

КЊИГА САЖЕТАКА



Четврти национални конгрес рационалне терапије у медицини

4-5. април 2014. године
Хотел "Шумарице", Крагујевац

ОРГАНИЗАЦИОНИ ОДБОР

1. Милан Новаковић, председник
2. проф. др Слободан Јанковић
3. доц. др Јасмина Миловановић
4. доц. др Срђан Стефановић
5. спец. хем. – биохем. Душан Новаковић

НАУЧНИ ОДБОР

1. проф. др Слободан Јанковић,
председник
2. проф. др Предраг Чановић
3. проф. др Горан Михајловић
4. проф. др Мирјана Варјачић
5. проф. др Горан Бабић

Покровитељи:



МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА
РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ



АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВЕ И
МЕДИЦИНСКА СРЕДСТВА СРБИЈЕ



ЛЕКАРСКА КОМОРА СРБИЈЕ
РЕГИОНАЛНА ЛЕКАРСКА КОМОРА
ЦЕНТРАЛНЕ И ЗАПАДНЕ СРБИЈЕ

ПОЗВАНИ ПРЕДАВАЧИ

П-01 РАЦИОНАЛНА ТЕРАПИЈА БОЛНИЧКИХ ИНФЕКЦИЈА

Слободан Јанковић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
Служба за клиничку фармакологију, Клинички центар "Крагујевац"

Под болничким инфекцијама подразумевамо све инфекције код пацијената примљених у болницу, које су настале после 48 сати од пријема. Такве инфекције су проузроковане бактеријама или гљивицама које круже од пацијента до пацијента, због чега су биле изложене дејству већег броја антимикуробних лекова. По правилу болнички сојеви микроорганизама су резистентни на више антибиотика, па је потребно применити посебну стратегију у борби против њих.

Пре свега, болничке инфекције треба лечити одмах, чим се постави дијагноза, јер иначе болест брзо напредује и угрожава живот пацијента. Емпиријски избор антибиотика треба да буде заснован на локализацији инфекције и досадашњим сазнањима о највероватнијим узрочницима на месту где је инфекција настала. С обзиром на велику распрострањеност сојева који луче бета-лактамазе проширеног спектра дејства, у лечењу грам-негативних болничких инфекција данас избегавамо примену цефалоспорина, већ од самог почетка бирамо карбапенеме, које поменути бактеријски ензими не разграђују. Када су такве бактерије отпорне и на карбапенеме (јер луче карбапенемазу), користимо колистин или тигециклин. Такође, с обзиром на чест

налаз стафилокока отпорних на метицилин у болничкој средини, када посумњамо да је узрочник таква бактерија, одмах примењујемо гликопептиде, као што су ванкомицин или теикопланин. Мултirezистентни *P. aeruginosa* добро реагује на колистин, док болничке сојеве *Acinetobacter*-а успешно лечимо колистином, амписулцилином или тигециклином. У лечењу болничких сојева се обично ослањамо на комбиновану антибиотску терапију.

Уколико посумњамо на системске гљивичне инфекције, њихово присуство се може потврдити мананским и галактомананским тестом. Без обзира на чињеницу да емпиријску антимикуробну терапију болничких инфекција почињемо одмах, непосредно пре почетка треба узети узорке ткива и послати их на микробиолошки преглед. То ће нам омогућити да у моменту ревизије терапије (после 48 до 72 сата) располажемо и податком о резистенцији изолованог микроорганизама, и да направимо измену (ако је потребна) која ће најбрже довести пацијента до излечења.

Кључне речи: болничке инфекције, резистенција бактерија на антибиотике, емпиријска примена антибиотика

П-02 ПОТРОШЊА АНТИБИОТИКА У СРБИЈИ У ПЕРИОДУ 2004-2011.

Весела Радоњић

Агенција за лекове и медицинска средства Србије, Београд

Увод: Употреба лекова обухвата промет, дистрибуцију, прописивање и коришћење лекова у друштвеној заједници, са посебним на-

гласком на медицинске, социјалне и економске последице. Агенција за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС) као

надлежна институција врши прикупљање и обраду података о промету и потрошњи лекова у Србији. Праћење прописивања и употребе лекова значајно доприноси процени фармакотерапијских ставова и прописивачких навика у пракси и омогућава одређивање фактора који утичу на прекомерну или недовољну употребу појединих лекова.

Циљ и метод: Циљ рада је да се изврши анализа индикатора за праћење потрошње антибиотика. У обради података о промету и потрошњи лекова коришћена је АТЦ/ДДД методологија и подаци изражени као број утрошених дефинисаних дневних доза (ДДД) на 1000 становника на дан (ДИД). Подаци о промету и потрошњи антибиотика за период 2004-2011. година су прикупљени од носиоца дозволе за лек и односе се на укупну продају болничким и ванболничким установама.

Резултати: У посматраном периоду 2004-2011. година потрошња антибиотика (АТЦ група J01) је расла од 37,66 ДИД у 2004. до 47,98 ДИД у 2008, 38,72 ДИД у 2009, а затим се уочава изразити пад у 2010. (21,19 ДИД) и 2011. (26,16 ДИД) години, када је потрошња амоксицилина, цефалексина и доксицилина је пала за око 40% у односу на претходни период. Највећа потрошња је остварена у групи пеницилина, посебно пеницилина широког спектра (43% у 2011 години). Потрошња тетрациклина (доксициклин) је значајно пала у

2010. и 2011. години (9%). У групи цефалоспорина (14% у 2011 години) највећа потрошња је остварена у групи цефалоспорина прве генерације. У групи макролида и линкозамида (19,46% у 2011 години) доминира потрошња макролида, нарочито азитромицина. Значајно место у потрошњи заузимају и хинолони (10,11% у 2011 години). Потрошња сулфаметоксазола и триметоприм значајно је пала у последње 3 године посматраног периода. У групи аминогликозида (2,62% у 2011 години) највећу потрошњу је остварио гентамицин. Потрошња гентамицина и стрептомицина је значајно пала у периоду 2010. и 2011. године.

Закључак: Имајући у виду наведене осцилације у потрошњи антибиотика у наведеном периоду, може се закључити да за то нема рационалног оправдања и да су на то утицали немедицински разлози у циљу што бољег представљања представника фармaceutске индустрије на тржишту Србије.

Важност прикупљања, обраде и анализе података о промету и потрошњи антибиотика је у вези и са све већом распрострањености резистенције коју испољавају микроорганизми према антибиотикима и другим антибактеријским лековима.

Кључне речи: промет, потрошња, антибиотици

П-03 ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛЕКОВА И ХРАНЕ

**Радмила Величковић Радовановић, Јасмина Петровић,
Радмила Митић, Ружица Лилић**

Одељење за клиничку фармакологију, Клинички центар Ниш

Фармаколошки профил лека може бити измењен због директног или индиректног утицаја хране. Истовремено лек може изменити дигестију, метаболизам, ресорпцију и екскрецију хранљивих материја. Утицаји хране су могући у току свих фармакокинетичких процеса лекова (апсорпција, дистрибуција, метаболизам, елиминација лекова). Најбројније су интеракције у фази апсорпције перорално примењених лекова које се одражавају на њихову биорасположивост. Постоје бројни проблеми при испитивању интеракција лекова и хране (експерименти се изводе на здравим добровољцима после нутриционе при-

преме, нема правог увида у промене метаболичког профила услед болести) због чега у интерпретацији резултата треба бити обазрив. Могуће су три основне форме интеракција лекова и хране: адитивне, синергистичке и антагонистичке. Интеракције хране и лекова су интериндивидуалне и интраиндивидуалне. Најчешће се одвијају на нивоу дигестивног тракта (физичке и хемијске), пресистемског метаболизма, системске циркулације и реналне екскреције. Бројни фактори утичу на интеракциони потенцијал: фактор лек (хемијски састав, доза, експозиција), фактор храна (хемијски састав, структура), фактор пацијент

(пол, тежина, нутритивни статус, старост, хроничне болести). Поједини састојци хране могу променити фармакодинамику лека (хиперпротеинска исхрана смањује дејство леводопе, храна богата калијумом потенцира хиперкалијемiju у току примене ин хибитор-конвертирајућег ензима и спиринолактона). Млеко и млечни производи смањују ефикасност тетрациклина, хинолона, гвожђа. Тамно-зелено лиснато поврће и неке намирнице, богате витамином К антагонизују деј-

ство варфарина и повећавају склоност ка тромбоемболијским компликацијама, због чега се ограничава или избегава њихова употреба. Едукација пацијената о предностима и штетним ефектима појединих комбинација лекова и хране је саставни део рационалне терапије.

Кључне речи: лекови, храна, интеракције, фармакокинетика

П-04 ПРИМЕНА ЛЕКОВА КОД БОЛЕСНИКА СА ЛЕЗИЈОМ ЈЕТРЕ

Дејана Ружић Зечевић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
Служба за клиничку фармакологију, Клинички центар "Крагујевац"

Јетра има веома важну улогу у процесу биотрансформације и елиминације великог броја лекова. Ензимски систем јетре П450 садржи велики број ензима који имају ниску специфичност, а у процесу метаболизма лекова учествују ензими система ЦИП1 (метаболише око 50% свих лекова), ЦИП2 (45%) и ЦИП3 (5%). Код обољења јетре, као што су хепатитис, цироза јетре, карцином, као и масна дегенерација јетре, недовољно се синтетишу ови ензими, због чега долази до успореног метаболизма лекова и потенцирања њихових нежељених (токсичних) ефеката. Пре одређивања терапије за сваког пацијента неопходно је проценити капацитет јетре у процесу метаболизма лекова. Најбољи индикатори за процену функције јетре у метаболизму лекова су ниво албумина у серуму и протромбинско време (ИПР). Значајни параметри функционалне способности јетре су и серумски ниво билирубина, као и вредности ензима јетре, аланин и аспартат аминотрансферазе (АЛТ и АСТ). Интересантно је такође, да цироза јетре у већој мери оштећује реакцију оксидације у метаболизму лекова, него нпр. реакцију глукоронидације, па је важно познавати и механизам биотрансформације лекова који се ординирају овим пацијентима. Смањена синтеза албумина код озбиљног оштећења функције јетре, додатно утиче на дистрибуцију лекова тако што смањује степен везане фракције лека, односно повећава његову слободну фракцију која може достићи и токсичне концентрације. Код цирозе јетре, због отежаног протока крви кроз портну циркулацију, лекови који након

оралне примене подлежу метаболизму првог проласка кроз јетру (пресистемска елиминација), заобилазе јетру и доспевају директно у системски крвоток. На тај начин значајно се повећава концентрација ових лекова у серуму (нпр. морфина, пропранолола, диазепама, верапамила итд.), а тиме и ризик од настанка нежељених дејстава, па је неопходно смањити терапијске дозе ових лекова за око 50%. Лекови који имају мањи хепатички клиренс (нпр. амјодарон, нестероидни антиреуматици, бензодиазепини, инхибитори протонске пумпе), захтевају мању корекцију дозе, обично за 25%. С друге стране, поједине лекове који делују директно хепатотоксично (нпр. метотрексат, изониазид, карбамазепин), не треба примењивати код болесника са већ постојећом лезијом јетре. Посебан опрез треба да постоји код примене лекова који имају мали терапијски индекс, а интензивно се метаболишу у јетри. Према томе, основни принцип рационалне терапије код болесника са лезијом јетре, подразумева примену лекова онда када су заиста неопходни, уз избор лекова који се елиминишу првенствено путем бубрега (нпр. атенолол уместо метопролола), или који се метаболишу процесом глукуронидације, а не процесом оксидације (нпр. лоразепам, уместо диазепама) и сл. У закључку, познавање фармакокинетике и нежељених дејстава појединих лекова нам омогућава да направимо прави избор лекова код болесника са постојећом обољењем јетре.

Кључне речи: лезија јетре, метаболизам, употреба лекова, хепатотоксичност

П-05 РАЦИОНАЛНИ ПРИСТУП ШИЗОФРЕНИЈИ РЕЗИСТЕНТНОЈ НА ТЕРАПИЈУ

Горан Михајловић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
Клиника за психијатрију, Клинички центар "Крагујевац"

Терапорезистенција се најчешће дефинише као изостанак одговора (нема побољшања или постоји незнатно побољшање циљних симптома) на секвенцијалну примену два антипсихотика из различитих група који су примењени у адекватној дози током најмање 6-8 недеља. Сматра се да око 10-30% пацијената имају слаб или никакав одговор на антипсихотичне лекове, а додатних 30% пацијената имају делимичне одговоре на терапију, што значи да показују побољшање у психопатологији али и даље имају благе до озбиљне симптоме поремећаја. У већини истраживања потврђено је да се преваленца изостанка повољног одговора на терапију у шизофренији, која укључује и ниво функционисања, креће у распону од 55-65%. Терапија може бити делом или у потпуности неуспешна из многобројних разлога као што су непридржавање пацијента од стране лекара прописане дозе или нередовно узимање лека, или пак прописани антипсихотик може бити делимично или у потпуности неделотворан. Мултидимензионална процена изостанка одговора на терапију треба да узме у обзир присуство позитивне или негативне симптоматологије, когнитивне дисфункције, бизарно понашање, рекурентне афективне симптоме, мањкавости у професионалном и социјалном функционисању и лош квалитет живота. Први корак у клиничком збрињавању шизофреније резистентне на терапију јесте да се утврди да ли су антипсихотици прописивани у адекватној дози, да ли су узимани довољно дуго и да ли се пацијент придржавао прописане терапије.

Уколико циљни симптоми шизофреније не дају одговор на примену антипсихотика прве генерације, лечење треба наставити антипсихотиком друге генерације (најчешће оланзапином или рисперидоном). Код пацијената који имају јасно дефинисану резистенцију на терапију треба применити клозапин због његове поврђене ефикасности. Упркос честом комбиновању два или више антипсихотика у оквиру клиничке праксе (у неким истраживањима код више од 50% хоспитализованих пацијената), постоји недовољно рандомизованих контролисаних студија којима се процењује ефикасност стратегија комбиновања. Код пацијената са шизофренијом резистентном на терапију додавање неког антипсихотика клозапину може бити оправдана опција лечења. Лекари треба да буду свесни потенцијалног појачавања нежељених дејстава при комбиновању два или више антипсихотика и да одаберу лекове са смањеним ризиком за улазак у интеракције. Уколико терапија клозапином не даје задовољавајуће резултате треба размотрити стратегију аугментације. У зависности од типа преовлађујућих испољених резидуалних симптома (нпр. агресивно понашање, анксиозност, позитивни, негативни, когнитивни или симптоми поремећаја расположења) аугментациона терапија у овом случају подразумева додавање литијума, антиконвулзива (валпроат, ламотригин), бензодиазепина (најчешће лоразепам) и β -блокатора.

Кључне речи: шизофренија, изостанак терапијског одговора, антипсихотици

П-06 НЕОДОБРЕНА ПРИМЕНА ЛЕКОВА

Драган Миловановић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
Служба за клиничку фармакологију, Клинички центар "Крагујевац"

Неодобрена примена постоји када се лек са дозволом за промет издатој од надлежног

регулаторног тела прописује и користи на начин који није описан у сажетку карактери-

стика лека или се њиме не препоручује. То укључује разлике у индикацији, животној доби, дози, начину примене. С друге стране, нелиценцирана (нерегистрована) примена није синоним јер она настаје када се прописује и користи лек (или његов фармацеутски облик) који нема дозволу за промет издату од надлежног регулаторног тела у процесу евакуације документације о леку. У нашој земљи, за лек се издаје дозвола за стављање у промет ако је претходно био фармацеутски (фармацеутско-хемијско-биолошки), фармаколошко-токсиколошки и клинички испитан. Она се добија на основу документације који подноси произвођач лека или његов правни заступник. Пракса показује да је неодобрена примена раширена, нарочито у болничкој педијатрији. Бројни су разлози за овакву примену која, иако није нелегална, може да има разноврсне последице: клиничке, етичке и легалне. Појава неодобрене примене лекова се тиче здрав-

ствених радника, доносиоца одлука у здравству, финансијера здравства и, наравно на првом месту, самих болесника. Рационално одлучивање у вези са неодобrenom применом лека треба да се спроводи кроз постепене фазе у којима су детаљан увид у одобрен сажетак карактеристика и обим и квалитет расположивих доказа најважнији. У случају одсуства квалитетних доказа неодобрена примена је рационална само у оквиру одобрених клиничких истраживања или, изузетно, код индивидуалних болесника код којих је испуњено више претходних услова. У свему, пристанак болесника уз пуну информисаност, често и потписом документовану, уз пуно уважавање његовог индивидуалног вредносног система и жеља је вероватно од пресудног значаја.

Кључне речи: терапија леком; неодобрена примена; начини лекарске праксе

П-07 ПОПУЛАЦИОНА ФАРМАКОКИНЕТИКА КАРБАМАЗЕПИНА КОД ДЕЦЕ И ОДРАСЛИХ

Јасмина Р. Миловановић

Катедра за фармакологију и токсикологију,
Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

Карбамазепин је један од најчешће коришћених лекова у терапији епилепсије код деце и одраслих. Карактерише се врло добром ефикасношћу у лечењу парцијалних и генерализованих напада како у облику монотерапије тако као и дитерапија, најчешће у комбинацији са валпроатом. Ипак, његова примена носи и одређене проблеме због комплексне фармакокинетице: присуство активног метаболита, ауто и хетероиндукције цитохрома СYP 450, уског терапијског распона концентрације, велике интер- и интраиндивидуалне варијабилности. Све су то разлози који га чине репрезентативним кандидатом за спровођење рутинског ТДМ –а у клиничкој пракси.

Популациона фармакокинетика је важна научна субдисциплина која се бави одређивањем популационе вредности фармакокинетичких параметара, идентификацијом и квантификацијом фактора варијабилности у фармакокинетици испитиваног лека код конкретне популације пацијената, употребом

само једног узорка по пацијенту. Захваљујући овој предности она данас има водећу улогу у испитивању фармакокинетице код посебних популација као што су деца, стари, труднице, онколошки пацијенти, пацијенти са трансплантираним органима или било која друга популација. Поред значајно већег броја пацијената, за употребу популационе фармакокинетичке анализе потребан је и софтверски пакет којим ће се моделирати прикупљени подаци. Један од најчешће коришћених програма јесте НОНМЕМ.

Популациона фармакокинетичка анализа карбамазепина спроведена је код деце, одраслих и мешовите (деце и одраслих) популације пацијената са епилепсијом у Шумадији. Резултати спроведених истраживања представљени су математичком формулом која описује најзначајније факторе који одређују клиренс лека у поменутих популацијама:

- код деце: $CL (l h^{-1}) = 1,01 + 0,0667 \times GOD + 0,0022 \times DD$

- код одраслих: $CL (l h^{-1}) = 1,15 + 0,095x GOD + 0,0029 x DD + 1,61 x PB$

- код мешовите популације: $CL (l h^{-1}) = 1,73 x TM^{0.1} x GOD^{0.1} + 0,874 x VPA$

Ове једначине се могу искористити у клиничкој пракси за одређивање индивидуалне

дозе за сваког пацијента, што јесте коначни циљ сваке рационалне фармакотерапије.

Кључне речи: карбамазепин, популациона фармакокинетика, НОНМЕМ

П-08 ФАРМАКОЛОШКО ЛЕЧЕЊЕ ПОРЕМЕЋАЈА РИТМА КОД ДЕЦЕ

Јасмина Кнежевић, Александра Симовић

Клиника за педијатрију, Клинички центар Крагујевац,
Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

Код деце са структурно нормалним срцем, механизми који леже у основи поремећаја срчаног ритма су слични механизмима код одраслих. Неке аритмије су карактеристичне за децу и ретко се јављају код одраслих пацијената. Највећи број аритмија код нормалног срца су последица постојања акцесорног пута, атријалног фокуса или се ради о атрио-вентрикуларној нодалној "reentry" тахикардији.

Аритмије код структурно болесног срца могу бити удружене са постојећом аномалијом или су последица хируршке интервенције. Хронични хемодинамски стрес код урођених срчаних мана ствара електрофизиолошки и анатомски субстрат који је јако повољан за "re-entry" аритмије.

У бројним студијама показана је улога наслеђа у аритмијама. Мутације гена доводе до кардиомиопатија и каналопатија. Хипертрофична кардиомиопатија и аритмогена кардиомиопатија десне коморе су најчешћи разлози фаталних аритмија код деце. Каналопатије су болести срца условљене генским мутацијама које доводе до поремећаја на нивоу јонских канала миоцита. Генетско тестирање може допринети постављању дијагнозе, превенцији и третману. У каналопатије спадају "long QT sindrom", „Brugada“ синдром, „short QT“ синдром, „катехоламинергичка полиморфна вентрикуларна тахикардија“. Каналопатије нису удружене са структурним аномалијама срца и њихова прва манифестација може бити изне-

надна срчана смрт. Неке каналопатије чак не показују ни промене у електрокардиограму, па се тешко дијагностикују.

Правило је да пре давања антиаритмика треба имати јасну дијагнозу која је електрокардиографски документована. Треба такође размотрити ризик/корист (risk-benefit) од давања антиаритмијских лекова.

Препоруке за акутни третман хемодинамски стабилних пацијената са уским QRS комплексима су: вагални маневри, аденозин, верапамил, пропафенон или амиодарон у спорој интравенској инфузији. Акутни третман тахикардија са широким QRS комплексима обухвата: кардиоверзију, давање лидокаина, амиодарона, прокаинамида, есмолола или магнезијум сулфата.

Профилактичка антиаритмијска фармаколошка терапија се даје са циљем да заштити дете од понављених суправентрикуларних тахикардија у времену док болест не уђе у спонтану ремисију.

Радиофреквентна катетер аблација се последњих деценија често користи у третману тахиаритмија код деце. Процедура је веома успешна и са ретким компликацијама чак и код млађе деце. Пејсмејкери и кардиовертер дефибрилатори су све мањих димензија па се могу имплантирати и код деце млеђег узраста.

П-09 ФАРМАКОГЕНЕТИКА АНТИЕПИЛЕПТИКА

Наташа Ђорђевић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

Епилепсија је једно од најчешћих неуролошких обољења и заступљена је широм света, али њено лечење обележено је непредвидљивом ефикасношћу и безбедношћу. Наиме, чак једна трећина пацијената, упркос пажљивом избору лека и дозирању, остаје резистентна на терапију, док код великог броја других озбиљне нежељене реакције често условљавају прекид лечења. Због значајних интериндивидуалних разлика у реакцији на антиепилептике, дозе лекова конкретном пацијенту морају се прилагођавати након започете терапије, на основу резултата анализа постигнуте концентрације у крви и проценог терапијског одговора. Међутим, обзиром да не постоји јасна повезаност између примењене дозе лека и постигнуте концентрације у крви, као ни између концентрације лека у крви и постигнутог ефекта, оптимизација терапије често траје веома дуго. За то време пацијент је изложен ризику како од настанка епилептичних напада, тако и од појаве нежељених ефеката лекова.

Иако на резултат лечења епилепсије утичу многи чиниоци, описана варијабилност свакако је бар делом последица индивидуалних генетских карактеристика пацијената. Ензими, транспортери и рецептори који одређују фармакокинетику и фармакодинамику антиепилептика, али и медијатори имуног одговора, често су кодирани полиморфним

генима, па укључивање фармакогенетике у избор лека и дозе може да допринесе рационализацији терапије епилепсије. Дугогодишња истраживања, кроз систематску претрагу генома ради идентификације функционалних генетских варијација и њихове повезаности са исходом лечења, омогућила су приступ аналитички и клинички валидној фармакогенетској информацији о многим антиепилептицима. Рутинско фармакогенетско тестирање пацијената са епилепсијом пре почетка терапије тренутно се препоручује за карбамазепин (HLA-B, HLA-A), фенитоин (HLA-B), валпроичну киселину (POLG, NAGS, CPS1, ASS1, OTC, ASL, ABL2) и клобазам (CYP2C19). За остале антиепилептике борба за доказе о значају фармакогенетике у клиничкој пракси још увек траје.

Уз потврду о клиничкој значајности и паљету антиепилептика која пружа могућност избора, остаће на лекарима да, за добробит својих пацијената, потребу за фармакогенетским тестом препознају, а резултате исправно интерпретирају. Тиме омогућено утврђивање оптималне дозе лека пре почетка терапије, као алтернатива стандардном приступу покушаја и грешке, унапредило би ефикасност и безбедност лечења и побољшало квалитет живота пацијента.

Кључне речи: фармакогенетика, антиепилептици, рационална терапија

П-10 САВРЕМЕНИ АСПЕКТИ ДИЈАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕЊА ХИВ ИНФЕКЦИЈЕ

Предраг Чановић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
Инфективна клиника, Клинички центар "Крагујевац"

Синдром стечене имунодефицијенције (AIDS) представља терминални стадијум инфекције вирусом хумане имунодефицијенције (HIV), а одликује се прогресивним слабењем имунског система.

Дијагноза HIV инфекције је примарно заснована на лабораторијским тестовима. Спе-

цифична имунодијагностика HIV инфекције обухвата доказивање антитела (ELISA, Western blot) и доказивање вируса (детекција p24, детекција генског материјала вируса). Тестови за доказивање антитела деле се на скрининг тестове (ELISA) и потврдне тестове (Western blot) који служе за потврду позитивног налаза скрининг теста. Квантитативно

мерење HIV RNK (PCR- eng.-Polymerase chain reaction) представља методу избора за рану дијагностику HIV инфекције, у периоду дијагностичког прозора, као и код вертикалне трансмисије. PCR је препоручен и у случају високо позитивног ELISA теста, а негативног Western blot теста.

Велики напредак у лечењу HIV болести настао је након увођења високо активне антиретровирусне терапије која прекида вирусну репликацију и омогућава реконструкцију имунског система. Данас постоји велики број појединачних и комбинованих лекова који се користе у лечењу HIV инфекције. Поред добро познатих антивирусних лекова из групе нуклеозидних и нуклеозидних инхибитора реверзне транскриптазе и инхибитора протеазе, у последњих неколико година за лечење оболелих од HIV инфекције одобрене су нове групе лекова. Међу њима се налазе инхибитори интегразе, који као и инхибитори ензима реверзне транскриптазе и протеазе, делују

интрацелуларно на тај начин што блокирају интеграцију вирусне DNK у геном домаћина, што је есенцијално за репликацију HIV вируса. С друге стране постоје и нове групе лекова које спречавају улазак вируса у ћелију. То су антагонисти корцептора и инхибитори фузије. Антагонисти CCR5 рецептора онемогућавају везивање вирусног gp120 за CCR5 рецептор на макрофазима, док инхибитори фузије блокирају завршни корак продора вируса у ћелију тако што спречавају конформациону промену gp41 и његову инсерцију у ћелијску мембрану домаћина.

Савремена високо активна антиретровирусна терапија несумњиво је променила краткорочну прогнозу терминалне HIV болести, и омогућила да скоро сви инфицирани пацијенти буду лечени, чак и они који су развили мултирезистентне мутације.

Кључне речи: HIV, дијагноза, терапија

П-11 РАЦИОНАЛНА ТЕРАПИЈА СПОНТАНОГ ПОБАЧАЈА И ПРЕВРЕМЕНОГ ПОРОЂАЈА

Мирјана Варјачић

Одељења патологије трудноће ГАК-а, Клинички центар "Крагујевац"

Спонтани побачај по дефиницији СЗО је прекид трудноће до 20 недеље гестације, или фетус телесне масе испод 500 гр. Горња граница гестацијске старости за дефиницију спонтаног побачаја варира од државе до државе и негде је 24, 26 или 28 недеља. У Србији званична законска граница је 28нг. Инциденца спонтаног побачаја је 10-15% свих клинички дијагностикованох трудноћа, или 33% свих биохемијски дијагностикованих трудноћа. 80% свих спонтаних побачаја се дешава у првих 12 недеља трудноће. Узроци који доводе до спонтаног побачаја су разноврсни и веома често удружени: генетски, анатомски, инфективни, ендокрини, имунолошки, плацентни, болести мајке и егзогени. У првом триместру трудноће доминирају генетски и имунолошки, а у другом инфективни. Терапија спонтаног побачаја је каузална, и у зависности од узрока примењује се: хормонска терапија (прогестерон, хумани хорионски гонадотропин, прогестини), имуносупресивна терапија (кортикостероиди, интравенски имуноглобулини, фраксипарин,

аспирин), апликација серклажа, антибиотици према антибиограму, и општа терапија основних болести које има трудница, а које треба да буду добро контролисане. У основи борбе за смањење броја спонтаних побачаја је превенција, а она подразумева примену редовног скрининга на инфекцију, ендокрину и метаболничку хомеостазу, преконцепцијску хируршку корекцију утерусних аномалија, избегавање физичког напора, престанак пушења и конзумирања алкохола и редован дневни одмор.

Превремени порођај је сваки порођај пре 37 недеље трудноће. Инциденца превременог порођаја је у свету је разнолика 5-18%, У Африци је 11,9%, у Северној Америци 10,6%, а у нашој земљи око 10,4%. Превремени порођај може бити: екстремно превремени, рани превремени, умерено превремени и превремени. Ризик од смрти и хендикеп фетуса расте уколико је гестација нижа. Узроци превременог порођаја се разликују од узрока спонтаног побачаја, али се јасна граница не може поставити. Доминантни узроци превре-

меног порођаја су: активација матернално-феталне ХПА осе, инфекција, децидуална хеморагија – абрупција и патолошка утерусна дистензија – мултифетална трудноћа, полихидрамнион. Основни циљ терапије првременог порођаја је да се порођај одложи, и за то време омогући примена кортикостероида у циљу превенције настанка респираторног дистре синдрома фетуса. Терапија превременог порођаја зависи од доминантног узрока, али је њен циљ исти – токолиза (зауостављање и/или спречавање настанка контракција материце). Лекови који испољавају тај ефекат су токолитици: хормонска терапија (прогестерон, прогестини, вагинални прогестерон), Бета-симпатикомиметици (Ritodrin, Fenoterol, Нехорrenalin), MgSO₄, блокатори калцијумових канала (Nifedipin), инхибитора циклооксигеназе (Indometacin), антагонисти окситоцима (Atosiban, Tractocil), кортикостероиди, антибиотици. И поред великог броја лекова које је могуће применити бројне су контраиндикације за лечење превременог порођаја (смрт плода у материци, малформације плода инкопатибилне са животом, стања плода која

захтевају хитно завршавање трудноће, пре-еклампсија, обилно вагинално крварење, дилатација грлића утеруса већа од 4cm и регуларне интензивне материчне контракције), као и компликације примене ове терапије, због дејства ових лекова на кардиоваскуларни систем мајке. Ефекат лечења превременог порођаја је увек неизван, а пре свега зависи од гестациске старости и узрока настанка. Актуелно је неколико скрининга за издвајање трудница које имају повећан ризик од превременог рађања: дијагностика и лечење асимптоматских бактериурија, системски биохемијски маркери (фетални фибронектин), ултразвучно мерење дужине грлића материце, употреба кућног монитора за детекцију утерусних контракција, али ни један се није издвојио као доминантан. Најважнија дилема је, да ли је већ започети превремени порођај могуће зауставити због свих тих непознаница и контраверзи око терапије превременог порођаја док основни принцип треба да буде превенција и откривање могућих узрока још пре него што су се испољили.

П-12 ПРИМЕНА АНТИБИОТИКА У ТРУДНОЋИ

Горан Бабић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
Клиника за гинекологију и акушерство. Клинички центар „Крагујевац“

Током трудноће примена како лекова, тако и дијагностичких процедура увек бива условљена питањем неопходности и сигурности како код лекара тако и код труднице. Када је реч о антибиотцима два фактора утичу на њихову примену: сама трудноћа која утиче на фармакодинамику, као и потенцијално штетни ефекти антибиотика на плод у развоју. Трудноћа изазива увећање телесне масе, повећава интраваскуларни волумен, филтрацију кроз гломеруле, као и убрзани метаболизам јетре. Фетоплацентна јединица током трудноће увећава свој волумен, а самим тим се и количина антибиотика у фетоплацентној циркулацији сразмерно увећава. То утиче да је током трудноће концентрација антибиотика у плазми труднице за 10-50% ниже у односу на вредности ван трудноће. У терминској трудноћи трансфер антибиотика кроз постељицу ка плоду је веома велики. Талидомид, добро познати узрочник фокомели-

је, још увек се у неким земљама света користи у терапији лепре. Ни један други антибиотик нема тако јасно доказане тератогене ефекте на плод у хуманој популацији. Ипак примену тетрациклина током трудноће би требало избегавати, јер доводе до пребојености зуба. Што се тиче пеницилина и еритромицина, првог избора антибиотске терапије током трудноће, никакви тератогени ефекти нису доказани. Као последица примене антибиотика током трудноће долази до пада ниво естриола у церкулацији, јор долази до интеракције између естриола и метаболита антибиотика.

Ипак, у последње време се све више поставља питање, претеране и веома често непотребне примене антибиотика, и повезаности са неком обољењима (астма, алергије...). То нас условљава да при примени антибиотика током трудноће поштујемо доказану доктрину и прихваћене медицинске процедуре.

П-13 ОШТЕЋЕЊА ЈЕТРЕ ИЗАЗВАНА ПРИМЕНОМ ЛЕКОВА

Срђан Стефановић

Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Оштећење јетре изазвано применом лекова или медикаментозни хепатитис представља веома важан проблем са којим се суочава савремена медицинска пракса. Било да су прописани на рецепт или се користе у самолечењу, лекови су један од најчешћих узрочника хемијског хепатитиса, који у већини случајева има блажи клинички ток у форми пролазног поремећаја, али може и нагло прогредирати до акутне инсуфицијенције јетре, односно попримити хронични карактер доводећи до настанка цирозе јетре и других озбиљних компликација. Велики социомедицински значај овог проблема најбоље се сагледава у светлу епидемиолошких показатеља, према којима је хепатотоксично дејство лекова одговорно за 2-5% случајева хоспитализације због жутице, односно око 10% свих случајева акутног хепатитиса; при томе, употреба лекова је водећи узрочник акутне инсуфицијенције јетре (у $\geq 50\%$ случајева у Америци и Великој Британији) праћене високом смртношћу од око 80% уколико се не примени трансплантација као крајња и једина терапијска мера која пружа могућност опоравка ових болесника.

Премда се клинички значајно оштећење јетре после примене лекова генерално ретко јавља, према неким проценама са инциденцом од 1 на 10 000 – 100 000 изложених особа, услед недоумица повезаних са правилним постављањем дијагнозе овог поремећаја, које су превасходно последица неспецифичног клиничког испољавања и одсуства опште прихваћених дијагностичких критеријума, стварну учесталост медикаментозног хепатитиса у свакодневној пракси доста је тешко утврдити. Ако се у обзир узме често неодговарајуће праћење особа са ризиком, као и недовољно пријављивање сумњи на хепатотоксичност лекова у оквиру система спонтаног пријављивања нежељених реакција, сасвим оправданом се може сматрати процена да је инциденца овог поремећаја данас заправо много већа од оне која се уистину бележи. Релативно мала учесталост озбиљних

оштећења јетре изазваних применом лекова разлог је што се она углавном откривају у постмаркетиншком периоду, при чему изражен хепатотоксични потенцијал представља најчешћи повод за знатно ограничавање употребе једног лека у пракси, односно за његово повлачење из промета.

Разноврсност патофизиолошких механизма хепатотоксичног дејства лекова, присуство предиспонирајућих чинилаца и велика функционална резерва јетре са могућношћу регенерације (адаптације), условљавају разноликост клиничке слике медикаментозног хепатитиса, са неспецифичним симптомима и знацима код акутних и хроничних оштећења, екстрахепатичним манифестацијама и различитим степеном смањења функције јетре. Како поред тога, уобичајена методологија утврђивања каузалности нежељеног дејства често није довољно поуздана, до дијагнозе медикаментозног оштећења јетре углавном се долази елиминисањем других могућих узрочника; овај сложени поступак захтева мултидисциплинарни приступ, у оквиру којег се, поред препознатих фактора ризика и уобичајених дијагностичких поступака, у обзир морају узети и специфични обрасци хепатотоксичног деловања карактеристични за многе лекове. Осим у малом броју случајева, као што је нпр. парацетамол чије је предозирање најчешћи узрок акутне инсуфицијенције јетре медикаментозног порекла, специфична каузална терапија лековима изазваног оштећења јетре не постоји, већ се лечење састоји од обавезног прекида даље употребе суспектног лека и примене општих потпорних и симптоматских мера.

У раду су приказане најважније епидемиолошке карактеристике и клинички аспекти хепатотоксичног дејства лекова који се најчешће користе у рутинској клиничкој пракси.

Кључне речи: оштећење јетре, лекови, инциденца, фактори ризика, каузалност

П-14 ЛЕЧЕЊЕ И КОНТРОЛА БРОНХИЈАЛНЕ АСТМЕ

Зорица Лaziћ

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
Клиника за плућне болест, Клинички Центар "Крагујевац"

Бронхијална астма је један од водећих узрока хроничног морбидитета и морталитета у свету и подаци показују да се преваленца болести повећала током последњих 20 година, нарочито код деце. Током последње две деценије постигнута су значајна открића и нова сазнања о астми, што је довело до бољег разумевања болести и побољшало ефикасност лечења. Најновији водичи за терапију бронхијалне астме полазе од чињенице да је патогенеза бронхијалне астме удружена са хроничном инфламацијом дисајних путева и бронхијалном хиперреактивношћу. Сазнање да је астма хронични инфламацијски поремећај утицало је на промену става у вези са лечењем ове болести. Да би се сузбила и смањила инфламација, данас се сматра да астму треба лечити трајно. Примарни циљ терапије астме је постизање и одржавање контроле астме дефинисане одређеним карактеристикама. Фармаколошка контрола болести може се постићи применом две групе лекова, које на различите начине спречавају настанак бронхоопструкције или када је она присутна утичу на брзо попуштање спазма глатких мишића бронхија. Лекови за дуготрајну превенцију астме се примењују свакодневно и дуго, ради одржавања контроле болести. Овој групи лекова припадају: инхалациони кортикостероиди, системски кортикостероиди, натријум кромогликат, недокромил натријум, спороослобађајући теофилин и дугоделујући инхалациони бета 2 агонисти. Лекови за оклањање симптома болести се примењују у циљу брзог оклањања бронхоопструкције и свих придружених симптома погоршања болести. Овој групи лекова припадају краткоделујући бета 2 агонисти, антихолинергици у

инхалацији, краткоделујући теофилин и кортикостероиди (орално или парентерално).

Степенасти приступ у лечењу астме индикује примену терапијског нивоа зависно од тежине болести и постигнутих резултата лечења. Како је астма динамична и лако променљива болест по интензитету и учесталости симптома, план лечења треба прилагодити индивидуално сваком болеснику. Приступ да фармакотерапија корелира са тежином астме дозвољава ову флексибилност. У степенастом лечењу број и дозе примењених лекова се повећавају са тежином болести. Прелазак са нижег на виши степен је индикован када на нижем степену није било могуће обезбедити добру контролу болести. Ако се стабилност болести одржава најмање три месеца фармакотерапијски план се може редуковати „корак на доле“ до утврђивања најнижих доза лекова потребних за одржавање контроле астме. Астма је под контролом ако су симптоми астме минимални, плућна функција нормална, пацијент добро подноси физички напор, нема ноћне симптоме и не користи лек за оклањање симптома више од 2 пута недељно.

Инхалациони пут примене лекова има предност јер се заснива на логичној основи брзог и непосредног контакта лека са великом површином трахеобронхијалног стабла и алвеола. Веома значајан и обавезан корак у лечењу болесника са бронхијалном астмом је едукација болесника и развијање партнерства између болесника и лекара.

Кључне речи: бронхијална астма, терапијска средства, степенasti приступ у лечењу, инхалациона терапија

П-15 НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА ЦИТОСТАТИКА

Предраг Ђурђевић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
Клиника за хематологију, Клинички центар "Крагујевац"

У току лечења многих малигних болести примењује се и хемотерапија. То је вид лечења којим се цитостатици уносе у органи-

зам различитим путевима (интравенски, орално, субкутано) и делују системски тј. на организам у целини, покушавајући да униште

малигне ћелије. Хемотерапија може да буде једини вид лечења малигнух болести или да се, пак, примењује, као саставни део мултидисциплинарног приступа. Тада се примењује пре или после примене других видова лечења малигнух болести као што су хирушка терапија, радиотерапија, моноклонска антитела и друго, што свакако зависи од типа болести, присутних коморбидитета, старости болесника и других параметара који могу да утичу на ток и исход лечења.

Жељени ефекат цитостатика је уништавање малигнух ћелија, али то није и увек могуће, па тада цитостатици обично коче или инхибирају убрзану ћелијску деобу чиме се успорава раст тумора. На жалост, цитостатици не делује само на малигне него и на нормалне здраве ћелије организма. Нарочито су погођене здраве ћелије организма које се брзо деле као што су ћелије корена длаке, ћелије крви, костне сржи, слузокоже уста, једњака, желуца, црева и друге. Токсична оштећења здравих ћелија представљају нежељена дејства цитостатика. Већина цитостатика показује опште, заједничке токсичне ефекте као што су алопеција, мијелосупресија, мучнина, гађење, губитак апетита, малаксалост, болови у мишићима и зглобовима и др. Ови нежељени ефекти су веома чести и непријатни за болесника, али обично, изузев тешког степена мијелосупресије, не угрожавају живот болесника, трају кратко и не остављају озбиљне

дуготрајне последице. Са друге стране, одређени цитостатици показују и специфичне врсте токсичности као што је кардиотоксичност антрациклина, нефротоксичност цисплатине, неуротоксичност бортезомиба, хепатотоксичност метотрексата, хемолитична анемија у току примене флударабина или ефекти блеомицина на плућа. Ова нежељена дејства се ређе јављају али, због оштећења виталних органа, могу да директно угрозе и живот болесника, а често остају трајне последице.

Зато је улога мултидисциплинарног тима који учествује у лечењу малигнух болести огромна. Сваком пацијенту неопходно је одредити најадекватнију комбинацију цитостатских лекова, који ће уз максимално дејство изазвати минималне нежељене ефекте. Па, чак и ако се то догоди, постоје лекови који ове тегобе ублажавају. Понекад је лечење нежељених ефеката цитостатика дуготрајно и неизвесно, а некада је чак, због насталих токсичних оштећења, нужно потпуно променити комбинацију цитостатика или вид лечења малигнух болести. Стога, лечење насталих нежељених дејстава цитостатика захтева стрпљење, поверење и сарадњу болесника, породице и мултидисциплинарног тима.

Кључне речи: цитостатици, нежељена дејства, токсичност

П-16 ПРИМЕНА АНТИБИОТИКА КОД ПАЦИЈЕНАТА СА БУБРЕЖНОМ СЛАБОШЋУ

Марко Фолић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
Служба за клиничку фармакологију, Клинички центар "Крагујевац"

Бубрежна слабост представља смањену реналну способност регулације равнотеже течности и електролита у телу и уклањања продуката метаболизма из крви. Већина антибиотика елиминише се посредством бубрежног система. Обзиром да ослабљена функција бубрега представља комплексан патофизиолошки ентитет, правилан избор и примена адекватне дозе антибиотика код пацијента са бактеријском инфекцијом и бубрежном слабошћу често може бити терапијски изазов за лекара. Избор антибиотика иницијално делом треба да буде условљен функционалним ста-

тусом бубрега, сходно чему адекватна идентификација узрочника инфекције и сагледавање антимикубног спектра деловања уз посебан осврт на фармакокинетске аспекте основ је рационалног антибиотског терапијског приступа. Посебну пажњу треба обратити и на потенцијалне нежељене ефекте антибиотика. Нефротоксичност као вид нежељеног дејства лека може бити удружена са применом појединих антибиотика сходно њиховим фармаколошким карактеристикама и при правилном дозирању, међутим, у случају реналне инсуфицијенције може доћи до аку-

мулирања продуката разградње одређених антимикуробних лекова и последичног развоја нежељених, па чак и токсичних ефеката уколико дозирање истих није адекватно прилагођено степену бубрежне слабости пацијента. Како би се потенцијални проблем овог типа превенирао, неопходно је пажљиво кориговати дозирање антибиотика који се елиминишу примарно реналним путем, хидрирати болесника и, нарочито уколико је неопходна употреба нефротоксичних антибиотика, привремено редуковати дозу или обуставити примену медикамената који смањују проток крви кроз бубреге као што су АЦЕ инхибитори, диуретици или нестероидни антиинфламаторни лекови.

Слабост бубрежне функције могуће је дијагностиковати у различитим фазама развоја применом одређених метода. Једна од најчешће коришћених мера за процену реналне функције је концентрација креатинина у серуму, међутим, сходно недовољној поузданости и бројним ограничењима везаним за поменути начин мерења, већина савремених водича предност даје процени клиренса креатинина као виду релевантног одраза јачине гломерулске филтрације. У циљу избегавања

двадесетчетворочасовног сакупљања урина које често може бити како нелагодно за пацијента, тако и непогодно за рутински рад, препоручује се коришћење једначина односно формула за израчунавање клиренса креатинина. Најчешће су у употреби *Cockcroft-Gault* формула и, у последње време, формула коришћена у студији *Modification of Diet in Renal Disease - MDRD*, за које постоје и аутоматски калкулатори. Интересантно је поменути да новија сазнања указују и на могућност израчунавања јачине гломерулске филтрације на основу утврђених вредности цистатина Ц у серуму као још поузданијег ендогеног маркера функције бубрега од серумског креатинина.

Индивидуални приступ заснован на свеобухватном сагледавању аспеката како адекватног индиковања тако и правилног избора и примене антимикуробне терапије уз поштовање релевантних смерница антибиотског дозирања императив је постизања оптималног терапијског исхода код пацијената са ослабљеном функцијом бубрега.

Кључне речи: Бубрежна слабост, антимикуробни лекови, клиренс креатинина

П-17 АНАЛОЗИ ГНРХ (ГНРХ) У КЛИНИЧКОЈ ПЕДИЈАТРИЈСКОЈ ПРАКСИ

Славица Марковић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
Клиника за педијатрију, Клинички центар "Крагујевац"

Kada su R Guillemin i AV Schalli идентификовали структуру природног GnRH (Нобелова награда, 1977. год) указали су и на његово кључну улогу у ослобађању FSH i LH из аденхипофизе и контроли репродуктивне функције у људи.

Захваљујући једноставној пептидној структури природног GnRH, као и интензивном истраживачком раду на овом пољу 70-их и 80-их година прошлог века, добијено је више од 2000 синтетских аналога GnRH (GnRHа), који су нашли примену у различитим медицинским индикацијама у којима је потребна привремена реверзибилна супресија или стимулација секреције гонадотропина (FSH/LH) и полних хормона.

Аналози GnRH се тако користе: у терапији хормон сензитивних карцинома дојке и простате, хипеестрогених стања у жена, терапијском протоколу IVF, супресији нивоа полних хормона у транссексуалних особа, изазивању привременог инфертилитета у мушкараца, као и третману у жена репродуктивног периода на хемиотерапији.

Аналози GnRH се скоро 30 година успешно користе и у педијатрији - најчешће у терапији централног превременог пубертета (СРР). Данас се интензивно истражује њихова примена: у деце малог раста са раним почетком пубертета, деце са идиопатским малим растом, деце рођене мале за гестационо доба (SGA), као и код деце са тешким обликом конгениталне адреналне хиперплазије

(КАН), у додатној терапији хормону раста (GH), у деце на хемиотерапији, а још увек је контроверзна употреба GnRH аналога код деце са аутизмом.

Ефикасност GnRH аналога у терапији CPP је неспорна, али само код примене у раном узрасту и почетку пубертета. Због тога је неопходно иновирати наша знања о физиологији и патофизиологији раста, развоја и пубертета, као и биолошким и психосоцијалним последицама лечене и нелечене деца са CPP.

Упркос подацима у литератури о значајном успеху GnRHa терапије CPP у деце, недостају озбиљне контролисане проспективне студије које би донеле валидне препоруке о њиховој ефикасности GnRHa, најбољем терапијском режиму, као и нежељеним ефектима.

Кључне речи: GnRH, аналози GnRH, превремени пубертет

УСМЕНЕ ПРЕЗЕНТАЦИЈЕ

У-01 ХЕЛИКОБАКТЕР ПИЛОРИ-ЕРАДИКАЦИОНА ТЕРАПИЈА

Гордана Мирчић

Приватна интернистичка ординација „Др. Мирчић“ Крагујевац

Helicobacter pylori је најраспрострањенији хумани патоген, којим је заражено око 50% полупације. Потенцијално је излечиви узрочник диспепсије, пептичког улкуса и рефлуксне болести једњака, повећава ризик од компликација у току терапије нестеридним антиинфламаторним лековима и ризик од карцинома желуца, удружен је и са различитим екстраинтестиналним манифестацијама инфекције. Ерадикациона терапија заснована је на смерницама консензуса у Мастрику 1996. године који се евалуира сваких 4-5 година, последњи је четврти. 2012. године. У одсуству „симптома аларма“ и код старосних група код којих је инциденца карцинома желуца ниска, примењује се стратегија „тестирај и третирај“: на основу позитивних неинвазивних тестова: уреа-издисајни тест, фекални антиген, валидни серолошки тестови, док се код осталих пацијената не може избећи дискомфор ендоскопије, уз дијагностику хеликобактер пилори брзим издисајним тестом, хистолошким прегледом или културом. Универзално прихваћена као прва терапијска линија, трипла терапија (инхибитор протонске пумпе, кларитромицин и амоксицилин или

метронидазол) последњих година показује пад ефикасности са преко 90% на 70 %, због пораста резистенције на кларитромицин, која је у северној Европи мања, него у осталим регионима, где је ефикасније применити квадрипла терапију са или без бизмута. Код неуспешне ерадикације, као друга терапијска линија примењује се, или квадрипла терапија са бизмутом, или комбинација левофлоксацина са амоксицилином или метронидазолом уз инхибитор протонске пумпе. Како за ову индикацију нису развијени нови антибиотици разматрају се различите комбинације већ познатих лекова у смислу избора лека, дужине терапије, предлаже се примена три антибиотика истовремено уз инхибитор протонске пумпе (нон-бизмут квадрипла терапија или конкомитантна терапија), ради се на развоју галенских формулација које би садржале компоненте „старе“ квадрипле терапије (соли бизмута, тетрациклин и метронидазол) у истој капсули. Велики труд се улаже и у развој вакцине која би била најбоља опција.

Кључне речи: *Helicobacter pylori* ерадикациона терапија.

У-02 ЛЕЧЕЊЕ ТРОВАЊА АНТИДЕПРЕСИВИМА

Весна Стојановић Марјановић

Клинички центар "Крагујевац"

Трициклични антидепресиви су група лекова који неселективно блокирају преузимање серотонина и норадреналина. Имају бројна и опасна нежељена дејства и малу терапјску ширину. У акутним тровањима смрт може да изазове доза мања од десетоструке појединачне терапијске дозе. Механизам токсичног деловања је идентичан са механизмом који изазива терапијске ефекте само је у тровањима изразито потенциран.

Главни клинички знаци тровања су депресија централног нервног система и срчане аритмије. Клиничко испољавање тровања почиње квантитативним поремећајем свести до нивоа сомноленције које може да прогредира до дубоке коме. Изражени су знаци антихолинергијског синдрома: сува кожа и слузнице, црвенило лица, мидријаза и тахикардија. Квалитативни поремећај стања свести се испољава халуцинацијама и делирантним стањем. У кардиотоксичности доминирају хипотензија и поремећаји у електрокардиограму: срчане аритмије (суправентрикуларне и вентрикуларне екстрасистоле, фибрилофлатер преткомора, вентрикуларна тахикардија, чак и асистолија), сметње спровођења (атриовентрикуларни и интравентрикуларни блокови различитог степена) и сметњама реполаризације. У тровањима тешког степена виђају се конвулзије и депресија респираторног центра са респираторном инсуфицијенцијом.

У-03 ФАРМАЦЕУТСКА НЕГА

Верољуб Марковић, Слободан Јанковић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

Фармацеутска нега се може дефинисати као задовољавање потреба пацијената у погледу лекова које користе на плански и систематичан начин. Овај вид неге задовољава потребе пацијената на сличан начин као и медицинска нега или стоматолошка нега, једино што је она фокусирана на потребе везане за лекове. После сагледавања потреба пацијента везаних за његову терапију фармацеут у са-

У лечењу тровања антидепресивима неопходно је опсервирати све пацијенте за које постоји сумња да су ингестирали велику количину антидепресива. Примењују се опште мере за лечење акутних тровања: орогастрична лаважа желуца, активни угаљ, симптоматска терапија. Све време неопходно је контролисати и одржавати виталне функције. Озбиљни фактори ризика који могу да доведу до малигнух поремећаја срчаног ритма су артеријска хипотензија, проширен QRS комплекс, конвулзије и ацидоза. Тада се обавезно примењује раствор бикарбоната у I.V. инфузији, у дози од 2-3 мЕq/kg до постизања рН артеријске крви од 7,40 до 7,45. Ако се срчане аритмије не купирају применом бикарбоната, дати и фенитоин у дози од 0,5 mg/kg у минути I.V. Конвулзије се купирају диазепамом 0,05 до 0,1 mg/kg, споро интравенски. Примена хинидина, прокаинамина, дизопирамида, пропранолола, кортикостероида и атропина је контраиндикована. Физостигмин може да се користи, али уз опрез јер може да индукује хипотензију, аритмије и конвулзије. Пацијенти који су имали срчане аритмије морају бити на мониторингу срчаног ритма најмање још 24 часа након регистровања последњег знака кардиотоксичности.

Кључне речи: тровање, антидепресиви, лечење.

радњи са лекаром који је прописао терапију први план даљег лечења пацијента којим ће он најбрже доћи до излечења или побољшања, уз најмање нежељених дејстава и по најнижој цени. Затим фармацеут помаже пацијенту да тај план спроведе, кроз праћење и саветовање.

У оквиру новог начина финансирања здравствене заштите у Србији (систем Дијаг-

ностички сродних група) по први пут је предвиђено плаћање услуга из оквира фармацеутске неге, за сада само у болничким установама. Тиме је створен институционални и финансијски оквир за буран развој ове врсте неге, који би требало да уследи у наредним годинама. Досада је фармацеутска нега била само спорадична појава, мада увек са веома dobrim резултатима, док би у будућности требало да постане доступна свим здравствено-осигураним лицима. Ограничавајући фактор би могао да буде мали број фармацеута запослених у здравственим установама које се финансирају из средстава обавезног здрав-

ственог осигурања, а налазе се у државном власништву. Прави излаз би био у омогућавању фармацеутима запосленим у приватном сектору да своје услуге из области здравствене неге понуде пацијентима кроз обавезно здравствено осигурање, на основу уговора које би потписали са Републичким фондом за здравствено осигурање.

Фармацеутска нега је један од најважнијих праваца развоја фармацеутске делатности у свету, који ће у наредном периоду и у нашој земљи постати једно од важних оруђа у остваривању принципа рационалне терапије.

У-04 НАВИКЕ У ИСХРАНИ И ИНДЕКСИ ГОЈАЗНОСТИ КОД СТУДЕНАТА УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

Ивана Гордић¹, Марија Анђелковић²

¹ Здравствена Установа апотека „Lilly drogerie”, Београд

² Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

Служба за лабораторијску дијагностику, Клинички центар „Крагујевац”

Увод. Прекомерна ухрањеност је попримила размере глобалне епидемије, јер из године у годину број предгојазних и гојазних особа расте, како у развијеним, тако и у земљама у развоју. Сматра се да је прекомерна ухрањеност пети водећи ризик смрти у свету и да годишње проузрокује већи број смртних исхода него неухрањеност. Последице гојазности су бројне хроничне болести: хипертензија, кардиоваскуларна обољења, дијабетес мелитус тип 2, обољења жучне кесе, абнормалности репродуктивног система, бројни малигнитети и разне психосоцијалне компликације. Према до сада објављеним подацима у Србији више од половине (54%) одраслог становништва има проблем прекомерне ухрањености, при чему је свака трећа одрасла особа предгојазна, а свака пета гојазна. Предгојазност код особа старости између 20-22 године је значајан показатељ да ће те особе бити гојазне са 35-37 година старости.

Циљ истраживања. Циљ истраживања је да утврди учесталост прекомерно ухрањених особа и навике у исхрани у студентској популацији и да испита постоји ли разлика у проценту прекомерно ухрањених студената и навика у исхрани између студената мушког и женског пола, као и студената Факултета медицинских наука и студената других научних области.

Материјал и методологија. Истраживање је обављено на 698 студената Универзитета у Крагујевцу, старости између 19-25 година. Студенти су анкетирани уз помоћ упитника (37 питања), који укључује питања везана за социо-демографске податке, питања о навикама у исхрани, конзумирању алкохола и пушењу. На основу пријављене висине и телесне масе израчунат је БМИ и студенти су распоређени по категоријама ухрањености. Поређења међу студентима су вршена на основу пола и врсте факултета. Подаци су обрађени употребом СПСС 19.0 статистичког софтвера, а значајност разлике утврђивана је Mann-Whitney U тестом, хи-квадрат тестом или Фишеровим тестом тачности вероватноће за 2x2 табеле ($p \leq 0,05$).

Резултати. Већина студената (78%) је нормално ухрањена, више девојака (83,2%) него младића (67,9%). Предгојазних је 10,9% (26,5% младића и 2,9% девојака), а гојазних 3% (5,2% младића и 1,8% девојака), ниједан са ФМН. Потхрањен је један младић и свака десета студенткиња ФМН и 7,2% студенткиња осталих факултета. Већина, скоро две трећине студената има здраве навике у исхрани. Од навика у исхрани регистровани су учесталост конзумирања воћа (чешћа код девојака и студената ФМН), редовност оброка (редовније оброке имају младићи и студенти

ФМН), учесталост конзумирања пржене хране и газираних и заслађених сокова (присутнија код младића), учесталост исхране у објектима брзе хране (израженија код младића и студената ФМН). Конзумирање алкохола и пушење нису честа појава у анкетираној популацији. Већина прекомерно ухрањених студената (69% предгојазних и сви гојазни, сем једног студента) је свесна свог изгледа.

Закључак. Иако је преваленца гојазности у испитиваној популацији нижа од раније по-

знатих резултата за Републику Србију, и даље је висока у односу на оно што промовише здравље. Добијени резултати указују на потребу за даљим унапређивањем стратегије развоја здравља младих у Републици Србији, нарочито програма који наглашавају контролу ТМ.

Кључне речи: гојазност, прекомерна ухрањеност, навике у исхрани, студенти

ПОСТЕР ПРЕЗЕНТАЦИЈЕ

ПП-01 ТРОШКОВИ ЛЕЧЕЊА АЛВЕОЛИТА У ПРИМАРНОЈ ЗДРАВСТВЕНОЈ ЗАШТИТИ

Анђела Милојевић¹, Ранко Голијанин¹, Срђан Стефановић²

¹ Завод за стоматологују, Крагујевац

² Факултет медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу

Увод. Алвеолитис, у литератури још познат називима *dry socket*, алвеоларни остеоитис, локализовани остеомијелитис, фибринолитички алвеолитис, *dolor post extracionem* и др., представља најчешћу компликацију екстракције зуба. Без обзира на широк спектар синонима, суштина овог обољења је у поремећају зарастања ране настале након вађења зуба, што је праћено упорним, интензивним болом и одсуством виталног крвног угрушка. Циљ ове студије био је да утврди трошкове лечења алвеолита и њихову структуру у оквиру Завода за стоматологију Крагујевац, што би омогућило прецизнију процену додатног оптерећења здравственог и личног буџета пацијената услед развоја ове компликације.

Материјал и методе. Трошкови лечења испитивани су и анализирани на узорку од 455 одраслих особа, различитог пола, социодемографских и клиничких карактеристика, са потврђеном дијагнозом алвеолита. Сви испитаници били су прегледани и лечени на Одељењу оралне хирургије Завода за стоматологију у Крагујевцу, током 2012. године. Евидентирани и обрађени су директни трошкови по пацијенту за набавку лекова и потрошних медицинских средстава, и пружене

стоматолошке услуге, преузети из шифрарника Републичког фонда за здравствено осигурање. Сви потребни подаци прикупљени су увидом у медицинску документацију пацијента (дневника рада Одељења оралне хирургије, протокола лечења болесника, здравствених картона, специјалистичких извештаја и др.) и документацију Одељења плана и анализе, медицинске статистике и социјалне медицине са информатиком Завода за стоматологију у Крагујевцу. Финансијски параметри исказани су у националној валути (RSD), користећи при обрачуну званични средњи курс Народне банке Србије током опсервираног периода.

Резултати. Од укупно 12652 извађених зуба на Одељењу оралне хирургије Завода за стоматологију у Крагујевцу током 2012.године, код 455 пацијената, тј. 3,6%, дијагностикована је појава алвеолита. Износ укупних трошкова лечења алвеолита за 2012. годину износио је 590855,22 RSD, од чега 484646,4 RSD (82,02%) чини свеукупну цену стоматолошке услуге лечења алвеолита, а 106208,82 RSD (17,98%) утрошено је за лекове и потрошна медицинска средства, при чему је за локалне анестетике потрошено 27669 RSD (4,68%), за PVC шприцеве и игле

13767,72 RSD (2,33%), за тампон газе 480,8 RSD (0,08%), медицинске рукавице 11789,4 RSD (1,99%), за маске 8428 RSD (1,43%), за *Alvogyl*[®] денталну пасту 29714,1 RSD (5,03%), за рендгенско снимање 12949,3 RSD (2,19%), а за употребу физиолошког раствора 1410,5 RSD (0,23%), што свеукупно представља евидентан економски губитак за нашу земљу зарад само једне стоматолошке компликације. Укупни трошкови лечења алвеолита по пацијенту на годишњем нивоу на нашем узорку износили су $1298,58 \pm 468,928$ RSD, тј. за лекове и медицинска средства $233,425 \pm 74,54$ RSD, а за стоматолошке услуге $1065,16$ RSD $\pm 394,50$ RSD. Анализом укупних трошкова екстракције зуба компликоване појавом

алвеолита утврђено је да настанак ове компликације увећава трошкове лечења за 2,95% на годишњем нивоу.

Закључак. Резултати ове студије су показали да алвеолит као једна од најчесталијих постекстракционих компликација зуба представља додатни економски губитак за нашу земљу, што у ери економске кризе када смо суочени са мањком средстава за финансирање здравствене заштите и улагање у здравство намеће потребу за применом одговарајућих превентивних мера у циљу сузбијања ове компликације.

Кључне речи: трошкови лечења, алвеолит; стоматолошке услуге, *Alvogyl*.

ПП-02 ПРЕВАЛЕНЦА И СТЕПЕН РЕЗИСТЕНЦИЈЕ НАЈЧЕШЋИХ УЗРОЧНИКА ИНТРАХОСПИТАЛНИХ ИНФЕКЦИЈА УРИНАРНОГ ТРАКТА

Радиша Павловић¹, Слободан Јанковић^{1,2}, Зорана Ђорђевић³

¹ Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

² Служба клиничке фармакологије, Клинички центар "Крагујевац"

³ Клиника за инфективне болести, Клинички центар "Крагујевац"

Увод: Интрахоспиталне инфекције уринарног тракта (ИУТ) су чест узрок прописивања антибиотске терапије и чине до 50% свих интрахоспиталних инфекција. Избор антибиотика је ограничен обзиром на све већи раст стопе резистенције патогена који их изазивају. Изражене разлике у врсти узročника, стопи резистенције и употреби антибиотика сврставају ИУТ у групу обољења чији протоколи лечења у различитим срединама нису идентични и захтевају периодичну ревизију. Познавање дистрибуције узročника и стопе њихове резистенције може бити од великог значаја при одабору адекватне терапије.

Материјал и метод: У овом истраживању су испитивани преваленца и степен резистенције узročника инфекција уринарног тракта хоспитализованих пацијената који су лечени у Клиничком центру Крагујевац у периоду од три године (2009-2011) и могућност употребе добијених резултата у процесима адаптације локалних протокола лечења. Спроведена је студија пресека у болничким условима и то на 662 узорака урина пацијената са болничком инфекцијом уринарног тракта који су анализирани стандардном про-

цедуром. Коришћена је диск дифузиона метода на Милер-Хинтон агару, а *in vitro* процена антимикробне осетљивости је извршена према препорукама CLSI (енгл. Clinical and Laboratory Standards Institute).

Резултати: Најчешћи изоловани узročник ИУТ је била *Klebsiella spp.* 219 (33,1%), затим *Proteus mirabilis* 107 (16,2%) и *Enterobacter* 86 (13%). Ове грам негативне бактерије су показале највиши степен резистенције (92,3% - 100%) на пеницилине (ампицилин, амоксицилин, амоксицилин + клавуланска киселина) и цефалоспорине треће генерације (цефотаксим, цефтриаксон и цефтазидим) (88,3% - 98,4%), док је најнижи степен резистенције ових патогена уочен на карбапенеме (имипенем и меропенем) и пиперацилин / тазобактам (14,3% - 35,5%).

Закључак: При избору антибиотика треба узети у обзир фармакокинетику и фармакодинамику антибиотика, очуваност функције бубрега и јетре, нежељене реакције са другим лековима, као и резултате антибиограма. Према нашим подацима, када су изазивачи интрахоспиталних инфекција уринарног тракта *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis* или

Enterobacter, емпиријски изабрани антибиотици би требало да буду припадници групе карбапенема или пиперацилин / тазобактам.

Кључне речи: уринарни тракт, интрахоспитална инфекција, *Klebsiella spp.*, пиперацилин-тазобактам, карбапенема, резистенција

ПП-03 ИСПИТИВАЊЕ ЦИТОТОКСИЧНОГ ЕФЕКТА ЕКСТРАКТА *POTENTILLAE REPTANS* L. ROSACEAE

Ана Радовановић¹, Снежана Цупара¹, Сузана Поповић²
Марина Томовић¹, Слободан М. Јанковић³

¹ Катедра за фармацеутску технологију,
Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

² Катедра за микробиологију и имунологију,
Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

³ Катедра за фармакологију и токсикологију,
Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

Увод: *Potentilla reptans* L. је хемијски и фармаколошки најмање испитивана врста *Potentilla* рода из фамилије Rosaceae. Надземни делови *P. reptans* садрже флавоноиде, танине и фенолне киселине, док су подаци о хемијском саставу подземних делова биљке оскудни. У традиционалној медицини лишће *P. reptans* се користи у лечењу пептичког улкуса и других гастроинтестиналних обољења, различитих запаљенских стања и кардиоваскуларних поремећаја. Доказана је *in vitro* и *in vivo* антитуморска активност за неколико *Potentilla* врста, али у доступној литератури нема података о цитотоксичном дејству *P. reptans*.

Циљ: Испитивање цитотоксичног ефекта водених екстраката ризома и хербе *P. reptans* на ћелијској линији мишјег карцинома дојке (4Т1).

Материјал и метод: Биљни материјал сакупљен са три различита локалитета у Србији током 2010. године, идентификован је и заведен у хербаријуму Биолошког факултета Универзитета у Београду. Водени екстракти хербе и ризома *P. reptans* су припремљени према фармакопејском упутству за израду инфуза. Цитотоксични ефекат екстраката, у концентрацијама 100 – 800 µg/ml је испитиван на 4Т1 ћелијској линији, применом колориметријског МТТ теста. Као негативна контрола коришћена је иста ћелијска линија култивисана у одговарајућем медијуму (RPMI), без додатка екстракта. Апсорбанца је мерена на 590 nm, на апарату Zenith 3100, Anthos Labtec Instruments GmbH, Austria. Свака концентрација екстракта тестирана је у трипли-

кату, а цео експеримент поновљен седам пута. Цитотоксично дејство израчунато је на основу процентуалне заступљености вијабилних ћелија, при чему вијабилност представља процентуално изражен однос средње вредности апсорбанце третираних ћелија и негативне контроле.

Резултати: Водени екстракт ризома *P. reptans* је показао концентрацијски-зависно цитотоксично дејство ($r = 0,87$; $p < 0,05$) са вредношћу IC_{50} од $280,51 \pm 1,16$ µg/ml. Водени екстракт хербе *P. reptans* је такође испољио концентрацијски-зависан цитотоксични ефекат ($r = 0,79$; $p < 0,05$), при чему је вредност IC_{50} износила $310,79 \pm 1,22$ µg/ml. Показана је статистички високо значајна разлика у цитотоксичном ефекту различитих концентрација екстраката ризома *P. reptans*, од 100 µg/ml и 800 µg/ml ($p < 0,01$), као и концентрација од 100 µg/ml и 600 µg/ml ($p < 0,01$). Значајно се разликује и цитотоксично дејство екстраката хербе *P. reptans* у концентрацијама од 100 µg/ml и 800 µg/ml ($p = 0,009$).

Закључак: Резултатима ове студије први пут се описује цитотоксични ефекат екстракта *P. reptans*. Водени екстракти ризома и хербе *P. reptans* показују слабу цитотоксичну активност на 4Т1 ћелијској линији, што је у корелацији са литературним подацима о цитотоксичном дејству водених биљних екстраката. Екстракт ризома *P. reptans* испољава нешто већу цитотоксичну активност у односу на екстракт хербе. Водени екстракти често испољавају цитотоксичност у вишим концентрацијама него екстракти добијени органским растварачима. Будућа истраживања ће укљу-

чити тестирање цитотоксичног ефекта екстракта добијених органским растварачима на различитим канцерским ћелијским линијама.

Кључне речи: *Potentilla reptans*, цитотоксичност, канцерске ћелијске линије.

ПП-04 УЧЕСТАЛОСТ АНКСИОЗНОСТИ КОД СТУДЕНАТА ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

Оливера Миловановић, Јасмина Миловановић, Слободан Јанковић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

Увод: Образовање на пољу медицинских наука сврстава се у групу најризичнијих али и најстреснијих по младе људе. Стресогени фактори присутни током периода студирања могу утицати на настанак менталних поремећаја од којих су најчешћи настанак анксиозности и депресије. Развој менталних поремећаја може утицати како на когнитивне способности које значајно могу онеспособити студента, не само током периода студирања и полагања предвиђених испита, већ могу имати утицај на даљи професионални развој и квалитет живота. Правовременим дијагностиковањем и терапијом насталих менталних поремећаја код студентске популације могу се превентирати последични исходи.

Циљ: Спроведено истраживање је имало за циљ да открије учесталост и степен симптома анксиозности код студената Факултета медицинских наука у Крагујевцу и испита њихову повезаност са полом, студијским смером и годином, пушачким навика и конзумирања алкохола у популацији студената.

Метод: Спроведена је студија пресека у периоду од маја до јуна 2012. год., којом је обухваћено 90 студената свих студијских година са три различита смера: медицине, фармације и стоматологије. Присуство и стадијум анксиозности је одређиван помоћу Цунгове скале за самопроцену анксиозности која садржи 20 питања у вези са анксиозном симптоматологијом. Укупан скор скале је у опсегу 20-80, при чему скор од 20 до 44 означава нормално стање, 45-59 благу до умерену анксиозност, 60-74 озбиљну анксиозност, док је скором 75-80 означен екстреман ниво анксиозности.

Резултати: Просечна старост испитаника била је $22,43 \pm 1,96$ година, са знатно већом заступљеношћу студената женског пола (74/82,23%). Највећи део испитаника чинили су студенти фармације (63 студента/70%), мање их је било са медицине (25/27,78%), док је најмање било студената стоматологије (2/2,22%). Просечна вредност скоранаксиозности у испитиваној популацији је износила $30,68 \pm 6,37$ (распон 20-54). Блага до умерена анксиозност је забележена само код 2 испитаника (2,22%), док су остали студенти имали скор у границама нормалних вредности. Нису забележене значајне разлике у степену анксиозности о односу на пол студената ($t=0,122$; $p=0,903$), студијски смер ($F=2,626$; $p=0,078$), годину студија ($F=0,636$; $p=0,640$), уживање никотина ($t=1,71$; $p=0,090$) и конзумирање алкохола ($t=1,66$; $p=0,145$), као ни постојање значајне повезаности између укупног скоранаксиозности и просечне оцене коју су студенти остварили у досадашњем току студија ($r=-0,001$; $p=0,992$).

Закључак: Постојање малог броја студената са симптомима анксиозности код студената Факултета медицинских наука, са једне стране може се објаснити спровођењем Болоњског процеса студирања и увођењем једно-семестралних предмета уместо некадашњих дво-семестралних, док са друге стране може бити последица недовољног броја испитаника. Будућа испитивања на већем броју студената могу пружити јаснију слику о постојању анксиозности у испитиваној популацији и идентификовати факторе који у значајној мери доприносе њеном развоју.

Кључне речи: анксиозност студената, Цунгова скала за самопроцену анксиозности

ПП-05 РАЦИОНАЛНА МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПИЈА КРВАРЕЊА ИЗ ВАРИКСА ЈЕДЊАКА

Наташа Мијаиловић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

Крварења из варикса једњака представљају најозбиљнију компликацију портне хипертензије и водећи узрок смрти код пацијентата са цирозом јетре, код којих се јављају са високом учесталости од око 70%. Ова крварења најчешће су веома обимна и драматична, те захтевају хитну хоспитализацију и збрињавање пацијента.

Смртност због ових крварења знатно је смањена у последње две деценије услед примене ефикасних метода лечења и побољшања опште медицинске неге. Међутим, упркос примени најсавременијих терапијских процедура, стопе морталитета и морбидитета и даље су знатно високе. Код једног од четири пацијента неће успети да се успостави контрола крварења или ће пак убрзо доћи до поновног крварења. Ризик од рекрварења највиши је у току првих 5 дана, када се јавља чак 40% свих случајева ове компликације.

Поред основних потпорних и симптоматских мера, ослонац у лечењу акутних варикских крварења представља примена вазоактивних лекова, у које се убрајају соматостатин и вазопресин (најчешће у комбинацији са нитроглицерином) и њихови аналози - октреотид, односно терлипресин. Одређене студије показале су да употреба вазоактивних лекова доводи до прекида крварења у чак 83% случајева. Значај ових лекова је у томе што се са њиховом применом може започети одмах чим се посумња на крварење вариксног порекла, а најбоље у току транспорта пацијента у болницу. Поред тога, улога ових лекова посебно је велика у установама секундарне здравствене заштите где углавном није могуће применити ендоскопске и хируршке методе збрињавања.

Резултати систематског прегледа 17 рандомизованих контролисаних клиничких студија које су укључиле укупно 1817 пацијентата, показали су да нема значајне разлике у исходима лечења након примене горе поменутих вазоактивних лекова на супрот ургентне склеротерапије, независно од врсте лека. Мерени исходи обухватили су: неуспе-

шност контроле крварења, стопу неуспешности након петодневног третмана, поновно крварење, морталитет и број јединица трансфундоване пуне крви. При томе, нежељени догађаји укључујући и оне из категорије озбиљних, били су знатно чешћи код пацијентата лечених склеротерапијом. Када је реч о комбинацији конзервативног и хируршког начина лечења, одређене метаанализе и водичи указују да је комбинација вазоактивних лекова и склеротерапије супериорнија у односу на појединачну примену ових терапијских модалитета. Метаанализа спроведена 2012. године вршила је поређење ефикасности вазоактивних лекова и потврдила да нема значајне разлике у ефикасности и безбедности између ових лекова, што указује да би пресудну улогу у избору ових лекова могли имати трошкови који прате њихову примену.

Терапија акутних крварења из варикса једњака изузетно је сложена и захтева мултидисциплинарни приступ. Врло честа неуспешна контрола крварења, као и рано поновно крварење, чине ову терапију изузетно скупом када се упореди са трошковима лечења других болести дигестивног система. У циљу валидне процене стварне користи од примене ових лекова у лечењу акутних варикских крварења и разлика у исплативости различитих медикаментозних третмана, неопходне су одговарајуће фармакоекономске евалуације, које су, нажалост, до данас веома ретко рађене. Две такве студије које су процењивале однос трошкова и корисности соматостатина, односно његовог аналога октреотида наспрам терлипресина, од којих је једна рађена у Белгији, а друга у Великој Британији, указале су на знатно повољнији фармакоекономски профил терлипресина услед најмање потребе за додатним терапијским процедурама при употреби овог лека.

Из овога се јасно намеће закључак да је нужно спровести одговарајуће фармакоекономске евалуације на локалном нивоу, што се посебно односи на нашу земљу која је суочена са великим проблемима у финансирању здравствене заштите у ери економске

кризе и проласка кроз социоекономску транзицију.

Кључне речи: варикси једњака, крварење, соматостатин, октреотид, терлипесин

ПП-06 КОРЕЛАЦИЈА ПОТРОШЊЕ ЛЕКОВА И БРОЈА ПРИЈАВЉЕНИХ СЛУЧАЈЕВА НЕЖЕЉЕНИХ РЕАКЦИЈА НА ЛЕКОВЕ У АТЦ ГРУПИ Ц У 2012. ГОДИНИ У РЕПУБЛИЦИ СРБИЈИ

Марко Ерић, Јована Симановић, Весела Радоњић

Агенција за лекове и медицинска средства Србије

Увод: Агенција за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС) као надлежна институција врши прикупљање и обраду података о промету и потрошњи лекова у Србији и података о пријављеним случајевима нежељених реакција на лек (НРЛ). Потрошња лекова изражена као број ДДД/1000 становника на дан (ДИД) указује на обим изложености популације том леку, односно омогућава увид у то колики је број становника (од њих 1000) користио посматрани лек и био изложен његовом деловању током једног дана. Обим изложености пацијената леку у корелацији је са бројем пријављених случајева НРЛ у постмаркетиншком праћењу лека.

Циљ и метод: Циљ анализе је утврђивање корелације између обима потрошње лекова и броја пријављених случајева НРЛ. Подаци о потрошњи су обрађени према препорученој АТЦ/ДДД методологији, а лекови под сумњом у пријављеним случајевима НРЛ класификовани су према АТЦ класификацији, што омогућава поређење степена изложености леку (потрошња) са бројем пријављених случајева НРЛ за одређени интернационални незаштићени назив лека (ИНН).

Резултати: У 2012. години укупна потрошња лекова износи 1241,65 ДИД, где највеће учешће у потрошњи (42,44%) припада лековима који се користе у лечењу болести кардиоваскуларног система (АТЦ група Ц).

Међу ИНН који су имали већу потрошњу од 10 ДИД у укупној потрошњи лекова, налази се 12 ИНН који припадају АТЦ групи Ц. Највеће учешће у потрошњи, у групи Ц, имају рамиприл (73,12 ДИД), амлодипин (67,02 ДИД) и еналаприл (62,94 ДИД). Од укупно 1032 случаја НРЛ, 184 налази се у групи Ц (18%). Највећи број случајева НРЛ се односи на рамиприл 18 (73,12 ДИД), фелодипин 17 (2,5 ДИД), амлодипин 14 (67,02 ДИД), еналаприл 11 (62,94 ДИД), симвастатин 9 (5,39 ДИД).

Закључак: Број пријављених случајева НРЛ прати обим изложености пацијената леку у АТЦ групи Ц. Установљено је постојање одступања у одређеним случајевима (фелодипин, аторвастатин, симвастатин), где је потребно извршити даљу анализу узимајући у обзир и друге факторе који могу да утичу на потрошњу лека и пријављивање НРЛ. Праћење и процена података о промету и потрошњи лекова и података о забележеним случајевима НРЛ, значајно доприноси сагледавању терапијске примене лекова и могу да укажу на потребу за даљом детаљнијом анализом и упуте на предузимање одређених мера у циљу унапређења рационалне терапијске примене лекова на националном нивоу.

Кључне речи: потрошња лекова, нежељене реакције на лек, АТЦ група Ц

ПП-07 МОГУЋЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ЛЕКОВА И ДИЈЕТЕТСКИХ СУПЛЕМЕНАТА

Марија Поповић-Миленковић

Апотека "Крагујевац"

Дијететски суплементи су намирнице које допуњују нормалну исхрану и представљају концентроване изворе витамина, минерала и других супстанци, а у промету се налазе у дозираним фармацеутским облицима (капсуле, таблете, капи). Дијететски суплементи се врло успешно рекламирају где се истиче њихово природно порекло. Ово је често разлог да пацијенти (шира јавност па чак и многи медицински радници) сматрају да су дијететски суплементи потпуно безбедни и ефикасни. Многи их самоиницијативно укључују у посотјећу терапију а да притом не обавесте ни лекара ни фармацеута о насталој комбинацији лекова које користе. Произвођачи немају обавезу да на килиничким студијама доказују њихову безбедност и ефикасност пре него што се они нађу на тржишту. Још увек нема ни специфичних захтева везаних за упутства о коришћењу препарата која би требало да између осталог садрже познате и могуће интеракције са лековима. Фармацеути морају бити способни да препознају или предвиде теоријски могуће интеракције. Интеракције између дијететских суплемената и лекова су базиране на истим фармакодинамским и фармакокинетским принципима као и лек-лек интеракције. На пример, биљке као алоа (*Aloe vera*), гуар гума (*Cyamposis tetragonolobus*), сена (*Senna alexandrina*)... које су често саставне компоненте у биљним препаратима за губитак телесне тежине, имају лаксативни ефекат, што смањује време проласка лека кроз интестинални тракт а тиме се смањује и

апсорпција лека. Цинк који се често користи код прехладе може да ствара хелатне комплексе са флуорохинолонима и тетрациклинима, што резултира смањењем антимицробног ефекта. Кантарион (*Hypericum perforatum*) индукује интестинални П-гликопротеин, што може да смањи апсорпцију супстрата за П-гликопротеин, као што је дигоксин. Дијететски суплементи као и лекови могу да утичу на цитохром *P-450*. Најбољи пример је кантарион. Он се често користи у лечењу благе и умерене депресије, али се показао и као снажан индуктор изоензима СYP3A4. Када се даје са супстратима за СYP3A4, као индинавир, кантарион смањује серумску концентрацију лека и његов полуживот. Насупрот овоме поједини суплементи могу да инхибирају СYP изоензим. Иприфлавон, полусинтетски дериват соје, инхибира СYP1A2 и СYP2C9. Када се даје са теофилином, супстратом за СYP1A2, долази до повећавања серумског нивоа теофилина. Поред ових фармакокинетичких интеракција могу се јавити и фармакодинамске интеракције. Високе дозе витамина Е (>1000 јединица дневно) могу да повећају антикоагулативни ефекат варфарина. Два главна алкалоида која се налазе у ефедри су ефедрин и псеудоефедрин, могу имати адитивне кардиоваскуларне ефекте са кофеином. У високим дозама ефедра или препарати који садрже кофеин могу да антагонизују ефекте антихипертензивних лекова.

Кључне речи: Дијететски суплементи, интеракције са лековима.

ПП-08 ПРОЦЕНА САДРЖАЈА ПРОМОТИВНОГ МАТЕРИЈАЛА ЗА ЛЕК НАМЕЊЕНОГ СТРУЧНОЈ ЈАВНОСТИ – ИСКУСТВА АЛИМС-А

Младен Богдановић, Ива Капетановић Чампар,
Дубравка Мишковић, Весела Радоњић

Агенција за лекове и медицинска средства Србије, Београд

Увод: Оглашавање лека и медицинског средства је сваки облик давања информација о леку и медицинском средству општој и

стручној јавности. Агенција за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС) је, ступањем на снагу Закона о лековима и меди-

цинским средствима (Сл.гл. Р.С. број 30/10), започела послове контроле и одобравања промотивних материјала за оглашавање лекова и медицинских средстава, а у циљу спречавања неадекватне промоције лекова, чиме се омогућава да стручној јавности буде пренета поуздана информација о леку, у потпуности усклађена са одобреним СмПЦ-ом и референтном литературом, и на начин који је прописан важећом регулативом. Овде су представљена наша искуства у одобрењу промотивног материјала намењеног стручној јавности.

Циљ и метод: Са циљем утврђивања обима и врсте неусаглашености извршена је анализа промотивног материјала намењеног стручној јавности који је АЛИМС-у предат на одобрење у 2013. години. Анализиран је само материјал који се односио на хумане лекове. У промотивном материјалу је анализирана појава следећих неусаглашености са одобреним СмПЦ-ом, референтном литературом и важећим регулаторним захтевима: 1) Пренаглашена или недокументована ефикасност; 2) Недокументовани компаративни наводи о супериорности; 3) Непоткрепљене тврдње; 4) Нетачни наводи или они који доводе у заблуду, и 5) Нетачан/непотпун или изостанак начина примене лека. Наведени параметри су праћени на укупном узорку, али и у две одвојене подгрупе промотивног материјала: генерички и оригинални лекови. Анализа је спроведена коришћењем дескриптивне статистике.

Резултати: Укупан број анализираних промотивних материјала је 398. Од тог броја, 173 (43,5%) се односи на оригиналне лекове, а преосталих 225 (56,5%) на генеричке лекове. Пренаглашена или недокументована ефикасност је утврђена код укупно 62 (15,6%) промотивних материјала. Овај проценат је био нешто већи у подгрупи оригиналних лекова (18,5%) у односу на генеричке лекове

(12,9%). Недокументовани компаративни наводи о супериорности су утврђени код укупно 23 (5,8%) промотивних материјала (8,1% оригиналних и 4,0% генеричких лекова). Непоткрепљене тврдње су утврђене код укупно 131 (32,9%) промотивних материјала (42,2% оригиналних и 25,3% генеричких лекова). Нетачни наводи или они који доводе у заблуду су утврђени код укупно 196 (49,2%) промотивних материјала (52,0% оригиналних и 46,2% генеричких лекова). Нетачан/непотпун или изостанак начина примене лека је утврђен код укупно 144 (36,2%) промотивног материјала (39,3% оригиналних и 33,8% генеричких лекова). Резултати спроведене анализе промотивног материјала показују да се као неусаглашености у њима најчешће јављају нетачни наводи или они који доводе у заблуду. Оно што је такође приметно јесте већи проценат неусаглашеног промотивног материјала за оригиналне лекове и то за сваки појединачни анализирани параметар. Ово се може објаснити чињеницом да је промотивни материјал за оригинални лек по правилу обимнији, уз бројне графичке приказе и навођење великог броја референци, па је и могућност њиховог погрешног цитирања и интерпретирања већа.

Закључак: На основу анализе узорка од 398 промотивних материјала може се закључити да је предати промотивни материјал у приличној мери неусаглашен са правилима промоције и да би његово дистрибуисање у предложеној форми могло довести до тога да до стручне јавности допру нетачне, непотпуне и непоуздане информације о лековима. У том смислу су активности АЛИМС-а на евидентирању и отклањању свих уочених неусаглашености оправдане и веома значајне за спровођење рационалне фармакотерапије.

Кључне речи: промотивни материјал, одобрење, поуздане информације

ПП-09 АНТИОКСИДАНТНА И АНТИИНФЛАМАТОРНА АКТИВНОСТ ВОДЕНИХ ЕКСТРАКТА ХЕРБЕ И РИЗОМА *POTENTILLA REPTANS L.*

Марина Т. Томовић¹, Марија Т. Поповић – Миленковић²

¹ Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

² Апотека "Крагујевац"

Увод: У народној медицини херба *P. reptans* се користи у терапији зубобоље, кож-

них инфекција, грчева у стомаку, запаљења грла и алергија, док се ризом исте биљке упо-

требљава за лечење цревних инфекција, реуматских тегоба и шећерне болести. У херби *P. reptans* је идентификовано осам фармаколошки активних једињења за које је доказана анти-улцерогена и антиоксидантна активност, док ризом са хемијског и фармаколошког становишта до сада није испитиван.

Циљ. Циљ овог рада је испитивање антиоксидантне и антиинфламаторне активности водених екстраката хербе и ризома *Potentilla reptans* L.

Материјал и методе. Биљни материјал коришћен за анализу сакупљан је у периоду од маја до октобра 2010. године са подручја Шумарица (Крагујевац), села Опланић (Кнић) и села Доброселица (Златибор). Екстракција одређене количине осушене биљне дроге је вршена дестилованом водом а добијени екстракти су упарени до сувог остатка. DPPH (1,1-дифенил-2-пикрилхидразил) тест је коришћен за одређивање антиоксидантне активности оба екстракта. Антиинфламаторна активност екстраката је испитивана на животињском моделу. Запаљење је изазвано nanoшењем ацетонског раствора фенола на површину уха услед чега долази до појаве едема. Третираним животињама су апликовани екстракти, а контролним животињама дестилована вода односно дексаметазон, 15 минута пре апликације иритантног средства. Свим тестираним групама поменуте супстанце су апликоване са спољашње и унутрашње стране десног уха. Један сат након индукције запаљења мишеви су жртвовани предозирањем у етарској анестезији и оба уха су уклоњена. Едем уха је мерен један сат на-

кон апликације средства са иритацију, а изражен је као разлика између тежине левог и десног уха.

Резултати. Антиоксидантна активност је рачуната као проценат неутралисања DPPH радикала а изражена је помоћу IC₅₀ вредности. IC₅₀ представља концентрацију екстракта која је потребна да неутралише 50% DPPH радикала. Ризом је показао већи антиоксидантни ефекат од хербе. IC₅₀ вредност за екстракт хербе *P. reptans* је $12,11 \pm 0,216 \mu\text{g/ml}$, док је IC₅₀ вредност за екстракт ризома *P. reptans* била $2,57 \pm 0,340 \mu\text{g/ml}$. Екстракт хербе *P. reptans* је показао најслабију активност у поређењу са стандардима, док је екстракт ризома показао већу активност од бутилхидрокси толуола (ВНТ) и нешто слабију од бутилхидрокси анизола (ВНА). Водени екстракт ризома *P. reptans* у дози од 10 mg/уху је супримирао инфламаторни одговор у степену од 61,37% са статистичком значајношћу од ($p < 0,05$). Дексаметазон, који представља позитивну контролу је довео до инхибиције едема од 68,77%. Екстракт хербе *P. reptans* није довео до смањења едема ни у једној испитиваној концентрацији.

Закључак. Оба истраживана екстракта *P. reptans* су показала да поседују антиоксидантну активност при чему је ризом јачи антиоксиданс од хербе. док је само ризом испољио антиинфламаторно деловање у највећој испитиваној концентрацији.

Кључне речи: *Potentilla reptans*; DPPH тест; антиинфламаторни ефекат; антиоксидантна активност.

ПП-10 ЕЛЕКТРОЛИТНИ ПОРЕМЕЋАЈИ КАО ПРЕДИКТОРИ СМРТНОГ ИСХОДА КОД БОЛЕСНИКА СА ТЕШКИМ АКУТНИМ НЕКРОТИЧНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ

Милена Јуришевић, Срђан Стефановић, Иван Празник,
Слободан Јанковић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

Увод: Акутни некротични панкреатитис (АНП) је тешка мултисистемска болест са значајном стопом смртности упркос савременим дијагностичким и терапијским достигнућима. Бројне студије су спроведене са циљем да се препознају фактори повезани са појавом компликација овог озбиљног поремећаја како

би се одговарајућим терапијским мерама побољшали исходи лечења. С тим у вези, испитиван је и значај електролитних поремећаја у раној фази болести, од којих су неки, попут концентрација натријума, калијума и посебно калцијума у серуму, уврштени у скор системе за процену тежине болести и рано предви-

ђање њеног исхода. Међутим, како се изолована употреба ниједног од постојећих критеријума (скорова) у поменуте прогностичке сврхе није показала апсолутно поузданом, намеће се стална потреба за додатним истраживањима на овом пољу. Циљ ове студије био је да испита повезаност серумских нивоа натријума, калијума, калцијума и хлорида на пријему болесника у интензивну негу са настанком смртног исхода због акутног некротичног панкреатитиса.

Материјал и метод: Спроведена је аналитичка ретроспективна студија на популацији одраслих пацијената, који су због тешког АНП лечени у Јединици интензивне неге Клиничког центра (КЦ) у Крагујевцу, у периоду од 1. јануара 2006. до 1. јануара 2011. године. Дијагноза болести установљена је у складу са критеријумима за класификацију акутног панкреатитиса усвојеним на међународној конференцији у Атланти, САД, 1992. године (*Atlanta criteria 1992*), а некроза панкреаса и/или перипанкреатичног масног ткива утврђена компјутеризованом томографијом. У студију нису укључени пацијенти преведи из других установа у КЦ Крагујевац ради лечења поменутог обољења. Сви неопходни подаци, укључујући и концентрације натријума, калијума, калцијума коригованог за вредности албумина и хлорида у серуму на пријему болесника у интензивну негу, прикупљени су из историја болести лечених пацијената. Повезаност иницијално измерених нивоа електролита у серуму (на пријему у интензивну негу) и смртног исхода због тешког АНП испитивана је помоћу униваријантне логистичке регресије, а резултати приказани вредношћу сировог односа могућности (енг. *crude odds ratio (OR)*) са припада-

јућим 95% интервалом поверења (95% CI). Статистички значајном разликом сматрана је вредност вероватноће нулте хипотезе мања од 5% ($p < 0,05$)

Резултати: Од укупно 98 испитаника, који су испуњавали укључујуће критеријуме, и са релевантним подацима у историји болести у сврху анализе у овој студији, смртни исход због тешког АНП у опсервираном периоду забележен је код њих 28 (28,6%), док је 70 (71,4%) преживело. Значајна повезаност са смртним исходом показана је једино за концентрацију натријума у серуму на пријему болесника у интензивну негу (сирови OR 1.106, 95% CI 1.013-1.208, $p=0.25$), која је била у распону нормалних вредности али знатно виша у групи умрлих пацијената (141,0 mmol/l у групи умрлих, наспрам 138,2 mmol/l у групи преживелих; $t = -2,341$, $p = 0,021$). Нивои осталих испитиваних електролита нису се значајно разликовали између упоређиваних група испитаника (95% CI сировог OR обухватао је вредност 1).

Закључак: Ова студија сугерише да нивои натријума у серуму у раној фази болести могу бити повезани са настанком смртног исхода код пацијената са дијагнозом акутног панкреатитиса и високим ризиком од развоја компликација. Релативно мали узорак, ретроспективно прикупљање података и неукључивање других фактора ризика у анализу, упућују да су неопходна даља истраживања ради утврђивања клиничког значаја резултата добијених у овој студији и њиховог евентуалног усвајања у свакодневној пракси.

Кључне речи: тежак некротични акутни панкреатитис, смртни исход, натријум у серуму