот на доење.

Антибиотици

Тоа се супстанции произведени од микроорганизми и растенија кои го инхибираат растењето и функцијата на микроорганизмите или истите ги

уништуваат. Дејствуваат на еден или повеќе видови на бактерии и се делат на:

- антибиотици со мал спектар
- антибиотици со широк спектар

Во групата на антибиотици со мал спектар на дејствување спаѓаат:

- **пеницилини**
- **цефалоспорини**

Во стоматологијата пеницилинот се користи кај улцеронекрозниот гингивитис, напредната пародонтопатија, пародонтален апцес и др. Несакано дејство е алергијата.

Во групата на антибиотици со широк спектар на дејствување спаѓаат:

- **хлорамфеникол**
- **тетрациклини**
- **макролиди** (еритромицин, кларитромицин, телитромицин и др.)
- антибиотици слични на **макролидите** (**линкомицин** и **клиндамицин**)
- **еритромицин**
- **метронидазол**

Антибиотиците со широк спектар во стоматологијата се користат во терапијата на орофацијалните инфекции, во случаевите кога е контраиндицирана примената на пеницилинот поради алергија.

Некои од оваа група на антибиотици како што се макролидите поради тоа што се депонираат во алвеоларната коска се користат во третманот на пародонталната болест и при други инфекции на коските.

3.3. Антимикотици

Претставуваат средства со кои се дејствува на габичните инфекции кои може да бидат површински или системски. Предиспонирачки фактор за развој на овие инфекции е долготрајната терапија со антибиотици со широк спектар или имunosупресивни средства.

Во групата на антимикотици спаѓаат: нистатинот, амфотерицинот, деривати на азолот и флуцитозинот.

Нистатин (Nystatin) – претставува жолтеникав прашок слабо растворлив во вода со антимикотично дејство. Дејствува на тој начин што се врзува за стеролите во клеточната мембрана на габите, поради што доаѓа до нарушување на пропусливоста и промена во транспортот на јоните. Во зависност од концентрацијата може да биде фунгицид или фунгистатик. Не дејствува на бактерии, вируси и протозои. Делува токсично доколку се даде парентерално.

ПРИМЕНА ВО СТОМАТОЛОГИЈАТА – најчесто се дава при инфекции со кандида албиканс која ја зафаќа усната лигавица. Се користи суспензија од лекот, која се нанесува на заболената лигавица и се држи подолго време пред да се голтне. Се употребува четири пати дневно во доза од 30 до 35 капки. Нистатинот растоворен останува активен максимално до 7 дена. При оралната кандидијаза може да се дава и локално во вид на дражеи и маст. Во облик на маст се користи кај

ангуларните кандидомикотични хиелити. Кожата се премачкува два до три пати на ден во траење од една до две недели.

Амфотерицин (Amphotericin) – хемискиот состав му е сличен на нистатинот, а механизмот на дејствување е идентичен со тој на нистатинот. Делува кај голем број на системски гливични инфекции.

РЕСОРПЦИЈА И ЕЛЕМИНАЦИЈА – после оралната примена незначително се апсорбира, и затоа кај системските микозни инфекции се дава интравенозно по пат на инфузија. Добро се дистрибуира во сите ткива и телесни течности освен во цереброспиналниот ликвор. Се излучува споро преку урина.

НЕСКАНИ ДЕЈСТВА – пропратните несакани ефекти од примената на овој препарат се многубројни: алергија, тромбоцитопенија, анемија, главоболка, анорексија и кај голем број на пациенти оштетувања на реналната функција.

Азоли – претставуваат група на синтетски антимикотици со широк спектар на делување, и се користат во терапијата на системските микози. Главни претставници се: **кетоконазол, миконазол и флуконазол** и др.

РЕСОРПЦИЈА И ЕЛЕМИНАЦИЈА – се ресорбираат после перорална примена и циркулираат 90% врзани за протеините на плазмата. Добро се дистрибуираат во организмот и се метаболизираат во јетрата во инактивни метаболити. Се излучуваат преку фецес и урина.

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА – го иритираат дигестивниот тракт со појава на гадење, поврараќање, проливи, главоболка, тромбоцитопенија, а понекогаш може да предизвикаат хепатотоксична реакција.

Антимикотици

Делуваат на габични инфекции кои се јавуваат на површината на телото или системски. Во оваа група спаѓаат:

- **нистатин** – има широк антимикотичен спектар и најчесто се користи при кандидијаза на оралната лигавица, вагината, а поретко кај другите системи
- **анфотерицин** – сличен на нистатинот, ефективен за поголем број на гливични инфекции. Се аплицира интравенозно.
- **азоли** - имаат широк антимикотичен спектар. Се користат локално, *per os*, а понекогаш и интравенозно. Во оваа спаѓаат: **кетоконазол, миконазол и флуконазол** и др.

3.4. Антивирусни лекови (виростатици)

Оваа група на лекови го инхибираат реплицирањето на вирусите, имаат висока селективност кон нив и мала токсичност.

Вирусите се многу мали инфективни агенси составени од нуклеински киселини (RNK или DNK), обвиткани со протеинска или липопротеинска капсула. Протеинот или липопротеинот може да се однесува како антиген.

За репликација вирусите ги користат органелите и ензимите на клетките на домаќинот. Тие претставуваат интрацелуларни паразити кои немаат сопствен метаболизам, и ги користат метаболичните процеси на клетката домаќин во која навлегуваат и која ја инфицираат. После нивното навлегување во клетката нуклеинската киселина на вирусот се користи за клеточниот метаболизам при синтеза на протеините и создавање на нови вирусни клетки.

Антивирусните лекови се поделени во две групи: антивирусни лекови против **херпесни инфекции** и против **HIV инфекција**.

Ацикловир (Aciklovir) – е виростатик во висока селективна активност кон вирусот на **херпес симплекс**, тип еден и два, како и за **варичела зостер**.

МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВО – ацикловирот својот антивирусен ефект го изразува преку негова интерференција со синтезата на DNK и инхибиција на вирусната репликација. Ја инхибира синтезата на DNK, интерферирајќи со дејството на DNK полимеразата.

Кај клетките инфицирани со херпес вируси ин витро, антивирусната активност на ацикловирот се заснива на неговата интерклеточна конверзија во ацикловир трифосфат.

Ацикловирот има слабо дејство врз хуманата DNK бидејќи првата фаза на конверзија на лекот во монофосфат се катализира од страна на вирусната тимидин киназа.

ПРИМЕНА ВО СТОМАТОЛОГИЈАТА – се користи при тешки мукозни и мукокутани инфекции со херпес симплекс и варичела зостер. Се аплицира локално во вид на крем (50 mg.), при лекување на херпес лабијалис кој се нанесува на секои четири часа.

Кај потешките случаи ацикловирот се препорачува да се примени орално, во вид на таблети од 200 mg. пет пати дневно. Кај деца до две години се дава половина од оваа доза.

Кај рекурентните инфекции со варичела зостер, ацикловирот ги намалува симптомите, но е без ефект на постхерпетичните неуралгии.

НЕСКАНИ ДЕЈСТВА – се многу ретки. Може да се манифестира иритација на местото на примената како што е локално печење, свраб, црвенило или флебитис на местото на инјектирањето. Доколку се користи во вид на таблети може да се појават следниве несакани ефекти: гастроинтестинални тегоби, хематолошки промени, невролошки реакции и др.

Антивирусни лекови

Вирусите се интрацелуларни паразити кои немаат сопствен метаболизам, туку ги користат метаболичните процеси на клетките кои ги инфицираат.

Антивирусните лекови го инхибираат реплицирањето на вирусите преку:

- создавање на вирусна протеинска и липопротеинска капсула
- со помош на DNK – полимераза
- со синтеза на вирусна RNK
- со вирусни специфични ензими

Антивирусните лекови се поделени во две групи:

- **против херпесните инфекции** (херпес симплекс 1 и 2 и варицела зостер) - ацикловир
- **против HIV инфекцијата**

Литература

1. Kalenic S, Payerl Pal M, Vlahovic V i sur. Smjernice za prevenciju, kontrolu i ljecenje infekcija koje uzrokuje meticilin – rezistentni Staphylococcus aureus (MRSA) Lijec. Vjes. 2008;130:3-32

2. Knezevic A, Tarle Z i sur. Terapija ozonom inicijalnih kariesnih lezija u fisurama. Acta Stometol Croat 2207;41:3-8

3. Rutala WA, Cole EC i sur. Inactivation of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium bovis by 14 hospital disinfectants. Am J Med 1991;91:267

4. Sanborg EG i sur. No evidence of renal toxicity from amalgam fillings. Am J Physiol 1996;271:941-949

5. Sharma N, Charles CH i sur. Adjunctive benefit of an essential oil – containing mouthrinses in reducing plaque and gingivitis in patients who brush and floss regularly: a six month study. J Am Dent Assoc 2004;135:496-504

6. Sutalo J i sur. Patologija i terapija tvrdih zubnih tkiva. Naklada Zadro, Zagreb;1994

7. Tomic D. Farmakoterapija 7 izd. Med. knjiga, Beograd – Zagreb, 1989

4. Лекови кои делуваат на заболувањата на крвта и крвните органи

Силвана Георгиева

Во групата на лекови кои делуваат на заболувањата на крвта и крвните органи спаѓаат: антианемици, антикоагуланси и хемостатици.

4.1. Антианемици

Антианемиците се лекови со кои може да се лекуваат дефицитарните анемии: хипохромна, предизвикана од дефицит на железо, мегалобластична анемија предизвикана од дефицит на витамин B₁₂ и фолна киселина и анемија предизвикана од заболувања на бубрезите (еритропоетин). На останатите видови на анемии неможе да се делува со медикаментозна терапија.

Хипохромна анемија – настанува како резултат на дефицит на железо предизвикана од: недоволно внесување преку храна, намалена ресорпција во дигестивниот тракт (ахилија и ентеритис), недоволно искористување на железото во организмот поради дефекти во хемоглобинската синтеза, зголемен губиток на железо во организмот поради крварања и зголемена потреба на организмот од железо во период на раст и развој, бременост и лактација.

Организмот на возрасен човек содржи од 3 до 5 грама железо комплексно врзан со протеините и тоа: 65% во хемоглобинот, 5% во миоглобинот, 2% во состав на ензимите, 0,1% како серумско железо, а преостанатите 30% претставуваат резервно железо депонирано во клетките на јетрата, слезината, коскената срж и лимфните јазли.

Во просек човекот преку храна внесува 15 до 20 mg. на железо во текот на еден ден, која се апсорбира околу 10% во организмот. Железото најмногу го има во киселата зелка, спанаќот, доматиците, а млечните производи содржат изразено мала количина на железо.

Железото се апсорбира во феро облик во дуоденумот и дигестивниот тракт. Во плазмата се врзува за трансферинот. Од циркулацијата понатаму доспева до коскената срж, каде што учествува во синтезата на хемоглобинот. Помал дел доаѓа до клетките на ензимите.

Со метаболизмот на железото организмот настојува да сочува доволна количина од него, и рационално го транспортира и го менува во различни фракции.

Физиолошкиот губиток на железо во текот на еден ден изнесува еден милиграм кај мажи, до два милиграма кај жени. Во текот на менструацијата губитокот на железото изнесува до 30 mg. а во периодот на бременоста и лактацијата од 500 до 1.000 mg. Концентрацијата на железо во организмот кај жените е пониска во споредба со мажите, и со нормална исхрана жените тешко ја компензираат потребната количина. Од овие причини сидеропенијата е заболување кое почесто се јавува кај жените.

Пациентите со сидеропенична анемија дури и кога го апсорбираат целокупното железо од храната, не се во состојба да ја внесат во организмот потребната количина за еден процентен дневен пораст на хемоглобинот. Од овие причини со помош на терапија со која се додава железо, се одржува неговата нормална количина во организмот.

ПРЕПАРАТИ НА ЖЕЛЕЗО – се применуваат per os и парентерално. Преку уста најчесто применуваат лесно топливи феро-соли: феросулфат (Retafer), ферофумарат (Heferol), фероглуконат и феролактат. Од тривалентното железо перорално се применува Legofer и Ferrum LEK.

Кога е неопходна брза корекција и при слаба апсорпција на пероралните препарати се применуваат препарати на железо кои се даваат интрамускуларно или интравенски (Venofer, Dekstriferon и др.).

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА – пероралните препарати предизвикуваат гадење, повраќање и диспептични тегоби со опстипација или проливи. Парентералните препарати може да предизвикаат чувство на метален вкус во устата, главоболка, перикардијална болка, тахикардија, алергични реакции и др. Интравенската примена може да доведе до тромбoфлебитис.

Мегалобластичка анемија – се карактеризира со појава на големи недоразвиени еритроцити во периферната крв кои се последица на блокадата на синтезата на ДНК, предизвикана од недостатокот на витамин B₁₂ и фолна киселина.

Недостатокот на витамини B₁₂ и фолна киселина во организмот се последица на: неадекватна исхрана, намалена апсорпција, намалено искористување, зголемена потреба или потенцирана елиминација т.е. излучување. Мегалобластичната анемија може да биде последица на: недостаток на т.н. внатрешен фактор на желудникот, неопходен за апсорпција на витаминот B₁₂, при променета бактериска флора во цревата, поради штетно делување на лекови и како последица на цироза на јетрата.

Мегалобластичната анемија се лекува со внесување на витамин на препарати на витамин B₁₂ и фолна киселина.

Еритропоетин – е гликопротеин кој го создаваат бубрезите и макрофагите. Ја регулира пролиферацијата и диференцијацијата на еритроцитите во коскената срж. До негов дефицит доаѓа при анемии предизвикани од хронични заболувања на бубрезите, малигни заболувања, сида и хроничен реуматоден артритис. Еритропоетинот се употребува интравенски или супкутано.

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА – примената на еритропоетинот може да доведе до хипертензија, главоболка и дефицит на железо.

4.2. Антикоагуланси

Антикоагулансите се лекови кои делуваат на хемостазата т.е. го запираат крварењето и губитокот на крвта во организмот кој е последица на оштетувањето на крвните садови.

Механизмот на згрушување започнува со ослободување на тромбoplastин од оштетениот крвен сад, кој во комбинација со факторите на коагулација и јоните на калциум (како кофактор) создаваат надворешен активатор на протромбинот, неопходен за трансформација на протромбинот во тромбин. Тромбинот е протеолитичен ензим кој го претвара фибриногенот во фибрин. Фибринот со помош на тромбоцитите и еритроцитите го создава коагулумот.

Антикоагулансите се применуваат во случаи на зголемена опасност од венска тромбоза и плукна емболија, како превентивна терапија. Антикоагулансите треба да се применуваат внимателно во строго контролирни и индивидуално одредувани дози. Во терапијата се применуваат хепарински и дикумаролски антикоагуланси.

Хепарин – е мукополисахарид кој е присутен во организмот во комплекс со хистаминот и мастоцитите во плазмата и ендотелот на крвните садови. Применет интравенски доведува до брз антикоагулантен ефект. Во текот на терапијата со хепаринот треба да се контролира коагулацијата на крвта со коагулациони тестови.

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА – високи дози на хепарин може да доведат до крварење и рекции на пречувствителност. Долготрајната терапија може да доведе до остеопороза.

Фибринолитици (тромболитици) – се средства со кои се раградуваат тромбите. Делуваат на разградувањето на фибринот со помош на протеолитичниот ензим плазмин.

Фибринолитиците се користат во терапијата на инфарктот на миокардот и мозочните удари.

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА – примената на фибринолитиците може да доведе до крварење. Контраиндикација за нивна примена се: акутни крварења, цереброваскуларни болести, гастроинтестинални крварења, хирушки извршени интервенции во последните десет дена, хипертензија, трауми и др.

4.3. Хемостатици

Хемостатиците се средства со кои може да се сопре крварењето од капиларите и малите крвни садови.

Крварењето од големите крвни садови може да се спречи привремено со компресија, а дефинитивно со хирушки зафат (подврзување на крвните садови).

Се разликуваат два вида на хемостатици со кои се сопира крварењето на малите крвни садови и капилари: општи и локални.

Општи хемостатици – се користат за сопирање на акутни внатрешни крварења, при што на пациентите им се одредува строго мирување. Најефективен општ хемостатик е трансфузија со свежа крв. Како општи хемостатици може да се применат и витамин К и витамин Ц.

Локални хемостатици – го сопираат крварењето на местото на апликацијата. Во оваа група спаѓаат:

механички средства – завој, површинска тампонада, со стерилна газа, во стоматологијата длабока тампонада со јодоформ газа и др.

симпатомиметици – адреналин кој се применува во стоматологијата за гингивални крварења во вид на тампонада, за тампонирање на забни алвеоли кои крварат и за запирање на интраоперациски крварења за поголема прегледност на операционото поле.

Цинкоксид со еугенол – често се применува во стоматологијата и се нанесува во облик на завој кој се прилагодува на површината на која се нанесува, а во устата се стврдува за 7 до 10 минути. Се користи при крварења настанати по мултипли екстаракции, циркумцизии и ексцизии, гингивални крварења и по гингивектомија.

Желатин – се користи во вид на тампони кои еластично може да се прилагодат на секоја површина. Во стоматологијата служат при крварења на периодонтот и при коскени крварења.

Фибринско лепило – содржи фибриноген и хуман тромбин и се користи за сопирање на крварења на поголеми површини настанати од хирушки интервенции.

Оксидирана целулоза – брзо го сопира крварењето и може да се приеми на инфицирани површини за заштита на ткивото. Се апсорбира во целост и не ја спречува епителизацијата. Ја ублажува постоперативната болка, а во забната алвеола го спречува настанувањето на алвеолитот.

Лекови кои делуваат на заболувања на крвта и крвните органи

Во оваа група спаѓаат:

- **антианемици** – средства со кои се лекува хипохромната и мегалобластична анемија
- **антикоагуланси** - средства со кои се сопира крварењето и се спречува губитокот на крвта низ оштетените крвни садови. Во терапијата се применуваат хепарински и дикумаролски антикоагуланси
- **хемостатици** – средства со кои се сопира крварењето од малите крвни садови и капилари. Се разликуваат општи и локални хемостатици. **Локалните хемостатици** често се применуваат во стоматологијата.

Литература

1. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med 1999;341:1986-95
2. Goodenough LT, Mong TG, Andriole GL. Erythropoietin therapy. N Engl J Med 1997;336:933-8
3. Hillman RS, Ault KA. Hematology in Clinical Practice. 3 izd. Mc Graw – Hill, 2002
4. Lieu PT, Heiskala M. Peterson PA, Yang Y. The roles of iron in health and disease. Mol Aspects Med 2001;22:1-87
5. Pototski M, Amenabar JM. Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment. J Oral Sci 2007;49:253-8
6. Wald NJ, Bower C. Folic acid, pernicious anaemia and prevention of neural tube defects. Lancet 1994;343:307
7. Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulant patients. Arch Intern Med 2003;163:1242

5. Хистамин и антихистаминици

Силвана Георгиева

Хистаминот е супстанца која се вбројува во групата на локални хормони која во организмот има улога на силен валодизатор.

Под антихистаминици се подразбираат препарати кои се однесуваат како антагонисти на хистаминот.

5.1. Хистамин

Хистаминот се наоѓа во растенијата и во животинските организми. Во човековиот организам е распореден по целото тело, со високи концентрации на кожа, плуќа и слузокожата на дигестивниот тракт каде е сместен во гранулите на мастоцитите во физиолошки инактивен облик, врзан за хепраинско-протеинскиот комплекс.

Хистаминот во човековиот организам делува преку хистаминските рецептори кои се делат на H_1 , H_2 и H_3 рецептори.

Во човековиот организам хистаминот предизвикува:

- изразена вазодилатација
- зголемена пропусливост на капиларите и малите вени, што предизвикува едем
- ја стимулира глатката мускулатура и оваа појава е нај изразена на бронхите
- ги стимулира сите егзокрини жлезди, особено желудникот
- ги стимулира нервните завршетоци на кожата и предизвикува свраб
- во средишниот нервниот систем има улога на терморегулатор и ја регулира телесната маса
- ја зголемува будноста
- на периферијата предизвикува вазодилатација преку инхибирање на норадреналинот во стресни состојби.

Денес е познато дека ослободувањето на хистаминот зависи од калциумот и температурата и дека е во врска со метаболизмот на цикличките нуклеотиди.

При сите видови на оштетување на ткивото, хемиско, физичко, термално или бактериско, доаѓа до ослободување на хистамин.

Хистаминот не се користи за терапевски цели.

5.2. Антихистаминици

Антихистаминските препарати се однесуваат како антагонисти на хистаминот и се врзуваат за истите рецептори H_1 , H_2 и H_3 во ефекторните органи врз кои се врзува и самиот хистамин, поради што го инхибираат неговото дејство. Клонирани се и прикажани со новите истражувања и H_4 рецептори во тимосот и слезената. Нивните антагонистички ефекти се во фаза на истражување.

Првите антихистамински препарати се синтетизирани и применети во клиничката пракса во 1942 год. Дури во 1970 г. се докажало дека хистаминот остварува ефект со најмалку два рецептора, а во 1987 г. е констатиран и трет тип на хистамински рецептор.

РЕСОРПЦИЈА И ЕЛЕМИНАЦИЈА – сите антихистамински препарати по перорална примена се апсорбираат во гастроинтестиналниот тракт, а ефектот им започнува по 15 до 30 минути, при што највисоката концентрација ја постигнуваат по еден до два часа. Главниот начин за нивно метаболно разградување е хидроксилација. Во најголем дел се излачуваат преку урината.

ПРИМЕНА ВО СТОМАТОЛОГИЈАТА – овие препарати имаат голема примена во лекувањето на алергичните заболувања како што се: анафилактични реакции, уртикарии, серумска болест, ринити и др.

Во оралната патологија антихистаминиците најчесто се користат кај алергичните стоматити со медикаментозно или нутритивно потекло (еритема ексудативум мултиформе, квинкеов еден и др.).

ПРЕПАРАТИ – најчесто се користат: фенерган (Phenergan), драмамин (Dramamin) и лоратидин (Claritin).

Лоратидинот и припаѓа на поновата генерација антихистаминици и се произведува во вид на таблети и сируп. Се дава еднократно наутро на гладно. Има изразена антихистаминско дејство и не предизвикува седација, поради што е прифатлив за примена. Поседува и антиинфламаторен ефект и не се забележани други странични ефекти.

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА – поголемиот дел од антихистаминските препарати покажуваат изразено седативно дејство кое може да ги ограничи дневните активности на пациентите (управување со автомобил, машини и др.).

Хистамини и антихистаминици

Хистамин - се смета за локален хормон кој делува преку хистаминските рецептори H_1 , H_2 и H_3 . Главните ефекти во организмот се:

- силна вазодилатација
- зголемена пропусливост на капилари и мали крвни садови
- стимулирање на мазната мускулатура
- стимулирање на егзокрините жлезди
- стимулирање на нервните завршетоци
- зголемување на будноста и др.

Антихистаминици – се препарати кои го блокираат дејството на хистаминот врзувајќи се за истите рецептори H_1 , H_2 и H_3 , во ефекторните органи во кои се врзува и самиот хистамин.

Терапевска примена:

- алергични заболувања (уртикарии, анафилактични реакции, серумска болест, ринити, алергични стоматити и др.

Препарати:

- **фенерган** (Phenergan)
- **драмамин** (Dramamin)
- **лоратидин** (Claritin)

антихистаминските препарати предизвикуваат седација и ги ограничуваат дневните активности на пациентите.

Литература

1. Hill SJ Distribution properties and functional characteristics of three classes of histamine receptor. Pharmacol Rev 1990;42:45
2. Simons FER. Advances in H_1 – antihistamines. New Engl J Med. 2004;351:2203-17
3. Simons FER, Simons K. Drug therapy: the pharmacology and the use H_1 - receptor – antagonist drugs. N Engl J Med. 1994;23:1663-70

6. Витамини

Силвана Георгиева

Витамините се органски споеви со мала молекуларна маса кои имаат улога на катализатори и се неопходни за нормално одвивање на метаболните процеси во организмот. Се внесуваат преку храна и нивниот дефицит во организмот доведува до појава на разни заболувања.

6.1. Витамини

Витаминскиот дефицит се нарекува хиповитаминоза и може да биде од примарен и секундарен карактер. Примарниот дефицит е резултат на недоволно внесување преку исхраната, а секундарниот е последица на нарушувања во дигестивниот тракт.

Најчести причини за дефицит од витамини се:

- неадекватно внесување на витамини
- нарушена дигестија на храна
- недоволна апсорпција на храна
- нарушена интерстинална бактеријална флора
- присуство на интерстинални паразити
- зголемени метаболни потреби
- губиток на хранливи материи
- нарушена мастикација и др.

Спрема клиничките промени тешко може да се утврди кој витамин е дефицитарен, бидејќи тие не се патогномични за дефицитот на одделни витамини. Кога лекарот врз основа на клиничките промени поставува ориентациона дијагноза за недостиг на некој витамин, по неговото ординирање пациентот се следи и се прави проценка за подобрувањето на клиничката симптоматологија. Во меѓувреме се трага по причината за дефицитот од витаминот.

Примената на витамините треба да биде правилно индицирана, стручно дозирана, а терапевскиот ефект да биде редовно контролиран. Витамините може да се даваат и во превентивни цели, но тогаш треба да се води сметка за ирационалната примена и нивното предозирање.

Витамините може да бидат растворливи во масти и растворливи во вода.

Во групата на витамини растворливи во масти спаѓаат: **A, D, E и K**.

На нивната ресорпција во цревата влијаат факторите кои ја регулираат апсорпцијата на мастите. Се депонираат во ткивата во голема количина и преку урината се излучуваат во мала количина.

Во групата на витамини растворливи во вода спаѓаат: витамините од групата на **B** комплексот (**B₁, B₂, B₆ и B₁₂**) и витаминот **C**.

Табела 4. Липосолубилни и хидросолубилни витамини

Липосолубилни	Хидросолубилни
<i>Витамин А</i>	<i>Витамин В комплекс:</i>
<i>Витамин D</i>	<i>(B₁, B₂, B₆ и B₁₂)</i>
<i>Витамин E</i>	<i>Витамин C</i>
<i>Витамин K</i>	

6.2. Витамин А

Витаминот А – retinol во организмот се создава од перкурсорот – каротин, со жолти и црвени пигменти кои ги има во овошјето и зеленчукот. Недостатокот на овој витамин доведува до нарушувања во кератинизацијата на кожата и слузокожата.

Витаминот А и каротинот не се осетливи на температура и варење, при кое не се разградуваат, но се изразито чувствителни на светло и кислород. Освен каротинот, витаминот А го содржат и млекото, рибното масло, жолчката на јајцата и путерот.

АПСОРПЦИЈА И ЕЛЕМИНАЦИЈА – се апсорбира од цревата, потоа се врзува за протеините и се депонира во јетрата и надворешните жлезди. Се излучува преку жолчка и млеко.

УЛОГА ВО ОРГАНИЗМОТ – овој витамин учествува во создавањето на очниот пигмент во ретината и има важна улога во одржувањето на интегритетот на епителните клетки на кожата и на дигестивниот систем. Потребен е за нормален

раст и пролиферација на епителните клетки. Неговиот дефицит доведува до нарушување во кератинизацијата на епителните клетки во усната шуплина и гингивата. Може да биде изразена како хиперкератоза или атрофични промени.

Недостатокот на витамин А предизвикува немалена активност на остеобластите и одонтобластите и го успорува растот на коските и забите.

НАЧИН НА ДАВАЊЕ И ДОЗИРАЊЕ – дневната доза потребна за витаминот А е 0,8 mg. Се користи во терапевски цели (хиповитаминозни состојби) и превентивни цели (бременост и доење).

Во стоматолозијата се ординира перорално или локално (топочно). Најчесто се дава во комбинација со витаминот D.

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА – долготрајното предозирање на витаминот А доведува до хипервитаминоза проследена со: дијареа, опстипација, гадење, повраќање, анорексија, полиурија, полидипсија, обилно потење, слабост, главоболка, раздразливост и ментални промени.

6.3. Витамин D

Витаминот D – претставува збир на сродни стероиди кои настануваат под дејство на ултравиолетовите зраци на провитамините ергостерол и дихидроколестерол. Присутен е во разни растителни производи и во квасецот.

Витаминот D е присутен во храната во рибиното масло, млекото, жолчка од јајце и путер.

Провитамиот ергостерол се трансформира во витамин D₂, а во кожата витаминот D под влијание на сончевите зраци се претвара во витамин D₃.

АПСОРПЦИЈА И ЕЛЕМИНАЦИЈА – се апсорбира во дигестивниот тракт под дејство на жолчката. Во крвта се врзува за глобулините.

УЛОГА ВО ОРГАНИЗМОТ – витаминот D учествува во минерализацијата на коските и ја регулира висината на калциумот во крвта. Недостатокот на овој витамин предизвикува рахитис кај децата, заболување кое доведува до деформативни промени на скелетот. Кај возрасни недостатокот на овој витамин доведува до остеомаалација.

НАЧИН НА ДАВАЊЕ И ДОЗИРАЊЕ – дневната доза потребна за овој витамин е 0,005 – 0,01 mg. а оваа доза е зголемена за време на раст и развој, бременост и период на лактација. Терапевски се применува кај: рахитис, остеомаалација, хипопаратиреоидизам и хипокалциемија.

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА – прекумерното внесување на овој витамин може да доведе до хиперкалциемија, чии што првични симптоми се: замор, главоболка, гадење, повраќање и проливи. Во подоцнежниот период може да дојде до таложење на калциум во меките ткива, бубрезите, белите дробови, тиреоидејата, срцето и крвните садови.

6.4. Витамин Е

Витаминот Е – tokoferol делува како антиоксиданс во оксидоредуциските процеси и го спречува создавањето на токсични оксидациони производи, како што се незаситени масни киселини.

Присутен е во житарици, соја, зеленчукот, жолчката и во растителните масла.

ДОЗОРАЊЕ – дневната потребна доза од овој витамин е 10 до 30 mg. Не се опишани симптоми во организмот при негово недоволно внесување, ниту пак се опишани штетни ефекти при негово прекумерно внесување.

6.5. Витамин К

Витаминот К – е коензим со ензимски состав кој учествува во синтезата на протромбинот и факторите на коагулацијата во јетрата. Недостатокот на овој витамин доведува до крварања во организмот.

Постојат неколку видови на витамин К: витамин К₁, присутен во зелените растенија, витамини К₂, кој го синтетизираат грам позитивните бактерии и витамин К₃, кој претставува синтетички спој кој се апсорбира од цревата во отсуство на жолчка.

За терапевски цели се применуваат витамините К₁ и К₃.

УЛОГА ВО ОРГАНИЗМОТ – недостатокот на овој витамин доведува до хипопротромбиненија со крварења (екхимози, хематурија и хематемози). Недостатокот на овој витамин може да биде предизвикан поради негова недоволна апсорпција во случај на заболувања во дигестивниот тракт (ентеритис, колитис, фиброзни состојби на панкреас и др.), или како резултат на земање на антибиотици кои ја уништуваат цревната флора.

НАЧИН НА ДАВАЊЕ И ДОЗИРАЊЕ – се дава перорално во дневна доза од 50 до 80 mg. Терапевски е индициран кај: заболување на јетрата и цревата кои доведуваат до слаба апсорпција на овој витамин и во случаи кога одредени лекови предизвикуваат хиповитаминоза на витаминот К.

Витамини растворливи во масти

Во оваа група спаѓаат: витамин А, D и Е и К.

Витамин А:

- *учествува во синтезата на очниот пигмент и растот на епителните клетки*
- *негов дефицит доведува до нарушена кератинизација на епителните клетки и намален раст на коските и забите*
- *неговото предозирање доведува до десквамативни промени на кожата и слузокожата*

Витамин D:

- учествува во минерализацијата на коските и регулирање на калциумот во крвта
- неговиот дефицит доведува до: рахитис, остеомаластија и тетанија
- при предозирање доаѓа до хиперкалциемија

Витамин E:

- делува како антиоксиданс

Витамин K:

- делува како коензим во синтезата на протромбинот и факторите на коагулација
- неговиот дефицит е причина за крварење

6.6. Витамин B комплекс (B₁, B₂, B₆ и B₁₂)

Комплексот на витамин B го сочинуваат: тиамин (B₁), рибофлавин (B₂), пиридоксин (B₆) и цијанокобаламин (B₁₂).

Витамин B₁ (тиамин, анеурин) – е хидросолубилен витамин, есенцијален коензим кој учествува во метаболизмот на јадрените хидрати. Широко распространет во прехранбените производи: во житарици, квасец млеко, месо, овошје и зеленчук.

АПСОРПЦИЈА И ЕЛЕМИНАЦИЈА – се апсорбира во дигестивниот тракт, а потоа се метаболизира во јетрата, во својата активна коензимска форма. Се излачува преку урина, делумно во непроменета форма и делумно како пиридин.

УЛОГА ВО ОРГАНИЗМОТ – недостатокот на овој витамин се рефлектира на здравјето на оралната лигавица и периферниот нервен систем. Неговиот дефицит ја предизвикува болеста берибери, која се карактеризира со периферен неуритис и парализа и атрофија на мускулите. Исто така, дефицитот на тиаминот може да доведе до слабост на срцевиот мускул, пропратен со едеми.

Во усната шуплина дефицитот на овој витамин е причина за губење на чувството на вкус и печење на слuzницата на усната шуплина (stomatopyrosis). Исто така, може да доведе до атрофични промени на оралната лигавица пред се на филиформните папили.

НАЧИН НА ДАВАЊЕ И ДОЗИРАЊЕ – превентивно може да се даде заедно со останатите витамини од оваа група, перорално или парентерално. Кај благите форми се дава 5 до 30 mg, а кај тешките до 300 mg дневно.

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА – дерматитис, алергични манифестации, свраб, парестезии на мимична мускулатура и др.

Витамин B₂ (рибофлавин) – овој витамин е составен дел на Варбурговиот прстен, наречен жолт ензим на дишење, кој исто така има значајна улога во метаболизмот на јагленохидратите.

УЛОГА ВО ОРГАНИЗМОТ – до дефицит на овој витамин доаѓа поради недоволно земање на млеко и други животински протеини. Секундарниот дефицит е последица на хронични проливи, заболувања на хепарот, хроничен алкохолизам, атрофија на слузокожата на желудникот и др.

При дефицит на овој витамин настануваат промени на: слузокожата (stomatitis, gingivitis, glossitis), на кожата (dermatitis), анемии и неуропатии.

НАЧИН НА ДАВАЊЕ И ДОЗИРАЊЕ – се дава во вид на дражеи перорално и интрамускулно. Терапевската доза се движи до 3 mg. дневно, а кај потешките случаи и до 50 mg.

Витамин В₆ (пиродоксин) – овој витамин се стретнува во три форми: пиродоксин, пиродоксал и пиридоксамин. Сите три форми се присутни во јетрата, бубрезите, квасецот, млекото, жолчка, житарици и др.

УЛОГА ВО ОРГАНИЗМОТ – неговата активна форма е неопходна за метаболизмот на протеините. Учествува во метаболизмот на аминокиселините, мастите и во формирањето на хемот.

Дефицитот на овој витамин доведува до промени на: кожата и слузокожата (дерматитис, стоматитис, глоситис и хиелитис), средишниот нервен систем (полинеуритис и конвулзии) и хематопоетичниот систем (анемија).

НАЧИН НА ДАВАЊЕ И ДОЗИРАЊЕ – се дава во вид на таблети и инекции. Профилактичната доза е до 20 mg. дневно, а терапевската до 60 mg.

Витамин В₁₂ (цијанокобаламин) – овој витамин е присутен во јетра, бубрези и срцето, а растителната храна не го содржи.

УЛОГА ВО ОРГАНИЗМОТ – учествува во синтезата на нуклеинските киселини и неопходен е за нормалниот раст и развој, хематопоезата и нормалното функционирање на нервните клетки. Неговиот дефицит настанува поради нарушување во гастричната секреција, т.е. недостиг на intrinsic фактор, кој е неопходен за негова ресорпција.

Дефицитот на витаминот В₁₂ е причина за појава на пернициозна анемија која е пропратена со бројни промени во усната шуплина, на јазикот и оралната лигавица.

НАЧИН НА ДАВАЊЕ И ДОЗИРАЊЕ – се дава исклучиво интрамускуларно од 250 до 1.000 mg. секој втор ден во текот на една до две седмици.

6.7. Витамин С (аскорбинска киселина)

Витаминот С е хидросолубилен витамин кој учествува во оксидоредукционите процеси во организмот. Човекот и останатите цицачи не го синтетизираат.

Витаминот С го содржат свежите производи на овошјето и зеленчукот.

АПСОРПЦИЈА И ЕЛЕМИНАЦИЈА – се ресорбира во дигестивниот тракт и се депонира во надбубрежната жлезда и леукоцитите. Се излачува преку урина. Апсорпцијата и елеминацијата на овој витамин зависат од потребите на организмот и неговите расположиви количини.

УЛОГА ВО ОРГАНИЗМОТ – витаминот С во организмот учествува во низа важни метаболни функции.

- учествува во клеточното дишење
- ги активира ензимските системи
- ја стимулира еритропоезата
- ја зголемува апсорпцијата на железото
- учествува во синтезата на катехоламините и метаболизмот на јагленохидратите
- учествува во синтезата на колагенот, кој е значаен за изградбата на коските, забите, кожата, рскавицата, тетивите и крвните садови
- учествува во синтезата на стероидните хормони
- ги неутрализира штетните оксиданси и слободните радикали

До недостиг на овој витамин може да дојде поради: заболувања во дигестивниот тракт, бременост и лактација, високи и долготрајни телесни температури, при земање на одредени лекови и др.

Основната промена на дефицитот од овој витамин е крварење и петехијални крварења на кожата и слузокожата.

Во усната празнина најизразени се **промените на пародонциумот**. Гингивата е едематозна, присутна е гингиворагија и расклатување на забите поради ресорптивните промени во алвеоларната коска. Постои чувствителност и на другите делови на оралната лигавица (ерозии и улцарации).

НАЧИН НА УПОТРЕБА И ДОЗИРАЊЕ – дневните потребни дози за овој витамин се 15 до 125 mg. Во услови на дефицит се дозира од една до три таблети од 500 mg. дневно.

Кај пациентите со орални промени витаминот С се аплицира по пат на електрофореза.

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА – при употреба на високи дози може да се јави гадење, поврќање, грчеви во стомакот и зголемена диуреза. Високи дози од овој витамин не требаат да се даваат на пациенти склони кон создавање на бубрежни камчиња, дијабетичари и бремени жени.

Честото консумирање на таблети на витамин С во устата може да предизвика **оштетување на емајлот на забите**.

Витамини растворливи во вода

Во оваа група спаѓаат: **В комплекс** витамини (B_1 , B_2 , B_6 и B_{12}) и **витамин С**.

Витамин В комплекс:

- учествуваат во бројни метаболни процеси во организмот
- нивниот дефицит предизвикува промени во чувството на вкусот, стоматопироза, глоситиси, стоматити и други промени на кожата и слузокожата

Витамин С (аскорбинска киселина):

- учествува во голем број на значајни метаболни функции во организмот
- дефицитот предизвикува петехијални крварења на кожата и слузокожата и промени во пародонциумот
- препаратите на витаминот С во устата може да предизвикаат оштетување на емајлот на забите

Литература

1. Bates CJ. Vitamin A. Lancet 1995;345:31.
2. Bollag W. Vitamin A and retinoids. Lancet 1983;860.
3. Clarke MW, Burnett JR, Croft KD. Vitamin E in human health and disease. Crit Rev Clin Lab Sci. 2008;45(5):417-50.
4. Dreizen S. Oral indications on the deficiency states. Postgrad Med 1971;49:97.
5. Hass RH. Thiamin and the brain. Annu Rev Nutr 1988;8:483.
6. Levine M. New concepts in the biology and biochemistry of ascorbic acid. New Engl J Med 1986;314:892.
7. McCormick DB. Two interconnected B vitamins: riboflavin and pyridoxine. Physiol Rev 1989;69:1170.
8. Powers HJ Riboflavin and health. Am J Clin Nutr. 2003;77(6):1352-60.
9. Rudman D, Williams PJ. Megadose vitamins. New Engl J Med 1983;309:488.
10. Ryan-Harshman M, Aldoori W Vitamin B12 and health. Can Fam Physician. 2008;54(4):536-41.
11. Shah JP I sur. Effect of retinoids on oral leukoplakia. Am J Surg 1983;146:466.
12. Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. Thromb Haemost. 2008;100(4):530-47.

7. Хормони

Силвана Георгиева

Хормоните се биолошки активни материи кои ги лачат ендокрините жлезди, и по крвен пат се транспортираат до одредени органи. Значајни се за оддржувањето на хомеостазата во организмот.

7.1. Хормони на кората на надбубрежната жлезда (кортикостероиди)

Кората на надбубрежната жлезда синтетизира три групи на хормони со стероидна градба кои се нарекуваат кортикостероиди. Во оваа група спаѓаат: гликокортикоидите, минералкортикоидите и андрогените хормони.

Природните кортикостероиди и нивните деривати брзо и целосно се апсорбираат после перорално апсорбирање. Во плазмата повеќе од 90% се врзани за плазмените протеини. Остатокот од 5 до 10% е слободен и биолошки активен или лабаво врзан за албумините. Тој дел брзо се разградува.

Најважен гликокортикоиден природен хормон кој се лачи од кората на надбубрежната жлезда е кортизолот.

Синтетички добиени хормони има повеќе: преднизолон, преднизон, дексаметазон и др. Нивните дејства се речиси еднакви во однос на јачината со природните хормони.

МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВУВАЊЕ – кортикостероидите имаат неколку дејства и тоа:

1. метаболно

- на јагленихидратите – ја зголемуваат глуконеогенезата (создаваат шеќери од протеините) и го намалуваат транспортот на глукозата во клетките.
- на протеините – делуваат антианаболички (го депримираат создавањето на протеини од аминокиселини) и катаболички (ги разградуваат протеините). Како последица на ова доаѓа до губиток на мускулното ткиво, намалување на протеините во коскениот матрикс (остеопороза) која може да се воочи на Rtg наод, забавен раст, бавно зараснување на раните и зголемена фригилност на крвните садови.

- на мастите делуваат липолитички и доведуваат до прераспределување во организмот и нивно натрупување во пределот на лицето, рамената и абдоменот

2. антиинфламаторно и антиалергично

- ја намалуваат пропусливоста на капиларит што резултира во намалување на едемот
- ја стабилизираат мембраната на лизосомите
- ја спречуваат миграцијата на леукоцитите и макрофагите
- ја инхибираат пролиферацијата на фибробластите, создавањето на колагенот и цикаатриксите
- ја инхибираат реакцијата антиген–антитело и ја намалуваат продукцијата на антителата, со што имаат силно антиалергично дејство.

3. имуносупресивно

- го намалуваат бројот на лимфоцитите, леукоцитите и еритроцитите, со што делуваат на крвната слика
- ја намалуваат количината на имуноглобулините
- ја инхибираат активноста на фагоцитите
- делуваат антагонистички на имуноглобулинските комплекси кои минуваат низ базалната мембрана

АПСОРПЦИЈА И ЕЛЕМИНАЦИЈА – природните и синтетските добиени хормони добро се ресорбираат преку дигестивниот систем како и парентерално. Може да се применат и локално (топикално) или по пат на инхалација. Метаболно се разградуваат во јетрата по пат на оксидација, а нивните метаболити се излачуваат преку урината.

ТЕРАПЕВСКА ПРИМЕНА – кортикостероидите најчесто се користат како симптоматска терапија поради нивното антиинфламаторно и антиалергиско дејство. Овие лекови имаат широка примена и тоа кај:

- **алергични заболувања** (bronхијална асма, анафилактичен шок, тешки облици на уртикарија, серумска болесет и др.)
- **заболување на колагеното ткиво и мускулоскелетни заболувања** (акутна ревматска треска, ревматоиден артритис и остеоартритис)
- **кожни заболувања** (разни видови на егземи)

Во стоматологијата кортикостероидите се применуваат во лекувањето на воспалителните промени на оралната лигавица кои не се предизвикани од микроорганизми:

- **алергични стоматити**

- **трауматски улкуси**
- **десквамативни стоматити и гингивити**
- **ерозивен лихен планус**
- **еритема ексудативум мултиформе**
- **пенфигус**

Локалната примена на кортикостероидите е најчеста кај: коњуктивити со небактериска етиологија, интраназално кај алергични ринитиси, во дерматологијата и во стоматологијата.

НАЧИН НА ДАВАЊЕ И ДОЗИРАЊЕ – перорално, парентерално, локално (топикално) и по пат на инхалација. Пероралната доза е 20 до 40 mg. на ден, од кои две третини се земаат наутро.

НЕСКАНИ ДЕЈСТВА – тие можат да се поделат во две групи: како резултат на долготрајна примена и како резултат на прекинување на терапијата.

Како резултат на долготрајната употреба на кортикостероидите можат да се јават следните несакани дејства:

- електролитен дебаланс (задршка на натриум и вода) што доведува до зголемен крвен притисок
- сколоност кон инфекции
- крварење и улцерации на желудникот
- остеопороза
- миопатија
- психоза
- симптом на Cushing (тркалезно лице,дебелеење на лицето и рамениците)
- зголемен апетит
- зголемување на шеќерот во крвта
- зголемување на интракраниалниот и интраокуларниот притисок
- развивање на орофарингијална кандидијаза (при примање на овие лекови по пат на инхалација)

Сите овие негативни дејства се јавуваат кај пациенти кои хронично се лекуваат со овие лекови. Кај овие пациенти превентивно пред екстракција на заб (два до четири часа), како и по екстракција потребно е да се даде хидрокортизон во доза од 100 mg.

Терапијата со кортикостероидите особено доколку е долготрајна никогаш **не смее нагло да се прекине**, бидејќи последиците може да бидат смртоносни, поради појава на егзацербација на болеста. Наглото прекинување може да доведе до акутна адренална инсуфициенција или Адисонова болест, бидејќи

надбубрежните жлезди не можат веднаш да ги задоволат потребите на организмот од хормони, бидејќи во текот на терапијата нивната секреција значително е намалена. Овој ризик се избегнува со постепено намалување на дозата за 0,5 до 2 mg. на ден.

КОНТРАИНДИКАЦИИ – чир на желудник, зголемен крвен притисок, ТБЦ инфекции, шеќерна болест, остеопороза, глауком и др.

ПРЕПАРАТИ – кортизон, хидрокортизон, преднизон, триамцинолон, дексаметазон и др.

Хормони на кората надбубрежната жлезда (кортикостероиди)

Кортикостероидите ги дејствуваат на:

- *метаболичните процеси во организмот (јагленохидрати, протеини и масти)*
- *антиинфламаторно и антиалергично*
- *имуносупресивно*

Имаат широка примена и најчесто се користат како симптоматска терапија и тоа:

- *системски (перорални и парентерално)*
- *локално (топикално и по пат на инхалација)*

Пациентите кои континуирано земаат кортикостероиди се изложени на голем број на несакани дејства на овие лекови.

*Терапијата на кортикостероидите никогаш **не смее нагло да се прекине** поради сериозни последици и можен смртен исход.*

При одредени стоматолошки интервенции од хирушки карактер кај пациентите кои хронично се лекуваат со кортикостероидите потребно е зголемување на дозата пред самата интервенција.

7.2. Хормони на панкреас

*Панкреасот го лачи хормонот инсулин, кој претставува полипептид, и кој го регулира нивото на шеќерот во крвта. Дефицитот на овој хормон во организмот предизвикува шеќерна болест (**Diabetes melitus**).*

Diabetes mellitus е широко распространета болест која е последица на неадекватна секреција на инсулин на панкреасот или целосна инсулинска резистенција. Се карактеризира со хипергликемија (покачување на шеќерот во крвта) кој во одредени случаи може да биде пропратен со гликозурија (присуство на шеќер во урината).

Пациентите со шеќерна болест може да се класифицираат во две групи. Првата е **Diabetes mellitus** тип 1, кој порано се нарекувал јувенилен дијабет или инсулин-зависен дијабет. Најчесто се јавува кај млади луѓе до 20 години и се карактеризира со целосен недостаток на инсулинска секреција и брз развој на тешки симптоми. Втората група е **Diabetes mellitus** тип 2, т.н. инсулин независен дијабет кој обично се равива кај пациенти постари од 40 години, кај кои панкреасот лачи

инсулин, но во намалена количина. Кај овие пациенти симптомите се поблаги и поспоро се развиваат.

Главните симптоми на ова заболување се: полидипсија, полифагија и полиурија. Клиничките симптоми на хипогликемијата се карактеризираат со тремор, тресење, анксиозност, потенцирано потење, глад, тахикардија и губење на свеста.

Основната терпија на пациентите со ова заболување е правилна дијабетска исхрана (диета), како и примена на соодветни препарати во зависност од потребата и тоа: инсулин и орални антидијабетици.

Терапевската примена на препаратите за инсулин зависи од времетраењето на дејството. Оптималната дневна доза е индивидуална и зависи од тежината на метаболното пореметување, телесната тежина, физичката активност и индивидуалната реакција на пациентот на овој препарат.

Оралните антидијабетици ја стимулираат секрецијата на инсулинот (хипогликемици) и ја подобруваат чувствителноста на ткивата (антихипергликемици) на инсулинот или пак ја намалуваат апсорпцијата на јагленохидратите од дигестивниот тракт (инхибитори **алфа** – глюкозидаза).

Пациентите со Diabetes mellitus поради зголемената количина на глукоза во гингивоцервикалната течност се склони кон **пародонтална болест**. Пародонталната болест кај овие пациенти се карактеризира со изразено воспаление на гингивата, појава на пародонтални апцеси, ресорптивни промени на алвеоларната коска и расклатеност на забите, а жвакањето е болно и отежнато. Често се јавуваат атрофични промени на јазикот и кандидомикозни инфекции во усната празнина.

Хирушките интервенции во усната шуплина кај пациентите со контролиран дијабет треба да се обавуваат 1,5 до 2 часа по вообичаениот доручек и примена на антидијабетична терапија. Кај пациентите со неконтролиран или слабо контролиран дијабет хирушките интервенции не би требало да се обавуваат освен во итни случаи. Кај најголемиот дел по спроведените хирушки интервенции пациентите со дијабет треба да се заштитат со антибиотици.

Хормони на панкреас

Панкреасот го лачи хормонот инсулин кој го регулира нивото на шеќерот во крвта. Недостатокот на овој хормон резултира во шеќерно заболување Diabetes mellitus.

Шеќерното заболување се лекува со:

- *препарати со инсулин (при целосна секреторна инхибиција на панкреасот)*
- *орални антидијабетици (при делумна секреторна инхибиција на панкреасот)*

Пациентите со дијабет се склони кон:

- *пародонтално заболување (гингивитис, апцеси, расклатеност на забите)*
- *атрофични промени на јазикот*
- *орална кандидијаза*

Орално хируршките интервенции кај овие пациенти треба да се изведуваат во согласност со контролата на основната болест и антибиотска заштита.

7.3. Хормони во метаболизмот во коските

Хормоните кои учествуваат во метаболизмот на коските т.е. во ресорптивните промени се: паратиреодниот хормон и калцитонинот.

Клетките кои учествуваат во градбата на коските се нарекуваат - **остеобласти**, а оние кои учествуваат во нивната ресорпција - **остеокласти**.

Ресорпцијата на коските која ја обавуваат остеокластите се случува под влијание на: паратиреодниот хормон и калцитонинот.

Паратиреодниот хормон – е полипептид кој го синтетизираат и го лачат паратиреодните жлезди. Неговата основна функција се состои во оддржувањето на екстрацелуларната концентрација на калциумот. Овој хормон ја оддржува нормалната висина на калциумот во крвта со регулација на апсорпцијата на калциумот во дигестивниот тракт и мобилазацијата на калциумот од коските и негова ресорпција во бубрежните тубули. Исто така, овој хормон ја зголемува и синтезата на калцитриолот (активен облик на витаминот D), кој ја зголемува апсорпцијата на калциумот од дигестивниот тракт.

Хипокалциемијата може да настане како последица на недостатокот на паратиреодниот хормон, а се манифестира со појава на спазам на крвните садови и емоционални пореметувања. Кај овие пациенти се манифестираат и орални промени како што се: **хипоплазија на емајлот на забот и дефекти на забните корени**. Исто така, често се јавува и **резистентна орална кандидијаза**.

Овој хормон ретко се експлоатира за терапевски цели поради антигенските карактеристики и малата биолошка активност. Хипокалциемијата се третира со препарати кои по својата структура се слични на витаминот D и ја зголемуваат ресорпцијата на калциумот од дигестивниот систем.

Калцитонин – го синтетизираат и излучуваат парафоликуларните клетки на тироидната жлезда. Наговата секреција зависи од висината на калциумот во крвта. Зголеменото ниво на калциумот го стимулира лачењето на овој хормон, а намалената го инхибира. Од тие причини калцитонинот делува спротивно на паратиреодниот хормон, т.е. ја намалува активноста на остеокластите, а ја стимулира на остеобластите и го чува интегритетот на коскениот скелетен систем.

Калцитонинот се применува во терапијата кај пациентите со хиперкалциемија при предозирање со витамин D и кај пациенти со остеолитички метастази.

Хормони во метаболизмот на коските

Хормоните кои учествуваат во метаболизмот на коските се паратиреодниот хормон и калцитонинот.

Дефицитот на паратиреоидниот хормон предизвквува хипокалциемија со орални промени:

- *хипоплазија на емајлот на забите*
- *дефекти на корените на забите*
- *склоност кон кандидијаза*

Калцитонинот ги спречува ресорптивните промени на коската и го потенцира нејзиното создавање, т.е. го чува интегритетот на коскениот скелет.

Литература

1. Bahn SL. Glucocorticosteroids in dentistry. J Am Dent Assc 1982;105:476
2. Barnes PJ, Adcock J. Anti-inflammatory action of steroids: molecular mechanisms. Trends Pharmacol Sci 1993;14:436
3. Castellani JE i sur. Effect of oral contraceptive cycle on dru socket. J Am Dent Ass 1980;101:777
4. Feguson MM I sur. Progesteron therapy for menstually related aphthae. Intern J Oral Surg 1987;7:463
5. Fritz KA, Weston WL. Topical glucocorticosteroids. Ann Allergy 1983;50:68
6. Kidambi S, Patel SB. Dijabetes mellitus: Considerations for dentistry. I Am Dent Assoc 2008;139:85-185
7. Marliss EEB. Insulin: sixty years of use. New Engl J Med 1982;306:362
8. Pinto A, Glick M. Management of patients with thyroid disease: Oral health considerations. J Am Dent Assoc 2002;133:849-858
9. Spector RG. Pharmacological properties of the glucocorticoids. Ind Dent J 1981;31:152

8. Аналгетици

Илијана Муратовска

Оваа група на лекови влијаат на намалувањето или елиминирањето на чувството на болка (аналгезија), со сочувани останати сензации, и без губиток на свест.

8.1. Медијатори на болка и ендогена аналгезија

Медијаторите на болка се специфични хемиски материи кои во интеракција со сензитивните нерви предизвикуваат болка. Овие супстанции имаат значајна улога и во настанувањето на воспаленијата и алергиските реакции.

Болката е специфично искуство кое подразбира перцепција и реакција на болка. Без оглед на причинителот на болка, ноцицептивните дразби ослободуваат на местото на делување специфични хемиски материи кои во интеракција со сензитивните нерви предизвикуваат болка. Освен тоа овие супстанции имаат значајна улога во настанување на воспаленијата и алергиските реакции. Во овие супстанции освен хистаминот, брадикинин, серотонин се вбојуваат и јоните на водород, особено калиум. Дејството на овие супстанции значајно се зголемува во присуство на простагландин.

Супстанција П (P), која е трансмитер на болните импулси во синапсите на сензитивните нерви, исто така се ослободува на места на повреда на ткивата што имаат завршетоци на аферентните нерви. Иако нема алергиско дејство, супстанција П(P) ја зголемува пропусливоста на крвните садови и олеснува дифузијата на медијаторите за болка.

Од местото на појава болката се пренесува по аферентни нервни влакна до кората на големиот мозок. Во текот на трансмисијата, болните импулси се редуцираат под влијание на ендогените аналгетици како што се енкефаинот и ендорфинот кои ги активираат опиоидните рецептори и предизвикуваат ендогена аналгезија. Во настанувањето на оваа аналгезија од посебно значење се структурите како nucleus *garrhe magnus*, во продолжениот мозок, перивентрикуларната сива маса во диенцефалонот и периакведукталната сива маса во мезенцефалонот. Модулација на болните импулси се забележува не само на ниво на р'бетниот мозок и аналогниот нуклеус супраспиналис, туку и на ниво на амигдалното јадро, како и во фронталната регија на кортексот.

Значајна улога во настанувањето на болката имаат простагландините и брадикининот, додека во ендогената аналгезија имаат ендогените опиоиди.

Простагландини

Арахидонска киселина во човековиот организам потекнува до храната, од незаситените масни киселини или од хидролиза на триглицериди и фосфолипиди. Како одговор на физиолошки, фармаколошки, механички и патолошки дразби под влијание на фосфолипазата A₂, се зголемува слободната интраклеточна арахидонска киселина која делува како прекурсор во синтезата на простаноиди: простагландини, тромбоксан и леукотриени. Тоа се медијатори на воспалителните реакции кои ги сензибилизираат рецепторите за болка и регулација на телесната температура во хипоталамусот. Простагландините се вклучени во настанокот на болката, воспаленијата и покачена температура. Простагландините настануваат од ослободената арахидонска киселина под дејство на ензимот циклооксигеназа. Инхибиција на овој ензим е примарно место на делување на аспирирот и на другите нестероиди со антиинфламаторно дејство. Ефектот на аспирирот врз циклооксигеназата е иреверзибилна за разлика од другите членови од оваа група кои делуваат реверзибилно. Брзо обновување на овој ензим се забележува во сите ткива со исклучок на тромбоцитите. Покрај тоа простагландините имаат значајна цитопротективна улога во заштита на гастричната мукоза, релаксација и контракција на мазната мускулатура на утерусот, бронхиите и сл. Простагландините се од значење и во процесите на репродукција. Тие имаат влијание и во настанувањето на пародонталните заболувања. Воспаленија на гингивата и гингивалната течност содржат поголеми концентрации на простагландиниво споредба со здравото ткиво. Простагландините учествуваат исто така и во процесите на метаболизам на калциум во коските и во другите ткива. Простаглантинот и тромбоксанот A₂ имаат регулаторна улога во агрегацијата на тромбоцитите и одржување на васкуларниот дијаметар.

Кортикостероидите делуваат противвоспалително и антиалергиски преку инактивација на ензимот фосфолипаза 2, со што не се создава арахидонска киселина и не се синтетизираат простаноидите.

Брадикинин

Брадикининот настанува во плазмата од прекурсорите под дејство на активираниот ензим каликреин. Неговото дејство е краткотрајно затоа што брзо се метаболира под дејство на киназаата во плазмата и ткивата. Брадикининот ги стимулира ноцицепторите и предизвикува болка. Тој исто така предизвикува јака вазодилатација и ја зголемува пропустливоста на крвните садови. Присуство на кинин во плазмата има значајна улога во настанок на шок, воспаление и алергиска реакција.

Аналгетички лекови

Оваа група на лекови предизвикуваат намалување или губиток на чувството за болка (аналгезија) при потполно зачувани други сензации и без губиток на свест. Се делат во две големи групи: алкалоидите на опиумот и други опиоиди или

наркотици чиј претставник е морфинот, како и поголем број синтетски аналгетици со антиперетско дејство, неопиоиди, чиј е прототип аспирирот.

Опoидни пептиди

Во групата на опoидни пептиди се вбројуваат поголеми пептиди ,ендорфини и динорфини и помали пептиди, енкефалини. Опoидните пептиди настануваат од поголемите прекурсорни протеини кој се наоѓаат на многу места во мозокот. Енкефалините се одлoбодуваат од неуроните кој учествуваат во модулацијата на болка во мозокот. Тие ги активираат опoидните рецептори во структурите за модулација на болка и на тој начин ја редуцираат трансмисијата на болните импулси. Се смета дека енкефалините делуваат како неуромодулатори кои предизвикуваат долготрајни инхибиторни ефекти врз ослободувањето на екситаторните неуротрансмитори од поголемиот број неурони. Освен тоа, опoидните пептиди предизвикуваат седација и депресија на дишењето, еуфорија, миоза, дисфорија и халицинација. Сите овие ефекти можат да се сузбијат со налоксан, специфичен антагонист на морфинот.

8.2 Опoидни аналгетици

Опoидите се јаки аналгетички лекови кои ги ублажуваат и најсилните болки. Нивната примена е со ризик, затоа што постои опасност од стекнување на зависност.

Опoидни рецептори и начин на делување

Дејството на опoидните аналгетици се заснова на интеракција на овие лекови со специфични рецептори. Опoидните рецептори се врзани за Г протеинот и нивна активација предизвикува инхибиција на аденилатната циклаза и следствено намалување на концентрацијата на САМР. Освен тоа ,тие учествуваат и во отварање на калиумовите канали и предизвикуваат хиперполаризација на неуроните, со што се намалува нивната осетливост. Со тоа се отежнува отварањето на калциумовите канали и спречуваат ослободување на супстанција Р и глутамат, медијатори на болни импулси во задните рогови на р'бетниот мозок. Овие ефекти предизвикуваат пре-синаптичка инхибиција на ослободување на неуротрансмитери и пост-синаптичка инхибиција на мембранската деполаризација.

Три основни типа на опoидни рецептори се κ (OP2) делта (OP1) и ми (OP3). Нивната активација предизвикува аналгезија и низа други ефекти. Повеќето клинички значајни опoидни аналгетици имаат ограничена селективност за овие типови на опoидни рецептори. Во принцип 'ми' (**mi** или **μ**) рецепторите учествуваат во настанувањето на повеќето фармаколошки ефекти на морфинот и другите агонисти. 'Капа' (**Капа** или **κ**) рецепторите ги активираат мешовитите агонисти. Така на пример ,пентазоцин и налбуфин се агонисти на капа рецепторите и истовремено налбуфинот ги антагонизира ми рецепторите, а пентазоцинот делува како парциален агонист.

Дејство на невроните на задните рогови на рбетниот мозок

Опoidните аналгетици го инхибираат со ослободување на супстанција Р и глутамат од примарните аферентни неурони и спречуваат активација на секундарните неврони. Со супраспинално дејство, опoidите го активираат десцедентниот антиноцицептивен систем и ја кочат трансмисијата на болни импулси во рбетниот мозок.

Покрај спиналниот и супраспиналниот механизам, опoidите вршат и периферно делување на болката предизвикана од воспаленија. Овие лекови ја инхибираат примарната активација, т.е. ослободување на супстанција Р од ноцицепторите.

Ефекти

Централни Ефекти

Аналгезија- тераписки најважен ефект на морфиумот и другите опoidи. Таа е пратена со седација и поспаност. Кај поголемиот борј на пациенти престанокот на болката е пратен со карактеристично пријатно расположение (еуфорија).

Депресија на дишењето- дури и во тераписки дози опoidите предизвикуваат успорено и површно дишење, бидејќи ја смалуваат осетливоста на респираторниот центар спрема јаглеорд -диоксидот. Овој ефект е послабо изразен кај пентазоцинот и други мешовити агонисти.

Супресија на кашлање-сите опoidи вршат супресија на рефлексот на кашлање. Овој ефект на опoidите е независен од новното аналгетичко дејство и се постигнува во субаналгетични дози. Кодеин и носкапин се чести состојки на препаратите против кашлање.

Гадење и повраќање- морфинот стимулира осетливи хеморецепторни зони во продолжениот мозок и предизвикува мака и повраќање. Ефектот се запазува само на почетокот на терапијата и исчезнува при повторно давање на опoidот кога преовладува нивното директно инхибиторно дејство на центарот за повраќање.

Миоза- опoidите предизвикуваат стеснување на зеницата преку стимулирање на прасимпатичкиот дел на јадрото од околомоторниот нерв. Изразена миоза е патогномоничен знак на труење од опoidи.

Периферни Ефекти

Опстипација- Голем број на опoidни аналгетици го зголемуваат тонусот на мазната мускулатура на дигестивниот трракт и предизвикуваат спастична опстипација.

Жолчни и уринарни колики- Морфинот го зголемува тонусот на сфинктерот на жолчниот и мокрачниот канал и доведува до ретенција на жолчка и мокрача. Отаму и при терапија на колика често се користи петидин кој што нема изразено спазмогено делување.

Фармакокинетика и употреба

Опoidните аналгетици се аплицираат орално или пак парентерално. По оралната примена морфинот значајно се метаболира веќе при првото минување низ црниот дроб при што настануваат неактивни глукоронид и (исклучок е 6 глукоронид морфин). Петидинот и другите естри се хидолизираат под дејство на ткивните естерази. Кодеинот се конвертира во морфин во мозокот. Метадонот не подлежи на предсистемска елиминација туку неговата биолошка искористливост е значајна. Некои опијати добро проаѓаат низ хематоенцефалната баријера (кодеин, хероин) за разлика од морфинот кој што продира во мозокот нешто поспоро. Сите опијати лесно проаѓаат низ плацентата. Опoidите и нивните метаболити во најголем дел се излучуваат преку урината. Ефектот на опoidите трае 3-5 саати, но е продолжен кај особи со ослабено функционирање на бубрезите.

Главна индикација за примена на опoidите е јака болка предизвикана од траума, инфаркт на миокардот или пак малигни заболувања. Во пре-анестетичка медикација опoidите се употребуваат заради зголемување на ефектот на општите анестетици. Во оваа смисла се користи морфинот и други јаки опoidи. Кодеинот и други опoidи со благи аналгетички дејства се користат при терапија на слаби или пак умерени болки често комбинирани со аналгоантипиретици.

Во случаи кога не може да се примени општа анестезија се користи комбинација на фенталина и дроперидол (неуролептик), која што предизвикува неуролептаналгезија состојба на длабока аналгезија и седација.

Во стоматолошката пракса примената на опoidите е значително ограничена, основна индикација за нивна примена е постоперативна болка која што не може да се отклони со аналгоантипиретици.

Несакани Ефекти

Во текот на терапија со опoidи се јавуваат несакани ефекти кои што обично предизвикуваат појачување на фармаколошкото делување на лекот до несакан степен. Најтежок степен на пореметување е депресија на дишењето кој е најчест облик на смрт при предозирање со опoidи. Интравенска инекција со налоксан, специфичен антагонист на морфинот, ефикасно го сузбива ова пореметување. Опстипација е чест несакан ефект при терапија со овие лекови покрај наузеата и дисфоријата.

Толеранција и зависнот-

Толеранција према морфинот настанува сразмерно брзо и ги опфаќа сите негови ефекти освен опстипација и миоза. Толеранција на морфинот е последица дел поради намалена осетливост на опoidините рецептори према морфинот, а дел последица на забрзано разградување на овој лек.

Долга примена на опoidите предизвикува физичка зависност спрема овие лекови. Организмот на ваквите особи реагира преку низа апстиненцијални симптоми на нагло престанување на внес на опoidи. Апстиненцијални знаци може да бидат физички (тремор, попуштање на кардиоваскуларниот систем) или пак психички (раздразливост, депресија). Кај извесни особи постои желба за опoidи која

настанува поради потреба да се обновува опоидната еуфорија и чест е применот на неуспех во терапијата на зависност.

Примената на опоидите е апсолутно контраиндицирана кај болни со повреда на глава и зголемен интракранијален притисок затоа што прикриваат пупиларни знаци и го загрозуваат дишењето. Примена на морфинот треба да се избегнува кај болни со бронхијална астма затоа што морфинот е хистамино-либератор и е во состојба да предизвика бронхоконстрикција преку ослободување на хистаминот од неговото депо.

8.2 Аналгоантипиретички (неопоидни) лекови

Овие лековие имаат аналгетично, антипиретично и антиинфламаторно дејство.

I. Нестероиди со антиинфламаторни дејство (NSAID)

- Ацетилсалицилна киселина (аспирин)
- Ибупрофен
- Кеторолак и други...

II. Парацетамол

III. Метамизол

I.a. Аспирин

Механизам на дејство и ефекти

Циклооксигеназа: Ефектите на аспирилот и другите НСАИД се резултат на инхибицијата на циклооксигеназата (види 7.2). Ензимот циклооксигеназа е познат во два изоензимски облика (COX-1 и COX-2). COX-1 се наоѓа во многу ткива во константна концентрација и учествува во синтеза на простагнандите. COX-2 се наоѓа во мали количини во ткивото, но брзо се создава во тек на воспаление со посредство на проинфламаторни супстанции како што се цитокините и ендотоксините на местото на воспаление.

Скоро сите НСАИД делуваат на двата изоензимски облика. Исклучок е целекоксиб, кој претежно делува на COX-2, а синтетизиран е за да се добие соединението без улцерогено дејство врз слузницата на желудникот.

Аналгезија- аналгетскиот ефект на аспирилот е резултат на редуцираното создавање PGE₂ и PGE₂α кои ги сензибилизираат ноцицепторите на дејството на медијаторот за болка и предизвикуваат хипералгезија. Поради ова, овие лекови ефикасно ја отстрануваат хипералгезијата која ја прати воспалителната реакција и ја намалуваат болката.

Антипиретски ефект- Антипиретскиот ефект на аспириновиот е комплициран, но дел е резултат на намалено создавање на простагландин. Зголемена телесна температура во инфекциите настанува со посредство на простагландинот E₁ чија синтеза во централниот нервен систем ја поттикнува интерлеукинот-1, ослободен од леукоцитите под дејство на бактериските токсини и другите пирогени. Блокада на синтезата на простагландинот овозможува терморегулациската контрола во хипоталамусот да се подеси на пониско ниво.

Антиинфламаторен ефект- Антиинфламаторниот ефект на аспириновиот е последица на намалена концентрација на простагландините кои се ослободуваат во процесот на воспаление и предизвикуваат васкуларна воспалителна реакција.

Инхибиција на агрегација на тромбоцитите-Аспириновиот ја инхибира агрегацијата на тромбоцитите така што ја блокира синтезата на тромбоксанот во тромбоцитите. Покрај тоа изостанува стимулативниот ефект на тромбоксанот на агрегација на тромбоцитите и на вазоконстрикцијата. Ефектот на аспириновиот е долготраен поради иререверзибилната инхибиција на COX и трае се додека не се формираат нови тромбоцити. Од тераписко гледиште од значење е податокот дека инхибицијата на тромбоксанот се постигнува со мали дози на аспирин (100мг на ден) кои немаат влијание на создавање на простагландин во ендотелот на крвните садови ниту го спречуваат инхибиторното дејство на простагландинот на агрегација на тромбоцитите и појавата на вазодилатација.

Фармакокинетика

Аспириновиот добро се ресорбира од слезницата на желудникот. Меѓутоа најголем дел од орално внесениот аспирин се ресорбира во горниот дел на тенкото црево. По ресорпцијата на аспириновиот под дејство на естеразата во крвта брзо и потполно хидролизира на оцетна киселина и салицилат. Во крвта голем процент од салицилатите се врзуваат за протеините на плазмата,од каде што можат да ги истиснат другите лекови и да предизвикаат несакани интеракции. Најголем дел од салицилатите се конјугира во хепарот со глукокоронската киселина и глициновите. Метаболитите и дел од слободните салицилати се ослободуваат преку урината.

Несакани ефекти

Најчести несакани ефекти од аспириновиот се крварење од желудникот и ренални пореметувања. Крварењето е обично последица на инхибицијата на изоензимот COX-1 и намалено количество на цитопротективниот PG. Рани знаци на труење со аспирин се зуење во ушите, вртоглавица и повремена глупост. Во тешки случаи после респираторна алкалоза настанува метаболичка ацидоза. Смрт настанува по парализа на дишењето.

Кај деца кои боледуваат од некои вирусни инфекции, аспириновиот понекогаш предизвикува РЕЈОВ синдром (оштетување на хепарот,енцефалопатија) поради што примената на овој лек треба да се избегнува кај деца помали од 14 год.

Употреба

Аспириновиот широко се користи како аналгетик за сузбивање на воспалителни болки, вклучувајќи ја и денталната болка. Аспириновиот е ефикасен антипиретик и ја намалува повишената телесна температура кај бактериски и вирусни инфекции.

Како антиинфламаторен лек, аспирирот е индициран во терапија на реуматоидниот артрит кој може да го зафати и темпоромандибуларниот зглоб. Поради антикоагулантниот ефект аспирирот се употребува за профилактички цели и спречување на артериска тромбоза.

II. Останати нестероиди со антиинфламаторно дејство

Овие лекови се многу слични по дејство со аспирирот. Покрај јакото антиинфламаторно дејство кое се користи во лекување на ревматски заболувања, NSAID широко се применува и како аналгетик. Ибупрофенот ефикасно се применува за намалување на денталните болки како и болки по орално-хируршки интервенции. Делува преку редукација на хормоните кои предизвикуваат инфламација и болки во телото. Внимателно треба да се користи кај пациенти со прележан инфаркт, гастричен улкус, астма, бубрежни и хепатални истории. Кај бремени жени во последниот триместар дава последици по плодот. Максималната можна концентрација на дневно ниво изнесува 3200мг. Поделена во 4 дози. Листата на несакани ефекти содржи помалку и повеќе штетни нус-појави на кои треба да се обрати внимание. Advil (Motrin), Diclofenac (Voltaren).

II. Парацетамол

Од останатите лекови од оваа група, парацетамолот се разликува по тоа што има изразит аналгетички и антипиретички ефект, но не поседува антиинфламаторно делување. Механизмот на делување на парацетамолот е непознат, но се претпоставува дека делува централно како инхибитор на една специфичната циклооксигеназа.

Парацетамолот брзо се ресорбира по орална примена и се излачува во облик на глукуронид во урината. Во тераписки дози добро се поднесува и претставува замена за аспирирот во сите оние случаи каде што примената на аспирирот е контраиндицирана.

Токсични дози на парацетамол предизвикуваат некроза на хепарот. Во лечење на ова труење се користи ацетилцистеин, донатор на SH групата, со што настанува неутрализирање на токсичните метаболити на парацетамолот.

III. Метамизол (metamozole sodium)

Се група лекови кои делуваат аналгетски, спазмолитично и антипиретично слично на парацетамолот, но имаат минимални анти-воспалителни ефекти. Најчесто се даваат орално или парентерално (со инјектирање) за спречување и лекување на болка поврзана со операција или третирање на акутна болка. Исто така може да се користат при акутни повреди, болка од канцерно потекло, други акутни или хронични форми на болка каи висока температура кога не реагираат надруги лекови. Точниот механизам на дејство е непознат, иако се верува дека делува преку инхибиција на мазокоти 'рбетниот мозок за синтеза на простагландин и ја намалува остеливоста на рецепторите кон другите медијатори како што се брадикинин и хистамин. Познати се негови несакани ефекти како: агранулоцитоза, апластична анемија, хиперсензитивни реакции, осип,

бронхијална астма и хипотензија. Метамизолсе продава под различни трговски имиња, вклучувајќи ги Аналгин, Новалгетол, Јакагин, Беналгин и др.

Аналгетици

Аналгетиците се група на лекови кои влијаат на намалување или елиминирање на чувството на болка (аналгезија)

Се делат во две големи групи:

- **опиодни аналгетици** (алкалоиди на опиум и други наркотици) – ги ублажуваат силните болки. Нивната примена е со ризик поради можност за стекнување на зависност
- **аналгоантипиретични** (неопиодни) лекови – покрај аналгетичното имаат и антипиретично и антиинфламаторно дејство

Литература

1. А

9. Локални анестетици

Илијана Муратовска

Локалните анестетични средства, привремено и транзиторно ги депримираат сензитивните нерви и овозможуваат безболно изведување на повеќе орално-хирушки и конзервативни интервенции

9.1. Локални анестетични средства

Во зависност од начинот на апликацијата постојат два вида на локална анестезија: површинска (топична) и инфилтрациона (инјектирана).

Локална анестезија е привремено губење на сензација или болка во еден дел од телото предизвикан од аплициран агенс каде настанува прекин на спороведување на импулсите од нервниот систем без губиток на свеста. Локалните анестетички средства привремено, транзиторно, ги депримираат сензитивните нерви, после што настанува неосетливост на ткивата на болка и други дразби во одреден предел на телото. Постигнатата анестезија е потполна и доволно долга за да овозможи безболно изведување на повеќе орално хирушки интервенции. Во стоматологијата во зависност од апликацијата разликуваме два вида локална анестезија: површинска (топична) на кожа или лигавица со краткотраен прекин на терминалните гранки на нервите и инфилтрациона (инјектирана) анестезија на завршни гранки на нервите или на главен, спороводен нерв.

Топично аплицирани анестетици се ефикасни до длабочина од 2-3 мм и се користат во намалувањето на непријатност на почетната пенетрација на игла во слузницата, при екстракција на млечни заби, површински интервенции на слузница. Тоа се анестетици достапни во форма на гел, течност, маст и спреј. При примена на топични анестетици на меките ткива треба да се користи најмалата ефективна количина за да се избегне анестезирање на фарингеални ткива.

Инфилтрационо аплицирана анестезија делува помеѓу изворот на болката и мозокот попречувајќи ја способноста на нервите за пренос на електрични сигнали или акциони потенцијали. Локалниот анестетик ја блокира работата на специјализираната порта наречен натриум потенцијал. Кога каналот на натриумот на нервот е блокиран, нервните сигнали не можат да се пренесат. Единствената локација на која молекулите од анестезијата имаат пристап до

мембраната на нервните е на јазлите на Ranvier каде што има изобилство на натриумови канали.

Локалните анестетички средства кои се употребуваат во стоматологијата се поделени во две големи групи Амиди и Естри.

Амиди

- Лидокаин
- Бупивакаин
- Картикаин
- Мепивакаин
- Прилокаин

Естри

- Прокаин
- Тетракаин
- Бензокаин

Хемиска структура

Повеќекето локални анестетички средства се естри и амиди. Сите тие содржат липофилен ароматичен прстен со хидрофилна аминокиселинска група споена со средишен ланец од естерски (-CO-) или амиден (-NH-) тип. Хидрофилната аминокиселинска група е од слаба база чии соли, обично хлориди, даваат постојани водени раствори.

Механизам на дејство

Локалните анестетици го инхибираат слободниот нервен импулс долж нервот. Блокадата е последица на намалување на пропусливоста на клеточната мембрана за натриумови јони по што изостанува акциониот потенцијал. Се смета дека овие промени се резултат на врзување на јонизираните молекули на локалниот анестетик за специфичните рецептори во натриумовите канали на мембраната и притоа ги одржуваат во неактивна состојба. Исклучок во овој поглед прави бензокаинот, кој од мембраната доспева до рецепторите во облик на слободна база. Начинот на кој бензокаинот се врзува за рецепторите останува непознат.

Степенот на блокада на различни неврони зависи од дијаметарот на аксоните и постоењето на миелинска обвивка (диференцијален блок) како и од брзината на празнење на нервот (фреквентно зависен блок). Оттука доаѓа дека локалните анестетици прво ги блокираат малите немиелински влакна (C) а потоа големите миелински влакна. Освен тоа, сензитивните нерви кои пренесуваат болните импулси се празнат почесто во однос на моторните неврони, по што следува дека локалните анестетици прво делуваат на трансмисијата на болката па потоа на моторните функции. Затоа ефектот на локалните анестетици се манифестира со губење на функцијата по следниот редослед: најпрво изостанува чувството за

болка, допир и топлотни дразби, а потоа чувството за притисок и проприоцепција за на крајда настане губиток на тонусот на мускулите. Во големите мешовити нерви каде што моторните влакна се распоредени од надвор, а сензитивните во средишниот дел, оваа диференцијална чувствителност изостанува и анестезија неможе да се постигне без несакани ефекти. Тоа укажува дека селективното делување на анестетикот во добар дел е последица на постоење на дифузиони бариери.

Фармакокинетика

Дисоцијација на локалните анестетици

Локалните анестетици се слаби бази, тешко растворливи во вода. Се користат во облик на соли, обично хлориди, кои даваат постојани водени раствори. Во раствори ($\text{pH}=4-6$), локалните анестетици се наоѓаат повеќе како разложени катјони (ВН) чие настанување ја неутрализира киселата средина, а во помал дел нејонизирани, во облик на слободни бази (В). После инјектирање во ткиво ($\text{pH}=7.4$) се воспоставува нова рамнотежа. Во неа односот катјон/база варира од 2:1 до 32:1, во зависност од константноста на дисоцијацијата на анестетичкото средство. Доколку pH на анестетикот е понизок, неговото делување настанува побрзо затоа што тој се наоѓа во значителен процент во облик на слободна база која лесно пробива низ нервните обвивки.

Локалните анестетици дејствуваат со значително послаб ефект кога ќе се вбригаат во воспалено ткиво кое реагира како кисела средина. Една од причините за ова е олеснетата дисоцијација на анестетикот во кисела средина по што е редуцирана дифузијата на нејонизирани молекули во нервното ткиво.

Ресорпција и дистрибуција

Повеќето локални анестетици брзо се ресорбираат од местото на примена што дејствува преку намалување на времетраењето и јачината на ефектот. Ова е особено изразено доколку анестетикот предизвика вазодилататорно дејство. Ресорпцијата може да се успори и да се постигне продолжено време на делување со додавање на вазоконстриктор како раствор во овие средства.

Ресорбирани во крвотокот, локалните анестетици во различен степен се врзуваат за протеините на плазмата, што исто така има влијание на должината на траење на дејството затоа што во сврзани фракции постепено се ослободуваат слободни молекули кои ги заменуваат оние кои со дифузија или метаболизам се отстранети од местото на делување. Така на пример, врзана фракција лидокаин изнесува 64%, траењето на дејството околу 45 мин, додека врзната фракција на бупивакаинот е 96% и ефектот на дејство околу 6 саати. Локалните анестетици се распределуваат преку крвта секаде низ телото и така продираат низ биолошката бариера вклучувајќи ја и крвно-мозочна бариера и плацентата.

Метаболизам и излачување

Локалните анестетици од естерско потекло се хидролизираат во плазмата по дејство на псеудохолинестеразата и нивниот главен метаболички продукт е парааминобензоевата киселина (РАВА) која има алергени својства. На особи со

атипична холинестераза не би требало да им се дава високи дози на овие анестетички средства поради опасност од предозирање.

Метаболизмот на амидните локални анестетици се одигрува во хепарот во примарниот процес на N-деалкалација. Настанатиот секундарен амин кај повеќето анестетички средства понатаму подлегнува на процеси на хидролиза под дејство на амидазата, но можни се и процеси на коњугација, хидроксилација или деалкалација. Исклучок во овој поглед претставува прилокаинот кој како секундарен амин не подлегнува на деалкалација туку потполно се хидролизира под дејство на амидазата. Еден од неговите метаболити – толуидинот - е одговорен за појавата на метхемоглобинемията. Артиканиот исто така подлегнува на атипичен метаболички пат поради својата структура каде се инактивира плазматавохепарот со хидролиза на бочниот естерски ланец. Имајќи во предвид вдека хепарот е главен метаболички орган за амидните локални анестетици кај пациенти со тешки општетувања на хепарот треба да се внимава при приемната количина на анестетик со цел да не дојде до нивна акумулација и несакани ефекти. Во принцип сите настанати метаболити и матични супстанции се излачуваат во урината.

9.2. Вазоконстриктори

Вазоконстрикторите се додаваат во сите раствори на анестетиците со цел да се продлабочи и продолжи анестетското дејство. Овие средства придонесуваат за намалување на токсичноста на анестетикот и се ефикасни хемостатици.

Скоро сите локални анестетици предизвикуваат вазодилатација и брзо се абсорбираат од местот на апликација. Траењето на локалниот анестетик е скратено и недоволно за повеќето орално хируршки интервенции, а ризикот од настанување на токсичен системски ефект е зголемено. Поради тоа во растворите на анестетиците се додаваат вазоконстриктори како што се симпатомиметички амини, најчесто адреналин или норадреналин и синтетски полипептиди, најчесто фелипресин за да се редуцира локалниот проток на крв и да се успори ресорпцијата на овие средства. Со тоа се продлабочува и проложува анестетското делување и се намалува токсичноста на анестетикот. Освен тоа вазоконстрикторите се ефикасни хемостатици и се од корист во спречување на крварење во текот на интервенцијата.

Концентрацијата на адреналин која се користи во интраорални анестезии се сразмерно мали, 1:200.000, 1:100.000, 1:80.000, така да во ампулите од 2 мл локален анестетички раствор вкупната количина на адреналин изнесува 10, 20 или 25 µg. Поголеми концентрации ретко кога се потребни и го зголемуваат ризикот од настанување на токсичен ефект на адреналинот вклучувајќи хипертензија и пореметување на срцевиот ритам.

Примената на локален анестетик со адреналин бара посебна внимателност кај пациенти со срцеви заболувања, висок крвен притисок и други васкуларни

болести, додека контраиндицирани се кај пациентите со клинички знаци на тиеротоксикоза.

Кај пациенти со кардиоваскуларни заболувања кај кој треба да се изврши орално хируршкаинтервенција и за кои се смета дека можат да го поднесат тоа се советува да се даде локален анестетик кој сорджи адреналин.Количината на вбризганиот адреналин е далеку помала од количината на ендогениот адреналин кој би се излучил од надбубрежната жлезда кај овие пациенти.

Поради спречување на оксидација на адреналинот (оксидиран адреналин го губи своето дејство)на локалните раствори се додава натриум бисулфат.

Фелипресинот е аналог на природниот пептид вазопресин и неговиот вазоконстрикторен ефект е последица на активација на вазопресински V1 рецептор во мазните мускули на крвните садови.Вазоконстрикторниот ефект на фелипресинот е послаб од адреналинот и претежно се употребува на венски крвни садови и воедно има послаб хемостатски ефект.

За интраорална анестезија фелипресинот се употребува во концентрација од 0.03јј/ml (0.54μg/ml)

Избор

I. Лидокаин

Лидокаинот како анестети за широка употреба е водечки анестетик во стоматологијата. Тој е првиот синтетички локален анестетик (1943г) кој припаѓа на неестерската група и воедно нема вазоконстрикторно дејство.

Индикационото подрачје на лидокаинот е за површинска и инјекциона инфилтрација. ефикасен е кога се употребува површински,нанесен локално на оралната слузница анестетскиот ефект му трае околу 30мин,а насатанува побрзо доколку лидокаинот се употреби во форма на спреј(0.25мин, а потоа во облик на крема (1-2мин).

Кога лидокаинот се употребува за инјекциона анестезија како 2% раствор без вазоконстриктор анестезијата на забната пулпа не трае подолго од 5-10мин , а на мекото ткиво најмногу 1-2 часа.Раствор на 2% лидокаин со адреналин (1:80.000) значајно ја продолжува анестезијатакако кај забната пулпа (1час) така и на меките ткива (2-4 часа).

Најголема дозволена доза на лидокаин во облик на спреј изнесува 200мг, најголема дозволена доза на раствор 2% лидокаин без вазоконстриктор за инјектирање изнесува 300мг,додека со адреналин вредноста изнесува 500 mg.

II. Бупивакаин

Претставува анестетик од амидната група кој од другите анестетици се разликува по тоа што дејството му почнува бавно, но трае двојно повеќе од лидокаинот. Поради потентноста се применува како 0.5%-тен раствор на бупивакаин со адреналин (1:200.000), анестезијата на забната пулпа изнесува 1-2часа,додека

наемките ткива 4-9 часа. Овие ефекти се многу слични и кога бупивакаинот ќе се употреби без вазоконстриктор. Ефект настанува после латентен период од 6-8 мин. Бупивакаинот се употребува кога треба да се постигне подолготрајна анестезија како во имплантологијата или во постоперативната анестезија, особено поради сузбивање на јаките болки после интервенциите.

III. Етидокаин

Етидокаинот обично се применува во концентрација од 1.5% заедно со адреналин (1:200.000). Ова средство е слично со бупивакаинот по долготрајноста на анестезијата.

IV. Мепивакаин

Мепивакаинот се разликува од лидокаинот по краткотрајното дејство и слабата вазодилатација која ја предизвикува. Према тоа се користи како раствор на 3% мепивакаин без вазоконстриктор, посебно кај пациенти каде што употребата на вазоконстриктор е контраиндицирана. Анестезијата на горната вилица трае 15-30 мин, додека на долната 30-40 мин. Највисока дозволена доза е 300 мг.

V. Прилокаин

Поради помалата токсичност од лидокаинот и помалата вазодилатација прилокаинот се користи во поголема количина (4%) без вазоконстриктор. Растворот е посебно погоден кај пациенти кај кого употребата на адреналин е контраиндицирана. Дејството на овој раствор зависи од начинот на примена. По инфилтративна примена на растворот анестезијата на забната пулпа трае 5-10 мин, а на мекото ткиво 1-2 часа. Подолг ефект се постигнува со раствор на 4% прилокаин со додаток на вазоконстриктор.

Вообичаените дози на прилокаин предизвикуваат цијаноза придружена со метхемоглобинемиија која настанува како последица на ослободување толуидин, главен метаболит на прилокаинот. Кај здрави пациенти овие промени немаат клиничко значење, додека кај пациенти осетливи на метхемоглобинемиија можат да предизвикаат проблеми и се препорачува употреба на алтернативен анестетик. Настанатата метхемоглобинемиија инстатно се сузбива со интравенска апликација на метиленско сино во доза од 1 мг/кг.

VI. Артикаин (картикаин)

Овој анестетик има јак анестетски ефект сличен на лидокаинот. Раствор на артикаин се употребува за инфилтративна и спроводна анестезија во концентрација од 4% со додаток на адреналин (1: 100.000 или 1:200.000).

Артикаинот добро се поднесува по итраорална инјекција, но забележана е појава на метхемоглобинемиија после примена на поголема количина на овој анестетик како при епидурална анестезија. Тиофенот, дериватот на артикаинот, е единствен кај које забележана вкрстена алергиска реакција со сулфо препаратите.

VII. Бензокаин

Бензокаинот се користи исклучиво како површински анестетик. Се нанесува во облик на спреј, гел или маст на оралната слузокожа и раните. Овој анестетик тешко се ресорбира од местото на примена и не предизвикува системски ефекти.

VIII. Тетракаин

Овој е исто така ефикасен површински анестетик од естерски тип, но е токсичен поради брзата ресорпција од местото на апликација. Се нанесува на мала ограничена површина од слузницата која не е лацерирана.

IX. Прокаин

Прокаинот е првиот добиен синтетички локален естерски анестетик кој поради лошите карактеристики применет интраорално повеќе не се употребува во стоматолошката пракса.

Несакани ефекти

Иако употребата на локалните анестетици денеска е безбедна, сепак иако ретко можат да се јават компликации кои понекогаш можат да бидат и животозагрозувачки. Овие несакани ефекти најчесто се последица на предозирање или ненамерно инјектирање во крвен сад.

Токсичен ефект

- **Централен нервен систем**-Локалните анестетици делуваат надразително врз централниот нервен систем и во високи концентрации во крвта предизвикуваат немир, тремор и грчеви. По овие почетни надразителни фази се развива општа депресија на ЦНС во кој најтешки пореметувања се депресија на центарот за дишење и кардиоваскуларниот систем со губиток на свест.
- **Кардиоваскуларен систем**-Токсични дози на локалниот анестетик директно го депримира кардиоваскуларниот систем и предизвикува циркулаторен колапс. Пореметувања во спроводниот систем на срцето често се причина за фатални срцеви аритмии. Така овие пореметувања настануваат по примена на високи дози на локален анестетик во крвта, додека мали дози на овие лекови се во состојба кај осетливи особи да предизвикаат дури и застој на срцето.

Алергиски реакции

Пара-аминобензојевата киселина (ПАБА) е метаболит на повеќето анестетици од естерски тип кој поттикнува создавање на специфични антитела и предизвикува алергиска реакција кај извесен процент од пациентите. Реакциите се во форма на благ оток на местото на примена, астматичен напад и анафилактички шок. Пациенти кои се чувствителни на локални анестетици од естерски тип не покажуваат иста осетливост и према анестетиците од амиден тип. Освен

тоа,анестетиците од амиден тип многу ретко предизвикуваат сензибилизација во организмот.

Вазоконстриктори

Адреналин (Adrenaline, Epinephrine) и Норадреналин (Норепинефрин) се два различни, неповрзани хормони кои се лачат од медулата на адреналните жлезди (надбубрежнижл). Исто така се продуцираат на краевите од симпатичките нервни влакна каде служат како хемиски медијатори за пренос на нервните импулси до ефекторните органи. Се користат при дијагнози на застој на срцевиот ритам, анафилакса, астма и површинско крварење. Се даваат локално, поткожно, мускулно и поретко интравенски. Тие претставуваат додаток на бројни локални анестетици (пр. Лидокаин, Бупивакаин) зарад иуспорубање на апсорпцијата на анестетикот и пролонгирање на времето за работа. Поради намалување на локалното крварење, интервенцијата е попрегледна. Делот од несаканит е ефекти на анестетикот се резултат на вазоконстрикторите: срцебиење, тахикардија, тремор... Делува на сите ткива во зависност од рецепторите. Најчесто се употребува додаток на адреналин во од 5 micrograms/ml (1:200 000) или 12.5 micrograms/ml (1:80 000) во ампула. Норадреналинот се користи во концентрација од 3,4 micrograms/ml (1:20 000). Делува на покачување на систолниот и дијастолниот притисок. Со посебно внимание треба да се употребуваат кај пациенти со: хипертензија, атеросклероза, церебрална васкуларна исхемија, блок на срцето, тиреотоксикоза и дијабетес. Ризикот за кардијална дисритмија се зголемува ако се даде кај пациенти кои примаат тироидни хормони, антидепресиви, кинидин, кокаин, итн.

Локални анестетици

Локалните анестетици привремено ги депримираат сензитивните нерви и овозможуваат безболно изведување на повеќе орално-хирушки и конзервативни интервенции Според начинот на апликација се делат на:

- **површинска** (топична) анестезија – на кожа и на слузокожа
- **инфилтрациона** (инјектирана) анестезија – на завршните гранки на нервите или на главниот спроводен нерв

За продлабочување и продолжување на анестетското делување, како и за намалување на токсичноста и спречување на крварењето во растворите на анестетиците се додаваат **вазоконстриктори**.

Најчесто користени средства со вазоконстрикторно дејство се:

- адреналин
- норадреналин
- синтетски полипептиди (фелитресин)

Литература

1. К

10. Средства за заштита на забите од кариес

Илијана Муратовска

Средствата за заштита на забите од кариес имаат големо биолошко значење. Овие средства ја обезбедуваат цврстината на коскениот ткиво и отпорноста на забите на забот на кариес. Главни претставници на овие средства се флуоридите

10.1. Флуориди

Флуоридите се најзначајните средства за превенција на забниот кариес. Поради тоа имаат голема клиничка примена во стоматолозијата.

Флуорот е хемиски елемент кој припаѓа во групата на халогени елементи. Не се среќава слободен во природата туку е врзан со соединенија кои се во јонска состојба. Внесувањето на флуорот во организмот е со храна, вода и воздух. Биолошкото значење на флуоридите е големо затошто ја обезбедуваат цврстината на коскениот ткиво и отпорноста на забите према забниот кариес. Флуоридите се столбот на современото менаџирање на кариесот на забите.

10.1.1. Фармакокинетика на флуоридите

Апсорпцијата на флуоридите во дигестивниот тракт е брза и повеќе од 80% од внесената количина на флуориди се ресорбира брзо во тек на 90 мин. додека апсорпцијата од воздухот е 100%. Присуството на калциум, магнезиум и алуминиум ја отежнува ресорпцијата на дел од флуоридите затоа што со нив гради нерастворливи флуориди кои се отстрануваат преку фекалиите.

После ресорпцијата еден дел од флуоридите се депонира во коските и забите во текот на развојот, а другиот дел се излачува првенствено преку урината, потоа следат потта, плунката, фецесот и во помал дел преку млекото на мајката. Степенот на депонирање и брзината на излачување се сразмерни со количината на флуориди во крвта. Тоа го овозможува одржувањето на флуоридите во физиолошки граници во организмот, додека недостатокот на флуориди во крвта се повлекува од коските. Од друга страна пак поради афинитетот на

флуоридите према солите на калциум, особено према калциум фосфатот овозможува вградување во коските и после завршетокот на нивниот развој.

Содржината на флуориди во забите е на различно ниво при што најголем дел е во надворешната третина на емајлот каде е првата зона на одбрана на забот од кариесни нокси. Во овој слој флуоридите континуирано се депонираат, како во предруптивниот период така и после ерупцијата на забот. Застапеноста е во повисок степен кај трајната дентиција во однос на млечната.

10.1.2. Механизам на дејство на флуоридите

- I. Флуоридите инкорпорирани во забната структура ја зголемуваат резистентноста кон киселините формирајќи покомпактни и порегуларни кристали на флуороапатит од примарниот хидроксиапатит.
- II. Влијаат на растворливостана забите: калциумови и флуородни јони ослободени од апатитот за време на иницијално разложување дава нерастворлив Ca_2F калциум флуорид Ca_2F на површината на флуорапатитот и се добива структура поотпорна на механичко трошење.
- III. Флуоридите ја катализираат стабилната апатитна фаза: флуородни јони ги замнуваат јаглородните јони во апатитните кристали. Апатитните кристали со ниска содржина на јаглород се постабилни и помалку растворливи.
- IV. Флуоридите ја поттикнуваат реминерализацијата на раните кариозни лезии. Подобрување на реминерализацијата настанува преку олеснување на репреципитацијата на калциумови и фосфатни јони во емајлот и се формира флуороапатит. Сето ова се случува ако деминерализираниот органски дел е зачуван.
- V. Флуоридите се во состојба да го инхибираат развојот на бактериите и да го запрат метаболичкиот процес во денталниот плак, каде при пад на pH настанува покашување на нивото на флуориди. Вредност од околу 1.0 ppm F е доволен за да ја инхибира бактериската активност.
- VI. Флуоридите имаат ослабувачко дејство на користењето на глукозата од бактериските клетки и формирањето на млечна киселина, ја инхибираат енoлазата и АТФ-азата и превенираат синтеза на гликоген – (јагленохидрат кој се содржи во бактериските клетки) оневозможувајќи им да продолжат со продукција на киселини.
- VII. Имаат дејство на морфологијата на забите правејќи ги помазни, со плитки фисури и заоблени тубери и создавање на пошироки и поправилни кристали.

Вградувањето на флуор во апатитот на емајлот се постигнува преку ендогена примена во пред и постеруптивна фаза на забите и егзогена примена во постеруптивната фаза.

Во тек на развојот на кариес на емајлот на забот наизменично се менуваат процесите на деминерализација и реминерализација. Според поновите податоци поволниот антикариозен ефект на флуоридите повеќе е последица на нивната моќ да поттикнат процес на реминерализација отколку што е резултат на создавање на флуоропатит во површинскиот слој на емајлот. Иако во мала концентрација флуоридите присутни во плунката и сулкусната течност делуваат локално и имаат значаен придонес во одбраната на забот од кариес.

Депонирањето на флуоридите во тврдите забни ткива се одвива во три фази:

- Фаза на изградба на забите кога таложението на флуор е незначително
- Фаза на минерализација кога таложението на флуор е најинтензивно
- Фаза по минерализација кога е намалено и зависи од локалните фактори

Оптимальна концентрација на флуор во водата е меѓу 0.5ppm –1.0ppm. што се нарекува профилактиска доза за кариес редукција. Кога внесот преку вода е помал од 0.3 ppm F, нема редукција на појавата на кариес, додека доза од 0.5 ppm F се смета за почетна профилактиска доза. Во средини каде што водата за пиење содржи оптимално количество на флуориди кариесот се јавува поретко или во поблаго облици во споредба со краевите каде што флуоридите во водата се недоволни (помали од 0.7ppm F). Ова е една од причините за клиничка примена на флуоридите.

Споро ослободување на флуориди од реставративните материјали или од посебни препарати доведува до реминерализација и хиперминерализација на дентинот и редукција на појавана кариес и кај особи со предиспозиција на кариес. Ефикасниот профилактиски ефект на флуоридите е тесно поврзан со нивната присутност во плунката. Флуоридите се внесуваат во организмот перорално или се нанесуваат локално на забот

Табела1. Вредности на препорачана дневна доза на внес на флуориди во детска возраст

Возраст	Дополнителна дневна количина на флуориди (ppm F)		
	Концентрација на флуориди во вода за пиење		Облик
	0.3	0.3-0.7	
6 месеци до 2год	0.25	0	Капки
2год до 4год	0.5	0.25	Капки

4год до 13 год	1.0	0.5	Таблети
----------------	-----	-----	---------

10.1.3. Примена на флуоридите

Ендогено

Системски внес на флуориди се одвива преку флуорирање на водата за пиење, земање на таблети со флуор и флуорирање на кујнската сол и млекото.

Внесување на флуориди преку водата за пиење е најефикасен и најсигурен начин на систематски внес за поголем дел од популацијата. Услов е водата да содржи 1ppm F (1mg/l) што често не е случај и бара флуорирање на водата до оптимални количини. Применети на овој начин флуоридите делуваат системски и локално на никнатите заби. За флуорирање на водата се користат: калциумфлуорид, натриумфлуорид, силико-флуоро-водородна киселина и магнезиум-силико-флуорид.

Во средини каде што водата не содржи доволни количини на флуориди флуоридите често се внесуваат во облик на таблети. Тие содржат калциумфлуорид, натриумфлуорид и магнезиумфлуорид. Таблети со флуор се препарати од 400табл. од 0,25mg. или 250 табл. од 1mg. и се сретнуваат како Флуонатрил и НАФ. Со редовно внесување на дополнителна количина на флуориди во текот на развојот на забите се постигнува значајно намалување на процентот на кариес, 50-80% за млечни заби и 20-40% за трајните заби. Дозирањето зависи од возраста на детето и од содржината на флуориди во водата за пиење.

Егзогено

Локална или т.н. топична примена на флуориди се врши во домашни услови или во стоматолошка ординација.

Пасти за заби и гелови

Стандардните пасти за заби содржат натриум монофлуорофосфат или натриум-флуорид во концентрацији од 1000 до 1450 ppm F. Со редовна примена на овие пасти се постигнува редукација на кариесот за 15% односно 30% при добра хигиена на забите. Употреба на паста со мала количина на флуор (250ppm F) од друга страна го намалува ризикот од настанување на флуороза на забите. Присуство на поедини абразивни средства (калциум или фосфат) ја намалува растворливоста на флуоридите и ја редуцира нивната ефикасност. Ефикасни пасти се оние каде има добра биолошка искористливост на флуоридите. Флуоридни гелови се користат еднаш неделно со четка за заби.

Раствориза испирање или плакнење

Растворите или водички за испирање на уста се контраиндицирани за употреба кај деца помали од 7 год. Како водички за испирање на уста се користат најчесто раствори на натриум-флуорид и калциум-флуорид кои во поголема концентрација се употребуваат еднаш дневно, а во помала концентрација и два пати дневно. Нивната употреба го редуцира кариесот за околу 35 %.

Препарати за амбулантна примена

Во употреба се обично препарати на натриум-флуорид и органски и неоргански амино-флуориди кои полесно продираат во емајлот на забот. Тоа се концентрирани препарати, раствори кои содржат флуориди од 9,000 до 12,300 ppm F (2% натриумфлуорид, 8% станомфлуорид или закиселен фосфатен флуорид кој содржи 1,23 % флуор) или лакови со 22,500 ppm F кои стоматолозите ги аплицираат на забот по одреден протокол. Забот треба да е чист, изолиран и обезмастен, се премачкува во времетраење од 3 мин. и пациентот не треба да плакне половина час. Примената на овие препарати го редуцира кариесот за 20-40%.

Гуми за жвакање

Содржат натриумфлуорид при што ослободуваат 80-90% од јонскиот флуор кој може да се вгради во емајлот на забите.

10.1.4 Несакани ефекти од флуоридите

Дентална флуороза (шарени заби)

Долготрајно прекумерно внесување на флуоридиза време на развојот на забите неговата минерализација (2mg/ден) доведува до флуороза која се карактеризира со појава на бели и кафени флекули по забите поради токсичното дејство на амелобластите. Патохистолошките наоди упатуваат на зголемена порозност на надворешната третина на емајлот на забот. Ова ендемско заболување се сретнува во краевите каде што водата за пиење содржи флуориди во поголема концентрација од профилактичката.

Труење

Акутно труење со флуориди е исклучиво ретко. Летална доза за возрасни изнесува од 5-10 грама. Предозирање со флуориди предизвикува зголемена саливација и гастроинтестинални пореметувања. Опишани се и смртни случаи кај деца кои консумирале 0.5g натриум-флуорид.

Алергиска реакција

Кај преосетливи деца флуоридите предизвикуваат алергиска реакција која обично се манифестира со осип по кожата. Овие промени завршуваат кога ќе се прекине со внесување на флуориди.

Средства за заштита на забите од кариес

Имаат биолошко значење, ја обезбедуваат цврстината на коскените ткива и го превенираат забниот кариес. Во оваа група спаѓаат **флуоридите** кои во стоматологијата имаат голема клиничка примена.

За флуоридите значајна е нивната:

- **фармакокинетика** – имаат афинитет према солите на калциум и се вградуваат во коските и по завршување на нивниот развој. Континуирано се депонираат во надворешната третина на емајлот на забот.
- **механизам на дејство** – се смета дека ја стабилизираат структурата на емајлот на забот и на тој начин го превенираат забниот кариес
- **начин на примена** – во најголем дел во организмот се внесуваат преку водата за пиење
- **несакани ефекти** – долготрајното и прекумерното внесување доведуваат до дентална флуороза (шарени заби). Можна е алергична реакција (осип на кожа) кај претчувствителни деца. Акутно труење со флуориди е исклучително ретко.

Литература

1. П

11. Препарати за локална апликација на оралната лигавица

Силвана Георгиева

Лековите кои се користат во терапијата на оралните заболувања по пат на локална апликација, имаат за цел да ја намалат инфламацијата, или да ја забрзаат епителизацијата на оштетеното ткиво на орална лигавица.

На пазарот постојат голем број на препарати кои се користат во терапијата на оралните заболувања настанати како последица на многу локални или системски пореметувања. Најчести меѓу нив се они со автоимуна природа, како што се автозните улцери или мукокутаните лезии, декубитални улцери, настанати како резултат на траума, и сите други промени на оралната мукоза. Со помош на овие препарати на пациентите им се пружа симптоматска терапија со цел да се редуцира инфламацијата, болката, да се спречи секундарна инфекција на оралните лезии и да се забрза нивната епителизација. Најчесто користени препарати во оваа група на лекови се: периокур, легасед, донтизолон, солкосерил атхезив паста и дексаметазон неомицин паста.

11.1. Легасед (Legased)

Легаседот е препарат за локална апликација со анестетично и антифлогистично дејство.

Легаседот во 1 ml. содржи 20 mg. tetracain hydrochloride и 10 mg. prednisolone и адитиви (tincture of myrrh, benzoin tincture, glycerol, izopropil alcohol и ацетон).

МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВО – ги блокира инфламаторните процеси како резултат на неговото фармакодинамично дејство. Како резултат на тинктурите кои во себе ги содржи (tincture of myrrh и benzoin tincture) легаседот се атхерира на оралната лигавица и овозможува активните медикаментозни компоненти кои ги содржи во себе да ги заштити од растварање и плакнење од плунката.

ИНДИКАЦИИ И КОНТРАИНДИКАЦИИ – овој препарат се користи во третманот на декубиталните улцери настанати како резултат на траума од протези, автозни промени, инфламаторни процеси на оралната лигавица, ерозии, гингивити, стоматити, пародонтопатија и др.

Контраиндициран е кај пациенти кои се алергични на tetracain hydrochloridum, при постоење на вирусни и кандидомикозни инфекции.

НАЧИН НА УПОТРЕБА – најчесто се аплицира на површината на мукозата со помош на стерилно тампонче, на местото на промената. На овој начин дифундира до терминалните сензитивни органи и терминалните нервни завршетоци и ја намалува или целосно ја елиминира локалната болка.

11.2. Периокур (Periocur)

Периокурот е препарат со антифлогистичко, анестетично и бактериостатско дејство.

Во својот состав содржи sulfamerazin, procainhlorid, benzocain, perubalsam и билни екстракти.

МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВО И ИНДИКАЦИИ – има антифлогистичко, бактериостатско и анестетично дејство, со способност за брзо намалување и елиминирање на локалната болка, бидејќи дифундира до терминалните нервни завршетоци.

Периокурот е препарат кој се користи за лекување на акутни и хронични инфламации во устата (гингивити, стоматити, автозни промени, трауматски улцери и други ерозии). Овој препарат може да се користи за профилакса по екстракција на заб или кај хирушките рани.

НАЧИН НА ПРИМЕНА – најчесто се аплицира со помош на стерилно тампонче, но може да се користат и т.н. пенести пелети (pele tim) кои претставуваат идеални носачи со чија помош се наносува овој препарат, на местото на лезијата.

11.3. Донтизолон (Dontisolon)

Донтизолонот е препарат за локална апликација кој има антиинфламаторно, антиедематозно и антиалергично дејство.

Претставува комбинација на кортикостероид (prednizolon), два хемотерапевтици (neomycin и surfen) и ензим (trypsin и himotrypsin).

МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВО – преку својата кортикостероидна компонента дејствува на инфламацијата, а присуството на ензимите овозможува да се хидролизираат денатурираните протеини, настанати при воспалителниот процес и ја инхибираат хијалуронидазата и бактериските токсини, а хемотерапевтиците имаат антибактериско дејство со широк спектар на дејствување врз грам негативните и грам позитивните микроорганизми.

НАЧИН НА УПОТРЕБА – овој препарат се аплицира локално со помош на шприц (карпул), кој најчесто се наносува во пародонталните џебови кај

пародонтопатијата по направената обработка како дополнителна симптоматска терапија. Исто така, овој препарат може да се користи во сите случаи кога на оралната лигавица постојат ерозивни или улцерозни промени.

11.4. Солкосерил атхезив паста, СДПА (Solcoseryl adhesive denta paste)

Солкосерил атхезив пастата е препарат за локална апликација во оралната празнина чие основно биолошко дејство е да го забрзува процесот на заздравување на оштетеното ткиво т.е. да овозможи негова забрзана епителизација.

СДПА во својот состав содржи: солкосерил, полидоканол и атхезивна паста. Солкосерилот претставува депротеинизиран хемодијализат од телешка крв, полидоканолот е анестетик, а атхезивната паста има улога на база која овозможува подолго задржување на лекот (атхерирање) на местото на апликацијата на оралната лигавица.

МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВО – го активира клеточниот метаболизам и тоа интрацелуларниот и интермедијарниот, преку зголемување на кислородот, ја нормализира пролиферацијата на фибробластите и учествува во создавањето на нови фибробласти со што ја помага ткивната репарација и регенерација, односно го забрзува процесот на епителизација на оштетеното ткиво.

Преку неговата анестетична компонента врши директна блокада на предизвиканата стимулација, и има долготрајно дејство. Атхезивната паста овозможува добро прилепување на оралната мукоза и формирање на филм кој има заштитна улога од механичка иритација.

ИНДИКАЦИИ – СДПА пастата се користи за локален третман на: болни воспалителни улцери на слузокожата на усната празнина (рагади, ереозии, улцери, херпес симплекс лабијалис, гингивити, улцеронекрозни стоматити, автозни лезии и др.), болки при никнување на забите, како и за обложување на рани по вадење на заби, поставување на имедијантни протези, алвеолитиси и др.

НАЧИН НА ПРИМЕНА – СДПА пастата се нанесува на сува подлога на заболеното место на оралната слузокожа, во тенок слој, три до пет пати на ден.

Препарати за локална апликација на оралната лигавица

Овие препарати имаат широка примена во стоматологијата и се користат како симптоматска терапија на сите орални лезии независно од причината за нивното настанување (автозни лезии, декубитални улцери, рагади, гингивити, улцеронекрозни гингивостоматити, во профилаксата по екстракција на заби или кај хирушки рани и др.).

Најчесто користени препарати:

- *легасед (legased), има анестетично и антифлогистично дејство. Се аплицира на оралната мукоза со стерилно тампонче*

- *периокур (periosur), има антифлогистично, бактериостатско и аналгетично дејство. Се аплицира со помош на тампонче или пенести пелети.*
- *Донтизолон (dontisolon), има антиинфламаторно, антиедематозно и антиалергиско дејство. Се аплицира локално со помош на шприц (карпул).*
- *Солкосерил адхезив паста (СДПА), ја помага ткивната репарација и регенерација и на тој начин го забрзува процесот на заздравување (епителизација) на оштетеното ткиво. Се наноси на сува подлога во тенок слој три до пет пати на ден.*

Литература

1. Peana Lincir i sur. Farmakologija za stomatologe, trece obnovljeno i dopunjeno izdanje. Medicinska naklada – Zagreb, 2011
2. Milorad R, Terzic Dragica M, D Stoic Farmakologija u stomatologii. IP Beograd – Zrenjanin, 2010
3. Оџаклиева С, Белазелкоска З. Фармакологија во стоматологијата. Стоматолошки факултет Скопје 2005

12. Препарати за локална примена во кариологијата и ендодонцијата

Илијана Муратовска

Постојат различни препарати за локална примена кои се користат во стоматологијата за кариолошки и ендодонски третман. Тука спаѓаат следниве средства: за привремено затворање на забните кавитети, за стимулирање на дентиногенезата, за мортална девитализација на пулпа и за канално полнење

12.1. Средства за привремено затворање кавитети

Во оваа група спаѓаат средства кои во стоматологијата се користат за привремено затворање на забните кавитети (цинк-оксид сулфатен цемент, цинк-оксид еугенолен цемент, цинк-оксид фосфатен цемент, цинк-оксид поликарбоксилатен цемент и гутаперка).

Цинк оксиде составен дел на средствата за привремено затворање кавитети. Тоа е бел прашок нерастворлив во вода, а растворлив во киселини. Во стоматологијата се користи како база во состав на антисептични пасти затоа што фините честички од оксидот делуваат дезодорантно и антибактериски, како и во привремените средства за полнење на кавитети и коренски канали, цементите за привремено и трајно затворање на кавитети, а во дерматологијата влегува во состав на различни креми .

Цинк-оксид сулфатен цемент

Се користи за привремено затворање при прекривање на одредени лекови во забните ткива, со релативно пократок временски рок. Се состои од цинк-оксид, цинк-сулфат и други додатоци. Подлегува на мала експанзија во допир со влага, поседува мала бактерицидност и во контакт со плунка се стврдува. Лесно се аплицира и исто така лесно се отстранува од кавитетот. Се среќава под различни фабрички имиња: Cavit, Coltosol, Temp-fil, Orafil-G

Цинк-оксид еугенолен цемент

Цинк оксидот освен што влегува во состав на фабрички приготвените антисептични пасти се користи за ex tempore приготвување антисептична паста со еугенол или со кранфилово масло. Ацидобазната реакција создава формација на

цинк-еугенолен хелат. Оваа реакција се катализира со вода и е акцелерирана од присуството на метални соли. По состав има прашкаст дел од цинк-оксид со мали додатоци на Zn-sulfat и Zn-acetat, а течноста е еугенол или олеум-кариофилорум во сооднос 3:1-6:. Има рН=6,6-8,0 делува антибактериски, антиинфламаторно, аналгетично и благо анестетично. Индикации: при терапија на длабок кариес како медикаментозна влошка врз дентинот со аплицирано привремено затворање, за потиснување на гингива и заздравување на мали хируршки рани.

Цинк-оксид фосфатен цемент

Цементите кои се аплицираат привремено за затворање на кавитети и се користат трајно во дадени индикации како подлоги или за цементирање мостови, треба да ги исполнат следните услови: биокompatibilност кон пулпата, тврдите забни ткива и околните мекоткивни структури, да се нетоксични и неиритативни со бактериостатски ефект, да се флуидни и добро да се аплицираат и во тешко пристапни места, да остваруваат цврста врска со забните ткива но и со другите материјали: порцелан, метал, акрилат...Исто така треба да се термо и електро изолатори со механички карактеристики како тврдина, цврстина, отпорност на жвакопритисок, постојани кон плунката и оралните флуиди и димензиски стабилни и со соодветна боја.

Тоа се всушност киселинско – базни системи кои во својот состав имаат: течност која може да биде органска или неорганска киселина и секогаш е одговорна во хемиската реакција за давање на протони односно е донор и цврста – прашката материјала која содржи метални и неметални оксиди, односно амфотерна базна супстанца, која во тек на хемиската реакција со киселината ги прима протоните. Течноста е 50-70% воден раствор на ортофосфорна киселина (мета, пара, фосфорна киселина) хигроскопна, испарлива, аправта е составена - 85 – 90% ZnO, 10% MgO, SiO₂, Bi₂O₃, Al₂O₃, антисептични средства и бои. Магнезиум оксидот ја зголемува цврстината на притисок по стврдувањето на цементот делува и на хидратацијата на материјалот во текот на врзувањето, SiO₂ учествува во кристализацијата, Bi₂O₃ го продолжува времето на сврзување и дава мазна и глатка површина. Може да содржи и флуор кој делува бактериостатски

Се замешува на стаклена плочка со метална шпатула. Се накапува од течноста, прашакот се распоредува по плочката и течноста постепено се заситува. Се замешува до сакана конзистенција во зависност од индикацијата. Може да биде нормално врзувачки или брзо врзувачки. Со додавање поголеми количини прашок одеднаш настанува брзо стврдување, а со додавање помали количини и пополека, добиваме побавно стврдување и помалку останата неврзана киселина. Дополнително додавање течност не е дозволено.

Цинк-оксид поликарбонатен цемент

Претставува двокомпонентен материјал кој се добива од замешување на прашок кој е составен од цинкоксид и течност која која во основа може да биде полиакрилна киселина, малеична, тартарна или итаконична и вода. Се користи како привремена реставрација, подлога или цементирање на фиксни мостови конструкции. Поради големината на молекулите кои неможат да ја поминат дентинската бариера, не ја иритира пулпата. Времето на врзување е 5-8 минути, има добра цврстина на притисок и на истегнување, релативно слаба растворливост и добра адхезивност. Со калциумовите јони гради метален комплекс каде еден молекул на полиакрилната киселина вградува стотици калциумови јони. Тоа е хидрофилен материјал со неутрална рН вредност, може да содржи и флуор со што добива и антикариогени особини.

Гутаперка Gutta-percha

Гутаперката се добива од билката *Palaquium gutta* која расте во Бразил, а претставува изомер на каучукот. По состав денталната употреба на гутаперката е заедно со цинк-оксид и соли на метал, со додадено рентген- контрастно средство. Тоа е биолошки инертна супстанца, доаѓа во парчиња со бела боја кога служи како средство за привремено затворање на кавитети, слабо еластична, нетоплива во вода, но добро се раствара во хлороформ или еукалиптусово масло. Претставува лош спроводник, а при долго стојење на воздух станува крта. При загревање на 60 °C станува пластична и адаптивна во рок од 15-тина секунди. Гутаперката бабри во влажна средина што се искористува за потискување на врасната гингива од цервикалниот кавитет за благо развојување на збиени заби. Се употребува во розе или бела боја за трајно полнење на коренски канали кога ја прати каналната форма и доаѓа пакувана во стандардизирани величини.

12.2. Средства за стимулација на дентиногенезата

Средствата за стимулација на дентиногенезата се користат често во денталната патологија. Во оваа група спаѓаат: калциум хидроксид, минерално-триоксид агрегат, трикалциум фосфат, биоагрегат и биодентин.

Калциум хидроксид – Calcium Hydroxide Ca(OH)₂

Калциум хидроксид претставува материјал кој има повеќе видови терапевски модалитети и често се користи во денталната патологија. Поседува бактерицидно својство кое е резултат на неговото јако базно $pH = 12,5-12,8$. Калциум хидроксидот делува антибактериски, протеолитички, противвоспалително, индуцира склерозација на дентинот, индуцира репарација на дентинот и ослободува фактор на раст. Прв пат во стоматологијата го вовел Херман 1915 година како средство за директно и индиректно покривање на пулпата.

Механизмот на дејство се одвива преку јонска дисоцијација на Ca^{2+} и OH^- јони и нивниот ефект на виталните ткива, поттикнување на депозиција на тврдо ткиво и антибактериски својства преку деструкција на клеточните мембрани и протеинските структури во клетката. Високиот РН на калциум хидроксидот влијае на ензимските пуфери и поттикнува минерализација. Кога калциумхидроксилната паста ќе се аплицира на експонирана пулпа или кариозен денти, ослободениот калциумов јон реагира со CO_2 од ткивната течност и се создава калциум карбонат. Тој создава артифициелна мрежа која го врзува размекнатиот дентин.

Реакција на пулпиното ткиво во контакт со калциум хидроксидот: после два дена од апликацијата се забележува ликвифациона некроза на површинскиот слој на клетките и блага вопалителна реакција на клетките под тој слој. Неутрализира токсичност од бактериски продукти, додека останатиот дел од пулпиното ткиво е витален и не потпаѓа под воспаление. Создавањето на дентинско ткиво на местото на апозиција настанува после 7-10 дена по апликацијата. После 30 дена потполно исчезнуваат знаците на воспалителна реакција, а помеѓу формираните дентински мост и местото на експозиција на ткивото на пулпата нема коагулациона некроза и некротично пулпино ткиво. Пулпиното ткиво е витално и без патолошки промени. Со текот на времето омекнува, се дезинтегрира и се раствара.

Во терапијата на длабок кариес може да се комбинира со Цинк-оксид еугенол пастите (види 2.1.4).

Примена

- За директно и индиректно прекивање на пулпа
- При пулпотомија
- Заби со незавршен раст на корен (апексфиксација и апексогенеза)
- Интрадикуларно кај хоризонтални фрактури на заб
- Кај надворешни ресорптивни дефекти кои се последица на трауматски оштетувања
- При патолошка перфорација на коренскиот канал во периодонталниот лигамент
- Во мали количини се додава и во лаковите од природни и вештачки смоли кои ги штитат дентинските рани и пулпиното ткиво од хемиски и бактериски дразби
- Како антисептичка вложка при ендодонтска терапија

Фабрички облици во кои може да се добие се: чист калциум хидроксид во форма на паста, двокомпонетна паста, светлоснополимеризирачки калциум хидроксид се добива.

Препарати на Калциум хидроксид: Calxyl, содржи покрај калциум хидроксид и соли на крвен серум и реингеронови отопини.

Минерално-триоксид агрегат (МТА)

Минерално-триоксид агрегат е прашкаста мешавина составена од трикалциумови силикат , трикалциум алуминат, дикалциум силикат, калциум сулфат-дихидрат, тетракалциум алуминоферат и бизмут-оксид. Трикалциумоксидот со ткивните течности дава калциум хидроксид и Делување на цементот се постигнува со негово мешање со стерилна вода , после што му се потребни 3-4 часа за да се стврдне.Неговите својства се многу слични со оние на калциум хидроксидот. Истражувањата покажале дека во споредба со другите материјали за полнење на канали покажув т.н. “иделани“ својства како што се биокомпатибилност, антибактериски ефект, стимулира формација на минерализирано ткиво способност за реминерализација на дентиското ткиво, индуцира клеточна пролиферација, не е токсичен кон ткивата, слабо или воопшто не се раствара, има Ph- 10.2 која се покачува на 12,5 осле 3-тиот час. Се замешува со стерилна вода во сооднос 3:1, времето за работа е 5 минути, а комплетно е врзан по 3-4 часа. Од калциум хидроксидот дава помала инфламација, помалку хиперемиија и послаба пулпина некроза.Дентинскиот мост е потенок, но побрзо се создава.

Во стоматологијата се употребува при :

- Индиректно и директно прекривање на пулпата
- Полнење на латерални коренски канали
- Полнење на перфорации на коренски канали
- Кај апексфиксација
- Кај апикотомии и ретроградно полнење на канали
- Терапија на екстерна и интерна ресорпција на коренски канали

Препарат: Pro-root

Трикалциум фосфатTri-calcium phosphate

Се користи за регенерациони процедури во коската и за создавање на дентински мост при директни покривања на пулпата. Дава континуиран тенок дентински мост со минимална пулпина инфламација.

Биоагрегат Bioaggregate

Материјал за коренско-канална реорарација , составен од био-керамика и наночестички. Индикации: коренско-канална ресорпција, коренско-канална перфорација, апексификација и директно пулпино прекривање. Поседува сличен хемиски состав со МТА, каде бизмут-оксидот е заменет со танталум-оксид.

Биодентин Bioentine

е создаден со нова био-силикатна технологија, каде цементот се базира на калциум силикат. Индикациите се при перманентна замена на дентинот, директно пулпино прекривање, реставрација на длабоки или големи кариозни лезии и ендодонтски индикации како перфорации, ресорпции, апексификација и канални полнења.Прашокот содржи трикалциумсиликат, дикалциум силикат,

калциум карбонат, железен оксид, циркониум оксид, радиографски контраст. Течноста се состои од калциум хлорид и хидросолубилен полимер.

12.3. Средства за мортална девитализација на пулпата

Морталната девитализација се користи се поретко. Сепак во исклучителни случаи и доколку анестезирањето е контраиндицирано, пулпата се девитализира со средства за девитализација (арсен и параформалдехид).

Арсен

Арсенот е метал чиј спој-арсен-триоксид се користи во стоматологијата за мортална девитализација на пулпата. Со пулверизација на неговиот кристален облик се добива официјалниот Арсен триоксид. Тоа е бел прашок кој брзо се растопува во вода.

Механизам на делување.

Арсенот делува како универзален капиларен протоплазматски отров. Кога арсенот се користи за девитализација, откако ќе се аплицира, прво настанува хиперемична напухнатост на пулпата. Капиларите стануваат максимално проширени и настанува јака серозна ексудација. Еритроцитите и другите крвни клетки се натрупуваат и создаваат згргчување. Постапно крвоснабдувањето прекинува и пулпата изумира. За да настане целосно изумирање на пулпата потребно е 24-48 часа.

По аплицирање на арсенот настанува јака болка која трае неколку часа. Болката настанува заради зголемен притисок во пулпината комора од вазодилатацијата и серозна ексудација, пред да настане комплетно изумирање на пулпата.

Земјисе користи ретко или воопшто не се користи. Меѓутоа доколку анестезирањето е контраиндицирано, пациентот немирн, апексниот отвор комплетно затворен, пулпата може да се девитализира со користење на арсен. По чистење на кариозни маса во кавитетот се става влошка со арсен. По 48 саати влошката трба да се отстрани да не би дојде до пародонтит поради продирање на арсенот низ апексот и некроза на локалното ткиво и коската.

Контраиндикација

- Незавршен раст на коренот со широк апекс
- Тотален пурулентен пулпит
- Преосетливост на арсен

Параформалдехид

Претставува полимер на формалдехидот, се наоѓа во форма на бел прав со слаб мирис и слаба растворливост во вода. Врзувајќи се за протеините од ткивата доведува до нивна коагулација и стврднување, но не и големи структурни промени. Составен дел е на пастите за девитализација на пулпата, за ампутација на пулпата и други видови антисептични паста за канални полнења.

Денес морталната девитализација се смета за застарена метода, па во многу земји се користи ретко или воопшто не се користи. Меѓутоа доколку анестезирањето е контраиндицирано, пациентот немирен, апексниот отвор комплетно затворен, пулпата може да се девитализира со користење на средства за девитализација.

12.4. Средства за проширување и полнење на коренски канали

Средства за проширување на коренски канали

Динатриум-етилендиаминтетрацетат (ЕДТА)

Хелирачкиот агенс -диетилендиаминотетраоцетната киселина - се бели кристали нерастворливи во вода, додека нејзината сол е растворлива во вода. Тоа е средство кое во стоматологијата го вовел Најгард-Остби во 1957 како средство кое ја олеснува препарацијата на криви и калцифицирани коренски канали. Механизмот на дејство е преку ослободување на натриум канал кој се врзува за калциумот и го извлекува од коренскиот дентин што резултира со делумна деминерализација на коренските канали. Делува и како лубрикант редуцирајќи го триењето помеѓу инструментот и каналниот ѕид. ЕДТА е многу делотворен хелатен агенс, но треба да се употребува доста внимателно за да не дојде до претерано омекнување и перфорација на каналите и дентинот. Од тие причини нетреба да се користи за последното проширување на каналот. Се произведува во форма на гел, течност или паста. ЕДТА треба да се користи во комбинација со антисептици (водороден пероксид, хлор и хлорни препарати, етерични масла, еугенол, тимо и др.). **Види глава 2**

Средства за полнење на коренски канали

Полнителни материјали во коренски канали се користат со цел да се пополни празнината и малите неправилности во тесниот простор помеѓу гутаперката и ѕидот на каналот. Тоа е хетерогена група на материјали со различен состав. Според

базата од која се составени каналните полнења се класифицираат на следните групи:

- Цинк-оксид еугенол
- Калциум хидроксид
- Епокси-смоли
- Гласјономер-цементи
- Метакрилатни смоли
- Минерал триокси агрегат (МТА)
- Силикон
- Поликетони

Полнења на база на Цинк-оксид еугенол се користат долги години и постои значително клиничко искуство со нив.. Некои од нив содржат тимол или тимол-јодид за да се зголемат антибактериските ефекти (Grossman siler). Во некои пасти еугенолот е делимично или потполно заменет со каранфиливо масло, перу балзам или еукалиптол. Често содржат калафон(розин, кој највише има кисела смолао заради одржување на облик, адхезивност и смалување на растворливоста, а некои пасти содржат и параформалдехид. Во тој случај ослободуваат формалдехид и имаат цитотоксично делување.Овие препарати се стврдуваат во влажна средина, лесни се за ракување при што се добива мазна паста која дава доволно време(24h) за радиографска контрола. Може да се отстранат од канал со органски растворувачи(Hermetic,Rothsealer,Tubliseal, Endoseal).Канални полнења чија база претставува цинкоксидот, но во составот имаатдодаден формалдехиди кортикостероид (Endomethasone, N2) како антисептична (Тимол јодид) и антиинфламаторна компонента покажуваат апикална толеранција, а комплетното врзување настанува по 24h. И покрај тоа што формадехидот е високотоксичен за витални ткива, овие пасти по врзувањето имаат слаба токсичност.

Полнења на база на Калциум хидроксид кои јасно прикажуваат добро апексно затворање и создавање на цврсто ткиво. Имаат значајна антимицробна активност , но полош квалитет на херметичко запечатување. Ослободуваат калциум јони и хидриксилни јони. Покачувањето на рН вредноста расте до ниво од 9,5-11,5 и тоа 38 h после врзувањето. Чистата паста од Калциум хидроксид покачува рН до 12,5. Токсичноста и алергискиот потенцијал се ниски, а состојбата на алкалност стимулира репарација, диференцијација и активација на макрофаг, активира АТФ (аденозинтрифосфат, кој убрзува минерализација) и ТГФб (трансформиращки фактор на раст-бета) кој учествува во биоминерализација. Како материјал е лесен за манипулација, има добар радиолошки контраст и се отстранува од канали со ротирачки инструменти. Канални полнења кои содржат медикаменти (салицилати и хидриран колофониум), а основата е калциум хидроксид се CRSC,

Sealapex, Apexit. Тие се благо базни, нетоксични и лесно прилагодливи на канални неправилности.

Полнења на база на Епокси-смоли поседуваат добри механички својства, добро канално запечатување, добри антимикробни својства и слаба токсичност и алергогеност. Првиот оригинален препарат АН26 содржел сребро кое може да го пребои забот, па заменет е со АН26Plus и Topseal. Овие материјали поседуваат добри механички карактеристики, многу добра адаптација на каналните ѕидови, но после 2 години квалитетот се намалува. Тешко се раствара дури и со органски растворувачи, а од материјалите на база на цинкоксид и калциумхидроксид има повисока бактерицидност.

Гласјономерните канални цемнти иако поседуваат значајна биокомпатибилност, не се широко прифатени за пдефинитивни канални полнења највероватно поради краткото време на врзување и отежнаната елиминација од каналите. Исто така подложни се на микропроток поради осетливоста на влага и создавање на порозности. (Ketac-Endo)

Полнењата на база на метакрилатни смоли се пренесени од реставративната адхезивна стоматологија, покажуваат добар потенцијал но сеуште се во рана фаза, без јасно докажани клинички предности. Се користат самостојно или со самонагризувачки прајмери. Основниот состав е: деривати на метилметакрилати користени во реставративната стоматологија. Може да бидат автополимеризирачки или двојнополимеризирачки (пр: Eriphany). Поради слабата адхезија со класичните гутаперка конуси, произведени се специјални Resilion конуси кои се составени од термопластичен кополимер на поликапролактон и уретанметакрилат, каде хемиското врзување оди преку диметакрилатните групи и на тој начин се добива т.н. моноблок. Димензионалната стабилност и степенот на растворливост се на граница на прифатливоста, поради алкална и ензимска деградација на кинење на естерските врски. Цврстата врска на полнителот со две важни површини, дентин и конус, загрозна е со постоењето на полимеризационата контракција како и неповолниот однос меѓу слободната површина и активната површина (фактор на конфигурација) го оптеретува меѓуспојот, доаѓа до пукнатини и создавање на микропростори. Хидролизата исто така може да ја загрози врска меѓу средството за полнење на канали и конусот. Имено, поради долгото време на врзување, материјалите ја апсорбираат течноста од дентинот и ова може да доведе до компромитација. Средствата за канална иригација кои создаваат слој на дентин богат со кислород исто така може да доведе до компромитација и разградување. Апликацијата на прајмер или адхезив во коренскиот канал не се случува рамномерно, особено во апикалната третина. Цитотоксичноста кај овие препарати е различна, некои се високотоксични (Eriphany, Endo-REZ), а други се

слаботоксични (RC-sealer, но даваат алергии и имаат ограничена бактерицидност. Имаат оптимална флуидност и радиолошки контраст, а се елиминираат од канал механички, со топлина и со органски растворувачи.

МТА- минерал триоксид агрегат, види 7.3

Силиконските канални полнења се произведуваат во капсули кои механички се мешаат, се вбригуваат во канал, а потоа се аплицира гутаперка. Воведени се од 1984г. базирани на кондензациони попречно умрежени силикони (Ц), или понови (А) со додадено двојно попречно поврзување. Неодамна во силиконски матрикс од полидиметилсилоксан додаден е гутаперка прашок со честички помали од 30мм, и сребрени честички за стабилизација, што овозможува мала експанзија и добро работно затворање. Досегашните неоди покажуваат нетоксичност, но за жал немаат ниту добар антибактериски ефект.

Поликетони се поливинилни смоли каде кето-комплексот во кој солите и металните оксиди реагираат со неутрални органски киселини создаваат поликетони,(пр: Diaket (ESPE, Seefeld, Germanija). Поликетоните создаваат структура со метален состав кој создава циклични комплексни соединенија нерастворливи во вода и органски растворувачи. По замешувањето, смолата е леплива и адхерира за дентин. Се состои од прашок во кој има бизмут-фосфат и цинк-оксид, течност која се состои од дихлорфен, триетаноламин, пропионилацетофенон, кополимери на винил-ацетат и винил-хлорид и растворувач чија основа е дихлорфен, триетилен гликол диацетат и диметил формамид.

Препарати за локална примена во кариологијата и ендодонцијата

Препарати кои се користат во стоматологијата за оваа цел се:

- **Средства за привремено затворање на забни кавитети** (цинк-оксид сулфатен цемент, цинк-оксид еуенолен цемент, цинк-оксид фосфатен цемент, цинк-оксид поликарбоксилатен цемент и гутаперка)
- **Средства за стимулирање на дентиногенезата** (калциум хидроксид, минерално-триоксид агрегат, трикалциум фосфат, биоагрегат и биодентин)
- **Средства за мортална девитализација на пулпа** (арсен и параформалдехид)
- **Средства за проширување и полнење на коренски канали** ()

Литература

13. Примена на лекови кај бремени жени и доилки

Илијана Муратовска

Примената на лекови кај бремени жени и доилки во стоматологијата бара особено внимание, поради можноста да ја поминат плацентата и штетно да делуваат на плодот и на доенчето. Кај оваа категорија на пациенти стоматологот треба да направи проценка на бенефитот наспроти можниот ризик од употребата на лекот.

Употребата и препишувањето на лекови кај бремени жени и жени-доилки во стоматолошката пракса бара особено внимание. Иако најголем дел од стоматолошките зафати можат да се одложат до завршувањето на бременоста, сепак, бремените жени со ородентална болка и напредната инфекција потребно е да се третираат. Голем дел од лековите можат да поминат преку плацентата и алвеоларните клетки на дојките и освен тераписки, да делуваат штетно на плодот и доенчето. Затоа стоматологот мора да го процени бенефитот од употребата на лекот наспроти можниот ризик. Генерално, треба да се избегнува употреба на нови лекови кои се кратко време во клиничка употреба, особено во првото тримесечје од бременоста и секогаш да се употребува најниската ефективна доза. Исто така, трудниците треба да се советуваат да не земаат лекови на своја рака, без претходна консултација со лекар.

Механизам на транспорт на лековите преку плацентата

Транспортот на лековите преку плацентата и можниот штетен ефект зависи од типот на лекот, дозата, должината на терапија и во која недела од бременоста е земен лекот. Преку плацентата добро поминуваат липофилни и нејонизирани лекови, лекови со мала молекуларна маса и оние кои не се врзани за плазмените протеини. Транспортот на лековите преку плацентата најчесто се обавува со пасивна дифузија. Во текот на бременоста плацентата поминува низ значајни промени кои доведуваат до промена на нејзината пропустливост, на пример таа е подебела во почетокот, а потенка при крајот, па така при крајот на бременоста лековите можат полесно да ја поминат плацентата.

13.1. Фармакокинетика на лекови при бременост

Во текот на бременоста настануваат физиолошки промени кои можат да влијаат на фармакокинетиката на лекот и неговите метаболити во циркулацијата на мајката и нивниот транспорт преку плацентата. Промените во фармакокинетиката може да се појават заради променета апсорпција, дистрибуција, биотрансформација и екскреција на лековите.

- **АПСОРПЦИЈАТА** во гастро-интестиналниот тракт (ГИТ) е намалена заради успореното празнење на желудникот, зголеменото P_h на желудочниот сок и намалената подвижност на гастроинтестиналниот тракт. Апсорпцијата во белите дробови може да биде зголемена поради поголемиот минутен волумен, а зголемена е и апсорпцијата преку кожата како последица на нејзината зголемена површина и циркулација.
- **ПРИВИДНИОТ ВОЛУМЕН НА ДИСТРИБУЦИЈА** на многу лекови со текот на бременоста се зголемува. Со зголемување на вкупната телесна течност се влијае на распределбата на хидросолубилните лекови, а зголемените телесни масти пак, овозможуваат акумулација на лековите кои се липосолубилни. Се зголемува и биотрансформацијата на лековите поради порастот на активноста на ензимите на хепарот.
- **ЕКСКРЕЦИЈА** При бременоста срцевиот минутен волумен е зголемен, што последично влијае на зголемен проток на крв низ бубрезите. Брзината на гломеруларна филтрација расте за 30-50% , а со тоа и брзината на излачување на лековите.

Медикаментите, како можни причинители на тератогени дејства се посочени во 1960 г. после шокантното искуство со лекот талидомид, кој во доцните 1950-ти дал абнормалности и деформитети на долгите коски на екстремитетите кај илјадници новороденчиња. Поимот "тератогенеза" се употребува за да се означи настанувањето на макроскопски структурни малформации во текот на развојот на плодот. Се верува дека изложеноста на лекови или хемиски супстанции во текот на бременоста учествува во околу 2 % од малформациите. Лековите на ембрионот и фетусот можат да делуваат директно или индиректно. Сите лекови кои делуваат на клеточната делба, ензимите, синтезата на протеини и ДНК се потенцијални директни тератогени елементи, а индиректни тератогени се оние кои делуваат на матката и на мајчината хормонска рамнотежа. Можниот исход од земање на медикаменти во текот на бременоста зависи од фазата на развој во која се наоѓа плодот, а најосетлив е периодот на органогенеза. Лековите кои ги зема трудницата во тој период можат да бидат причинителни на трајни вродени дефекти. Кога органогенезата е завршена, абнормалностите кои можат да се јават се помалку драматични, сепак лековите и понатаму влијаат врз развојот на плодот.

Американската агенција за храна и лекови, лековите ги класифицира во пет категории (А,В,С,Д,Х) во однос на ризикот кој го носат према бременоста. Лековите од категориите А и В се сметаат за безбедни и во тек на бременост, оние од категоријата С треба да се применуваат само ако бенефитот за мајката е поголема од ризикот за плодот, категоријата Д треба да се избегнува и употребува само во ситуации опасни по животот, а лековите од категоријата Х се контраиндицирани бидејќи нивните испитувања покажале дека тие се штетни за плодот.

Табела 1. Можни штетни лекови при бременост

Лекови		
Познати тератогени	Веројатни тератогени	Под сомневање
Талидомид		
ретиноиди	кокаин	антациди
литиум	полови хормони	ацетилсалицилна к-на
антиконвулзиви		бензодиазепини
етанол		невролептици
варфарин		диуретици
антинеопластици		железо
некои стероиди		

13.2. Примена на лекови кај жени-доилки

Во текот на доењето поради можноста лековите да преминат во млекото можат да предизвикаат штетни фармаколошки ефекти, кај доенчињата

Доењето е исклучително важна и значајна природна исхрана на доенчето. При давање лекови на жена-доилка, стоматологот треба да знае дека најголем дел од лековите преминуваат во млекото, иако најчесто во ниски концентрации. Кај доенчињата лековите можат да префизвикаат разни фармаколошки ефекти како и инхибиција на рефлексот на цицање. Лековите од мајчината циркулација преминуваат во алвеоларните клетки на дојката преку пасивна дифузија,

филтрација или врзување за протеински носачи, а количината на лекот која се појавува во млекото зависи од концентрацијата на лекот во плазмата, липосолубилноста и степенот на јонизираност на лекот. Од една доза лек применета на мајката, на детето преминува околу 0,05- 2%. Најголем дел од лековите кои ги прима мајката може и не се опасни за детето, меѓутоа дури и незначително мала доза може да предизвика реакција на преосетливост. Основниот принцип на којшто треба да се придржува стоматологот при лекување на жена која дои е да го избере најбезбедниот лек и да избегнува непотребно и нерационално препишување на лекови. Ако лекот е релативно безбеден и не е штетен, треба да се зема после доење, а лековите за кои не постојат сигурно податоци треба да се избегнуваат или да се прекине доењето за време на употреба на лекот.

Ризиците од примена на одредени лекови кај бремени жени и доилки

Лековите кои стоматологот најчесто ги употребува при згрижување на трудници и жени кои дојат се локални анестетици, аналгетици, антимицробни лекови и седативи/анксиолитици.

Локални анестетици

Примената на локални анестетици во бременоста се смета за релативно безбедно. Најчесто користен локален анестетик од амиден тип е *лидокаин*, кој е со ниска токсичност и лек од прв избор при третирање на трудници. Бупивакаинот при тестирањата на експериментални животни се покажал како тератоген (категиорија ризика C), додека мепивакаинот не е доволно испитан. Сите локални анестетици можат да ја преминат плацентата и да предизвикаат депресија на централниот нервен систем на фетусот. Стоматологот треба да ја ограничи количината на лекот на најниската ефективна терапевтска доза. Ниските концентрации на лидокаин и неговите метаболити се најдени во мајчиното млеко по стоматолошки зафати, меѓутоа се чини дека не е опасни за детето.

Адреналин

Адреналинот е природен хормон, кај кој постои индекс на ризик, меѓутоа нема тератоген ефект ако се примени со заедно со локален анестетик. Бидејќи адреналинот ја стимулира кардиоваскуларната функција треба точно да се дозира и да се применува внимателно. Адреналинот може да го продолжи вториот породилен стадиум бидејќи ги инхибира спонтаните и окситоцин-предизвиканите контракции на матката, а исто така може да предизвика и аноксија на плодот.

Неопиоидни аналгетици

Од многубројните нестероидни антиинфламаторни лекови кои делуваат и аналгетички, *парацетамол* е единствениот кој се смета да безбеден и сигурен за

ублажување на болки во тек на бременост па затоа е и аналгетик од прв избор. Ацетилсалицилната киселина и селективните COX-2 инхибитори спаѓаат во ризик категорија C за примена во првото и второто, а контраиндицирани се во третото тримесечје од бременоста. Ацетилсалицилната киселина, како и другите нестероидни антиинфламаторни лекови како ибупрофен и напроксен, треба да се избегнува во третото тримесечје поради тоа што врши инхибиција на синтезата на простагландини. Простагландините пак, имаат значајна улога за нормален тек на породувањето (ритмички контракции на матката) па нивната инхибиција може да ја пролонгира бременоста и инхибира породувањето. Ацетилсалицилната киселина, заради хипопротромбинемичката што ја предизвикува е особена штетна при породувањето, може да предизвика крварење во плодот како и постпородилно крварење кај мајката. Салицитатите влегуваат во мајчиното млеко па треба да се избегнуваат при доење (можна поврзаност со Reye-ов синдром!). Парацетамолот во млекото се излачува во мали концентрации и не се опишани несакани ефекти, такашто тој е лек од избор кај жени во лактација.

Опиоидни аналгетици

Опиоидните аналгетици треба многу внимателно да се употребуваат. Примената на кодеин во првото тримесечје се поврзува со многубројни конгенитални малформации, вклучувајќи срцеви дефекти и расцепи на усни и непце. Употребата на опиоиди пред раѓањето може да предизвика депресија на респирацијата кај новороденчето.

Антимикробни лекови

Penicilin G, Penicilin V, Amoxicillin и цефалоспорини (1 и 2 генерација) се сметаат генерално безбедни за примена кај трудници. Еритромицини (освен еритромицин-естолат) и клиндамицин се сметаат минимално ризични, а за ментронидазол се смета дека е контраиндициран во првото тримесечје. Аминогликозидите можат да предизвикаат озбилни оштетувања на плодот (отолошки, нефролошки) и имаат ограничена индикација во стоматологичката. Тетрациклините (категија на ризик D) предизвикуваат дисколорација на забите и инхибиција на растот на коските, а можат да предизвикаат и масна дегенерација на хепарот кај трудницата па треба да се избегнуваат. Во однос на излачувањето на антибиотиците во мајчиното млеко, пеницилините и цефалоспорините се излачуваат па може да предизвикаат преосетливост кај детето, а ментронидазолот треба да се користи внимателно и препорака е да се престане да се дои 12-24 часа по земање една доза за да се овозможи екскреција на лекот. Аминогликозидите исто така се излачуваат во млекото во мали количини, па се препорачува алтернативна прехрана на детето за време на терапијата поради незрелоста на бубрезите на новороденчето. Нистатинот е безбеден за употреба

при лечење орална кандидијаза и тоа и во текот на бременоста и за време на доене бидејќи не се апсорбира во системската циркулација. Клотримазол по топикална апликација се апсорбира минимално но не се забележани штетни ефекти на плодот, а кетоконазолот се покажал тератоген при испитувањата на експериментални животни.

Седативи/анксиолитици

Бензодиазепините се најчесто препишуваните анксиолитици при бременост. Лесно ја преминуваат плацентата и постои одреден ризик за настанување на конгенитални малформации меѓутоа една клинички профатлива доза на бензодиазепини носи минимален ризик наспроти хронична примена во текот на бременоста. Примената на било кој депресор на ЦНС кај доилки е дискутабилна. Краткотрајната примена на бензодиазепини не е опасна, за разлика од долготрајната која може да предизвика поспаност и ослабнување на рефлексот на цицање кај детето.

Антиепилептици

Карбамазепин се користи при лечење на неуралгии на n.trigeminus и n.glossopharyngeus, меѓутоа може да предизвика конгенитални малформации и негови метаболити се најдени во мајчиното млеко.

Примена на лекови кај трудници и доилки

Стоматологот при употреба и препишување на лекови кај трудници и доилки треба да го има предвид следното:

- Лековите земено во тек на бременоста можат неповолно да влијаат врз развојот на плодот
- Ефектот зависи од типот на лекот, дозата, должината на терапија и стадиумот на бременост во кој се зема лекот
- Потенцијални тератогени се сите лекови кои влијаат врз клеточната делба, ензимите, синтезата на протеини или ДНК
- Најкритичен е периодот на органогенеза, затоа и треба да се избегнува примена на нови лекови особено во првото тримесечје
- Да се почитуваат индексите за ризик
- Многу внимателно да се препишуваат лекови на жените кои дојат

Литература

1. П

14. Примена на лекови кај стари лица

Илијана Муратовска

Примената на лекови кај старите лица во стоматологијата, бара особено внимание и претпазливост, бидејќи кај оваа категорија на пациенти постои намалена толеранција кон вообичаените дози и поголем ризик од појава на несакани ефекти

Постарите лица имаат намалена подносливост кон вообичаените дози на лекови и почеста појава на несакани реакции. Секој лек има соецифичен фармакокинетички профил базирани на параметри како што се: возраст, пол, body mass index, хепатална и бубрежна функција. Пациентите во поодмината возраст се случува да имаат повеќе различни заболувања и да земаат повеќе различни лекови, за што е потребно добро познавање на апсорпцијата, дистрибуцијата, метаболизмот и елиминација на лековите заради прилагодување на дозата.

14.1. Фармакокинетика на лекови кај стари лица

За подобро прилагодување на дозите и избегнување на несаканите ефекти од примената на лекови кај старите лица, потребно е добро познавање на фармакокинетичките промени на лекот.

Апсорпција на орални медикаменти

Процесот на стареење ја редуција гастро-интестиналната подвижност и крвниот проток. Можно е покачување на гастричната Пх поради намалување на желудечните киселини. При зголемена подвижност се случува зголемена и забрзана апсорпција, додека при зголемена киселост, апсорпцијата на лековите е успорена. Кога ќе се земат во предвид намалена саливација во уста, отежнато голтање, послаба исхрана, тешко е да се предвиди судбината на препишаниот лек.

Дистрибуција

Некои лекови се широко распространети во ткивата, телесните течности и централниот нервен систем со преминување на крвно-мозочната бариера. Кја други лекови кои не се распределуваат така добро, волуменот на дистрибуција може да биде блиску до реалниот обем на крвта во телото. Разни фактори влијаат на обемот на дистрибуција на лековите, вклучувајќи врзување на протеини (само

неврзан лек е дистрибуиран), рН, молекуларната големина, вкупната количина вода и растворливоста во липиди (лекови растворливи во масти, генерално, имаат поголем волумен на дистрибуција). Процесот на стареење, исто така, е поврзан со теоретското намалување на вкупната телесна вода, која може да влијае на обемот на дистрибуција на лекови растворливи во вода. Постарите возрасни лица во целина произведуваат помалку албумин, кој го врзува лекот во крвотокок. Намалување на протеинското врзување може да резултира со зголемување на слободна концентрација на лекот. Како се зголемува слободната концентрација на лекот, поголемо количество ќе стане достапно за да стигне до рецепторите, со што се зголемува фармаколошкиот ефект на лекот во постарите личности.

Метаболизам

Црниот дроб е примарен орган одговорен за метаболизмот на лекот. Црниот дроб може да синтетизира различни протеини, супстрати и ензими и претворање на хемикалии (ксенобиотици) од една форма во друга. Процесот на оваа детоксикација е комплициран, но резултатот е конвертирање во супстанции во форма која може да се елиминира полесно. Општо земено, конечниот нус-производ на метаболизмот на црниот дроб е производ растворлив во вода кој лесно се елиминира преку бубрезите.

Екскреција

Елиминација на лекови од телото се одвива главно преку ренална екскреција. Како и со метаболизмот, полуживотот на лекот се зголемува како функција на бубрезите се намалува. Како телото старее, бубрежната функција опаѓа, понекогаш и до значителен степен. Овој пад е резултат на неколку физиолошки промени, кои вклучуваат намалување на протокот на крв во бубрезите, намалување на бубрежната маса и намалување на големината и бројот на функционални нефрони.

Фармакодинамика

Сите видови на лекови имаат посебни механизми на дејство и разни несакани ефекти, кои се предизвикани од фармаколошките интеракции во телото. Процесот на стареење може да предизвика повеќе или помалку чувствителност на одредени лекови. Ова е особено важно за лекови кои влијаат на кардиоваскуларниот и/или централниот нервен систем. Овој процес може да биде предизвикан од страна на некои лекови кои имаат ефект врз рецепторите. Како телото старее, афинитетот за лекови кај одредени рецептори може да се промени. Бројот на рецептори, исто така, може да се менува со текот на времето, што може да влијае на ефикасноста на некои лекови. Поради физиолошките аспекти на стареење, постарите лица исто така може да бидат изложени на висок ризик за одредени несакани ефекти од лекови. На пример, антихолинергични/антихистаминици често предизвикуваат

уринарна ретенција. Ова не може да биде проблем за помладите пациенти, но тоа може да биде голем проблем за постарите пациенти, мажи, со бенигна простатична хипертрофија. Пациентите кои го одржуваат крвниот притисок со лекови во тек на повеќе години може да доживее ненадеен пад на крвниот притисок предизвикан од ортостатска хипотензија.

Предвидување на степенот на фармакодинамски промени поврзани со лековите може да биде тешко. Бидејќи постарите возрасни лица може да бидат чувствителни на фармаколошки дејства на лекови, треба да се почне со пониски дози на дрога и титрација на дозата што може да помогне да се спречат несакани фармакодинамски ефекти поврзани со лекот. Разбирање за тоа како правилно да се следат пациентите за одреден терапевтски одговор и разбирање на различните несакани ефекти поврзани со лекови, може да помогне здравствените работници да го обезбедат посакуваниот фармакодинамски ефект.

Политерапија и полипрагмазија

Политерапијата може да се дефинира како вкупен број на лекови пропишани од страна на различни даватели на услуги) поради комплексноста на проблемите на пациентот. Политерапијата е важно прашање кај постари пациенти. политерапијата понекогаш се случува едноставно поради лоча комуникација меѓу здравствените установи. Ако секој пациент има примарната здравствена заштита з кој го координира, тогаш ризикот од политерапијата може да се намали. Ефикасна комуникација

Шеста причина за смртност во светот е последица на несакан ефект на лек. Често несакани реакции на лекот кај постари пациенти настанува поради интеракциите на лековите. Ова не е изненадувачки со оглед дека бројот на лекови земени од страна на постари пациенти е висока. Полипрагмазија претставува непотребно примање на поголем број лекови одеднаш, а со тоа се зголемува и можноста за несакани реакции. Психичките промени, послабото паметење, потешко разбирање на начин на примена на лековите доведува до забуни и грешки.

Ксеростомија или „сува уста“ може да биде последица на полипрагмазија. Лекови кои предизвикуваат сувост се: антихолинергици, антихистаминици, антидепресиви, бензодиазепини, антипсихотици и диуретици.

14.2. Прилагодување

Кај сите постари лица неопходна е посебна грижа и внимание од страна на здравствениот работник, со цел да се избегнат сите несакани ефекти и последици, особено од примената на несоодветни лекови и дози

Тоа претставува грижа за пациентот и постојана борба и може да биде комплексно прашање на разбирање, комуникација, јазични бариери, социјални и културни прашања, финансии итн. Овие прашања може да се решат, но само ако пациентот и лекарот добро комуницираат. Изнаоѓање на начин за сите инволвирани страни да комуницираат една со друга е клучот за намалување на неусогласеност пациентот. [1,2,4]

Несоодветна согласност кај постарите пациенти, исто така, може да биде резултат на здравствената писменост. Истражувањата покажаа дека како здравствената писменост се намалува кај постарите луѓе, така се зголемува смртноста, вклучувајќи ги и слабото образование, ментални здравствени проблеми (на пример, деменција, нервоза).

Примарната цел на здравствениот работник е за сите постари пациенти да се однесува со грижа и внимание и да се обезбеди најдобра можна нега. Постигнувањето на оваа цел ќе резултира со среќни и здрави пациенти, помалку политерапија, помалку несакани ефекти на лекови, како и пониски трошоци за здравствената заштита.

Примена на лекови кај стари лица

Внесувањето на лекови кај старите лица е со намалена толеранција кон вообичаените дози и со поголем ризик од појава на несакани ефекти.

Од овие причини кај старите лица неопходно е:

- *добро познавање на фармакокинетиката на лековите кои се применуваат и препишуваат (апсорпција, дистрибуција, метаболизам и елиминација)*
- *посебна грижа и внимание од страна на здравствениот работник со цел да се избегнат несаканите ефекти и последици од примената на лековите*

Литература

