

**FAKTORI KOJI UTIČU NA TERAPIJSKU EFIKASNOST I
BEZBEDNOST LEKOVA***
FACTORS THAT AFFECT THERAPEUTIC EFFICACY AND SAFETY OF DRUGS

Milanka Jezdimirović, Vitomir Čupić, Saša Ivanović, Blagoje Dimitrijević, Nemanja Jezdimirović**

Prema Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima veterinarski lekovi moraju da budu kvalitetni, dovoljno efikasni i bezbedni za primenu na životinjama. Međutim, brojni su faktori koji mogu da menjaju jačinu dejstva leka, ustanovljenu terapijsku efikasnost i bezbednost. Ovi faktori mogu da potiču od samog pacijenta - životinje (vrsta, uzrast, pol, fiziološko stanje, poremećena funkcija organa za eliminaciju lekova, oboljenja drugih organskih sistema, ishrana, genetski poremećaji, individualne varijacije, tolerancija itd.), veterinara (upotreba leka koja nije u skladu sa uputstvom – „off label use“, nepravilan izbor leka ili kombinacije lekova za vrstu životinje ili patološko stanje, neadekvatan način aplikacije leka, neodgovarajuća doza leka i dužina primene, inkompatibilnost i interakcija) i samog leka (neodgovarajuća formulacija, niska biološka raspoloživost, nestabilnost formulacija, slabljenje dejstva leka pod uticajem spoljašnjih faktora).

Nepridržavanje preporučenog uputstva o načinu aplikacije leka, kao i nepravilna aplikacija može da utiče na brzinu i stepen apsorpcije leka. Sam način aplikacije gotovog leka definisan je tokom njegovog kliničkog ispitivanja, i zavisi od fizičko-hemijskih osobina lekovite supstance, karakteristika farmaceutske formulacije i anatomskih i fizioloških osobina mesta aplikacije koja obezbeđuju apsorpciju. Primena leka na preporučen način omogućava predvidljiv stepen i brzinu apsorpcije sa mesta primene, koncentraciju leka na mestu delovanja i farmakološki odgovor, odnosno terapijsku efikasnost. Treba da se izbegava istovremena primena više lekova kod istog pacijenta zbog moguće interakcije (antagonizam ili sinergizam) koja smanjuje aktivnost leka i njegovu efikasnost ili mu, pak, pojačava

* Rad primljen za štampu 22.01.2016.

** Dr sc vet. med. Jezdimirović Milanka, red. profesor, dr sc vet. med. Čupić Vitomir, red. profesor, dr sc vet. med. Ivanović Saša, docent, dr sc vet. med. Dimitrijević Blagoje, docent, Fakultet veterinarske medicine, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija; Jezdimirović Nemanja, istraživač saradnik, Naučni institut za veterinarstvo Srbije, Beograd, Srbija

efekat uključujući i pojavu toksičnosti. Takođe, treba da se izbegava mešanje lekova u infuzionom sistemu ili brizgalici, jer odsustvo vidljivih reakcija ne znači da je mešavina lekova kompatibilna.

Ključne reči: faktori, efikasnost, farmakokinetika, interakcija, bezbednost

Uvod / Introduction

Prema Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima (Službeni glasnik RS br, 30/2010 i 107/2012) registrovani veterinarski lekovi moraju da budu kvalitetni, dovoljno efikasni i bezbedni da bi mogli da se primenjuju na životinjama.

Međutim, brojni su faktori koji mogu da menjaju jačinu dejstva registrovanog veterinarskog leka, ustanovljenu terapijsku efikasnost i bezbednost. Svi ti faktori mogu da se podele na one koji potiču od samog pacijenta - životinje (vrsta, uzrast, pol, fiziološko stanje, poremećena funkcija organa za eliminaciju lekova, oboljenja drugih organskih sistema, ishrana, genetski poremećaji, individualne varijacije, tolerancija itd.), veterinaru koji propisuje i/ili primenjuje lekove (upotreba leka koja nije u skladu sa uputstvom – „off label use“, nepravilan izbor leka ili kombinacije lekova za vrstu životinje ili patološko stanje, neadekvatan način aplikacije leka, neodgovarajuća doza leka i dužina primene, inkompatibilnost i interakcija), faktore koji potiču od leka (neodgovarajuća formulacija leka, različita biološka raspoloživost, nestabilnost formulacija –solucija i suspenzija, slabljenje dejstva leka pod uticajem toplote, sunčeve svetlosti i vlage), kao i faktore spoljašnje sredine (stres, ksenobiotici).

Faktori koji potiču od pacijenta, i utiču na terapijsku efikasnost i bezbednost lekova / *Factors derived from the patient, and influence the therapeutic efficacy and safety of drugs*

Preuslov za racionalnu upotrebu bilo kog leka je postavljanje tačne dijagnoze bolesti i njeno poznavanje, poznavanje samog leka (farmakodinamika, farmakokinetika i profil neželjenih reakcija) i pacijenta kome lek treba dati (Maxwell, 2009; Farmakoterapijski vodič, 2011). Veterinari za vreme studija, kao i kasnije, stiču dovoljna znanja da postave tačnu dijagnozu i odaberu pravi lek za lečenje, ali često zanemaruju činjenice da postoje posebne specifičnosti kod pacijenata (neonatus, mladunče, starost, poremećaj funkcije ekskretornih organa) koje mogu da promene stepen efikasnosti i bezbednosti leka.

Specifičnosti kod pacijenata najčešće utiču na farmakodinamiku i kinetiku leka (brzina i visina dostignute koncentracije leka u krvi) (<http://jnu.edu.cn/2007/ylx/sy/index/ywjc/chapter4.swf>; http://www.mfub.bg.ac.rs/sr/studijski_programi/integrisane_akademske_studije/sesta_godina/klinicka_farmakologija/materijali/Principiracionalnepropisivackeprakse.pdf; Chiou i sar., 2000; Grass i Sinko, 2002; Martinez i sar., 2002).

a) Uticaj uzrasta i vrste životinja na terapijsku efikasnost i bezbednost lekova / *The influence of age and animals species on the safety and therapeuticefficacy of drugs*

Potrebno je znati da mlada životinja nije „mala“, i da režim doziranja leka treba da se prilagodi uzrastu. Mladu životinju karakteriše fiziološka nezrelost koja menja farmakokinetiku lekova primenjivanih lokalno ili sistemski, u odnosu na odraslu jedinku.

Poznato je da su stepen i brzina apsorpcije lekova iz gastrointestinalnog sistema povećani kod mladih životinja, u odnosu na odrasle, a posledica su bržeg pražnjenja želuca, jače peristaltike i većeg permeabiliteta intestinalne mukoze (Besunder, 1988; Brown, 2001). Isto tako, distribucija lekova po organima je značajno veća kod mladih pacijenata (Besunder, 1988).

Kod ove kategorije životinja nedovoljno je aktivan enzimski sistem svih organa, a posebno jetre što za posledicu ima smanjen metabolizam i usporenu eliminaciju većine lekova. Isto tako, smanjeno je vezivanje molekula leka za albumine plazme (povećana aktivna koncentracija leka u krvi) i smanjena funkcija bubrega, a samim tim i izlučivanje lekova, što prouzrokuje njihovu kumulaciju, značajno jače dejstvo, a neretko, i teške neželjene reakcije. Tako, suštinski bezbedni lekovi za odraslu životinju postaju nebezbedni ili toksični za mladu. Zbog toga je neophodno da se preporučena terapijska doza leka za odraslog pacijenta prilagodi mladom, tako što se telesna masa mladog pacijenta podeli sa telesnom masom odraslog iste vrste i rase, a dobijeni koeficijent predstavlja deo terapijske doze, preporučene za odraslog pacijenta, koji se daje na kilogram telesne mase mladom pacijentu (Jezdimirović, 2009). Isto tako, bezbednost primene potencijalno toksičnih antibakterijskih lekova (aminoglikozidi, tetraciklini, sulfonamidi) kod mladih životinja se povećava tako što se dozni interval produžava (Wilcke, 1991).

Postoje najmanje tri grupe faktora koje utiču na specifičnost primene lekova kod gerijatrijskih pacijenata: specifična patologija, specifična kinetika lekova i povećana osetljivost starih životinja na većinu lekova koji postaju manje bezbedni za primenu.

Specifičnost farmakokinetike lekova kod starih životinja, u odnosu na odrasle, ogleda se u usporenoj apsorpciji, kako posle peroralne, tako i posle parenteralne primene, smanjenoj distribuciji i usporenoj eliminaciji i ekskreciji (Ritshel, 1987). Posledice navedenog su: produženo poluvreme eliminacije kod većine lekova, kumulacija i češće pojavljivanje neželjenih reakcija. Iz tog razloga, kod starijih životinja lekovi se doziraju u polovičnim terapijskim dozama preporučenim za odrasle životinje, a posebno oni koji se pretežno izlučuju preko bubrega (penicilini, gentamicin, ceftriakson, tetraciklini, fenobarbiton, furosemid, cimetidin, ranitidin, digoksin i dr.).

Kod starih životinja smanjena je mišićna masa, a povećana masa masnog tkiva. Zbog toga, svi liposolubilni lekovi dobro distribuiraju u masno tkivo, u kome

se kumuliraju, te je njihova efikasnost smanjena (Aucoin, 1989; Jezdimirović, 2009). Lekovi koji se u visokom stepenu vezuju za albumine krvne plazme, zbog hipoproteinemije kod starih životinja, dostižu značajno veću koncentraciju u krvi, imaju jače dejstvo, ali i neželjene reakcije u poređenju sa istim kod odraslih životinja. Starim životinja, sa posebnim oprezom daju se: injekcioni anestetici (ketamin, tiletamin, barbiturati), sedativi (ksilazin, detomidin, medetomidin), neuroleptici (acepromazin), antiholinergici (atropin, skopolamin), digoksin, antiaritmici, aminoglikozidni antibiotici i dr. (Jezdimirović, 2009).

Klinička efikasnost i bezbednost leka primenjenog u terapijskoj dozi zavisi od vrste životinje kod koje se primenjuje. Razlozi za različit stepen reakcije raznih vrsta životinja na isti lek su: anatomsko-histološke (predželuci kod preživala, dužina digestivnog sistema, dužina crevnih resica) i fiziološko-genetske (odsustvo ili smanjena aktivnost nekih enzima odgovornih za metabolizam lekova, različita osetljivost receptorskih sistema). Poznato je da isti lek primenjen u terapijskoj dozi u istoj formulaciji kod različitih vrsta životinja ima potpuno različitu kinetiku, bilo da se primenjuje enteralno ili parenteralno (Lin, 1995).

Mačke su osetljivije na većinu predstavnika nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) (paracetamol, acetilsalicilna kiselina-aspirin, firokoksib, derakoksib, meklofenaminska kiselina, diklofenak-natrijum) u poređenju sa psima i drugim vrstama (konj, goveče, ovca) (<http://cdn.intechopen.com/pdfswm/35674.pdf>; http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/ResourcesforYou/AnimalHealthLiteracy/ucm3927_32.htm; <http://icatcare.org/advice/cat-health/non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-and-your-cat>).

Odavno je poznato da je osetljivost ove vrste na NSAIL i česta intoksikacija njima posledica slabe aktivnosti enzima glukuronil-transferaze i usporene glukuronidacije. Ovaj metabolički poremećaj kod mačaka prouzrokuje njihovu povećanu osetljivost prema svim lekovima koji se metabolišu procesima glukuronidacije (pentobarbiton, diazepam). Ovi lekovi imaju značajno duže poluvreme eliminacije kod mačaka u odnosu na pse i druge vrste. Tako, poluvreme eliminacije nordiazepama, metabolita diazepama, kod mačaka iznosi 21 h, a kod pasa svega 3 h (Plumb, 2005).

Iz tog razloga, u svetu je licencirano i odobreno za primenu kod mačaka nekoliko predstavnika NSAIL (meloksikam-Metacam^R; robenakoksib-Onsior^R; karpofen-Rimadyl^R i ketoprofen-Ketofen^R) koji, uglavnom selektivno inhibišu aktivnost enzima ciklooksigenaze (COX2), a primenjuju se jednokratno ili višekratno (do 6 dana) (Sparkes i sar., 2010). Mačke su takođe osetljivije na dejstvo opioidnih analgetika (morfin, hidromorfin, butorfanol, buprenorfin) od drugih karnivora i drugih vrsta životinja, pa je neophodan poseban oprez (smanjivanje doze) prilikom njihove pojedinačne primene ili u kombinaciji sa anestetima (Posner i sar., 2010). Osetljivost mačaka na opioidne analgetike nastaje zbog razlike u osetljivosti njihovih opioidnih receptora u odnosu na druge vrste. Poznato je da su mačke osetljive na dejstvo piretroida (permetrin, cipermetrin). Tretiranje mačaka preparatima za pse, koji sadrže visoku

koncentraciju permetrina (spot-on), a izdaju se bez recepta („Over The Counter“-OTC), prouzrokuje intoksikaciju (Malik i sar., 2010). Preosetljivost mačaka je posledica nedostatka enzima glukuronil-transferaze, odgovornog za metabolizam piretroida u netoksične produkte (http://parasitipedia.net/index.php?option=com_content&view=article&id=2676&Itemid=3018).

b) Uticaj graviditeta na terapijsku efikasnost i bezbednost lekova /

The influence of pregnancy on therapeutic efficacy and safety of drugs

Graviditet je fiziološko stanje i zahteva racionalnu terapijsku strategiju, koja treba da obezbedi terapijski efekat kod obolele gravidne životinje, i minimalan rizik za embrion ili fetus (Murray i Seger, 1994).

Kod gravidnih životinja je obično smanjen motilitet creva, smanjeno vezivanje lekova za albumine plazme, a povećana frekvencija srca i indukcija enzima jetre izazvana progesteronom. Ove fiziološke razlike kod gravidnih u odnosu na negravidne životinje mogu da utiču na apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanje lekova. Gravidnim životinjama daju se lekovi koji ne ispoljavaju teratogeni i mutageni potencijal, i druge neželjene reakcije, odnosno lekovi koji su uputstvom preporučeni za primenu u graviditetu. Kod primene drugih lekova važna je mudra procena njihove koristi i potencijalnog toksičnog dejstva.

c) Uticaj poremećene funkcije bubrega i jetre na terapijsku efikasnost i bezbednost lekova / *The influence of renal and hepatic dysfunction on the therapeutic efficacy and safety*

Patološka stanja, kao što su oboljenja jetre i bubrega, organa u kojima se odvija distribucija, metabolizam i ekskrecija lekova mogu značajno da pojačaju njihovo dejstvo (linkozamidi, makrolidni antibiotici, aminoglikozidni antibiotici, sulfonamidi, glukokortikoidi) jer se oni u jetri i bubrezima kumuliraju. Kod ovih poremećaja navedene grupe lekova se primenjuju u dužim doznim intervalima od preporučenih, i/ili u dozama koje su manje od preporučenih terapijskih primenjivanih kod životinja sa očuvanom funkcijom jetre i bubrega (Polzin i sar., 2000).

Razlike u jačini farmakološkog efekta posle primene jednog te istog leka u terapijskoj dozi uočene su između životinja iste rase, soja, pola i uzrasta. Ove individualne razlike na dejstvo leka treba imati u vidu pri doziranju lekova i proceni njihove kliničke efikasnosti. Kod jedinki sa prosečnom osetljivošću, u cilju dobijanja zadovoljavajuće kliničke efikasnosti (>80 %) lek se primenjuje u srednjoj terapijskoj dozi, kod preosetljivih u minimalnoj, i slabo osetljivih u maksimalnoj terapijskoj dozi. Ovakvim pristupom izbegava se pojava neželjenih reakcija životinja na lek i povećava bezbednost primene za svaku jedinku. Pravilo je da se kod lekova sa uskom terapijskom širinom sprovodi individualno doziranje (Jezdimirović, 2009).

d) Uticaj dužine primene leka na terapijsku efikasnost i bezbednost / *The influence of duration of the drug administration on the efficacy and safety*

Na jačinu dejstva nekih lekova, trajanje efekta, stepen efikasnosti, ali i bezbednosti kod životinja može da utiče dužina njihove primene. Ako se lekovi primenjuju u pravilnim vremenskim razmacima i tokom dužeg vremenskog perioda (obično doživotno) organizam može da razvije toleranciju (Jezdimirović, 2010). To za posledicu ima značajno slabljenje i skraćenje dejstva leka, i smanjenje kliničke efikasnosti. Poznato je da fenobarbiton, fenitoin, benzodiazepini, amitriptilin, fenotiazini, tramadol i fentanil indukuju CYP₄₅₀ enzim jetre koji ubrzava njihov metabolizam i skraćuje trajanje dejstva, kao i dejstva bilo kog drugog leka istovremeno primenjenog (<http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/35674.pdf>).

Faktori koji potiču od leka, i utiču na efikasnost i bezbednost / *Factors derived from drugs and affect the efficacy and safety*

Faktori koji potiču od leka su: neodgovarajuća formulacija, različita biološka raspoloživost, nestabilnost formulacija – solucija i suspenzija posle mešanja sa vodom, slabljenje dejstva leka pod uticajem toplote, sunčeve svetlosti vlage, smanjena rastvorljivost vodotopivih praškova u vodi za piće.

Pod uticajem sunčeve svetlosti neki lekovi (nifedipin), zbog inaktivacije aktivne supstance gube farmakološko dejstvo - terapijsku efikasnost. Češće, nastaju degradacioni produkti leka koji kod pacijenta u interakciji sa endogenim supstancama prouzrokuju neželjene reakcije (de Vries i sar., 1984; CPM, 2002; http://www.emea.eu.int/pdfs/human/swp/o39801_en.pdf).

Rastvori za peroralnu primenu obično sadrže lekovitu supstancu dobro rastvorljivu u vodi. Problemi nastaju ako supstanca nije dovoljno rastvorljiva u vodi ili ako u njoj hidrolizuje ili podleže oksidaciji. U tim slučajevima aktivnost leka može da bude izmenjena (http://www.pharmpress.com/files/docs/PCD2E_sample.pdf).

Ukoliko aktivna supstanca nije potpuno rastvorljiva u vodi, rastvorljivost se povećava dodavanjem drugih rastvarača (United States Pharmacopeial Convention, 2005)

Neki lekovi primenjeni peroralno kod određenih vrsta životinja mogu da imaju manju biološku raspoloživost, odnosno terapijsku bioekvivalenciju – efekat u odnosu na druge. Smanjivanje biološke ekvivalencije uzrokovano je smanjenom apsorpcijom leka i postojanjem metabolizma prvog prolaza. Lekovi dati peroralno gube od svoje aktivnosti jer podležu metabolizmu prvog prolaza (diazepam, ksilazin, detomidin, medetomidin, morfin, cimetidin). Zbog toga se ti lekovi primenjuju parenteralno. Smanjena apsorpcija je posledica slabije rastvorljivosti leka u crevnom sadržaju, slabe liposolubilnosti, velike molekulske mase i slabije penetracije kroz crevni epitel u sistemsku cirkulaciju (jonizovani i polarni lekovi), zbog čega se ne postižu dovoljne koncentracije leka na mestu delovanja. Takvi lekovi imaju nisku terapijsku ekvivalenciju, odnosno efikasnost.

Na biološku raspoloživost peroralno primenjenih lekova utiču: uzrast, stres i patološka stanja (ahlorhidrija, malabsorpcija). Lek dat peroralno u obliku različitih farmaceutskih formulacija ima različit stepen apsorpcije, a samim tim i biološku raspoloživost (<http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/35674.pdf>). Različite hemijske reakcije nastale između lekova i pojedinih fizioloških sastojaka organizma mogu da smanje biološku raspoloživost leka tako što mu smanjuju apsorpciju (tetraciklini i dvovalentni i trovalentni joni metala). Hlorovodonična kiselina želuca i enzimi digestivnog sistema mogu da hidrolizuju neke lekove (penicilin G, hloramfenikol-palmitat), kao i crevna mikroflora. Sve ovo ima za posledicu smanjivanje terapijske efikasnosti lekova (<http://www.merckmanuals.com/professional/clinicalpharmacology/pharmacokinetics/drug-bioavailability>).

Da li veterinar svojim činjenjem ili nečinjenjem može da utiče na efikasnost i bezbednost leka? / *Can veterinarians by their acts or failure to act affect the efficacy and safety of drugs?*

Faktori koji potiču od veterinara, a utiču na efikasnost i bezbednost lekova su: nepravilan izbor leka ili kombinacije lekova, davanje lekova van sadržaja uputstva („Off label use“), nepravilan način primene leka, neodgovarajuća doza, neodgovarajuća dužina primene, interakcija i inkompatibilitet lekova.

Posle završenog fakulteta veterinari najčešće nemaju realnu predstavu o tome koje lekove treba da propisuju pacijentima, jer se stečena znanja uglavnom odnose na teoriju o farmakodinamici, farmakokinetici, indikacijama i neželjenim dejstvima. S druge strane, klinička praksa ih upućuje na dijagnostičke procedure i vodiče koji preporučuju određeni pristup terapiji, često bez detaljnijeg objašnjenja zašto se baš taj lek preporučuje i kod koga ga treba izbegavati. Dobra propisivačka praksa je učenje i savladavanje novih veština u odabiru pravog leka - terapije, odgovarajuće doze i dužine terapije za svakog pacijenta uzimajući u obzir njegove specifičnosti. Pravilan izbor lekova treba da se zasniva na izboru prema efikasnosti, neškodljivosti i prednostima u odnosu na druge lekove. Svaki veterinar u proseku raspolaže sa 30 do 50 lekova koje redovno daje i dobro je upoznat sa njihovim dejstvom i efikasnošću. Poznato je da je lista registrovanih veterinarskih lekova značajno duža, pa može da se zaključi da je izbor određenog leka za pacijenta izvršen na osnovu iskustva i najčešćih stanja sa kojima se veterinar susreće u praksi.

Da bi se izbegao pogrešan odabir leka ili kombinacije za dotičnog pacijenta neophodno je: definisati radnu dijagnozu bolesti, odrediti terapijske ciljeve, napraviti listu lekova koja bi mogla da se primeni, i izabrati najbolji lek u skladu sa kriterijumima (Maxwell, 2009). Najvažniji kriterijumi po kojima se vrši izbor leka za pacijenta su: dobro poznavanje dejstva leka, kinetike, kliničke efikasnosti, bezbednosti (koja se neželjena dejstva mogu očekivati, i da li su ona ozbiljna), prikladnost primene kod pacijenta, i ne manje važan, cena leka, odnosno terapije (Farmakoterapijski vodič FV5, 2011). Za veterinara koji nema uslove da prati

najnovija saznanja o farmakoterapiji bolje je da nikad ne bude prvi koji će da primeni novi lek, niti poslednji koji će da napusti već provereni lek (http://www.mfub.bg.ac.rs/sr/studijski_programi/integrisane_akademske_studije/sesta_godina/klinicka_farmakologija/materijali/Principiracionalnepropisivackeprakse.pdf.; Jezdimirović, 2009).

Prikladnost primene leka kod nekog pacijenta jedan je od značajnih kriterijuma i razlikuje se kod svakog ponaosob, pa je neophodno detaljno upoznati anamnezu pre primene leka: sagledati da li kod pacijenta postoji povećan rizik za pojavu neželjenih ili alergijskih reakcija na lek, da li postoji rizik od interakcije sa lekovima koje pacijent već dobija (hronična oboljenja), da li lek može da se primeni peroralno ili je neophodna parenteralna primena.

Poznato je da veterinari i lekari primenjuju lekove mimo preporučenog uputstva, („Off-label use“) naročito generičke. Oko trećine registrovanih lekova, pre svega antibiotika i NSAIL, primenjuje se van uputstva, a u veterinarskoj praksi i više, jer Zakon o lekovima predviđa „da u slučaju nepostojanja registrovanog veterinarskog leka za lečenje određene životinjske vrste može da se upotrebi lek sličnih ili istih svojstava namenjen za upotrebu kod drugih životinjskih vrsta ako je registrovan i ne postoji kontraindikacija za njegovu primenu ili lek namenjen za upotrebu u humanoj medicini, ako je za takav lek izdata dozvola i ne postoji kontraindikacija“. Ovaj problem je naročito vidljiv kod „egzotičnih vrsta“ za čije lečenje postoji vrlo mali broj registrovanih lekova, ali i kod konja, jer je ova vrsta klasifikovana kao životinja za proizvodnju hrane, a mnogi veterinarski lekovi su posebno obeleženi „nije za upotrebu kod životinja namenjenih za ljudsku ishranu“.

Nepridržavanje preporučenog uputstva o načinu aplikacije leka, kao i nepravilna aplikacija može da utiče na brzinu i stepen apsorpcije leka. Sam način aplikacije gotovog leka definisan je tokom njegovog kliničkog ispitivanja, i zavisi od fizičko-hemijskih osobina lekovite supstance, karakteristika farmaceutske formulacije i anatomskih i fizioloških osobina mesta aplikacije koja omogućavaju apsorpciju. Primena leka na preporučen način obezbeđuje predvidljiv stepen i brzinu apsorpcije sa mesta primene, koncentraciju leka na mestu delovanja i farmakološki odgovor, odnosno terapijsku efikasnost. Nepravilno davanje leka je primena leka u pogrešno vreme. Svaki način aplikacije ima određene prednosti i nedostatke (Shangel i sar., 2012).

Objavljeni su podaci u humanoj praksi o pogrešnoj aplikaciji lekova, koja se smatra stručnom greškom. Formulacije pripremljene za rektalnu i peroralnu primenu aplikovane su intravenski. Neretko se dešava da se formulacije lekova namenjene za intravensku primenu daju peroralno. (<http://www.macoalition.org/documents/SafetyFirst1.pdf>).

Neodgovarajuća dužina trajanja primene leka, češće kraća, smanjuje efikasnost, a duža od preporučene može da prouzrokuje toleranciju, rezistenciju i da ugrožava bezbednost životinje.

Posebno je značajno ne skraćivati trajanje terapije antibakterijskim i drugim antiinfektivnim lekovima, bez obzira što se povoljan klinički efekat ispoljava već posle dvodnevne primene (Jezdimirović, 2009). Da bi se ovo izbeglo veterinar treba da sprovodi principe racionalne terapije, koji su danas uspostavljeni na nivou međunarodnih standarda, a sastoje se od: primene pravog leka, u pravo vreme, dovoljno dugo, u najmanjoj dozi koja će izazvati željeni terapijski efekat. On treba da primenjuje lekove najkraće vreme za koje mogu da se postignu željeni terapijski efekti, da ih adekvatno aplikuje (ako može peroralno ne treba ga primenjivati parenteralno), da izbegava istovremenu primenu više lekova zbog moguće interakcije, i da prepozna neželjene reakcije lekova.

Veterinari u praksi često primenjuju istovremeno više vrsta lekova. Tom prilikom mogu da nastanu nepredvidljive interakcije između njih, bilo za vreme njihove kinetike ili dinamike (Ćupić i sar., 1995; Ćupić i Ćupić, 2010). One za posledicu mogu da imaju antagonizam, odnosno smanjenje ili izostajanje dejstva leka i efikasnosti, ali i teške i po život opasne neželjene reakcije. Kao posledica interakcije može da nastane i sinergizam, odnosno pojačanje dejstva leka i efikasnosti, što je iskorišćeno u praksi. Za nastanak interakcije potrebna je istovremena primena bar dva leka. Najčešće je jedan od njih glavni lek, a drugi je izazivač ili podstrekač reakcije. Lekovi koji često stupaju u interakciju sa drugim lekovima su: antiaritmici, antikonvulzivi, antidijabetici, aminoglikozidni antibiotici, kardiotonici, imunosupresivi, kao i veliki broj drugih za koje postoji naučni dokaz (Ćupić i sar., 1995; Plumb, 2005; Jezdimirović, 2009; Jezdimirović, 2010).

Oko 7 % svih neželjenih dejstava lekova, kao i jedna trećina smrtnih ishoda nastaju zbog interakcije, a dešavaju se u bolničkim uslovima. Ovaj podatak nameće obavezu veterinaru da se pridržava zlatnog pravila koje glasi „kombinovanje lekova treba izbegavati, izuzev u slučajevima kada je korist kombinacije apsolutno klinički dokazana“ (Griffiths, 1988).

Takođe, jedan od značajnih faktora koji može da kompromituje efikasnost i ugrozi bezbednost lekova je istovremeno mešanje dva ili više gotovih preparata u istom infuzionom sistemu ili brizgalici. Inkompatibilnost je neželjena reakcija koja prouzrokuje smanjenje ili potpuni gubitak aktivnosti - efikasnosti leka, povećanje toksičnosti, a neretko emboliju pluća i bubrega (Douglas i Hedrick, 2001; Hoepner i sar., 2007).

Mešanje rastvora lekova prouzrokuje fizičke i/ili hemijske promene koje mogu, ali ne moraju da budu vidljive. Poznato je da su lekovi (aminoglikozidni antibiotici, hlordiazepoksid, diazepam, pentobarbiton, sekobarbiton, glikozidi digitalisa, fenitoin, derivati teofilina i natrijum bikarbonat) apsolutno inkompatibilni sa bilo kojim drugim lekom, pa ih ne treba mešati (Josephson, 2006; Hoepner i sar., 2007)

U praksi su moguće i neočekivane pojave inkompatibilnosti koje nastaju zbog prisustva različitih pomoćnih supstanci (ekscipijensi) ili nečistoća koje ulaze

u sastav lekovitog rastvora (Dong i Choi, 2008; Wu i sar., 2011; Jovićić i sar., 2012)

Ekscipijensi se dodaju u cilju povećanja rastvorljivosti, stabilnosti, puferskog kapaciteta, izotoničnosti i drugih osobina aktivne supstance preparata. Zbog toga mogu da postoje vidne razlike u sastavu pomoćnih supstanci istih lekovitih preparata, ali različitih proizvođača (Brousseau, 2007).

Izmenjeni propisani uslovi čuvanja (temperatura, vlažnost, svetlost) gotovih injekcionih rastvora, i drugih formulacija lekova mogu da promene početne fizičko-hemijske osobine leka, kada oni postaju inkompatibilni u smeši sa drugim lekom (Technical report series No 908, 2003, <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18675en/s18675en.pdf>).

Okolo 15 do 20 % uočenih grešaka nastalih tokom intenzivnog lečenja pacijenata u vezi je sa infuzionom primenom „koktela“, odnosno sa inkompatibilnošću (Jezdimirović i sar., 2015).

Veterinari su dužni da konsultuju literaturu, posebno u slučajevima kada u odobrenom uputstvu za lek nedostaju podaci o kompatibilnosti odabrane kombinacije lekova.

U tabeli 1. dat je prikaz nekih kompatibilnih i inkompatibilnih kombinacija lekova u brizgalici i infuzionom sistemu.

Tabela 1. Kompatibilni i inkompatibilni lekovi u brizgalici i infuzionom sistemu
Table 1. *Compatible and incompatible drugs in syringe and infusion system*

Lek <i>Drug</i>	Kompatibilni <i>Compatible</i>	Inkompatibilni <i>Incompatible</i>	Komentar <i>Comment</i>
Benzilpenicilin <i>Benzylicillin</i>	Nema podataka <i>No data</i>	Prohlorperazin, prometazin, hlorpromazin, Na-bikarbonat <i>Prochlorperazine, promethazine, chlorpromazine, Sodium bicarbonate</i>	
Deksametazon Na-fosfat <i>Dexamethasone Na-phosphate</i>	Metaklopramid, ondansetron, ranitidin <i>Metoclopramide, ondansetron, ranitidine</i>	Glikopiroilat, midazolam, prohlorperazin, prometazin <i>Glycopyrrolate, midazolam, prochlorperazine, promethazine</i>	
Diazepam <i>Diazepam</i>	Nema kompatibilnost <i>No compatibility</i>	Jako inkompatibilan, ne mešati sa drugim medikamentima u brizgalici <i>Strongly incompatible, do not mix with other medications in syringe</i>	Slabo rastvorljiv u vodi, na tržištu u raznim kompleksnim rastvaračima <i>Low solubility in water, on the market can be found in various complex solvents</i>

Vet. glasnik 69 (5-6) 401 - 415 (2015) Jezdimirović Milanka i sar.: Faktori koji utiču na terapijsku efikasnost i bezbednost lekova

Furosemid <i>Furosemide</i>	Nema podataka <i>No data</i>	Buprenorfin, hlorpromazin, droperidol, metoklopramid, midazolam, morfin sulfat, prochlorperazin, prometazin <i>Buprenorphine, chlorpromazine, droperidol, metoclopramide, midazolam, morphine sulphate, prochlorperazine, promethazine</i>	pH rastvora je 8.0-9.3. Furozemid je nestabilan u kiselim rastvorima i 5% glukozi <i>Solution pH 8.0-9.3. Furozemid is unstable in acidic solutions and 5% glucose</i>
Haloperidol <i>Haloperidol</i>	Hidromorfin <i>Hydromorphone</i>	Benzotropin, ketorolak <i>Benzotropine, ketorolac</i>	
Hidrokortizon Na- sukcinat <i>Hydrocortisone Na- succinate</i>	Metoklopramid <i>Metoclopramide</i>	Prochlorperazin, prometazin, midazolam <i>Prochlorperazine, promethazine, midazolam</i>	
Lidokain <i>Lidocaine</i>	Glikopirolat, metoklopramid <i>Glycopyrollate, metoclopramide</i>	Ampicilin, Na- bikarbonat <i>Ampicilin, Sodium bicarbonate</i>	
Metaklopramid hidrohlorid <i>Metaclopramide hydrochloride</i>	Hlorpromazin, deksametazon, droperidol, fentanil, hidrokortizon Na- sukcinat, lidokain, midazolam, morfin, pentidin, prometazin	Ampicilin, furozemid, Na- bikarbonat <i>Ampicillin, furosemide, Sodium bicarbonate</i>	
Morfin sulfat, tartarat (različite koncentracije) <i>Morphine sulphate, tartrate (various concentrations)</i>	Objavljena je stabilnost od bar 15 min. za atropin, bupivakain, droperidol, fentanil, glikopirolat, hioscin butilbromid, ketamin, prochlorperazin, i do 24 h za metoklopramid <i>Posted stability of at least 15 min. for atropine, bupivacaine, droperidol, fentanyl, glycopyrollate, hyoscine butylbromide, ketamine, prochlorperazine, and up to 24 h for metoclopramide</i>	Aminofilin, flukloksacilin, furozemid, fenitoin, prometazin, Na- bikarbonat <i>Aminophylline, flucloxacillin, furosemide, phenytoin, promethazine, Sodium bicarbonate</i>	Manje je rastvotljiv u alkalnoj sredini <i>Less soluble in alkaline environments</i>
Prometazin hidrohlorid <i>Promethazine hydrochloride</i>	Atropin, droperidol, fentanil, glikopirolat, metoklopramid, midazolam, petidin <i>Atropine, droperidol, fentanyl, glycopyrollate, metoclopramide, midazolam, pethidine</i>	Aminofilin, BP, deksametazon Na- fosfat, furosemid, hidrokortizon Na- sukcinat, morfin, fenitoin, Na- bikarbonat <i>Aminophylline, BP, dexamethasone Na-phosphate, furosemide, hydrocortisone, Na- succinate, morphine, phenytoin, Sodium bicarbonate</i>	Iritantan i nepodoban za s.c. primenu. Paziti da ne dođe do paravenske primene. <i>Irritating and unsuitable for s.c. application. Be careful to avoid paravenous application.</i>
Tramadol hidrohlorid <i>Tramadol hydrochloride</i>	Nema podataka <i>No data</i>	Diazepam, midazolam <i>Diazepam, midazolam</i>	Relativno nov lek za koji nema dovoljno podataka o kompatibilnosti <i>Relatively new drug; not enough data on compatibility</i>

S obzirom na kompleksnost sastava veterinarskih lekova namenjenih za parenteralnu aplikaciju, koji imaju istu aktivnu supstancu a potiču od različitih proizvođača, najbolje je da se oni ne mešaju. Odsustvo vizuelnih promena u infuzionom rastvoru i brizgalici posle mešanja lekova ne znači da su kompatibilni (Murney, 2008; Jovičić i sar., 2012).

Literatura / References

1. Aucoin DP. Drug therapy in the geriatric animal: the effect of aging on drug disposition. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1989; 19: 41-7.
2. Besunder JB, Reed MD, Blumer JL., Principles of drug biodistribution in the neonate: critical evaluation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic interface. *Clin Pharm* 1988; 14: 189-216.
3. Brousseau P, Nickerson J, Dobson G. Dexamethasone and ondansetron incompatibility in polypropylene syringes. *Can J Anesth* 2007; 54: 953-4.
4. Brown SC: Pharmacokinetics: disposition and fate of drugs in the body. In: Adams R. *Veterinary Pharmacology and therapeutics*, 8th ed. Iowa State University Press/Ames, 2001.
5. Chiou WL, Jeong HY, Chung SM, Wu TC. Evaluation of using dog as an animal model to study the fraction of oral dose absorbed of 43 drugs in humans. *Pharm Res* 2000; 17: 135-40.
6. CPM (December 2002). Note of the guidance on photosafety testing. CPMP/SWP/398/01.
7. Ćupić V, Ćupić D. Reakcije između lekova-Interakcije između lekova, Fakultet veterinarske medicine, Beograd, 2010.
8. Ćupić V, Jezdimirović Milanka, Varagić V. Kombinovanje veterinarskih lekova i mehanizmi interakcije. *Vet glasnik* 1995; 49(3-4): 247-51.
9. de Vries H, Beijersbergen van Henegouwen GMJ, Huf FA. Photochemical decomposition of chloramphenicol in a 0.25 % eyedrop and in a therapeutic intraocular concentration. *Int J Pharm.* 1984; 20: 265-71.
10. Dong Z, Choi DS. Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate: potential drug – excipients incompatibility, *AAPS Pharm Sci Tech* 2008; 9: 991-7.
11. Douglas JB, Hedrick C. Infusion therapy equipment: types of infusion therapy equipment. In: Perucca R. *Infusion therapy in clinical practise*, Philadelphia, Saunders 2001; 176-208.
12. Farmakoterapijski vodič FV5. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd, 2011.
13. Grass GM, Sinko PJ. Physiologically-based pharmacokinetics simulation modeling. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 50: 433-51.
14. Griffiths JP. Drug interactions. *Vet Clin In Am-Small* 1988; 6: 1243-65.
15. Hoepner JH, Schulte A, Thiessen J, Knuf M, Huth RG. Preparation of a compatibility chart for intravenous drug therapy in neonatal and pediatric intensive care units. *Klin PEDIATR* 2007; 219(1):37-43.
16. <http://jnu.edu.cn/2007/yly/sy/index/ywjc/chapter4.swf>.
17. <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18675en/s18675en.pdf>
18. <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/35674.pdf>.
19. <http://icatcare.org/advice/cat-health/non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-and-your-cat>.
20. http://parasitipedia.net/index.php?option=com_content&view=article&id=2676&Itemid=301
21. http://www.emea.eu.int/pdfs/human/swp/o39801_en.pdf.
22. http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/ResourcesforYou/AnimalHealthLiteracy/ucm3927_32.htm.
23. <http://www.macoalition.org/documents/SafetyFirst1.pdf>.
24. <http://www.merckmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacokinetics/drug-bio-availability>

25. http://www.mfub.bg.ac.rs/sr/studijski_programi/integrisane_akademske_studije/sesta_godina/klinicka_farmakologija/materijali/Principiracionalnepropisivackeprakse.pdf.
26. http://www.pharmpress.com/files/docs/PCD2E_sample.pdf.
27. Jezdimirović M, Čupić V, Ivanović S, Žugić G. Moguće posledice mešanja parenteralnih preparata u infuzionim rastvorima i brizgalici. Zbornik predavanja XXXVI seminara za inovacije znanja veterinarara, Beograd, 2015; 59-75.
28. Jezdimirović M. Osnovi farmakoterapije i gotovi lekovi u veterinarskoj praksi. 2. izd. Beograd: Fakultet veterinarske medicine, 2009.
29. Jezdimirović M. Veterinarska farmakologija, četvrto prerađeno i dopunjeno izdanje, Beograd, Fakultet veterinarske medicine, 2010.
30. Josephson D. Risks, complications, and adverse reactions associated with intravenous infusion therapy. In: Josephson D. Intravenous infusion for medical assistants. The American association of Medical Assistants. Clifton Park: Thomson Delmar Learning, 2006; 56-82.
31. Jovićić U, Petrović N, Jovanović D, Milovanović D. Inkompatibilnost lekova, PONS Med J. 2012; 9(1): 27-32.
32. Lin JH. Species similarities and differences in pharmacokinetics. Drug Metab Dispos 1995; 23: 1008-21.
33. Malik R, Ward MP, Seavers A, Fawcett A, Bell E, Govendir M, Page S. Permethrin spot-on intoxication of cats literature review and survey of veterinary practitioners in Australia. J Feline Med Surg 2010; 12(1): 5-14.
34. Martinez M, Amidon G, Clarke L, Jones WW, Mitra A, Riviere J. Applying the biopharmaceutics classification system to veterinary pharmaceutical products. Part II. Physiological considerations. Adv Drug Deliv Rev 2002; 54: 828-50.
35. Maxwell S. Rational prescribing: the principles of drug selection. Clin Med 2009; 9(5):481-5.
36. Murney P. To mix or not to mix - compatibilities of parenteral drugs solutions. Aust Prescr 2008; 31: 98-101.
37. Murray L and Seger D. Drug therapy during pregnancy and lactacion. Emerg Med Clin North Am 1994; 12: 129-49.
38. Plumb DC. Plumb's Veterinary drug handbook, 5th ed. Blackwell Publishing Ames, Iowa. 2005
39. Polzin DJ, Osborne CA, Jacob F, Ross S. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds Textbook of veterinary internal medicine, 5th ed, Philadelphia : WB Sanders. 2000.
40. Posner LP, Pavuk AA, Rokshar JL, Carter JE, Levine JF. Effects of opioids and anesthetic drugs on body temperature in cats. Vet Anaesth Analg 2010; 37(1): 35-43.
41. Ritschel WA. Pharmacokinetic changes i the elderly. Meth Find Exp Clin Pharmacol 1987; 9: 161-6.
42. Shangel L, Yu A, Wu-Pong. Introduction to biopharmaceutics and pharmacokinetics. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. 6 th edition, Macgraw Hill, 2012.
43. Sparkes AH, Heiene R, Lascelles BD, Malik R, Sampietro LR, Robertson S, Scherk M, Taylor P. ISFM and AAFP Long-term use of NSAIDs in cats.. J Feline Med Surg 2010; 12: 521-38
44. United States Pharmacopeial Convention. Stability considerations in dispensing practice. In: The United States Pharmacopeia and National Formulary, USP 28, NF 23. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, Inc; 2005, 2727-30.
45. WHO Technical reportr series No 908, 2003,
46. Wilcke JR. Clinical pharmacology of antimicrobial drugs for the treatment of septic neonatal calves. Vet Clin North Am Food Anim Pract 1991; 7: 695-711.
47. Wu Y, Levons J, Narang AS, Raghavan K, Rao VM. Reactive impurities in excipients: profiling, identification and mitigation of drug-excipient incompatibility, AAPS Pharm Sci Tech 2011;12: 1248-63.
48. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima RS. Službeni glasnik RS br, 30/2010 i 107/2012.

ENGLISH

FACTORS THAT AFFECT THERAPEUTIC EFFICACY AND SAFETY OF DRUGS

Milanka Jezdimirović, Vitomir Ćupić, Saša Ivanović, Blagoje Dimitrijević, Nemanja Jezdimirović

According to the Law on medicines and medicinal devices, veterinary drugs must be of high quality, efficacy and safety to be suitable for use on animals. However, there are numerous factors which can alter the intensity of drugs and their established therapeutic efficacy and safety. These factors may depend on the patients themselves i.e. animals (species, age, sex, physiological state, impaired functions of organs involved in the elimination of drugs, diseases of other organ systems, nutrition, genetic disorders, individual variations, tolerance etc.), veterinary surgeons (use of the drug which is not in accordance with the instructions - 'off-label use', improper selection of a drug or drug combination intended for a certain animal species or pathological condition, inadequate drug administration route, inadequate drug dosage and duration of therapy) and the drug itself (inappropriate formulation, bioavailability, instability of formulation, diminishing drug action due to external factors). Not following the instructions on using a drug and incorrect application may affect the rate and extent of the drug absorption. The route of the administration of a pharmaceutical product is defined in clinical trials, and depends on the physical and chemical properties of the active ingredient, characteristics of the pharmaceutical formulation and the anatomical and physiological characteristics of application sites which enable absorption. An adequate drug administration ensures a predictable level and rate of absorption from the application site, drug concentration at the sites of its action and pharmacological response or therapeutic efficacy. Concomitant use of multiple drugs in the same patient should be avoided because of possible interactions (antagonism or synergism) which may decrease the activity of a drug and its effectiveness or increase them including appearance of drug toxicity. In addition, mixing drugs in an infusion system or a syringe should be avoided because the absence of visible interaction does not mean that the drugs applied are compatible.

Key words: factors, efficacy, pharmacokinetics, interaction, safety

РУССКИЙ

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Миланка Ездимирович, Витомир Чупич, Саша Иванович, Благое Димитриевич, Неманя Ездимирович

Согласно Закону о лекарственных препаратах и медицинских средствах ветеринарные препараты должны быть качественными, в достаточной мере эффективными и безопасными для применения на животных. Тем не менее, существует множество факторов, которые могут повлиять на силу действия препарата, установленную терапевтическую эффективность и безопасность. Эти факторы могут зависеть как от самого пациента - животного (вид, возраст, пол, физиологическое состояние, нарушение функций органа, выводящего лекарственное

средство из организма, заболевание других систем органов, питание, генетические нарушения, индивидуальные отклонения, толерантность и т.п.); ветеринара (применение лекарственного средства, не предусмотренное инструкцией – „off label use“, неправильный выбор лекарственного средства или комбинации лекарственных средств для конкретного вида животного или патологическое состояние, неадекватный способ применения лекарственного средства, неподходящая доза лекарственного средства и продолжительность применения, несовместимость и взаимодействия); как и от самого лекарственного средства (неподходящая рецептура, низкая биодоступность, нестабильность состава, ослабление действия лекарственного средства под воздействием внешних факторов).

Несоблюдение рекомендаций по способу введения лекарственного средства, а также неправильное введение может повлиять на скорость и степень абсорбции лекарственного средства. Способ введения готового лекарственного средства определен при его клиническом испытании и зависит от физико-химических свойств лекарственного вещества, характеристик рецептуры и анатомических и физиологических особенностей введения, которое обеспечивает абсорбцию. Применение лекарственного средства рекомендуемым изготовителем способом позволяет предвидеть степень и скорость абсорбции с места введения, концентрацию лекарственного средства в месте воздействия и фармакологический ответ, т.е. терапевтическую эффективность. Следует избегать одновременного применения нескольких лекарственных средств одним и тем же пациентом из-за возможного взаимодействия (антагонизм или синергизм), которое уменьшает активность лекарственного средства и его эффективность или наоборот, увеличивает эффективность, провоцируя возникновение токсичных эффектов. Кроме того, следует избегать смешивания лекарственных средств в одной инфузионной системе или шприце, поскольку отсутствие видимой реакции не означает, что смесь лекарственных средств совместима.

Ключевые слова: факторы, эффективность, фармакокинетика, взаимодействие, безопасность

