

UDK615(497.11)

ISSN004-1963(Štampanoizd.)
ISSN2217-8767(Online)

ARHIV ZA FARMACIJU

Godina 62

Broj 2

Beograd, 2012.

ČASOPIS SAVEZA
FARMACEUTSKIH
UDRUŽENJA SRBIJE

TEMATSKI BROJ

- TOKSIČNOST LEKOVA -

- PSIHOAKTIVNE KONTROLISANE SUPSTANCE -

2/2012

SADRŽAJ – CONTENTS

Stručni radovi - Professional papers

- Vesna Matović, Aleksandra Buha	83
Akutna trovanja lekovima Acute drug poisoning	
- Zorica Bulat, Vesna Matović	92
Neželjeni efekti i toksičnost analgetika Adverse effects and toxicity of analgesics	
- Biljana Antonijević	101
Antineoplastici - procena rizika Antineoplastics - risk assessments	
- Jasmina Jović-Stošić	111
Savremeni principi dijagnostike i lečenja akutnih trovanja lekovima Current principles of acute drug poisoning diagnosis and treatment	
- Silvana Petrović, Jelena Kukić-Marković, Milica Pavlović-Drobac	119
Biljni lekoviti proizvodi: uslovi za bezbednu primenu Herbal medicinal products: requirements on their safe usage	
- Vesna Matović, Aleksandra Buha	136
O psihoaktivnim kontrolisanim supstancama-situacija u svetu Psychoactive controlled substances - current situation in the world	
- Miroslav M. Savić	146
Lekovi u terapiji bolesti zavisnosti Medicines in treatment of addictive disorders	
- Slavica Vučinić, Danica Srnić	156
Farmakološke i toksikološke karakteristike novih psihoaktivnih supstanci Pharmacological and toxicological characteristics of novel psychoactive substances	
- Petar Nastasić	165
Bolesti zavisnosti: terapijske mogućnosti i klinička realnost Addiction: therapeutic possibilities and clinical	
- Mirjana Đukić, Ana Đurić, Ljiljana Tasić	179
Zloupotreba psihoaktivnih supstanci: uloga farmaceuta Abuse of psychoactive substances: the role of pharmacist	

Akutna trovanja lekovima

Vesna Matović*, Aleksandra Buha

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za toksikologiju „Akademik Danilo Soldatović”, Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd, Srbija

* e-mail: vevodi@pharmacy.bg.ac.rs

Telefon: +381 113951251

Kratak sadržaj

Podaci centara za kontrolu trovanja ukazuju na milionske slučajeve trovanja usled predoziranja lekovima, a akutna trovanja lekovima predstavljaju i jedan od značajnih uzročnika smrtnih ishoda. Grupe lekova koje najčešće dovode do akutnih trovanja su: sedativi/hipnotici/antipsihotici pre svih benzodiazepini, zatim paracetamol i različite kombinacije sa paracetamolom, lekovi koji se koriste u terapiji kardiovaskularnih bolesti, opioidi, antiepileptici, antihistaminici itd. Trend trovanja lekovima raste kako u svetu, tako i u našoj zemlji, gde su najzastupljenija trovanja psihoaktivnim lekovima, posebno benzodiazepinima.

U radu je dat kratak prikaz toksičnosti benzodiazepina, antidepresiva, antipsihotika, lekova koji se koriste u terapiji kardiovaskularnih oboljenja, karbamazepina kao predstavnika antiepileptika, kao i nekih drugih lekova koji mogu biti uzročnici trovanja.

Ključne reči: trovanja lekovima, situacija u svetu, situacija u Srbiji, toksičnost određenih grupa lekova

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije, akutna trovanja, među kojima su procentulano najzastupljenija upravo trovanja lekovima, uz karcinome i bolesti kardiovaskularnog sistema, predstavljaju najznačajnije uzročnike smrti na našoj planeti.

Akutna trovanja lekovima - situacija u svetu i kod nas

Prema podacima Američkog udruženja centara za kontrolu trovanja tokom 2010. godine u Americi je zabeleženo 2,4 miliona slučajeva trovanja, a najčešći uzročnici trovanja bili su u analgetici (11,5%), zatim kozmetički proizvodi (7,7%), sredstva koja se koriste u domaćinstvu (7,3%), sedativi/hipnotici/antipsihotici (6%), igračke (4,2%) itd (1). Dakle, može se reći da lekovi kao uzročnici trovanja imaju značajan udeo u ukupnom broju trovanja, a ako se posmatraju samo trovanja sa smrtnim ishodom, preuzimaju potpuni primat (više od 80%). Među lekovima uzročnicima trovanja sa letalnim ishodom najznačajnije su sledeće grupe lekova: analgetici (paracetamol, paracetamol/hidroksidon, metadon, salicilati, morfin...), kardiovaskularni lekovi (amlodipin, kardiotonični glikozidi, verapamil, beta blokatori...), antidepresivi (amitriptilin, doksepin, citalopram, venlafaksin, trazodon, triciklični antidepresivi...), sedativi/hipnotici/antipsihotici (kvetiapin, alprazolam, klonazepam, diazepam, lorazepam). Kao razlog trovanja sa letalnim ishodom u skoro polovini slučajeva navodi se samoubistvo, zatim zloupotreba, te greške u terapiji ili nepravilna upotreba leka. Trend trovanja lekovima raste. Tako je između 1999. i 2005. godine godišnji broj smrti usled predoziranja lekovima u SAD više nego udvostručen, sa 11 155 na 22 448, sa najvećim povećanjem u grupi osoba starosti od 35 do 44 godina (2).

Godišnjak Centra za kontrolu trovanja VMA koji je izašao 2010. godine daje podatke da je u toku 2010. godine, u Odeljenju za prijem i reanimaciju bolesnika Centra za kontrolu trovanja evidentirano 3996 bolesnika, 47% pacijenata konzumiralo je alkohol, a 35% bolesnika prekomerno je koristilo lekove, dok su na trećem mestu bili uživaoci psihoaktivnih supstanci (8%). Na Kliniku za urgentnu i kliničku toksikologiju je nakon pregleda primljeno 820 bolesnika i među njima vodeći uzročnici trovanja bili su lekovi, u oko 70% slučajeva. Letalan ishod zabeležen je kod 39 bolesnika. Daleko najveći broj bolesnika registrovan je zbog nekontrolisanog uzimanja psihoaktivnih lekova, posebno benzodiazepinima, pri čemu, za razliku od ranijih godina kada je na prvom mestu bio diazepam, sada vodeće mesto zauzima bromazepam. Od drugih lekova, po broju trovanja mogu se izdvojiti kardiološki preparati, i to posebno grupa beta blokatora, zatim zabeležen je porast trovanja karbamazepinom (iz grupe antiepileptika) u odnosu na prethodni period, a iz grupe analgetika po broju trovanja treba izdvojiti nesteroidne antiinflamatorne lekove (3).

Među lekovima razlikujemo one koji su male toksičnosti, čak i kada se unesu u prekoračenim dozama (npr. većina antibiotika), lekove koji su toksični kada se unesu u visokim dozama koje prevazilaze njihove terapijske doze (benzodiazepini, beta

blokatori, paracetamol itd.) i lekove koji su toksični čak i u terapijskim dozama (npr. antineoplastici, antivirusni, itd.). Osim toksičnosti leka, na učestalost trovanja svakako utiče i stepen njihovog korišćenja, njihova dostupnost i režim izdavanja. U ovom radu biće dat kratak pregled toksičnosti onih grupa lekova koja u svetu i našoj zemlji najčešće dovode do trovanja.

Benzodiazepini

Trovanja benzodiazepinima, kako pojedinačna tako i u međusobnim kombinacijama i u kombinaciji sa alkoholom, već dugi niz godina nalaze se na vrhu učestalosti trovanja lekovima. Razlozi leže u činjenici da se benzodiazepini primenjuju u gotovo svim granama medicine, te da je u mnogim zemljama, pa tako i u našoj zemlji, evidentan porast anksioznih poremećaja; kao i u neadekvatnoj kontroli prepisivanja i izdavanja ovih lekova.

Klasa benzodiazepina uključuje mnogobrojne lekove koji se među sobom razlikuju u jačini, dužini delovanja, aktivnosti metabolita i kliničkoj upotrebi. U našoj zemlji registrovani su sledeći benzodiazepini: diazepam (Apaurin[®], Bensedin[®], Diazepam), klozapam-kalijum (Tranex), lorazepam (Lorazepam), bromazepam (Bromazepam, Lexaurin[®], Lexilium[®]), prazepam (Demetrim), alprazolam (Hexel[®], Ksalol[®], Xanax[®], Zolarem[®])-anksiolitici, i sledeći derivati benzodiazepina - hipnotici i sedativi: nitrazepam (Cerson[®], Nipam[®]), midazolam (Dormicum[®], Flomidol[®]) i brotizolam (Lendormin) (4).

Dominantan farmakološki efekat benzodiazepina je anksiolitički, a poseduju i hipnotički efekat, dok je depresorni efekat na kardiovaskularni (KVS) i centralni nervni sistem (CNS) znatno manje izražen. Ipak, najveći broj simptoma u akutnim trovanjima je rezultat sedativnog delovanja na CNS u kome ovi lekovi deluju stimulišući inhibitorno dejstvo neurotransmitera GABA-e. Srećom, njihov efekat na respiratorni sistem, čak i u vrlo visokim dozama, nije izražen, ali u kombinaciji sa drugim sedativima mogu potencirati depresivno dejstvo na respiratorni sistem. Posebno je toksična kombinacija alkohola i benzodiazepina, jer benzodiazepini mogu potencirati depresivne efekte alkohola na CNS. Najčešći znaci trovanja benzodiazepinima su blaži poremećaji svesti (somnia, stupor), ataksija, hiporefleksija i arefleksija, midrijaza i nistagmus. Ipak sve je veći broj forenzičkih slučajeva u kojima se opisuju i poremećaji ozbiljnijeg karaktera: poremećaji svesti do nivoa kome, cirkulatorni kolaps, poremećaji srčanog ritma i depresija disanja. Do smrtnog ishoda može doći i usled predoziranja samim benzodiazepinima, posebno novijim kratkododelujućim (5,6).

Antidepresivi

Triciklični antidepresivi se nalaze u upotrebi još od sredine prošlog veka i ispoljavaju značajnu toksičnost, posebno na centralni nervni sistem, izazivaju i

antiholinergičke (crvenilo lica, suvoća usta, hiperpireksija, izražena midrijaza) kao i efekte na kardiovaskularni sistem. Mogu se javiti konfuznost, agitiranost i halucinacije uz različite nivoe poremećaja svesti (somnia, stupor, koma), kao i konvulzije koje mogu preći u status epilepticus. Pa ipak, kardiotoksičnost je najznačajniji toksični efekat i često je uzrok smrti pri trovanjima ovim lekovima, a manifestuje se abnormalnim radom srca, aritmijama i hipotenzijom (7). Sa ciljem smanjenja toksičnog delovanja ove grupe lekova na centralni nervni sistem i kardiovaskularni sistem, sintetisani su brojni novi antidepresivi poznati pod nazivom antidepresivi nove generacije koji poseduju slična antidepresivna svojstva, ali im je toksičnost manja. Tako na primer, amoksepin ima mali kardiotoksični potencijal, dok mianserin (Tolvon[®]) dovodi do pospanosti i prolazne hipertenzije. Međutim, predoziranje ovim lekovima nosi rizik od povećane učestalosti konvulzija koje mogu biti praćene rabdomiolizom i akutnom bubrežnom insuficijencijom.

U terapiji depresije koriste se i inhibitori monoamino oksidaze (MAO inhibitori), lekovi male terapijske širine od kojih je u našoj zemlji registrovan samo moklobemid (Auromid[®], Aurorix[®]). Toksični efekti ove grupe lekova se javljaju pri predoziranju ili interakcijama sa drugim lekovima ili određenim namirnicama. MAO inhibitori ireverzibilno inaktiviraju MAO-enzim koji je zadužen za degradaciju kateholamina u neuronima CNS-a. Međutim, ovaj enzim se nalazi i u jetri i u zidu intestinalnog trakta gde učestvuje u metabolizmu tiramina, te toksičnost ove grupe lekova može poticati od nagomilavanja kateholamina ili prevelike apsorpcije tiramina. S obzirom da ovi lekovi dovode do ireverzibilne inaktivacije MAO enzima, toksični efekti mogu trajati i do nekoliko dana. Anksioznost, nemir, glavobolja, prekomerno znojenje, drhtanje, tahikardija i tahipneja karakterišu trovanje ovom grupom lekova, dok se u ozbiljnijim slučajevima predoziranja mogu javiti i hipertenzija, delirijum i konačno kardiovaskularni kolaps (8).

Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI) su novija grupa antidepresiva manje toksičnosti. U našoj zemlji u upotrebi su: fluoksetin (Flunexin[®], Flunir[®], Flunisan[®]), citalopram (Citalex[®], Citalopram Hexal[®], Zyloram[®]), paroksetin (Seroxat[®]), sertralin (Asentra[®], Optibel[®], Serlift[®], Sertiva[®], Sertralin ICP[®], Zoloft[®]) i escitalopram (Cipralax[®]) (4). Ovi lekovi, iako imaju veliku terapijsku širinu (10 puta veće doze od terapijskih neće dovesti do pojave toksičnih efekata) mogu međusobno reagovati, ili reagovati sa MAO inhibitorima dovodeći do razvoja serotoniniskog sindroma koji karakteriše konfuzija, nemir, hiperrefleksija, tremor i hipertermija (8).

Antipsihotici

Ova grupa lekova je značajna sa aspekta samoubilačkih trovanja o čemu govori i podatak da u proseku petina šizofreničara pokuša samoubistvo, a polovina u tome i uspe.

Antipsihotici se dele na: tipične (klasični, konvencionalni, veliki trankilizeri, neuroleptici), od kojih su u našoj zemlji registrovani hlorpromazin (Largactil[®]), haloperidol (Haldol[®]), tioridazin (Trixfen[®]), flufenazin (Metoten[®]), itd. i na atipične (novi, antipsihotici druge generacije), pri čemu su u Srbiji registrovani klozapin (Clozapin Hexal[®]), olanzapin (Zalasta[®]), kvetiapin (Seroquel[®]), risperidon (Risperidon, Rispolopt[®], Rispolux[®], Rissar[®], Torendo[®]) itd (4).

Toksičnost antipsihotika primarno se ispoljava na CNS i KVS. Efekti na CNS obuhvataju sedaciju koja se razvija na centralnom nivou i antiholinergičke efekte koji zajedno izazivaju depresiju CNS-a, a dolazi i do poremećaja regulacije temperature. Dejstvo na KVS obuhvata antiholinergičke efekte koji izazivaju tahikardiju, dok α adrenergička blokada izaziva ortostatsku hipotenziju (8).

Kod većine pacijenata koji se predoziraju atipičnim antipsihoticima, trovanje je asimptomatsko ili sa blagim do umerenim simptomima. Toksični efekti uglavnom predstavljaju izražene farmakološke efekte i njihov prestanak se javlja najčešće nakon 12-48 h od unošenja, iako mogu trajati i do šest dana. Ukoliko se unesu zajedno sa drugim lekovima može doći do potenciranja toksičnih efekata, tako na primer respiratorna depresija će biti izraženija pri unosu klozapina sa lorazepamom ili diazepamom (9). Značajan primer je i interakcija sa antidepresivima iz grupe SSRI, pri čemu je dokazana povećana koncentracija tipičnih antipsihotika u plazmi i registrovana povećana smrtnost (10). Kao rezultat njihove kombinovane primene može nastati i serotoniniski sindrom usled povećane serotonergičke transmisije, čiji se simptomi preklapaju sa simptomima neuroleptičkog malignog sindroma koji se pak javlja usled idiosinkrazije kod pacijenata na hroničnoj terapiji atipičnim antipsihoticima.

Antiepileptici

U terapiji epilepsije koriste se derivati barbiturata (fenobarbiton), benzodiazepina (klonazepam), etosuksimid, valproinska kiselina, gabapentin i mnogi drugi. Najčešći uzročnik trovanja iz ove grupe lekova je karbamazepin koji je u našoj zemlji registrovan kao Galepsin[®], Karbapin i Tergetol[®] (4). Većina toksičnih efekata karbamazepina je vezana za depresiju CNS-a i antiholinergičke efekte. Ataksija, nistagmus, diskinezija, distonija i midrijaza javljaju se pri manjim predoziranjima, dok se sa povećanjem prekoračenja terapijskih doza karbamazepina mogu javiti konvulzije, hipertermija, koma i respiratorni arrest. Osim toga, verovatno zbog svoje hemijske strukture koja je slična imipraminu, akutno predoziranje karbamazepinom može dovesti do kardiotoksičnih efekata, poput atrioventrikularnog bloka i bradikardije, posebno kod starijih pacijenata. Nakon akutnog trovanja karbamazepinom mogu se javiti odložene manifestacije toksičnosti zbog neravnomerne apsorpcije iz GIT-a, kao i zbog enterohepatičnog metaboličkog puta (8).

Kardiološki preparati

Uprkos razvoju bezbednijih i efikasnijih agenasa koji se koriste u terapiji kardiovaskularnih bolesti, akutna trovanja kardiovaskularnim lekovima su u porastu. Dve najvažnije klase kardiovaskularnih lekova, beta blokatori i blokatori Ca kanala su i najčešći uzročnici akutnih trovanja iz ove grupe lekova.

Registrovani beta blokatori u Srbiji su propranolol (Propranolol), sotalol (Darob Mite), metoprolol (Corvitol[®], Metoprolol Stada[®], Presolol), atenolol (Atenolol, Panapres) itd. (4). Predoziranje ovim lekovima može dovesti do prekomerne beta adrenergičke blokade, a selektivnost koju poseduju u terapijskim dozama pri predoziranju se gubi. Pri akutnom trovanju javljaju se srčane smetnje koje uključuju hipotenziju i bradikardiju, a visoke doze mogu uzrokovati i kardiogeni šok i asistoliju (11). Neretko se mogu javiti i bronhospazam i hipoglikemija. Jedan od najznačajnijih predstavnika ove grupe lekova propranolol je liposolubiln i prolazi krvno-moždanu barijeru te može ispoljiti toksične efekte na CNS, dovodeći do konvulzije i kome (12). Mnogi pacijenti koji se predoziraju beta blokatorima već imaju kardiovaskularna oboljenja ili uzimaju druge kardioprotektivne lekove što može dovesti do potenciranja toksičnosti beta blokatora.

Registrovani blokatori Ca kanala su amlodipin (Alopres[®], Amlodil[®], Amlodipin, Amlogal[®]), felodipin (Felodipin Stada[®]), nifedipin (Cordipin[®], Nifelat[®], Nipidin), verapamil (Izopamil[®], Verapamil Alkaloid[®], Verapamil) i drugi (4). Predoziranje ovim lekovima, bilo slučajno ili namerno, često može biti opasno po život. Deluju primarno na glatke mišićne krvnih sudova i srca dovodeći do koronarne i periferne vazodilatacije, te pada krvnog pritiska. Zbog poremećaja sekrecije insulina i pojačane rezistencije na insulin može se javiti hiperglikemija koja dovodi do pogoršanja kliničke slike trovanja ovim lekovima usled pojačane metaboličke acidoze već prouzrokovane kardiovaskularnim šokom (13). Toksičnost blokatora Ca kanala može se ispoljiti i pri primeni terapijskih doza ovih lekova i to najčešće zbog različitih interakcija sa drugim lekovima. Hipotenzija se češće javlja kod pacijenata koji uzimaju i beta blokatore ili nitrate, naročito ukoliko su hipovolemični usled istovremene upotrebe diuretika. Životno ugrožavajuće bradiaritmije, uključujući i asistoliju mogu se javiti pri istovremenoj parenteralnoj primeni terapijskih doza verapamila i beta blokatora (8).

Primeri drugih lekova koji mogu dovesti do akutnih trovanja

Antihistaminici su još jedna grupa lekova koja često dovodi do akutnih trovanja. Ovi lekovi su strukturno slični histaminu i antagonizuju njegove efekte, poseduju antiholinergičke efekte koji se ispoljavaju kao vrtoglavica, proširene zenice, suva koža, temperatura, tahikardija, delirijum i halucinacije, a takođe mogu ispoljiti toksične efekte na CNS. U slučajevima ozbiljnijeg predoziranja mogu se javiti konvulzije, rbdomioliza

i hipertermija (8). Na našem tržištu registrovani su difenhidramin (Calmaben[®]), terfenadin (Bronal[®]), loratidin (Claritin[®], Flonidin[®], Loratidin, Pressing), feniramin (Avil[®]), itd. (4).

Još jedan lek koji je čest uzročnik predoziranja sa ozbiljnim posledicama je metotreksat (registrovan u našoj zemlji kao Metotrexat Pliva i Methotrexat Ebewe). Ovaj lek deluje kao antagonist folne kiseline i poseduje citotoksično i imunosupresivno dejstvo, kao i potentno antireumatsko delovanje. Smatra se da metotreksat ima manje neželjenih efekata u odnosu na lekove koji imaju slične indikacije, iako njegova primena može dovesti do razvoja fibroze pluća. Međutim, metotreksat je čest uzročnik slučajnih trovanja zbog pogrešnog doziranja. Naime, ovaj lek se najčešće primenjuje jednom nedeljno i veoma je česta pogrešna upotreba jednokratne nedeljne doze leka kao dnevne doze. Jedan od proizvođača leka Wyeth analizirao je prijavljene slučajeve slučajnog predoziranja metotreksatom iz celog sveta u razdoblju od 30 godina (1978-2008). Većina ovih predoziranja bila je prouzrokovana pogrešnom primenom jednokratne nedeljne doze kao dnevne doze u lečenju kožnih i reumatoloških poremećaja. Wyeth je zabeležio 328 slučajeva predoziranja zaključno sa avgustom 2008. godine, pri čemu je većina bila vrlo ozbiljna, uključujući 78 smrtnih slučajeva. Više od polovine slučajnih predoziranja ovim lekom bilo je prouzrokovano pogrešnom primenom jednokratne nedeljne doze kao dnevne doze, naročito kod pacijenata koji su lek primenjivali kod kuće (14). Česti toksični efekti predoziranja metotreksatom su makulopapilarni osip, mukozitis, nauzeja, alopecija, a u ozbiljnijim slučajevima trovanja mogu se javiti hepatotoksičnost i nefrotoksičnost.

Paracetamol je, pored aspirina, najčešće korišćeni analgetik i antipiretik koji koriste milioni pacijenata širom sveta. Iako efikasan i bezbedan u terapijskim dozama, paracetamol je jedan od najčešćih uzročnika akutnih trovanja lekovima. Činjenica je da su dve tablete potpuno bezbedne, ali da dvadeset dve mogu dovesti i do letalnog ishoda. Paracetamol je hepatotoksičan i za razliku od salicilata ne ispoljava rane neurološke ili neke druge upozoravajuće znake toksičnosti, sve dok ne dođe do ireverzibilnog oštećenja jetre. Upravo je paracetamol primer da i lek koji se izdaje u celom svetu bez lekarskog recepta, može dovesti do smrti ukoliko se ne dozira na odgovarajući način. Podaci iz Velike Britanije ukazuju da od svih trovanja 40% čine trovanja paracetamolom, i to kao posledica samoubilačkih trovanja uglavnom mlađih osoba (15). U našoj zemlji na tržištu se nalaze mnogobrojni preparati na bazi paracetamola kao što su Eferalgan[®], Febricet, Panadol, Paracetamol, te različite kombinacije paracetamola i askorbinske kiseline (Eferalgan[®] sa vitaminom C, Febricet C), paracetamola i kofeina (Kombinovani prašak protiv bolova, Panadol Extra), paracetamola, kofeina i kodeina (Caffebol), paracetamola, kofeina, kodeina i propifenazona (Caffetin[®]) i paracetamola, propifenazona i kofeina (Kofan[®]) (4).

Zaključak

Svake godine se registruje veliki broj trovanja lekovima koja za posledicu mogu imati reverzibilna i ireverzibilna oštećenja organizma, pa i smrtni ishod. Ovaj problem je prisutan u svim zemljama, od najrazvijenijih pa do nerazvijenih, i samo zajedničkim naporima i zalaganjima lekara, farmaceuta i zdravstvenog sistema u celini, kao i edukacijom pacijenata, možemo smanjiti broj trovanja lekovima.

Zahvalnica

Ministarstvu nauke i prosvete Republike Srbije, Projekat III46009.

Literatura

1. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JL, Rumack BH, Dart RC. 2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report. *Clin Toxicol.* 2011; 49:910–41.
2. Paulozzi LJ, Annest JL. Unintentional poisoning deaths—United States, 1999–2004. *MMWR* 2007;56:93-6.
3. Godišnjak Centra za kontrolu trovanja, Vojnomedicinska akademija, 2010.
4. Nacionalni registar lekova, 2011, Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije Grafolik, Beograd, 2011.
5. Coben JH, Davis SM, Furbee PM, Sikora RD, Tillotson RD, Bossarte RM. Hospitalizations for Poisoning by Prescription Opioids, Sedatives, and Tranquilizers. *Am J Prev Med.* 2010 May; 38 (5): 517-24.
6. Clark D, Murray DB, Ray D. Epidemiology and outcomes of patients admitted to critical care after self-poisoning. *Journal of the Intensive Care Society.* 2011; 12(4), 268-73.
7. Liebelt E et al. Serial electrocardiogram changes in acute tricyclic antidepressant overdoses. *Crit Care Med* 1997; 25(10):1721-6.
8. Olson K.R. ed. *Poisoning & Drug Overdose*, 4th ed. New York: Lange Medical Books; 2004.
9. Burns MJ. The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. *Clin Toxicol.* 2001; 39 (1): 1-14.
10. Trenton A, Currier G, Zewer F. Fatalities associated with therapeutic use and overdose of atypical antipsychotics. *CNS drugs.* 2003; 17(5): 307-24.
11. Love JN, Elshami J Cardiovascular depression resulting from atenolol intoxication. *Eur J Emerg Med* 2002; 9 (2):111-4.
12. Kerns W, Kline J, Ford MD. Beta-blocker and calcium channel blocker toxicity. *Emerg Med Clin North Am.* 1994 May; 12(2):365-90.
13. Kolecki PF, Curry SC. Poisoning by sodium channel blocking agents. *Crit Care Clin.* 1997 Oct; 13(4): 829-48.
14. Bookstaver PB, Norris A, Rudisill C, DeWitt T, Aziz S, Fant J. Multiple toxic effects of low-dose methotrexate in a patient treated for psoriasis. *Am J Health-Syst Pharm.* 2008 Nov; 65: 2217-21.
15. Simkin, S., Hawton, K., Kapur, N., Gunnell, D. What can be done to reduce mortality from paracetamol overdoses? A patient interview study. *QJM.* 2012; 105 (1): 41-51.

Acute drug poisoning

Vesna Matović *, Aleksandra Buha

University of Belgrade-Faculty of Pharmacy, Department of Toxicology „Akademik Danilo Soldatović”, Vojvode Stepe 450, 11000 Belgrade, Serbia

Summary

Data collected from poison control centers indicate on millions of poisoning due to drug overdoses and acute drug poisonings represent one of the major causes of deaths. Groups of drugs that most commonly cause acute poisoning include sedatives/hypnotics/antipsychotics (benzodiazepines above all), paracetamol and different combinations with paracetamol, drugs used in the treatment of cardiovascular diseases, opioids, antiepileptics, antihistamines, etc. The trend of drug poisoning is increasing in the world and in our country as well where the most common poisoning are those caused by psychoactive drugs, especially by benzodiazepines.

This paper gives a brief overview of the toxicity of antidepressants and antianxiety drugs- benzodiazepines, antipsychotics, antiepileptic-carbamazepine, drugs used in treatment of cardiovascular diseases, antihistaminics, methotrexate, and paracetamol which is a rather significant cause of poisoning despite the fact it is OTC drug.

Keywords: drug poisoning, situation in world, situation in Serbia, toxicity of certain groups of drugs

Neželjeni efekti i toksičnost analgetika

Zorica Bulat*, Vesna Matović

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za toksikologiju „Akademik Danilo Soldatović”, Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd, Srbija

*e-mail: zorica.bulat@pharmacy.bg.ac.rs

Telefon: +381 113951252

Kratak sadržaj

U ovom radu obrađeni su acetilsalicilna kiselina, paracetamol i ibuprofen, s obzirom da su među najšire korišćenim analgoantipireticima koji i pored neosporno potvrđenog farmakološkog dejstva mogu biti uzročnici trovanja, pa i smrti.

Acetilsalicilna kiselina i paracetamol su najčešće korišćeni lekovi koji se izdaju bez recepta, a izveštaji centara za kontrolu trovanja opominju na rizik koji nose ovi COX inhibitori. Poznato je da acetilsalicilna kiselina dovodi do produžene inhibicije koagulacije krvi, metaboličke acidoze i drugih toksičnih efekata, a da se toksičnost paracetamola prvenstveno ispoljava na jetri.

Trovanja ibuprofenom su znatno ređa, posebno sa smrtnim ishodom. Pri predoziranju ibuprofenom dominiraju gastrointestinalne smetnje, a može doći i do renalnog oštećenja.

Ključne reči: paracetamol, acetilsalicilna kiselina, ibuprofen, toksičnost lekova, trovanja

Uvod

Sedare dolorem - divinum opus est

Analgetici se koriste za uklanjanje bola, povišene telesne temperature i inflamacije, a predstavljaju jednu od najčešće prepisivanih i najšire korišćenih grupa lekova od kojih se mnogi, širom sveta, izdaju bez recepta. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) ispoljavaju svoje farmakološko i većinu toksikoloških efekata inhibicijom enzima ciklooksigenaze (izooblici COX-1 i COX-2), što rezultira smanjenom produkcijom prostaglandina i smanjenjem bola i inflamacije, a neki od njih mogu izazvati poremećaje CNS-a, hemodinamičke, pulmonarne i hepaticke disfunkcije (1).

I pored neosporno potvrđenog terapijskog efekta, analgetici mogu ispoljiti neželjene i toksične efekte. Izveštaji centara za kontrolu trovanja ukazuju da su trovanja analgeticima među vodećim i da su, posebno paracetamol i acetilsalicilna kiselina, mogući uzročnici i smrtnih ishoda. U 2010. godini, prema podacima Američkog udruženja centara za kontrolu trovanja (*American Association of Poison Control Centers - AAPCC*) analgetici su vodeći uzročnici trovanja u SAD-u sa skoro 320 000 prijavljenih slučajeva trovanja (2). Preovladavaju slučajna u odnosu na namerna trovanja (60%:40%), koja mogu biti samoubilačka, ređe zločinačka, a poznata je i zloupotreba opijatnim analgeticima. Najčešće su to akutna trovanja ili trovanja do kojih dolazi usled predoziranja pri produženom unošenju.

Usled porasta broja trovanja analgeticima ukazala se potreba za uvođenjem i sprovođenjem niza mera, uglavnom restriktivnih, kao što su jasna obaveštenja o toksičnosti leka, korišćenje samo jednog generičkog imena za paracetamol, ograničeno izdavanje količina ove grupe lekova, itd (3). Iako se u pojedinim zemljama ove mere sprovode već više od 10 godina i dalje su predmet razmatranja i korigovanja (4-6). Da bi se smanjio broj trovanja lekovima, među kojima su analgetici naročito značajni, neophodno je angažovanje kompletne zdravstvene javnosti, pri čemu su farmaceuti oni koji imaju posebnu odgovornost i ulogu.

Acetilsalicilna kiselina (aspirin)

Još 1897. godine je mladi hemičar Felix Hoffman u Bayerov-im laboratorijama uspeo da dobije acetilsalicilnu kiselinu u hemijski čistom i stabilnom obliku, a ime Aspirin® je registrovano dve godine kasnije u Carskom uredu za patente u Berlinu. Ubrzo je došlo do široke primene ovog leka u čitavom svetu, a i danas se svrstava među lekove izbora u terapiji bola. Otkriće britanskog farmakologa John-a R. Vane-a, koji je opisao način delovanja acetilsalicilne kiseline kao inhibitora sinteze prostaglandina, a potom dokaz grupe naučnika sa K. Breddin-om na čelu o zaustavljanju agregacije trombocita acetilsalicilnom kiselinom, doveli su do njene primene u terapiji smanjenja

rizika od tromboembolije, prevenciji i terapiji prolaznih ishemičnih napada, kao i u primarnoj i sekundarnoj profilaksi infarkta miokarda. Aspirin je, već dugi niz godina, jedan od najčešće korišćenih lekova, koji većina pacijenata čak i ne smatra lekom u pravom smislu te reči.

Međutim, acetilsalicilna kiselina je neretko bila i ostala uzročnik trovanja i to slučajnih i samoubilačkih. Dečji aspirin sa dodatkom korigensa ukusa koji se u Americi pojavio na tržištu sredinom 40-tih godina u dozi od 150 mg u pakovanjima od 100 i više tableta, bio je odgovoran za oko 25% trovanja dece ispod 5 godina i oko 400 smrtnih ishoda godišnje. Ovi alarmantni podaci su izazvali adekvatan odgovor u stručnom i javnom mnjenju, te se i broj trovanja dece ubrzo znatno smanjio, tako da je u 1977. godini broj trovanja pao na 3,4%, sa samo 2 smrtna ishoda dece ispod 5 godina (7). Uprkos činjenici da je postignut izuzetan napredak u smanjenju broja smrtnih trovanja dece acetilsalicilnom kiselinom, trovanja ovim lekom su ostala značajan problem: do trovanja dolazi usled slučajnog unosa jedne visoke doze acetilsalicilne kiseline ili više ponovljenih povišenih doza, što je naročito često kod starijih osoba, iako se i dalje beleže i slučajevi pokušaja samoubistava (8,9). Tokom 2007. god. AAPCC je registrovao preko 4800 slučajeva trovanja acetilsalicilnom kiselinom kao jedinom supstancom, sa 63 smrtna ishoda što je predstavljalo 5% svih smrtnih ishoda - posledica trovanja (10), što je veoma slično situaciji iz 2010. god. kada su registrovana 64 letalna ishoda (2).

Apsorpcija acetilsalicilne kiseline u digestivnom traktu, nakon unosa terapijskih doza, veoma je brza i efikasna, te se maksimalna koncentracija u plazmi postiže nakon 1 h, dok se pri unosu većeg broja tableta, posebno obloženih, menja i može biti značajno odložena. Aspirin se u GIT-u i krvotoku vrlo brzo hidrolizuje do salicilata (polu-život aspirina u serumu iznosi 15 minuta) koji je i odgovoran za sistemske toksične efekte. Metabolizam salicilata uključuje konjugaciju sa glicinom i glukuronidima u jetri, čemu sledi eliminacija putem urina. Kinetika je dozno-zavisna, te pri niskim dozama polu-život u serumu iznosi 2-4 h, pri korišćenju anti-inflamatornih doza oko 12 h, da bi pri predoziranju dostigao vrednost od 15-30 h, kao rezultat saturacije i prelaska sa kinetike eliminacije prvog reda na kinetiku nultog reda. Time se objašnjava činjenica da sa povećanjem doze dolazi do znatnog porasta koncentracije salicilata u serumu i tkivima, pa i toksičnih efekata (8,11).

Uobičajena terapijska dnevna doza za acetilsalicilnu kiselinu iznosi 40-60 mg/kg/dan, koja može biti i viša pri terapiji reumatoidnog artritisa, dok će akutna ingestija 150-200 mg/kg izazvati blago, a 300-500 mg/kg ozbiljno trovanje (9,12). Unošenje više od 100 mg/kg/dan tokom nekoliko ili više dana rezultira hroničnom intoksikacijom (12).

Poznato je da terapijske doze acetilsalicilne kiseline mogu da izazovu i niz neželjenih efekata među kojima se izdvajaju poremećaji GIT-a (okultni gubitak krvi,

peptičke ulceracije i ređe krvarenja), zatim mogu da provociraju reakciju hipersenzitivnosti, a zapaža se i produženo vreme krvarenja. Kod dece sa febrilnom virusnom infekcijom salicilati su kontraindikovani zbog povećanog rizika od Reye-ovog sindroma, koji se manifestuje kao kombinacija poremećaja jetre i encefalopatije i može nastupiti posle akutne virusne infekcije uz mortalitet od 20 do 40% (9, 13).

Mehanizmi toksičnosti uključuju: a) centralnu stimulaciju respiratornog centra što dovodi do hiperventilacije i potom respiratorne alkaloze, a sekundarna posledica hiperventilacije uključuje dehidrataciju i kompenzatornu metaboličku acidozu; b) intracelularni efekti uključuju izostanak oksidativne fosforilacije i prekid metabolizma glukoze i masnih kiselina, što dovodi do metaboličke acidoze; c) mehanizam nastanka cerebralnog i pulmonarnog edema nije razjašnjen i dovodi se u vezu sa promenama integriteta kapilara; d) salicilati menjaju funkciju trombocita i mogu da produže protrombinsko vreme (12).

Simptomi i znaci akutnog trovanja salicilatima prvenstveno potiču od lokalne iritacije GIT-a, direktne stimulacije respiratornog centra u CNS-u, poremećaja u metabolizmu ugljenih hidrata i masti i uticaja na hemostazu. Tipični simptomi vezani za GIT kod akutnog trovanja su povraćanje, abdominalni bol, a moguća je i pojava krvi u povraćenom sadržaju. Simptomi akutne systemske toksičnosti salicilata uključuju hiperpneuu, tahipneuu, tinitus, gluvoću, hiperpireksiju, letargiju, prekomerno znojenje, konfuziju, konvulziju i komu. Simptomi hroničnog ili produženog trovanja su slični akutnom, ali su izraženiji neurološki simptomi kao što su agitacija, konfuzija, nerazgovetan govor, halucinacije, konvulzije, pa i koma (može da navede na pogrešnu dijagnozu), povećana je incidenca plućnog edema, dok su efekti na GIT znatno blaži (8,12).

I pored svih mera koje se primenjuju u terapiji trovanja salicilatima procena je da se približno 5% svih teških trovanja salicilatima završi smrtnim ishodom, a taj procenat može da ide čak i do 15% kod kasno postavljenih dijagnoza (14).

Paracetamol

Paracetamol je analgoantipiretik koji je uveden u upotrebu sredinom 20. veka i do danas je ostao jedan od najčešće korišćenih lekova, ali i jedan od najčešćih uzročnika trovanja, čak i sa smrtnim ishodom. Pored ovog naziva, na tržištu mnogih zemalja se može naći pod različitim generičkim imenima (acetaminofen, APAP, N-acetil-*p*-aminofenol itd), pri čemu su registrovani brojni preparati, samo u Americi preko 200, dok su kod nas na tržištu dostupni Panadon[®], Kafetin[®], Coldrex[®], Febricit[®], Fervex[®]... Paracetamol ulazi i u sastav kombinovanih preparata, najčešće sa efedrinom, vitaminom C, kofeinom, hlorfeniraminom, kodeinom, hidrokodonom, oksikodonom i propoksifenom.

Broj trovanja paracetamolom, prema podacima AAPCC, u stalnom je porastu: 1992. godine prijavljeno je 80 000 slučajeva, 2006. godine 140 000 slučajeva a poslednji izveštaj iz 2010. godine daje podatak od oko 150 000 slučajeva trovanja paracetamolom. Od navedenih 150 000 slučajeva, zabeleženo je 370 letalnih ishoda, od čega je u 130 slučajeva uzročnik sam paracetamol, dok ostatak čine polimedikamentozna trovanja. Paracetamol je time svrstan na četvrto mesto kao uzročnik trovanja sa letalnim ishodom, nakon lekova za lečenje psihijatrijskih bolesti, kardiovaskularnih bolesti i opijata (2).

Kao i ostali analgetici, paracetamol može biti uzročnik namernih, posebno samoubilačkih trovanja, iako dominiraju slučajna trovanja kao rezultat prekoračenja doze usled nepoštovanja i nepridržavanja uputstva za korišćenje leka, čemu posebno doprinosi veliki broj preparata sa različitim zaštićenim imenima N-acetil-*p*-aminofenola.

Paracetamol se brzo resorbuje iz želuca i gornjeg dela GIT-a, pri čemu je bioraspoloživost veoma visoka (98%). Metabolizam paracetamola se odvija u jetri; pri terapijskim dozama preko 90% paracetamola se konjuguje sa glukuronidima i sulfatima, a manjim procentom (5-10%) se oksiduje sistemom citohrom oksidaze, uglavnom enzimom CYP2E1, pri čemu nastaje reaktivno jedinjenje N-acetil-*p*-benzohinonimin (NAPQI). Pri terapijskim dozama ovaj metabolit se konjuguje sa glutathionom i nastaje acetaminofen-3-merkapturna kiselina koja se lako izlučuje urinom. Upravo je ovakav metabolizam paracetamola i osnova za njegove toksične efekte jer pri predoziranju, dolazi do saturacije metaboličkih puteva konjugacije, zalihe glutathiona se u jetri brzo troše, te prevladava toksični metabolit. N-acetil-*p*-benzohinonimin se vezuje za sulfhidrilne grupe enzima jetre, posebno one koji učestvuju u homeostazi kalcijuma i izaziva hepatocelularnu nekrozu, a utrošak glutathiona dodatno vodi ka oksidativnom stresu (3,15,16).

Značajni problem i otežavajuća okolnost, kada je reč o trovanju paracetamolom jesu nespecifični rani znaci i simptomi, koji mogu biti maskirani simptomima osnovne bolesti i proći nezapaženi sve dok ne dođe do ireverzibilnog oštećenja jetre. U I fazi trovanja javlja se anoreksija, nauzeja, povraćanje, slabost, čak nekada i bez vidnih simptoma. Drugu fazu karakteriše period prividnog oporavka praćen oštećenjem jetre i povećanim enzimima jetre i bilirubinom, produženim protrombinskim vremenom... U III fazi javlja se hepatična nekroza, žutica, oštećenje bubrega i miokarda, ponovna pojava nauzeje i povraćanja, anurija, koma i eventualno smrt usled oštećenja jetre. Faza IV je faza oporavka ukoliko promene faze III nisu ireverzibilne (15,17).

Ciljni organ toksičnosti paracetamola je jetra gde ovaj lek iskazuje dozno-zavisnu hepatotoksičnost tako da unos povećanih doza može da dovede do akutne insuficijencije jetre, a podaci iz SAD i Velike Britanije ukazuju da je paracetamol najčešći uzročnik

ovakvog oštećenja jetre (18). Ovaj nalaz dovodi u pitanje opravdanost široke upotrebe i lake dostupnosti paracetamola.

Preporučena maksimalna dnevna doza za paracetamol iznosi u većini zemalja 4 g, a za pacijente sa povećanim rizikom od hepatotoksičnosti 2 g. Već unošenje 6-7 g može izazvati oštećenje jetre odrasle osobe, a 15 g se smatra toksičnom dozom za paracetamol (3,9,17). Teorijski, svaka supstanca koja indukuje enzimski sistem p450, koji je odgovoran za nastanak toksičnog metabolita NAPQI povećava rizik od hepatotoksičnosti paracetamola. Među njima su lekovi iz grupe antiepileptika, zatim izoniazid, iako su najugroženije osobe alkoholičari. Rizičnu grupu čine i pacijenti sa smanjenim depozitima glutaciona, kao što su slabo uhranjene i osobe na intenzivnim dijetama (15).

Specifični antidot kod trovanja paracetamolom je N-acetilcistein čija primena daje odlične rezultate ukoliko se primeni u relativno kratkom periodu od kada je nastupilo trovanje (15,17).

Smatra se da su deca manje osetljiva kada se radi o akutnom trovanju paracetamolom, što se prvenstveno ogleda u manjoj hepatotoksičnosti (17). I pored toga, svake godine beleže se brojni slučajevi trovanja dece ovim lekom i to slučajnih, a zabeleženi su i slučajevi trovanja dece usled predoziranja greškom roditelja. Problem pri ovakvom scenariju predstavlja upotreba kombinovanih preparata, naročito sa pseudoefedrinom, hlorfeniraminom, dekstrometorfanom itd. (19). Takođe, zabeležena su i medicinska trovanja dece gde se izdvaja trovanje parenteralnim putem sa poznatim slučajem greške „10 puta veće doze” kada su se razvila teška trovanja beba (20).

Kod adolescenata su trovanja paracetamolom veoma česta što se objašnjava na više načina. Paracetamol je lek koji se lako nabavlja za one koji žele da izvrše samoubistvo, u tim godinama se javlja potreba za samomedikacijom bez roditeljske pomoći, a još uvek nisu spremni na to (češće se javlja kod devojčica), a dodatni problem predstavlja i mišljenje koje vlada među tinejdžerima da paracetamol ima sedativna svojstva (21).

Ibuprofen

Ibuprofen je nenarkotični analgetik sa antiinflamatornim svojstvima koji se pojavio na tržištu Velike Britanije 1969. god, gde je i prvi put počeo da se izdaje bez recepta 1983. god. S obzirom na široku rasprostranjenost, nisku cenu na tržištu, kao i uvedena ograničenja izdavanja paracetamola i aspirina u pojedinim zemljama, trovanja ibuprofenom su sve češća. Pored činjenice da je ibuprofen lek koji se odlično toleriše kada se koristi u terapijskim dozama, ibuprofen je lek sa velikom terapijskom širinom, i može se smatrati relativno bezazlenim čak i kod predoziranja. Znatno je manje toksičan i od aspirina i od paracetamola (22). Iako je AAPCC 2007. godine registrovala oko 80

000 slučajeva trovanja ovim lekom, broj smrtnih ishoda je mali, a i u većini slučajeva uzrok trovanja nije bio samo ibuprofen (10).

Efekat ibuprofena kod predoziranja smatra se dozno-zavisnim: niže doze od 100-400 mg ibuprofena/kg t. m, najčešće dovode do promena koje klinički nemaju značaja, a iznad 400 mg dolazi do ispoljavanja toksičnih efekata, sa retkim incidencama kome, acidoze i smrti (1,22,23). Slučajevi renalne insuficijencije su zabeleženi kao rezultat unosa visokih doza u uslovima metaboličke acidoze, oligurije, infekcije i kod pacijenta sa oštećenim bubrezima (24).

Pa ipak, u najvećem broju slučajeva predoziranja javljaju se blagi simptomi trovanja kao što su nauzeja, povraćanje i epigastrični bol, a može doći i do ispoljavanja neuroloških simptoma u vidu letargije, glavobolje i nistagmusa (22). U svim slučajevima se sprovodi suportivna terapija jer nema specifičnog antidota (1).

Zahvalnica

Ministarstvu nauke i prosvete Republike Srbije, Projekat III46009.

Literatura

1. Tai WW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Olson KC, editor. Poisoning and drug overdose, 4rd edn. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2004. p. 283-6.
2. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JL, Rumack BH, Dart RC. 2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report. Clin Toxicol. 2011;49:910–41.
3. Schilling A, Corey R, Leonard M, Eghtesad B. Acetaminophen: old drug, new warnings. Cleve Clin J Med. 2010 Jan;77(1):19-27.
4. Morgan O, Majeed A. Restricting paracetamol in the United Kingdom to reduce poisoning: a systematic review. J Public Health. 2005 Mar;27(1):12-8.
5. Hawkins LC, Edwards JN, Dargan PI. Impact of restricting paracetamol pack sizes on paracetamol poisoning in the United Kingdom: a review of the literature. Drug Saf. 2007;30(6):465-79.
6. Dargan P, Jones A. Paracetamol: balancing risk against benefit. Q J Med. 2002;95:831–5.
7. Matović V. Toksikološki aspekti analgetika: aspirina, paracetamola i ibuprofena. Arh farm. 5: 611-8.
8. Chyka PA, Erdman AR, Christianson G, Wax PM, Booze LL, Manoguerra AS, *et al.* Salicylate poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. Clinical Toxicol. 2007;45:95–131.

9. Brune K, Hinz B, Otterness I. Aspirin and acetaminophen: should they be available over the counter? *Curr Rheumatol Rep.* 2009 Feb;11(1):36-40.
10. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JL, Rumack BH, Heard SE. 2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 25th annual report. *Clin Toxicol.* 2008;46:927-1057.
11. Flomenbaum NE. Salicylates. In: Flomenbaum NE, Howland MA, Hoffman RS. *Goldfrank's toxicologic emergencies*, 8th edn. London: McGraw-Hill Professional, 2006.
12. Kim S. Salicylates. In: Olson KC, editor. *Poisoning and drug overdose*, 4rd edn. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2004. p. 331-3.
13. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. In: Todorović Z, editor. *Pharmacology*, 5. izdanje, Data status, Beograd, 2005.
14. Dargan PI, Wallace CI, Jones AL. An evidence based flowchart to guide the management of acute salicylate (aspirin) overdose. *Emerg Med J.* 2002 May;19(3):206-9.
15. Rowden AK, Norvell J, Eldridge DL, Kirk MA. Acetaminophen poisoning. *Clin Lab Med.* 2006 Mar;26(1):49-65.
16. Blakely P, McDonald BR. Acute renal failure due to acetaminophen ingestion: a case report and review of the literature. *J Am Soc Nephrol.* 1995 Jul;6(1):48-53.
17. Olson KC. Acetaminophen. In: Olson KC, editor. *Poisoning and drug overdose*, 4rd edn. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2004. p. 66-9.
18. Chun LJ, Tong MJ, Busuttill RW, Hiatt JR. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol.* 2009 Apr;43(4):342-9.
19. Gunn VL, Taha SH, Liebelt EL, Serwint JR. Toxicity of over-the-counter cough and cold medications. *Pediatrics.* 2001 Sep;108(3):E52.
20. Dart RC, Rumack BH. Intravenous acetaminophen in the United States: iatrogenic dosing errors. *Pediatrics.* 2012 Feb;129(2):349-53. Epub 2012 Jan 23.
21. Ozanne-Smith J, Routley V, Scott I, Scott G. Pharmaceutical poisonings to 0-19 year olds. Victoria: National Public Health Partnership Public Health Planning and Practice Framework Trial. Monash University Accident Research Centre. 2002 Nov; Report No. 193.
22. Volans G, Monaghan J, Colbridge M. Ibuprofen overdose. *Int J Clin Pract.* 2003;Suppl(135):54-60.
23. Sandilands E, Bateman DN. Analgesics. *Clin Med.* 2008 Feb;8(1):96-9.
24. Moore N. Ibuprofen: a journey from prescription to over-the-counter use. *J R Soc Med.* 2007;Suppl 48(100):2-6.

Adverse effects and toxicity of analgesics

Zorica Bulat*, Vesna Matović

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Toxicology „Akademik Danilo Soldatović”, Vojvode Stepe 450, 11000 Belgrade, Serbia

Summary

Even though among the most widely used analgoantipiretics with confirmed pharmacological effects, acetylsalicylic acid, paracetamol and ibuprofen may be the cause of poisonings and even death.

Acetylsalicylic acid and paracetamol are most commonly used drugs that are dispensed without a prescription. However, poison control centers are warning of the risk associated with the use of these COX inhibitors. It is well known that acetylsalicylic acid causes prolonged inhibition of blood coagulation, metabolic acidosis and other toxic effects while the toxic effects of paracetamol are mainly manifested on liver.

Ibuprofen poisoning is much rarer, especially those leading to death. Ibuprofen overdose can cause mainly gastrointestinal disturbances, and can also lead to renal damage.

Keywords: paracetamol, acetylsalicylic acid, ibuprofen, drug toxicity, poisoning

Antineoplastici – procena rizika

Biljana Antonijević

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za toksikologiju „Akademik Danilo Soldatović”, Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd

e-mail: abiljana@pharmacy.bg.ac.rs

Telefon: +381 113951250

Kratak sadržaj

Tokom poslednjih decenija, pokazano je da je medicinsko osoblje tokom svakodnevnih profesionalnih aktivnosti izloženo antineoplastcima, na šta su direktno ukazivala merenja njihovih koncentracija u urinu. Iako nisu rađena merenja na koži, pokazano je da postoji visok nivo kontaminacije rukavica (do 9,6 mg) koje se nose tokom pripreme i primene ovih lekova, što je ukazivalo da je koža glavni put ekspozicije antineoplastcima. Antineoplastici se sve više koriste i u veterinarskoj medicini, tako da mogu biti izloženi i veterinari i veterinarski tehničari. Takođe, radnici koji dolaze u kontakt sa medicinskim i farmaceutskim otpadom potencijalno mogu biti izloženi i višim nivoima antineoplastika. Od najvećeg značaja među štetnim efektima pri ekspoziciji antineoplastcima su reproduktivna toksičnost, genotoksičnost i potencijalna karcinogenost. Poznato je da ovi lekovi mogu dovesti do poremećaja u razvoju fetusa gravidnih pacijentkinja sa pojavom kongenitalnih malformacija i uginuća fetusa. Pokazana je veza između koncentracije antineoplastika u urinu medicinskih sestara sa mutagenom aktivnošću, hromozomskim aberacijama i razmenom sestara hromatida u limfocitima. Računanjem karcinogenog rizika usled profesionalne ekspozicije, došlo se do rezultata da je očekivan broj karcinoma 17-100 na milion ljudi u populaciji. Efikasno upravljanje rizikom obuhvata sve aspekte bezbednosti na radu, kao i permanentnu edukaciju.

Ključne reči: antineoplastici, profesionalna izloženost, procena rizika

Uvod

U svetu i kod nas uočen je porast incidence razvoja karcinoma. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije, svake godine se dijagnostikuje više od 11 miliona novih slučajeva karcinoma širom sveta. Očekuje se da ovaj broj do 2020. dostigne cifru od 16 miliona slučajeva. Sledstveno tome će u narednoj dekadi porasti i broj tretmana. Međutim, ovo se ne odnosi samo na humanu medicinu, nego i na činjenicu da se lekovi iz grupe antineoplastika sve više koriste i u veterinarskoj medicini. Trenutno je komercijalno dostupno oko 100 različitih lekova iz ove grupe, koji se mogu prema mehanizmu dejstva grupisati u alkilirajuće agense, anti-metabolite, inhibitore mitoze i antibiotike.

Prvi pokušaji lečenja karcinoma vršeni su primenom biljnih ekstrakata (1), međutim era moderne hemoterapije počela je početkom 20. veka kada je 1909. *Paul Ehrlich* objavio knjigu o hemoterapiji (2). Neposredno posle Prvog svetskog rata dva farmaceuta *Louis Goodman* i *Alfred Gilman* bili su regrutovani od strane Ministarstva odbrane SAD da istražuju potencijalnu terapijsku primenu jednog bojnog otrova tj. azotnog iperita. Nalazi autopsija vojnika eksponovanih iperitu tokom tog rata otkrili su pojavu očigledne limfoidne i mijeloidne supresije. Tako su *Goodman* i *Gilman* obrazložili da bi se ovaj agens mogao koristiti u lečenju limfoma (3). Ovi nalazi su 1950 - ih pokrenuli novu oblast u medicini sa ciljem otkrića molekula koji bi mogli da dospeju do ćelija karcinoma u organizmu i unište ih. Možda se najvažniji preokret u eri promovisanja otkrića na polju antineoplastika desio 1965. godine kada su *James Holland*, *Emil Freireich* i *Emil Frei* pretpostavili da terapija karcinoma treba da sledi strategiju antibiotske terapije kod tuberkuloze u kombinaciji sa drugim lekovima koji bi imali različita ciljna mesta dejstva, što bi, kako su pretpostavili, smanjilo potencijalnu rezistenciju tumora prema primenjenim lekovima. Od tada pa do današnjih dana, sprovode se kontinuirana istraživanja novih jedinjenja i njihovih kompleksnih kombinacija.

Profesionalna ekspozicija lekovima iz grupe antineoplastika

Tokom poslednjih decenija, nesumnjivo je pokazano da je medicinsko osoblje izloženo antineoplasticima tokom svakodnevnih profesionalnih aktivnosti. Naime, na to su ukazivali nalazi u urinu dobijeni u većem broju studija (4-6). Studije koje su evaluirale nivoe inhalacione izloženosti pokazale su mestimično relativno niske koncentracije antineoplastika u uzorcima vazduha, sa maksimalnim nivoima od oko 2 ng/m³ (7, 8). Ove relativno niske koncentracije u vazduhu nije bilo moguće korelirati sa vrednostima u urinu. Međutim, merenja su pokazala da postoji visok nivo kontaminacije rukavica (do 9,6 mg) koje se nose tokom pripreme i primene ovih lekova, što je ukazivalo da je koža glavni put ekspozicije antineoplasticima (5, 8). Peroralna ekspozicija usled kontakta ruka-usta bi potencijalno mogla da se uzme u obzir, ali se

imajući u vidu visoke higijenske standarde i zahtev za čestim pranjem ruku, može smatrati bez većeg značaja.

Ustanovljeno, je dakle, da dermalna ekspozicija predstavlja glavni put unosa pri profesionalnoj izloženosti, usled rukovanja koncentrovanim formulacijama tokom pripreme, usled primene leka, ali takođe i kao posledica kontakta sa pacijentom, ekskretima (urin, saliva, feces, vomitus, itd.) i svim predmetima i tkaninama sa kojima je pacijent u kontaktu. Pored primene u humanoj medicini, antineoplastici se sve više koriste i u veterinarskoj medicini, tako da mogu biti izloženi i veterinari i veterinarski tehničari (9). Takođe, radnici koji dolaze u kontakt sa medicinskim i farmaceutskim otpadom potencijalno mogu biti izloženi i višim nivoima antineoplastika nego što su to medicinske sestre na onkologiji.

Zahvaljujući brojnim studijama početkom 1990-tih koje su potvrdile da su onkološko medicinsko osoblje i bolnički farmaceuti rizične grupe, razvijene su i uvedene u mnogim zemljama specifične preporuke, vodiči i/ili zakonske obaveze u smislu bezbednog rukovanja ovom grupom lekova tokom proizvodnje, neposredne pripreme i primene.

Potencijalni zdravstveni efekti pri profesionalnoj ekspoziciji

Hemoterapeutici koji se primenjuju u onkološkoj praksi su u osnovi toksične supstance, zbog čega su kod pacijenata uočeni ozbiljni neželjeni efekti, koji ograničavaju režim doziranja te je stoga kontrola potencijalnih toksičnih efekata od velikog značaja za uspeh terapije. Od najvećeg značaja među štetnim efektima pri ekspoziciji antineoplastcima su reproduktivna toksičnost, genotoksičnost i potencijalna karcinogenost.

Reproduktivna toksičnost. Antineoplastici su lekovi koji su razvijeni sa ciljem da suzbiju ćelijsku proliferaciju, pa posledično deluju i na fertilitet u opštem smislu. Kod skoro svih antineoplastika nalazi ekspertimentalnih studija ukazuju na teratogeni potencijal (10) što upućuje na potencijalni rizik za humani fetus. Poznato je da kada se ovi lekovi primenjuju u terapijskim dozama (u opsegu od 150 mg do 6 g po pacijentu) mogu dovesti do poremećaja u razvoju fetusa gravidnih pacijentkinja sa pojavom kongenitalnih malformacija i uginuća fetusa (10-12). Nekoliko epidemioloških studija koje su sprovedene među medicinskim sestrama pokazale su da nivoi pri profesionalnoj ekspoziciji mogu dovesti do efekata toksičnih po reprodukciju (gubitak fetusa, spontani abortusi, kongenitalne malformacije, mala težina po rođenju) uz napomenu da su neki od rezultata kontradiktorni i teški za interpretaciju (13-18). Najznačajnija ograničenja ovih studija su neprecizno definisan nivo ekspozicije i odsustvo relevantnog kriterijuma kojim bi se uspostavila uzročno-posledična veza.

Genotoksičnost i karcinogenost. U većem broju studija je takođe pokazano da se kod pacijenata lečenih antineoplasticima mogu javiti sekundarni maligniteti (Tabela I) (19-23). Dokazana je veza između koncentracije antineoplastika u urinu medicinskih sestara sa mutagenom aktivnošću, hromozomskim aberacijama i razmenom sestara hromatida u limfocitima (24-27). Računanjem karcinogenog rizika usled profesionalne ekspozicije antineoplasticima nakon 10 godina praćenja, došlo se do rezultata da je očekivan broj karcinoma 17-100 na milion ljudi u populaciji (28).

Tabela I Klasifikacija nekih antineoplastika prema Međunarodnoj agenciji za istraživanje karcinoma (IARC)

Grupa 1 Karcinogen za ljude	Grupa 2 Verovatno karcinogen za ljude
Azatioprim	Adriamicin
N,N-bis(2-hloretil)-2-naftilamin	Azacidin
1,4-butandiol dimetansulfonat	Bishloretil nitrozourea
Hlorambucil	1-(2-hloretil)-3-cikloheksil-1-nitrozourea
Ciklofosamid	Hlorozotocin
Etopozid sa cisplatinom i bleomicinom	Cisplatin
Melfalan	N-etil-N-nitrozourea
MOPP	Azotni iperit
Tiotepa	Prokarbazin hidrohlorid
Treosulfan	Tenipozid
Grupa 2B Moguće karcinogen za ljude	Grupa 3 Nije klasifikovan
Amsakrin	5-fluorouracil
Aziridin	Izofosamid
Bleomicin	6-merkaptopurin
Dakarbazin	Metotreksat
Daunomicin	Prednizon
Merfalan	Vinblastin sulfat
Mitomicin C	Vinkristin sulfat
Mitoksantron	
Streptozocin	

U ispitivanju u koje su bili uključeni bolnički farmaceuti i medicinske sestre koje su radile sa antineoplasticima, rađeni su mikronukleus test, komet test, kao i merenja superioksid dismutaze (SOD), katalaze (CAT) i jedinjenja koja reaguju sa tiobarbiturnom kiselinom (TBARS). Rezultati komet testa su pokazali povećanje oštećenja DNK u odnosu na kontrolnu grupu, frekvencija mikronukleusa je bila

značajno povećana i korelirala je sa starosnom dobi i dužinom ekspozicije, a od parametara oksidativnog stresa, jedino je aktivnost katalaze bila povećana (29). U cilju praćenja genotoksičnog oštećenja profesionalno izloženih medicinskih sestara, ustanovljena je jasna veza između koncentracije ciklofosfamida u urinu, kao biomarkera ekspozicije, i značajnog povećanja učestalosti hromozomskih aberacija (oko 2,5 puta) uključujući prekide hromatida, gubitak i acentrične fragmente (30). Slična studija (31) je kod ekspanovanog medicinskog osoblja ustanovila merljive koncentracije ciklofosfamida, 5-fluorouracila i njegovog metabolita i pojavu 2,5 puta učestalije hromozomske aberacije ćelija limfocita i bukalnih ćelija dobijenih eksfolijacijom, od čega je povećanje broja prekida bilo oko 5 puta veće. Praćenje genotoksičnog efekta (mikronukleus test i komet test na limfocitima i bukalnim ćelijama) u populaciji medicinskih sestara i farmaceuta (60 ispitanica) onkološkog odeljenja u jednoj bolnici u Indiji dovelo je do identičnih rezultata koji su nesumnjivo ukazali na potrebu uvođenja mera prevencije pri rukovanju antineoplasticima (32). Nedavno su objavljeni rezultati (33) prospektivne kohort studije (n = 56 213) kojom su obuhvaćene medicinske sestre registrovane u periodu 1974-2000. u Britanskoj Kolumbiji (Kanada) koji su ukazali na relativni rizik (RR) za nastanak karcinoma dojke (RR = 1,83; 95% CI = 1,03-3,23; 12 slučajeva) sa mogućnošću nastanka kongenitalnih anomalija oka u potomstvu (OR = 3,46; 95% CI = 1,08 - 11,14; 3 slučaja) kod onih sestara koje su dolazile u kontakt sa antineoplasticima. Kod onih sa dužom ekspozicijom bio je povećan rizik od karcinoma rektuma (RR = 1,87; 95% CI = 1,07 – 3,29, 14 slučajeva). Nije, međutim, bilo statistički značajnog povećanja rizika od leukemije, prevremenih porođaja, male težine pri rođenju i drugih kongenitalnih anomalija.

Procena ekspozicije i rizika

Na osnovu brojnih studija profesionalne izloženosti antineoplasticima identifikovane su sledeće grupe koje su potencijalno pod povećanim rizikom:

- farmaceuti i farmaceutski tehničari koji rade na izradi rastvora,
- medicinsko osoblje koje radi u administriranju leka,
- lekari i medicinsko osoblje koje se direktno bavi pacijentom (pregled, uzimanje uzoraka, nega),
- zaposleni na poslovima čišćenja,
- zaposleni na poslovima pranja,
- članovi porodice i prijatelji,
- istraživači i zaposleni u laboratoriji,
- radnici uključeni u poslove transporta leka.

U cilju što preciznije procene nivoa ekspozicije predloženi su odgovarajući pristupi, kao i adekvatni biomarkeri ekspozicije predstavljeni u Tabeli II (34).

Tabela II Metode za procenu profesionalne ekspozicije i efekata antineoplastika

Hemijska analiza	Uzorci	Vazduh Gaza, vata Rukavice
	Biološki uzorci	Lekovi Metaboliti Degradacioni proizvodi DNK prekidi
Testovi genotoksičnosti	Biomarkeri ekspozicije	U-Mutageni
	Biomarkeri efekta	CA, SCE, MN Tačkaste mutacije
Epidemiološke studije	Kohort studije	Simptomi Karcinomi Reproduktivna toksičnost Drugi zdravstveni efekti

Faktori koji utiču na nivo ekspozicije uključuju sledeće: okolnosti pod kojim se rukuje lekovima (priprema, primena ili odlaganje), količina leka koja se priprema, učestalost i trajanje kontakta sa lekom, obim resorpcije leka, korišćenje digestora, kabineta, komora, korišćenje sredstava lične zaštite, radne procedure, itd.

Dosadašnje preporuke i mere lične zaštite, međutim, nisu dovoljne da spreče unos antineoplastika u organizam na šta upućuje činjenica da se u urinu izloženih radnika detektuju citostatici i njihovi metaboliti. Takođe, rezultati ispitivanja biomarkera potvrđuju povećanu učestalost indikatora genotoksičnog oštećenja, među kojima je za neke (hromozomske aberacije i mikronikleusi) pokazana jasna veza sa povećanom incidencom nastanka karcinoma. Interesantno je, najzad, napomenuti da je za neke iz grupe monoklonskih antitela, a u saglasnosti sa važećom legislativom u EU u pogledu procene rizika i sledstvene klasifikacije i obeležavanja (*Annex VI, Dir. 67/548/EEC*) evaluirana klasa opasnosti i to: mutagenost (kategorije 1 i 2), i reproduktivna toksičnost (fertilitet kategorije 3 i rast i razvoj kategorije 1 i 2) što upućuje na znak opasnosti T (toksično) i sledeće oznake rizika: R 42 - može izazvati senzibilizaciju pri udisanju,

R 46 - može izazvati nasledna genetska oštećenja, R 61 - može štetno delovati na plod, R 62 - moguć rizik od smanjenja plodnosti, R 64 - može štetno delovati na odojčad (35).

Zbog svega navedenog efikasno upravljanje rizikom obuhvata nekoliko aspekata (36): unapređenje prakse rukovanja antineoplasticima, standardizacija analitičkih procedura u cilju obezbeđenja komparabilnih nalaza ispitivanja, kvantitativna procena rizika novih lekova i integrativna procena rizika, unapređenje uslova rada, sprečavanje neodgovornog ponašanja usled lažne iluzije o permanentnoj bezbednosti na radu, razvoj potpuno zatvorenih sistema i uvođenje robotike u pripremu leka, izbegavanje nepotrebnog transporta leka, jasne procedure za slučaj akcidentalnog prosipanja leka, permanentna edukacija. Primena različitih strategija na različitim nivoima je jasno dovela do značajnog smanjenja nivoa ekspozicije, pri čemu je jedan od budućih ciljeva da se obezbede takvi uslovi rada da interna doza antineoplastika bude niža od limita detekcije metode koja se koristi u biološkom monitoringu.

Literatura

1. Hajdu SI. 2000 years of chemotherapy of tumors. *Cancer* 2005;103:1097-1102.
2. Ehrlich P. Beiträge zur experimentellen pathologie und chemotherapie. Leipzig, Germany. Akademische Verlagsgesellschaft, 1909.
3. Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, Goodman MJ, Gilman A, McLennan MT. Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis(beta-chloroethyl)amine hydrochloride and tris(beta-chloroethyl)amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders (Reprinted in *JAMA* 1984;251:2255-2261). *Journal of the American Medical Association* 1946;105:475-476.
4. Sessink PJM, Boer KA, Scheefhals APH, Anzion RBM, Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;64:105-112.
5. Sessink PJ, van de Kerkhof MC, Anzion RB, Noordhoek J, Bos RP. Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route? *Arch Environ Health* 1994;49:165-169.
6. Ensslin AS, Stoll Y, Pethran A, Pfaller A, Rommelt H, Fruhmann G. Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. *Occup Environ Med* 1994;51:229-233.
7. Kiffmeyer TK, Kube C, Opiolka S, Schmidt KG, Schöppe G, Sessink PJM. Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs: implications for occupational safety. *The Pharm J* 2002;268:331-337.

8. Kromhout H, Hoek F, Uitterhoeve R, Huijbers R, Overmars RF, Anzion R, Vermeulen R. Postulating a dermal pathway for exposure to anti-neoplastic drugs among hospital workers. Applying a conceptual model to the results of three workplace surveys. *Ann Occup Hyg* 2000;44:551-560.
9. Pellicaan CH, Teske E. Risks of using cytostatic drugs in veterinary medical practice. *Tijdschr Diergeneeskd* 1999;124:210-215.
10. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004;5:283-291.
11. Ebert U, Löffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997;74:207-220.
12. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992;152:573-576.
13. Selevan SG, Lindbohm ML, Hornung RW, Hemminki K. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. *N Engl J Med* 1985;313:1173-1178.
14. Stücker I, Caillard JF, Collin R, Gout M, Poyen D, Hémon D. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. *Scand J Work Environ Health* 1990;16:102-107.
15. Stücker I, Mandereau L, Hémon D. Relationship between birthweight and occupational exposure to cytostatic drugs during or before pregnancy. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:148-153.
16. Valanis BG, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: Self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med* 1999;41:632-638.
17. Hemminki K, Kyyronen P, Lindbohm ML. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Community Health* 1985;39:141-147.
18. Skov T, Maarup B, Olsen JH, Rorth M, Winthereik H, Lyng E. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med* 1992;49:855-861.
19. Greene MH, Harris EL, Gershenson DM, Malkasian GD Jr., Melton LJ 3rd, Dembo AJ, Bennett JM, Moloney WC, Boice JD, Jr. Melphalan may be a more potent leukemogen than cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 1986;105:360-367.
20. Baker GL, Kahl LE, Zee BC, Stolzer BL, Agarwal AK, Medsger TA. Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide. *Am J Med* 1987;83:1-9.
21. Kaldor JM, Day NE, Pettersson F, Clarke EA, Pedersen D, Mehnert W, Bell J, Host H, Prior P, Karjalainen S, Neal F, Koch M, Band P, Choi W, Kirn VP, Arslan A, Zarén B, Belch AR, Storm H, Kittelmann B, Fraser P, Stovall M. Leukemia following chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1-6.
22. Haas JF, Kittelmann B, Mehnert WH, Staneczek W, Möhner M, Kaldor JM, Day NE. Risk of leukaemia in ovarian tumor and breast cancer patients following treatment by cyclophosphamide. *Br J Cancer* 1987;55:213-218.
23. IARC. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Supplement 7. Lyon, France. 1987.
24. Milkovic-Kraus S, Horvat D. Chromosomal abnormalities among nurses occupationally exposed to antineoplastic drugs. *Am J Ind Med* 1991;19:771-774.
25. Sardas S, Gök S, Karakaya AE. Sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurses handling antineoplastic drugs. *Toxicol Lett* 1991;55:311-315.

26. Goloni-Bertollo EM, Tajara EH, Manzato AJ, Varella-Garcia M. Sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in lymphocytes of nurses handling antineoplastic drugs. *Int J Cancer* 1992;50:341-344.
27. Sessink PJ, Cerna M, Rossner P, Pastorkova A, Bavarova H, Frankova K, Anzion RB, Bos RP. Urinary cyclophosphamide excretion and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes after occupational exposure to antineoplastic agents. *Mutat Res* 1994;309:193-199.
28. Sessink PJ, Kroese ED, van Kranen HJ, Bos RP. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *Int Arch Occup Environ Health* 1995;67:317-323.
29. Rombaldi F, Cassini C, Salvador M, Saffi J, Erdtmann B. Occupational risk assessment of genotoxicity and oxidative stress in workers handling anti-neoplastic drugs during a working week. *Mutagenesis* 2009; 24(2):143–148.
30. Burgaz S, Karahalil B, Canli Z, Terzioğlu F, Ancel G, Anzion RBM, Bos RP, Hu Èttner E. Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to antineoplastics by the analysis of chromosomal aberrations. *Hum Exp Toxicol* 2002; 21:129-135.
31. Cavallo D, Ursini CL, Perniconi B, Di Francesco A, Giglio M, Rubino FM, Marinaccio A, Iavicoli S. Evaluation of genotoxic effects induced by exposure to antineoplastic drugs in lymphocytes and exfoliated buccal cells of oncology nurses and pharmacy employees. *Mutation Research* 2005; 587: 45–51.
32. Rekhadevi PV, Sailaja N, Chandrasekhar M, Mahboob M, Rahman MF, Grover P. Genotoxicity assessment in oncology nurses handling anti-neoplastic drugs. *Mutagenesis* 2007; 22(6): 395–401.
33. Ratner PA, Spinelli JJ, Beking K, Lorenzi M, Chow Y, Teschke K, Le ND, Gallagher RP, Dimich-Ward H. Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs. *BMC Nursing* 2010; 9:15.
34. Prista SJ. Biomarkers of occupational exposure do anticancer agents: A minireview. *Toxicol Lett* 2011; 207: 42–52.
35. Halsen G, Krämer I. Assessing the risk to health care staff from long-term exposure to anticancer drugs – the case of monoclonal antibodies. *J Oncol Pharm Pract* 2011; 17: 68.
36. Meier K, Griffith N, Goodin S. Safe handling of oral chemotherapeutic agents: a European perspective. *Eur J Oncol Pharm* 2011; 4-9.

Antineoplastics-risk assessments

Biljana Antonijević

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Toxicology „Akademik Danilo Soldatović”, Vojvode Stepe 450, 11000 Belgrade, Serbia

Summary

During the last decades, numerous studies have pointed out that nurses and other hospital workers are exposed to antineoplastic drugs during daily activities due to levels of antineoplastics found in their urine. Although antineoplastics have not been measured on the skin, high contamination levels were found (up to 9,6 mg) on gloves used during preparation and administration of these drugs, which indicates that exposure via the skin is presumably the major route of exposure. Antineoplastics have been reported to be increasingly prescribed in veterinary clinics, and consequently veterinarians and veterinary assistants might also be exposed. Workers handling potentially contaminated waste products from hospitals could also come in contact through surface contamination. Major adverse health effects have been related to reproductive effects, mutagenicity and cancer. Antineoplastics are known to cause defects in developing foetuses of cancer patients resulting in foetal death and congenital malformations. Several studies have found antineoplastics to be related to mutagenic activity in nurses' urine and to chromosomal aberrations and sister chromatid exchange in lymphocytes. The expected number of cancer cases among oncology nurses occupationally exposed was estimated to be 17 – 100 per million. An effective risk management needs to consider safety measures and constant education of personnel.

Key words: antineoplastics, work exposure, risk assessment

Savremeni principi dijagnostike i lečenja akutnih trovanja lekovima

Jasmina Jović-Stošić

Nacionalni centar za kontrolu trovanja, Vojnomedicinska akademija,
Crnotravska 17, Beograd, Srbija

* e-mail: stosic.sajt@sbb.rs

Telefon: +381 113608440

Kratak sadržaj

U radu je dat kratak prikaz najvažnijih kliničkih poremećaja u trovanjima lekovima i opisani su najčešći toksidromi u ovim stanjima. Navedeni su osnovni postupci u dijagnostici akutnih trovanja i objašnjen je značaj anamnestičkih podataka, procene kliničkog statusa, toksikoloških, biohemijskih i morfoloških ispitivanja. Ukazano je da simptomatske i suportivne mere imaju glavnu ulogu u lečenju akutnih trovanja. Navedeni su i ukratko objašnjeni postupci detoksikacije (lavaža želuca, forsirana diureza, metodi ekstrakorporalne eliminacije). Takođe su objašnjeni osnovni principi antidotske terapije i navedeni su najčešće upotrebljavani antidoti u trovanjima lekovima. Posebno je istaknuta potreba bliske saradnje centra za kontrolu trovanja, lekara i farmaceuta u cilju unapređenja dijagnostike, terapije i prevencije trovanja.

Ključne reči: akutna trovanja, intoksikacija, dijagnostika, terapija

Uvod

Razvoj farmaceutske industrije, čiji je rezultat svakodnevna pojava novih lekova, nameće potrebu za prepoznavanjem, praćenjem i lečenjem neželjenih dejstava, predoziranja, zloupotrebe i trovanja. S obzirom na ogromnu produkciju lekova, ali i drugih hemikalija, a samim tim i na nemogućnost zdravstvenih radnika kao pojedinaca da poseduju sve neophodne informacije o njihovim toksičnim efektima, formirani su toksikološki informacioni centri (ili centri za kontrolu trovanja kao kompleksnije ustanove) čija je osnovna uloga čuvanje, unapređenje i distribuiranje znanja iz ove oblasti (1-3). U Srbiji je takva institucija Nacionalni centar za kontrolu trovanja Vojnomedicinske akademije (NCKT VMA). Centar predstavlja kompleksnu ustanovu sa funkcionalnim jedinicama koje se bave dijagnostikom i lečenjem trovanja, analitikom, eksperimentalnom toksikologijom, ili pružanjem informacija medicinskom osoblju i građanima radi prepoznavanja i lečenja trovanja (4). Kao jedina visokospecijalizovana ustanova ovog tipa u našoj zemlji, NCKT VMA smatra edukaciju zdravstvenih radnika o savremenim principima dijagnostike i lečenja akutnih trovanja jednim od svojih najvažnijih zadataka.

Dijagnoza akutnog trovanja lekovima

Osnovni postupak u susretu sa pacijentom kod koga se sumnja na trovanje podrazumeva procenu da li se uopšte radi o izloženosti koja može da prouzrokuje intoksikaciju. U tom smislu, dragoceni su podaci o vrsti leka, ingestiranoj ili na drugi način u organizam unetoj količini, vremenu proteklom do javljanja lekaru, eventualnom uzimanju i drugih supstanci kao što su alkohol i droge. Pri tome, treba imati u vidu da ovi podaci često mogu biti nepouzdana, pogotovu kada se radi o deci, dementnim osobama i pokušajima samoubistva. Trovanja treba razlikovati od reakcija senzibilizacije ili idiosinkrazije koje su nepredvidive i nastaju prilikom izlaganja dozama koje su u većini slučajeva znatno manje od toksičnih. Takođe, uvek treba uzeti u obzir druge diferencijalno dijagnostički značajne bolesti i stanja.

Obim dijagnostičkih procedura je uslovljen objektivnim mogućnostima na mestu zbrinjavanja pacijenta, ali i vrstom agensa. Iako se definitivna potvrda dijagnoze dobija na osnovu toksikoloških analiza, u velikom broju ustanova ih nije moguće uraditi, ili je njihov broj ograničen samo na najčešće agense. Stoga je drugi osnovni princip procena kliničkih poremećaja, odnosno prepoznavanje uzročnika na osnovu simptoma i znakova trovanja.

Najčešći klinički poremećaji u akutnim trovanjima lekovima su neurološki, respiratorni, kardiokvaskularni i gastrointestinalni, dok su izolovana oštećenja jetre, bubrega ili drugih organa znatno ređa. Neurološke manifestacije prvenstveno uključuju poremećaj svesti koji može biti kvantitativan (od somnolencije, preko sopora do kome),

ili kvalitativan (delirijum, psihoza). Uglavnom nastaju usled uzimanja psihoaktivnih lekova, ali se kao posledica izraženih poremećaja homeostaze mogu razviti u skoro svim teškim trovanjima. Respiratorni poremećaji se najčešće javljaju usled promena u frekvenci disanja, koje može biti ubrzano ili usporeno zbog direktne supresije ili stimulacije respiratornog centra, poremećaja funkcije hemoreceptora za promene parcijalnog pritiska ugljen dioksida, hipermetabolizma ili acidoze. Takođe mogu biti prouzrokovani efektima na respiratornu muskulaturu (slabost ili rigiditet), ili promenom odnosa ventilacija/perfuzija. Kardiovaskularne manifestacije trovanja lekovima su posledica direktnog dejstva na autonomni nervni sistem, srce ili krvne sudove (usled poremećaja sinteze, oslobađanja i razlaganja neurotransmitera ili blokade receptora), ili predstavljaju sekundarne hemodinamske efekte hipoksije, elektrolitne i acidobazne neravnoteže, gastrointestinalnog gubitka tečnosti, hipermetabolizma, povećane diureze i redistribucije tečnosti (5, 6).

I pored činjenice da postoji ogroman broj potencijalnih uzročnika trovanja, efekti pojedinih su veoma slični, što omogućava njihovo grupisanje u sindrome (toksidrome) koji predstavljaju skup simptoma i znakova karakterističnih za određene grupe agenasa (6, 7).

Sedativno-hipnotički sindrom je najčešći, s obzirom na veliku učestalost zloupotrebe lekova koji dovode do depresije centralnog nervnog sistema. Karakterišu ga prvenstveno poremećaji svesti različitog stepena, od somnolencije do kome, konfuzija, eventualno pojava delirijuma ili halucinacija, parestezija, otežanog govora, ataksije, diplopije ili nistagmusa. Najopasniji, potencijalno letalni poremećaj predstavlja depresija respiratornog centra i prestanak disanja.

Antiholinergički sindrom se prepoznaje na osnovu pojave zažarene kože lica, povišene telesne temperature, suve kože, ubrzanog rada srca, proširenih zenica, psihičkih poremećaja (psihotične reakcije, halucinacije), uz efekte na digestivnom i mokraćnom sistemu koji mogu dovesti do razvoja ileusa i retencije urina. Mogu se ispoljiti i drugi poremećaji kao što su nevoljni pokreti (mioklonus, horeoatetoza), konvulzije i, u najtežim slučajevima, koma. Osim lekova iz grupe antiholinergika, navedeni poremećaji se javljaju u trovanjima psihoaktivnim lekovima (antiparkinsonicima, cikličnim antidepressivima, neurolepticima), antihistaminicima, antiemetičima, spazmoliticima.

Holinergički sindrom nastaje usled povećane stimulacije receptora za acetilholin. Uključuje pojavu pojačanog lučenja žlezda, mišićne slabosti i poremećaja centralnog nervnog sistema. Posledica je efekata koji se odvijaju na muskarinskim, nikotinskim i receptorima centralnog nervnog sistema. Muskarinska stimulacija se manifestuje hipersalivacijom, lakrimacijom, vlažnom, preznojenom kožom, miozom, bradikardijom, bronhijalnom hipersekrecijom i spazmom, bolovima u truhu, povraćanjem, dijarejom, inkontinencijom stolice i urina. Nikotinski efekti uključuju tahikardiju, hipertenziju,

midrijazu, mišićnu slabost i fascikulacije. Poremećaji centralnog nervnog sistema se ispoljavaju kao konfuznost, agitiranost, psihotične reakcije, konvulzije ili koma. Lekovi koji prouzrokuju holinergijski sindrom koriste se u terapiji miastenije, glaukoma, Alchajmerove bolesti, Sjegrenovog sindroma i dr. Pojedini neuroleptici takođe mogu da ispoljavaju holinergijsko dejstvo.

Simpatomimetski sindrom uključuje pojavu midrijaze, tahikardije, hipertenzije, psihomotornog nemira, hiperrefleksije, hiperpireksije, tremora, logoreičnosti, nesаницe, eventualno halucinacija ili konvulzija. Za razliku od antiholinergičkog sindroma, peristaltika creva je ubrzana, a koža vlažna. Prouzrokuju ga lekovi kao što su adrenalin, salbutamol, teofilin, amfetamini, efedrin.

Opijatni sindrom se karakteriše poremećajima svesti od somnolencije do kome, miozom i respiratornom depresijom. Lekovi koji dovode do ovog sindroma su opijatni analgetici ili sintetski opijati koji se primenjuju kod heroinskih zavisnika kao supstitucionarna terapija.

Analitička potvrda, odnosno kvalitativno i kvantitativno dokazivanje leka u biološkom materijalu često nije potrebno, ni moguće u objektivnim okolnostima, ali u nekim situacijama može imati veliki dijagnostički i terapijski značaj. Kvantifikacija je od naročito značaja kod intoksikacija lekovima čiji se efekti ispoljavaju nakon latentnog perioda (paracetamol, salicilati), kako bi se pravovremeno preduzele sve potrebne mere detoksikacije.

U pojedinim slučajevima, biohemijske analize (na primer, poremećeni parametri koagulacije u trovanjima antikoagulansima ili hipoglikemija usled dejstva hipoglikemika) mogu da ukažu na toksičnost određene grupe lekova, ali su uglavnom nespecifične i odražavaju stepen oštećenja pojedinih organa. Praćenje EKG nalaza takođe može imati značajnu dijagnostičku vrednost (npr. karakteristični poremećaji u trovanjima digitalisom). Morfološka dijagnostika ima važnu ulogu u proceni toksičkih manifestacija i komplikacija trovanja (na primer, radografija za dijagnozu aspiracione pneumonije u medikamentoznoj komi), i nije od primarnog značaja kada je u pitanju identifikacija leka.

Lečenje akutnih trovanja lekovima

Terapija akutnih trovanja lekovima podrazumeva primenu opštih principa lečenja urgentnih stanja i detoksikaciju koja uključuje sprečavanje apsorpcije otrova, ubrzavanje njegove eliminacije i primenu antidota. U svim teškim trovanjima, inicijalna stabilizacija pacijenta se odnosi na uspostavljanje prohodnosti disajnih puteva, disanja i cirkulacije (ABC - airway, breathing, circulation). Pacijenti sa ozbiljnim poremećajima respiratorne funkcije mogu da zahtevaju hitnu primenu mehaničke ventilacije, a kod onih sa prestankom rada srca ili kardiocirkulatornim šokom treba primeniti i druge mere

reanimacije. Kod pacijenata sa značajnim neurološkim poremećajima, pre primene detoksikacione terapije treba obezbediti kontinuirano praćenje vitalnih funkcija, a u slučaju psihomotornog nemira primeniti adekvatne mere fiksiranja. Takođe, treba odmah otpočeti i sa svim drugim simptomatskim i suportivnim merama za lečenje postojećih i prevenciju očekivanih poremećaja.

Gastrointestinalna dekontaminacija predstavlja jedan od najvažnijih terapijskih postupka nakon ingestije leka. Prvenstveno podrazumeva lavažu želuca (mada se u pojedinim slučajevima može primeniti provocirano povraćanje). Kod pacijenata sa poremećajima svesti je neophodna prethodna intubacija u cilju prevencije aspiracije povraćenog sadržaja u pluća. Lavaža želuca je indicovana kada se na osnovu vremena proteklog od ingestije i količine supstancije može pretpostaviti da se značajan deo još uvek nalazi u želucu, ili ako nema adekvatnih anamnestičkih podataka, a radi se o vrlo toksičnoj supstanci. Stavovi o vremenu proteklom od ingestije nakon koga lavaža želuca nije efikasna nisu jedinstveni. Konsenzusom je usvojeno da je to oko 60 minuta (8).

Aktivni uglj se, zbog svoje molekularne konfiguracije i velike adsorptivne površine, primenjuje kao univerzalni antidot u peroralnim trovanjima. Ukoliko se vrši lavaža želuca, aplikuje se nakon toga, ali se može dati i kao izolovana terapija. Preporučena inicijalna doza je oko 1g/kg. Ponavljane doze (na 4-6 h) se primenjuju ako se radi o sporo otapajućoj formulaciji, ili kada otrov podleže enterohepatičnoj i enteroenteralnoj cirkulaciji (fenobarbiton, teofilin). Lekovi kod kojih nije efikasan su joni metala kao što su litijum i gvožđe. Aktivni uglj ne treba davati ukoliko postoji rizik od aspiracije ili odsustvo peristaltike. Nakon primene aktivnog uglja mogu se dati i laksativi, ali njihova efikasnost u akutnim trovanjima lekovima nije dokazana (9-11).

Eliminacija leka iz organizma se može pospešiti i drugim postupcima kao što su forsirana diureza, manipulacije promenom pH vrednosti urina i ekstrakorporalne metode detoksikacije (peritonealna dijaliza, hemodijaliza, hemoperfuzija, plazmafereza). Forsirana diureza se može primeniti u trovanjima litijumom, salicilatima, fenobarbitonom, hlorpropamidom (12, 13). Ne treba je primenjivati kod pacijenata sa edemom mozga ili pluća, odnosno sa povećanim rizikom od nastanka ovih stanja. Alkalna diureza se primenjuje radi ubrzanja eliminacije lekova koji su slabe kiseline (fenobarbiton, salicilati) (14). Hemodijaliza je u kliničkoj praksi najčešće indicovana u teškim trovanjima litijumom i salicilatima, a hemoperfuzija sa aktivnim ugljem u trovanjima teofilinom, fenobarbitonom, fenitoinom i karbamazepinom (12). Plazmafereza se uglavnom primenjuje u trovanjima hepatotoksičnim gljivama i nema puno praktičnih iskustava u primeni kod intoksikacija lekovima kod kojih bi teoretski, na osnovu velikog afiniteta za proteine plazme i malog volumena distribucije, mogla da bude efikasna (ciklični antidepresivi, L-tiroksin, verapamil, diltiazem, karbamazepin, teofilin) (15).

Specifični antidoti koji se primenjuju u trovanjima lekovima su malobrojni, ali često veoma efikasni. Njihovi mehanizmi dejstva mogu biti različiti. Najčešće su to efekti na nivou receptora, koji mogu biti aktivirani ili blokirani, enzima koji mogu biti inhibirani ili reaktivirani, zatim potiskivanje leka sa mesta vezivanja, odnosno vezivanje umesto njega, direktno vezivanje za otrov, ili prosto nadoknada osnovnog supstrata. Antidoti koji se najčešće primenjuju u trovanjima lekovima su navedeni u Tabeli I.

Tabela I Antidoti koji se najčešće primenjuju u trovanjima lekovima

Antidot	Toksični agens	Antidot	Toksični agens
N-Acetilcistein	Paracetamol	Insulin sa glikozom	Beta blokatori, antagonist Ca
Atropin	Kardiotoksični lekovi (bradikardija), inhibitori holinesteraze	Intralipid	Liposolubilni lekovi
Deferoksamin	Gvožđe	Kalcijum hlorid, kalcijum glukonat	Antagonisti Ca
Digoksin-specifična antitela – Fab fragmenti	Kardiotonični glikozidi	Karnitin	Valproat
Fizostigmin	Lekovi sa antiholinergijskim dejstvom	Nalokson	Opijati
Flumazenil	Benzodiazepini	Natrijum bikarbonat	Blokatori Na kanala
Glikoza	Oralni antidijabetici, insulin	Vitamin B ₆ Piridoksin	Izonijazid
Glukagon	Beta blokatori, antagonist Ca	Vitamin K ₁ (Fitonadion)	Antikoagulansi

Zaključak

Akutna trovanja lekovima predstavljaju značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta širom sveta. U cilju što efikasnije dijagnoze, terapije, a naročito prevencije trovanja, značajnu ulogu ima saradnja centara za kontrolu sa zdravstvenim radnicima koji se bave lečenjem, ali sa farmaceutima. Napori farmaceutske industrije u sprečavanju

intoksikacija uključuju jasno obeležavanje lekova i primenu pakovanja koja onemogućavaju dostupnost deci. Edukacija farmaceuta i striktno poštovanje medicinskih indikacija prilikom izdavanja lekova su od najvećeg značaja. Uspostavljanje informacionog sistema u kome svaki pacijent ima svoj karton, što omogućava lekaru i farmaceutu uvid u vrstu i količinu izdatih lekova sa jedne strane, i bliska saradnja sa centrom za kontrolu trovanja sa druge, u velikoj meri bi moglo da doprinese smanjenju učestalosti medikamentoznih intoksikacija, kao i efikasnijoj dijagnostici i terapiji.

Literatura

1. Persson H, Tempowski J. Developing and Maintaining quality in poisons information centers. *Toxicology* 2004; 198(1-3): 263-6.
2. Woolf A. Challenge and Promise: the future of poison control services. *Toxicology* 2004; 198(1-3): 285-9.
3. Laborde A. New roles for poison control centers in developing countries. *Toxicology* 2004; 198(1-3): 273-7.
4. Jović-Stošić J, Šegrt Z, Kilibarda V, Jovanović D. Centar za kontrolu trovanja VMA-organizacijska struktura i aktivnosti u desetogodišnjem periodu. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64: 793-796.
5. Colle GG, Hansn GC The management of acute poisoning. *Br J Anaesth* 1993; 71(4): 614.
6. Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 9th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2011.
7. Mofenson HC, Greensher J. The nontoxic ingestion. *Ped Clin North Am* 1970; 17 (3): 583-90.
8. AACT, EAPCCT. Position Paper: Gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42 (7): 933-43.
9. AACT, EAPCCT. Position Paper: Single-dose activated charcoal. *Clin Toxicol* 2005; 43:61-87.
10. AACT, EAPCCT. Position statement and practice guidelines on use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *Clin Toxicol* 1999; 37(6): 731-51.
11. AACT, EAPCCT. Position Paper: Cathartics. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42 (3): 243-53.
12. Vale A, Meredith T, Buckley B. Eliminating poisons. *Br Med J* 1984; 289: 366-70.
13. Henry JA. Specific problems of drug intoxication. *Br J Anaesth* 1986; 58(2): 223-33.
14. Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA. Position paper on urine alkalization. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 1: 1-26.
15. RB Ibrahim, C Liu, SM Cronin, BC Murphy, R Cha, P Swerdlow, DJ Edwards. Drug Removal by Plasmapheresis: An Evidence-Based Review. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1529-49.
16. JM Marraffa, V Cohen, MA Howland. Antidotes for Toxicological Emergencies: A Practical Review. *Am J Health-Syst Ph* 2012;69(3):199-212.

Current principles of acute drug poisoning diagnosis and treatment

Jasmina Jović-Stošić

National Poison Control Centre, Military Medical Academy,
Crnotravska 17, Belgrade, Serbia

Summary

The paper reviews the most important clinical disorders in acute drug poisoning and gives short description of the most frequently occurring toxidromes. The significance of essential diagnostic principles including history, clinical state examination, toxicological, biochemical and morphological investigations is assessed. Symptomatic and supportive treatment importance is pointed out. Detoxication procedures (gastric lavage, active charcoal administration, forced diuresis, urine alkalization, methods of extracorporeal elimination) are shortly reviewed. Basic principles of antidote therapy are explained, and the most frequently used antidotes in drugs poisonings are listed. In conclusion is pointed out the importance of close cooperation between poison control centre, medical doctors and pharmacists to improve acute poisoning management and prevention.

Key words: acute poisoning, intoxication, diagnosis, treatment

Biljni lekoviti proizvodi: uslovi za bezbednu primenu

Silvana Petrović, Jelena Kukić-Marković, Milica Pavlović-Drobac

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakognoziju,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

Kratak sadržaj

S obzirom na sve veću upotrebu biljnih lekovitih proizvoda, njihova bezbednost je postala važno pitanje javnog zdravlja. Uprkos pogrešnom verovanju da su biljni lekoviti proizvodi zbog svog prirodnog porekla potpuno bezbedni, to nije uvek tako i njihova upotreba nosi sa sobom određene rizike. Najčešći uzroci pojave neželjenih reakcija na biljne lekovite proizvode su pogrešna primena (predoziranje ili prekomerno duga upotreba), interakcije sa lekovima i loš kvalitet proizvoda. U radu su razmatrani najvažniji uslovi za njihovu bezbednu primenu. Date su klasifikacija biljnih lekovitih proizvoda (biljni lek, tradicionalni biljni lek) i osnovne informacije o načinu stavljanja u promet u skladu sa najnovijom evropskom i našom zakonskom regulativom. Istaknut je značaj proizvodnje kvalitetnih biljnih lekovitih proizvoda kao jednog od osnovnih uslova za njihovu bezbednu primenu. Imajući u vidu činjenicu da se ovi proizvodi uglavnom izdaju bez lekarskog recepta i najčešće koriste kroz samolečenje, naglašena je uloga zdravstvenih radnika u savetovanju pacijenata o izboru i načinu njihove pravilne primene. Takođe, istaknuta je važnost saradnje pacijenta sa zdravstvenim radnikom, kako radi prepoznavanja i praćenja neželjenih reakcija, tako i radi izbegavanja mogućih interakcija. Dati su primeri najčešćih neželjenih reakcija koje se mogu javiti kada se biljni lekoviti proizvodi koriste na propisan način, zatim onih koje mogu nastati usled pogrešne upotrebe, interakcija sa lekovima i kao posledica lošeg kvaliteta proizvoda. Objašnjen je značaj uvođenja biljnih lekovitih proizvoda u internacionalni sistem farmakovigilance.

Ključne reči: biljni lek, tradicionalni biljni lek, bezbednost, kvalitet, farmakovigilanca.

Uvod

Tokom poslednje dve decenije u celom svetu sve više ljudi koristi biljne lekovite proizvode kao deo zdravstvene zaštite u okviru različitih državnih zdravstvenih sistema. Za veliki deo svetske populacije ovi proizvodi su prvi izbor u samolečenju manjih zdravstvenih tegoba. Među korisnicima, i u široj javnosti generalno, često vlada pogrešno verovanje da su biljni lekoviti proizvodi, s obzirom da su prirodnog porekla, samim tim i potpuno bezbedni, tj. da njihova upotreba ne nosi nikakav rizik.

S obzirom na sve veću upotrebu biljnih lekovitih proizvoda, njihova bezbednost je postala važno pitanje javnog zdravlja. U ovom radu su razmatrani najvažniji uslovi za njihovu bezbednu primenu.

Biljni lekoviti proizvodi: klasifikacija, stavljanje u promet, primena

U pogledu statusa biljnih lekovitih proizvoda, danas u svetu postoje brojne neusaglašenosti, čak i među zemljama sa strogim zakonskim propisima u oblasti lekova.

Prema zakonskim aktima EU (Direktiva 2001/83/EC sa amandmanom Direktive 2004/24/EC, koja detaljnije obrađuje tradicionalne biljne lekove) (1), i zakonskim aktima naše zemlje (Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima, kao i Pravilnik o bližim uslovima i načinu upisa leka u Registar tradicionalnih biljnih, odnosno homeopatskih lekova) (2, 3), koja su usaglašena sa evropskom legislativom, biljni lekoviti proizvodi predstavljaju podgrupe lekova. Ovi proizvodi se klasifikuju kao biljni lekovi i tradicionalni biljni lekovi.

Biljni lekoviti proizvodi kao aktivne sastojke sadrže biljne droge i/ili preparate biljnih droga. Lekoviti proizvodi na bazi izolovanih biljnih sastojaka (morfin, kodein, atropin, taksol i dr.), nisu biljni lekoviti proizvodi, već konvencionalni lekovi (1, 2, 4).

Biljne droge su cele ili sečene biljke ili delovi biljaka, alge, gljive, lišajevi, najčešće suvi, ali ponekad i sveži, kao i neki eksudati biljaka koji nisu podvrgnuti specifičnom postupku prerade (1, 2, 5). Sinonimi za termin biljna droga (engl. herbal drug) koji se koriste u Evropskoj farmakopeji (5) i farmakognoksijskoj literaturi su biljna supstanca (engl. herbal substance) prema zakonskim aktima EU (1), odnosno supstanca biljnog porekla, prema našem Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima (2).

Preparati biljnih droga su proizvodi koji se dobijaju od biljnih droga primenom specifičnih postupaka kao što su destilacija, ceđenje, ekstrakcija, koncentrisanje, frakcionisanje, prečišćavanje ili fermentacija. U preparate biljnih droga spadaju npr. usitnjene ili sprasene biljne droge, ekstrakti (suvi, meki, tečni ekstrakti, tinkture), etarska ulja, masna ulja, biljni sokovi, prerađeni eksudati (1, 2, 5). Sinonim za termin preparat biljne droge (engl. herbal drug preparation) koji se koristi u Evropskoj farmakopeji (5) i farmakognoksijskoj literaturi je biljni preparat (engl. herbal

preparation) prema zakonskim aktima EU (1) i našem Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima (2).

Biljni lekovi se, kao i konvencionalni, stavljaju u promet na osnovu potvrđenog farmaceutskog kvaliteta, terapijske efikasnosti i bezbednosti (1, 2).

Tradicionalni biljni lekovi stavljaju se u promet na osnovu potvrđenog farmaceutskog kvaliteta i dovoljno podataka o tradicionalnoj upotrebi, kojima se dokazuje da se njihova bezbednost može smatrati prihvatljivom (tj. da nisu štetni) kada se koriste pri propisanim uslovima primene i da se njihovi farmakološki efekti ili efikasnost mogu očekivati na osnovu dugotrajne upotrebe i iskustva. Da bi biljni lekoviti proizvod dobio status tradicionalnog biljnog leka potrebno je da se koristi najmanje 30 godina, od čega najmanje 15 godina na teritoriji EU (1, 2, 3).

Kvalitet biljnih lekovitih proizvoda

U državama u kojima biljni lekoviti proizvodi imaju status leka (zemlje EU, naša zemlja), farmaceutski kvalitet ovih proizvoda mora biti dokazan i dokumentovan u postupku dobijanja dozvole, odnosno registracije (1, 2, 3, 6, 7).

Kvalitet biljnog lekovitog proizvoda se utvrđuje fizičko-hemijskim i biološkim, odnosno mikrobiološkim ispitivanjem (farmaceutsko-hemijsko-biološka dokumentacija) (1, 2). Važno je istaći da su zahtevi i metode kontrole kvaliteta biljnih lekovitih proizvoda zbog njihovog kompleksnog hemijskog sastava znatno složeniji nego za konvencionalne lekove. Samo jedan biljni ekstrakt može da sadrži stotine organskih jedinjenja. U slučaju kombinovanih (multikomponentnih) biljnih lekovitih proizvoda koji sadrže više od jedne biljne droge i/ili preparata, sastav je još složeniji.

U cilju proizvodnje kvalitetnih biljnih sirovina neophodna je rigorozna implementacija smernica Dobre poljoprivredne prakse i prakse sakupljanja lekovitih biljaka (Good Agricultural and Collection Practice, GACP). Svetska zdravstvena organizacija (SZO) izdala je ove smernice za lekovite biljke 2003. god; Evropska unija i neke države (npr. Kina i Japan), takođe su razvile regionalne, odnosno nacionalne smernice GACP. Parametri i metode ispitivanja kvaliteta biljnih droga i preparata biljnih droga, kao sirovina za izradu biljnih lekovitih proizvoda, nalaze se u regionalnim (npr. Evropska farmakopeja, Ph. Eur.) i nacionalnim farmakopejama. Poslednjih nekoliko godina u Evropsku farmakopeju i farmakopeje nekih država (npr. u Britansku farmakopeju, British Pharmacopoeia, BP), uvode se i monografije biljnih droga i preparata koji se koriste u izradi proizvoda tradicionalne kineske (TCM) i indijske (Ayurveda) medicine, zbog sve veće zastupljenosti ovih proizvoda na evropskom tržištu. Kvalitet biljnih droga i preparata mora biti u skladu sa farmakopejskim zahtevima. Proizvodnja biljnih lekovitih proizvoda mora se vršiti u skladu sa smernicama Dobre proizvođačke prakse (Good Manufacturing Practice, GMP), a njihova distribucija u skladu sa smernicama Dobre prakse u distribuciji (Good Supply

Practices, GSP) (1, 2, 6, 7, 8). Proizvodnja kvalitetnih biljnih lekovitih proizvoda je zakonska obaveza proizvođača, a moguće ju je sprovesti samo rigoroznim pridržavanjem odgovarajućih smernica i standarda kvaliteta.

Bezbednost biljnih lekovitih proizvoda

U državama u kojima biljni lekoviti proizvodi predstavljaju podgrupe lekova, jedan od zakonskih uslova da se stave u promet, kao i u slučaju konvencionalnih lekova, jeste i da se dokaže da su prihvatljivog stepena bezbednosti (tj. da imaju pozitivan korist/rizik odnos, engl. benefit/risk ratio).

Za biljne lekove se u postupku dobijanja dozvole za stavljanje u promet nadležnoj agenciji dostavljaju podaci o pretkliničkim ispitivanjima (farmakološko-toksikološka dokumentacija) i podaci o kliničkim ispitivanjima (klinička dokumentacija). Kao i za konvencionalne lekove, toksikološki podaci generalno obuhvataju podatke o ispitivanju akutne i hronične toksičnosti, reproduktivne toksičnosti, mutagenosti, kancerogenosti i lokalne podnošljivosti. U slučaju biljnih lekovitih proizvoda na bazi dobro poznatih biljnih sirovina, pretklinička ispitivanja se mogu redukovati, na osnovu dugogodišnje upotrebe na ljudima (1, 2, 4).

Najveći broj biljnih lekova su oni sa dobro ustanovljenom (utemeljenom) upotrebom aktivne supstance (engl. well-established use). Pojmu aktivne supstance sa dobro ustanovljenom (utemeljenom) upotrebom prema legislativi EU (engl. well-established use) (1) odgovara pojam aktivne supstance sa dobro poznatom upotrebom prema našem Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima (2). Aktivna supstanca sa dobro ustanovljenom, tj. poznatom upotrebom je supstanca čija je efikasnost dokazana, bezbednost joj je na prihvatljivom nivou, i koja se upotrebljava najmanje 10 godina u EU. Za biljne lekove sa dobro ustanovljenom, tj. poznatom upotrebom, podnosilac zahteva nije dužan da dostavi podatke pretkliničkih i kliničkih ispitivanja za konkretan proizvod, već može da dostavi bibliografske pretkliničke i kliničke podatke objavljene u relevantnim stručnim monografijama i drugoj stručnoj literaturi. Pretklinički i klinički podaci za konkretan proizvod su obavezni ukoliko se radi o biljnom leku sa novom aktivnom supstancom ili novom indikacijom (1, 2).

Prilikom registracije tradicionalnih biljnih lekova podnosilac zahteva dostavlja nadležnoj Agenciji bibliografske podatke o tradicionalnoj upotrebi (engl. traditional use), na osnovu kojih se dokazuje da se njihova bezbednost može smatrati prihvatljivom, tj. da nisu štetni kada se koriste pri propisanim uslovima primene. Ukoliko se proceni da je neophodno, mogu se zahtevati odgovarajuća toksikološka pretklinička ispitivanja (1, 2, 3).

Za najveći broj biljnih lekovitih proizvoda u postupku dobijanja dozvole, odnosno registracije, vrši se uglavnom procena bibliografskih podataka o bezbednosti, kao i o efikasnosti. Komitet za biljne lekovite proizvode (Committee on Herbal Medicinal

Products, HMPC) Evropske agencije za lekove (European Medicines Agency, EMA) objavljuje monografije za biljne droge i preparate biljnih droga koji se koriste za izradu biljnih lekovitih proizvoda (Community herbal monographs). Monografije EMA predstavljaju rezultat naučne procene svih dostupnih informacija, uključujući i rezultate pretkliničkih i kliničkih ispitivanja, kao i podatke o dugotrajnoj upotrebi i iskustvima primene (1). Svaka monografija ima dve kolone: jednu za dobro ustanovljenu (utemeljenu) primenu (engl. well-established use) i drugu za tradicionalnu primenu (engl. traditional use). U svakoj monografiji je navedeno kome je lek namenjen, u kom indikacionom području i kako se koristi. Takođe, navedene su i kontraindikacije, posebna upozorenja i mere opreza, moguće interakcije, neželjene reakcije i posledice predoziranja.

Bibliografski farmakološko-toksikološki i klinički podaci, kao i podaci o tradicionalnoj upotrebi biljnih droga i preparata biljnih droga nalaze se i u drugoj stručnoj literaturi kao što su monografije Evropskog naučnog udruženja za fitoterapiju (ESCOPE Monographs), monografije Svetske zdravstvene organizacije (WHO Monographs on selected medicinal plants), monografije Komisije E nemačkog Ministarstva zdravlja (German Commission E Monographs) itd.

Primena biljnih lekovitih proizvoda

Primena biljnih lekovitih proizvoda u zvaničnoj (školskoj) medicini naziva se fitoterapija. *Racionalna fitoterapija* predstavlja najsavremeniji oblik fitoterapije. To je fitoterapija zasnovana na dokazima i podrazumeva lečenje, ublažavanje i prevenciju bolesti i zdravstvenih tegoba pomoću biljnih lekova (njihova terapijska efikasnost je klinički dokazana; engl. evidence-based medicines).

Upotreba tradicionalnih biljnih lekova zasnovana je samo na dugogodišnjem iskustvu (engl. experience-based medicines). Tradicionalni biljni lekovi imaju indikacije koje su karakteristične isključivo za tradicionalne lekove i predviđeni su da se primenjuju bez lekarskog nadzora radi postavljanja dijagnoze ili izdavanja recepta ili radi praćenja toka lečenja. Namenjeni su za prevenciju bolesti i tretman manjih zdravstvenih tegoba (nisu namenjeni za lečenje i ublažavanje bolesti) (1, 2, 3, 4, 9, 10).

Tako npr. biljni lekovi na bazi ekstrakata herbe kantariona, *Hyperici herba*, namenjeni su za terapiju blagih do umerenih depresivnih epizoda (prema ICD-10 klasifikaciji) i kratkotrajnu terapiju blagih depresivnih poremećaja, koje lekar treba da dijagnostifikuje i da prati. Indikacija za primenu tradicionalnih biljnih lekova na bazi iste droge (npr. čaj od herbe kantariona) je sasvim drugačija - namenjeni su za ublažavanje kratkotrajne mentalne iscrpljenosti (11, 12).

Za biljne lekovite proizvode generalno važi da su, u odnosu na konvencionalne lekove, blažeg delovanja, i da nisu namenjeni za tretman akutnih stanja i bolesti (izuzev npr. antrahinonskih laksanasa). Samostalno se koriste kod blažih zdravstvenih tegoba i

bolesti, dok se kod težih bolesti kombinuju sa konvencionalnim lekovima (kao dopuna terapiji ili radi ublažavanja njihovih neželjenih reakcija).

Treba takođe reći da se biljni lekoviti proizvodi, kao i konvencionalni lekovi, u najvećem broju slučajeva ne preporučuju za primenu u trudnoći, tokom perioda dojenja, kod odojčadi i male dece, zbog nedovoljno podataka o bezbednosti primene (4, 9, 10).

Biljni lekovi se, u zavisnosti od države o kojoj se radi, mogu izdavati uz lekarski recept (npr. u Nemačkoj) ili, mnogo češće, bez lekarskog recepta. Tradicionalni biljni lekovi su, kao što je već rečeno, namenjeni da se izdaju isključivo bez lekarskog recepta. Generalno posmatrano, biljni lekoviti proizvodi se koriste prvenstveno kroz samolečenje (na osnovu sopstvene odluke pacijenata) i na osnovu preporuke lekara ili farmaceuta (1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10).

Neželjene reakcije na biljne lekovite proizvode

Kao i konvencionalni lekovi, i biljni lekoviti proizvodi mogu izazvati neke neželjene reakcije kada se koriste na predviđen (propisan) način. Najčešće neželjene reakcije do kojih mogu dovesti biljni lekoviti proizvodi su gastrointestinalne tegobe (mučnina, povraćanje, nadimanje, iritacija želuca, grčevi ili dijareja) i reakcije preosetljivosti.

Neke gastrointestinalne tegobe mogu izazvati npr. biljne droge i ekstrakti bogati taninima (list planike, *Uvae ursi folium* i dr.) ili gorkim sastojcima (koren lincure, *Gentianae radix* i dr.), kao i ekstrakt semena divljeg kestena, *Hippocastani semen* (escin može da oteža ili čak spreči pražnjenje želuca). Antrahinonski laksansi (list sene, *Sennae folium*, kora krušine, *Frangulae cortex* i dr.) mogu u preporučenim dozama da izazovu abdominalne grčeve i tečnu stolicu (u tom slučaju potrebno je smanjiti dozu).

Alergijski kontaktni dermatitis najčešće izazivaju biljne droge koje sadrže seskviterpenske laktone (cvast brđanke, *Arnicae flos*, herba hajdučke trave, *Millefolii herba* i dr.). Seskviterpenski laktoni-uzročnici kontaktnog dermatitisa najčešće se nalaze u biljkama familije Asteraceae (Compositae). Za biljke ove familije poznata je inače pojava ukrštene preosetljivosti.

Brojni biljni sastojci mogu kod preosetljivih osoba izazvati alergijske reakcije (npr. sastojci etarskih ulja, ginkolinska kiselina).

Neki biljni sastojci mogu izazvati fototoksične reakcije (fotodermatitis), npr. furanokumarini (uglavnom prisutni u biljkama familija Apiaceae i Rutaceae) i hipericin iz herbe kantariona, *Hyperici herba* (zbog toga se ova pojava u slučaju kantariona naziva hipericizam) (4, 9, 10, 13, 14, 15, 16, 17).

Poslednjih godina sve je više izveštaja o idiosinkratskim (neočekivanim) hepatotoksičnim reakcijama pojedinih biljnih lekovitih proizvoda. Tako npr. u periodu

od 1990. god. do 2002. god. prijavljen je veći broj slučajeva hepatotoksičnih reakcija, koji su dovedeni u vezu sa upotrebom proizvoda na bazi kava-kava rizoma, *Piperis methystici rhizoma* ili izolovanih kavalaktona. U nekoliko slučajeva bilo je neophodno izvršiti transplantaciju jetre, a nekoliko je imalo letalni ishod. Iz tih razloga ovi proizvodi su povučeni sa tržišta mnogih zemalja (4, 14,18).

Poznato je da pirolizidinski alkaloidi (PA) sa 1,2-nezasićenom necinskom strukturom i njihovi N-oksidi imaju hepatotoksični i hepatokancerogeni potencijal. Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC) odobrio je upotrebu samo nekoliko droga sa pirolizidinskim alkaloidima i njihovih ekstrakata, ali isključivo ukoliko se poštuju ograničenja primene. To su: list, herba i koren gaveza, *Symphytum officinale*, za eksternu (spoljnu) primenu (ne duže od 6 nedelja/godina; 100 µg PA/dan), list podbela, *Tussilago farfara* i rizom lopuha, *Petasites hybridus* za oralnu (internu) primenu (ne duže od 6 nedelja/godina; 1 µg PA/dan, za biljni čaj 10 µg PA/dan). Za ostale je procenjeno da rizik primene prevazilazi korist i EMA/HMPC nije odobrio njihovu upotrebu (Tabela 1). U Tabeli 1 je dat primer i nekih drugih droga čija upotreba nosi ozbiljne bezbednosne rizike i koje EMA/HMPC nije odobrio za izradu biljnih lekovitih proizvoda (4, 10, 14, 19).

Na osnovu analize slučajeva prijavljenih poslednjih godina, EMA/HMPC je ubrojao hepatotoksičnost u neželjene reakcije biljnih lekova na bazi rizoma cimicifuge, *Cimicifuge racemosae rhizoma*. Upravo su moguća hepatotoksičnost, hormonima slično delovanje na estrogene receptore, kao i mogućnost povećanja rizika od metastaza tumora, o kojoj se u skorije vreme diskutovalo, bili razlozi zbog čega je EMA/HMPC doneo odluku da se ovi biljni lekoviti proizvodi ne mogu koristiti kroz samolečenje, već isključivo na osnovu saveta i pod nadzorom lekara (ne mogu se registrovati kao tradicionalni biljni lekovi, već samo kao biljni lekovi) (20).

Tabela I Biljke (biljne droge ili preparati) čija primena nosi ozbiljne bezbednosne rizike (19, 21, 22)

Table I Herbs (herbal drugs or herbal drug preparations) with serious risks (19, 21, 22)

Biljka (biljna droga ili preparat)	Razlog (toksični sastojci i/ili delovanje)
<i>Petasites hybridus</i> (folium)	Pirrolizidinski alkaloidi sa kancerogenim, genotoksičnim i hepatotoksičnim potencijalom.
<i>Tussilago farfara</i> (flos, radix)	
Sve <i>Symphytum</i> vrste za oralnu (internu) primenu (herba, folium, radix)	
<i>Borago officinalis</i> (herba, flos)	
Sve <i>Senecio</i> vrste (herba, radix)	
<i>Cynoglossum officinale</i> (herba)	
<i>Ocimum basilicum</i> (aetheroleum)	Velika količina estragola koji je genotoksičan i kancerogen
<i>Salvia officinalis</i> (aetheroleum)	Neurotoksični tujon.
<i>Chrysanthemum vulgare</i> (herba, flos)	Etarsko ulje sa neurotoksičnim tujonom.
<i>Teucrium chamaedris</i> (herba)	Hepatotoksično delovanje (diterpeni).
<i>Chelidonium majus</i> (herba)	Hepatotoksično delovanje (alkaloidi).
<i>Petroselinum crispum</i> (fructus)	Značajne količine etarskog ulja sa toksičnim apiolom. Plod peršuna je zloupotrebljavan kao abortiv.
<i>Ruta graveolens</i> (herba, folium)	Foto- i genotoksično delovanje. Zloupotreba kao abortiva dovela je do fatalnih intoksikacija.
<i>Juglans regia</i> (fructus, cortex)	Juglon, koji je genotoksičan i možda kancerogen.
<i>Rubia tinctorum</i> (radix)	Lucidin, genotoksičan i najverovatnije kancerogen.
<i>Angelica archangelica</i> (fructus, herba)	Fototoksični furanokumarini.
<i>Berberis vulgaris</i> (cortex, radicis cortex, radix)	Alkaloid berberin.
<i>Vinca minor</i> (herba, folium)	Hematološke promene (leukocitopenija, limfocitopenija, smanjenje količine globulina) su primećene u zečeva.
<i>Dryopteris filix mas</i> (rhizoma)	Toksični derivati floriglucinola.
<i>Mallotus philippinensis</i> (kamala)	Drastični laksans koji može izazvati ozbiljni gastroenteritis, povraćanje i dijareju, ukoliko se primeni u većim dozama.
<i>Sassafras albidum</i> (lignum, radix)	Etarsko ulje sa kancerogenim i genotoksičnim šafrolom.

Pogrešna upotreba biljnih lekovitih proizvoda kao uzrok pojave neželjenih reakcija

Prilikom izdavanja biljnog lekovitog proizvoda pacijentu treba naglasiti da pažljivo pročita uputstvo za upotrebu i da ga se strogo pridržava. Naime, veliki broj neželjenih reakcija na biljne lekovite proizvode javlja se upravo kao posledica njihove pogrešne upotrebe: predoziranja, prekomerno duge upotrebe, nepoštovanja navedenih mera opreza i kontraindikacija, nerazumevanja navedenih mogućih interakcija i sl. (6, 7). Sa pacijentom treba porazgovarati o najvažnijim stavkama iz uputstva za upotrebu.

Tako npr. antrahinonski laksansi (list sene, *Sennae folium*, kora krušine, *Frangulae cortex* i dr.) nisu predviđeni da se koriste duže od 1-2 nedelje bez nadzora lekara. U slučaju dugotrajne primene može doći do albuminurije, hematurije, gubitka vode i elektrolita. Naročito je opasan gubitak kalijuma, jer može izazvati poremećaj rada srca i mišićnu slabost. Ukoliko se antrahinonski laksansi upotrebljavaju duže vreme može doći do narušavanja funkcije creva i stvaranja zavisnosti od ovih proizvoda. Ovi biljni lekovi su inače kontraindikovani kod dece mlađe od 12 godina (4, 9, 10, 13, 14, 17).

Lekovite proizvode na bazi lista planike, *Uvae ursi folium*, ne treba koristiti duže od 7 dana zbog toksičnosti hidrohina (mutageno, hepatotoksično delovanje). Iz bezbednosnih razloga primena ovih proizvoda kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina se ne preporučuje (15, 16).

Zbog neurotoksičnog delovanja tujona oralna primena lekovitih proizvoda na bazi lista dalmatinske žalfije, *Salviae officinalis folium*, ne treba da traje duže od 2 nedelje, a dnevni unos tujona ne sme biti veći od 5 mg. Ovi lekoviti proizvodi se ne preporučuju za upotrebu kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. U slučaju predoziranja (preko 15 g lista žalfije) mogu se javiti tahikardija, vrtoglavica i konvulzije nalik epileptičnim. Etarsko ulje dalmatinske žalfije zbog visokog sadržaja tujona, ne koristi se kao sirovina za izradu biljnih lekovitih proizvoda (21, 23).

Biljne lekovite proizvode na bazi korena sladića, *Liquiritiae radix*, ne treba koristiti duže od 4 nedelje. U slučaju dugotrajne upotrebe, a nekada čak i tokom predviđenog perioda primene, može doći do hipokalijemije, hipertenzije, poremećaja srčanog ritma i hipertenzijske encefalopatije (gliciretinska kiselina je potentni kompetitivni inhibitor 11 β -hidroksisteroiddehidrogenaze) (4, 9, 14, 18, 24).

Za estragol, sastojak etarskih ulja nekih biljaka, pokazano je da deluje kancerogeno i genotoksično. Ukoliko odrasle osobe primenjuju biljne lekovite proizvode sa estragolom kraće vreme u preporučenim dozama, rizik od nastanka kancera nije značajan. Unos estragola kod male dece, trudnica i dojilja treba svesti na najmanju moguću meru (25). Iz ovih razloga upotreba etarskih ulja anisa (*Anisi aetheroleum*) i gorkog morača (*Foeniculi amari fructus aetheroleum*) je ograničena na

dve nedelje i kontraindikovana kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Upotreba čajeva od plodova gorkog i slatkog morača (*Foeniculi amari fructus* i *Foeniculi dulcis fructus*) i anisa (*Anisi fructus*) takođe je ograničena na dve nedelje. Čaj od ploda anisa se ne preporučuje deci mlađoj od 12 godina. Čajevi od plodova gorkog i slatkog morača se ne preporučuju deci mlađoj od 4 godine, a primena kod dece uzrasta 4-12 godina je ograničena na manje od jedne nedelje (26, 27).

Kao što je već rečeno u prethodnom odeljku, dugotrajna primena biljnih droga i ekstrakata sa pirolizidinskim alkaloidima može dovesti do oštećenja i kancera jetre (4, 10, 14, 19).

Interakcije biljnih lekovitih proizvoda sa lekovima kao uzrok pojave neželjenih reakcija

Mnogi pacijenti često smatraju da istovremena upotreba konvencionalnih lekova i biljnih lekovitih proizvoda (kao „potpuno prirodnih“) ne nosi nikakav rizik, zbog čega ne smatraju za potrebno da o tome obaveste svog lekara ili farmaceuta. Međutim, neželjene reakcije često mogu biti posledica upravo interakcija sa lekovima. Neki biljni lekoviti proizvodi mogu da potenciraju, a neki da smanje delovanje konvencionalnih lekova. Interakcije biljnih lekovitih proizvoda i lekova u pojedinim slučajevima mogu dovesti do vrlo ozbiljnih štetnih efekata, naročito kada se radi o lekovima male terapijske širine (6, 7, 9).

Interakcije lek/biljni lekoviti proizvod mogu biti farmakodinamičke i farmakokinetičke. Farmakodinamičke interakcije se mogu predvideti na osnovu poznavanja farmakoloških svojstava leka i biljnog lekovitog proizvoda (6, 9). Tako npr. biljni lekovi na bazi ekstrakata herbe kantariona, *Hyperici herba*, mogu potencirati serotoninse efekte nekih sintetskih antidepresiva (npr. sertralin, paroksetin), buspirona ili triptana (11). Lekoviti proizvodi na bazi korena i ekstrakata korena odoljena, *Valerianae radix*, mogu potencirati delovanje sintetskih sedativa. Lekoviti proizvodi na bazi ekstrakata lista ginka, *Ginkgonis folium* i praška lukovice belog luka, *Allii sativi bulbi pulvis*, zbog inhibicije agregacije trombocita, mogu potencirati delovanje antiagregacionih lekova (aspirin) i antikoagulanasa (varfarin). Delovanje antikoagulanasa mogu potencirati i herba i ekstrakti herbe ždraljevine, *Meliloti herba*. Biljni imunostimulansi na bazi *Echinacea* vrsta (npr. biljni lekovi na bazi soka sveže herbe purpurne ehinacee, *E. purpurea*), mogu umanjiti efikasnost imunosupresiva (4, 9, 10, 13).

Istovremena upotreba lekovitih proizvoda na bazi korena sladića, *Liquiritiae radix*, sa drugim proizvodima koji sadrže ovaj koren ili njegove preparate može dovesti do hipokalijemije, hipertenzije i poremećaja srčanog ritma. Lekoviti proizvodi na bazi korena sladića mogu umanjiti delovanje antihipertenziva. Hipokalijemija nastala dugotrajnom primenom proizvoda na bazi korena sladića i/ili antrahinonskih laksanasa

(list sene, *Sennae folium*, kora krušine, *Frangulae cortex* i dr.) može da potencira delovanje kardiotoničnih glikozida i dovede do interakcije sa antiaritmiciima i lekovima koji produžavaju QT-interval. Ovaj disbalans elektrolita može biti povećan lekovima koji dovode do gubitka kalijuma (npr. kortikosteroidi, tiazidni diuretici) (4, 9, 10, 13, 14, 17, 24).

U slučaju farmakokinetičkih interakcija dva najznačajnija mehanizma su metabolizam leka putem CYP450 enzima i uticaj P-glikoproteina na bioraspoloživost leka (6, 9). Tako npr. biljni lekovi na bazi ekstrakata herbe kantariona, *Hyperici herba*, mogu sniziti koncentraciju mnogih lekova u plazmi, jer sastojak hiperforin vrši snažnu indukciju CYP3A4 (učestvuje u metabolizmu preko 50% lekova) i drugih CYP-enzima, kao i P-glikoproteina. Iz tih razloga su ovi biljni lekovi kontraindikovani u slučaju primene ciklosporina, takrolimusa za sistemsku primenu, inhibitora proteaze (npr. amprenavira, indinavira), varfarina i irinotekana. Potreban je poseban oprez i prilikom istovremene primene svih ostalih lekova na čiji metabolizam utiču CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i P-glikoprotein (npr. amitriptilina, feksofenadina, benzodiazepina, metadona, simvastatina, digoksina, finasterida). Smanjenje koncentracije oralnih kontraceptiva u plazmi može da dovede do pojačanog intermenstrualnog krvarenja i smanjene efikasnosti kontrole rađanja (predlažu se dodatne kontraceptivne mere). Dodatni razlog zašto treba izbegavati istovremenu primenu je što u slučaju naglog prekida uzimanja ekstrakta herbe kantariona može doći do porasta koncentracije leka u plazmi i povećanja rizika od potencijalne toksičnosti (4, 9, 10, 11, 14). Tradicionalni biljni lekovi na bazi herbe kantariona (npr. čaj), nisu predviđeni za upotrebu dužu od 2 nedelje; ukoliko je unos hiperforina manji od 1 mg/dan, ne očekuju se klinički značajne interakcije (12).

Biljne droge bogate taninima (npr. kora hrasta, *Quercus cortex*) i njihovi ekstrakti mogu smanjiti ili čak sprečiti resorpciju gvožđa, magnezijuma, kalcijuma, lekova iz grupe alkaloida i drugih lekova. Zato ove biljne lekovite proizvode treba uzimati najmanje sat vremena pre ili posle lekova (10, 28).

Biljne laksanse sa sluzima (npr. seme lana, *Lini semen*, seme indijske bokvice, *Psyllii semen*, seme/semnjača ispagule, *Plantaginis ovatae semen/seminis tegumentum*) ne treba uzimati pola sata do sat vremena pre ili nakon uzimanja lekova, jer nabubrela sluz u digestivnom traktu može da uspori njihovu resorpciju. U slučaju semena indijske bokvice, semena i semnjače ispagule po potrebi treba prilagoditi dozu tireoidnih hormona i smanjiti dozu insulina (primena ovih zapreminskih laksanasa je kontraindikovana u slučaju teško regulisanog *diabetes mellitus*-a) (29, 30).

Loš kvalitet biljnih lekovitih proizvoda kao uzrok pojave neželjenih reakcija

Proizvodnja kvalitetnih biljnih lekovitih proizvoda je jedan od osnovnih uslova za njihovu bezbednu primenu. Naime, činjenica je da je najveći broj zabeleženih

neželjenih reakcija na biljne lekovite proizvode nastao upravo kao posledica njihovog lošeg kvaliteta (npr. kontaminacija teškim metalima, mikroorganizmima, mikotoksinima, ostacima pesticida, falsifikovanje supstancama jakog farmakološkog delovanja, odnosno konvencionalnim lekovima, slučajne zamene toksičnim biljkama). Radi se o najčešće neregistrovanim proizvodima koji se prodaju putem interneta, poštom i drugim neregularnim putevima snabdevanja (6, 7, 8, 18, 31). Biljni proizvodi koji se prodaju kao hrana ili dodaci ishrani (dijetetski suplementi; engl. food supplements) takođe zaobilaze rigorozne zahteve za kvalitet, kakvi inače važe za lekove (6). Iako je loš kvalitet biljnih proizvoda univerzalni problem, istraživanja su pokazala da najveći broj ovakvih proizvoda potiče iz azijskih zemalja, prvenstveno iz Kine i Indije, kao najvećih proizvođača i potrošača.

Tri najčešće detektovana teška metala u biljnim proizvodima su živa, arsen i olovo; slede zatim kadmijum, bakar i talijum. Treba reći da se minerali, uključujući i teške metale, uobičajeno koriste za izradu nekih lekova tradicionalne kineske (TCM) i indijske (Ayurveda) medicine. U tom slučaju termin „kontaminacija“ nije adekvatan, ali je suština - opasnost od intoksikacije, identična (8).

Falsifikovanje biljnih proizvoda sintetskim supstancama jakog farmakološkog delovanja, odnosno konvencionalnim lekovima je poslednjih godina u drastičnom porastu. Tako npr. u nekim biljnim proizvodima označenim kao tonici ili sredstva za povećanje potencije nađen je sildenafil (Viagra®), u biljnim proizvodima za mršavljenje detektovan je sibutramin, u biljnim proizvodima za tretman inflamatornih stanja nađeni su kortikosteroidi i nesteroidni antiinflamatorni lekovi, u biljnim proizvodima protiv nesаницe benzodiazepini, u biljnim proizvodima za lečenje prehlade antipiretici i analgetici, u onima namenjenim za upotrebu kod dijabetesa glibenklamid itd. (6, 8, 18, 31). Motiv ovakvih nesavesnih proizvođača jeste veći profit (potrošači rado kupuju ove proizvode zadovoljni njihovom efikasnošću, istovremeno verujući da su „potpuno prirodni i samim tim bezbedni“, jer na deklaraciji ovih proizvoda nije naznačeno prisustvo sintetskih supstanci). Prilikom primene ovakvih proizvoda pacijenti su izloženi neželjenim reakcijama i toksičnosti sintetskih supstanci kojima su proizvodi falsifikovani. Treba takođe reći da su u Kini zvanično odobreni za prodaju mnogi lekovi koji pored biljnih aktivnih sastojaka sadrže i konvencionalne lekove. Međutim, prema definicijama SZO i EMA, ovi lekovi ne spadaju u kategoriju biljnih lekovitih proizvoda (8).

Slučajne (nenamerne) zamene netoksičnih biljaka toksičnim usled pogrešne identifikacije mogu dovesti do veoma ozbiljnih intoksikacija. U najdrastičnije primere spada nefropatija izazvana aristolohinskim kiselinama, sastojcima biljaka roda *Aristolochia*. Nefropatija se najčešće manifestuje kao teška bubrežna insuficijencija, koja može imati i letalan ishod, a sa njom se povezuju i slučajevi urotelijalnog karcinoma. Do nefropatije je dolazilo usled primene neregistrovanih proizvoda u kojima

je biljka *Stephania tetrandra* (Han Fang Ji) bila zamenjena biljkom *Aristolochia fangchi* (Guang Fang Ji), ili su npr. vrste rodova *Clematis* i *Akebia* (Mu Tong) bile zamenjene vrstom *A. manshuriensis* (Guan Mu Tong). Toksični efekat aristolohinskih kiselina je kumulativan i simptomi se mogu javiti i do dve godine nakon prestanka upotrebe biljnog proizvoda (primer hronične/kumulativne toksičnosti). Vrste roda *Aristolochia* se inače koriste u tradicionalnoj medicini nekih zemalja (npr. u Kini). Zbog toga je EMA/HMPC zabranio korišćenje *Aristolochia* vrsta (osim za izradu homeopatskih lekova), kao i vrsta roda *Stephania* zbog moguće zamene. EMA/HMPC takođe predlaže da, ukoliko ne postoji adekvatna kontrola kvaliteta, zemlje razmotre zabranu prometa i drugih vrsta do čije bi zamene moglo doći (6, 8, 18, 32).

Farmakovigilanca biljnih lekovitih proizvoda

Farmakovigilanca predstavlja ispitivanje/praćenje bezbednosti lekova i obuhvata skup aktivnosti koje se odnose na otkrivanje, prijavu, procenu, razumevanje i prevenciju neželjenih reakcija na lek, kao i svih drugih problema vezanih za lek. Primarni cilj farmakovigilance jeste rano otkrivanje neželjenih reakcija na lekove koje nisu uočene u toku kliničkih ispitivanja (tzv. neočekivane neželjene reakcije), a u cilju zaštite javnog zdravlja. SZO osnovala je 1978. god. u Upsali (Švedska) internacionalni centar za praćenje bezbedne primene lekova (Uppsala Monitoring Centre, UMC). U ovaj centar slivaju se podaci iz preko 100 zemalja iz svih regiona sveta (2, 6, 7). U EU od 2001. god. postoji EudraVigilance, sistem u kome se prikupljaju i procenjuju neželjene reakcije na lekove koji su u prometu na teritoriji EU tokom njihovog razvoja i u postmarketinškom periodu. U decembru 2010. god. doneta je nova legislativa iz oblasti farmakovigilance (Regulation (EC) No 726/2004 i Directive 2010/84/EU), koja dopunjuje ranije donete propise. Cilj je što efikasnije praćenje neželjenih reakcija na lekove, naglašenija uloga i odgovornost nosilaca dozvole za promet leka, kao i centralizovano prikupljanje podataka u okviru baze EudraVigilance. Njihova primena na teritoriji EU počinje od 21. jula 2012. god. (33, 34).

Potreba za uvođenjem biljnih lekovitih proizvoda u internacionalni sistem farmakovigilance javila se usled njihove sve veće upotrebe poslednjih godina širom sveta. Zbog toga je SZO 2004. god. izdala odgovarajuće smernice za njihovo praćenje (WHO Guidelines on Safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems). Centar za praćenje bezbedne primene lekova (UMC) imao je u svojoj bazi iz 2010. god. više od 4 miliona prijava, od čega se oko 21000 odnosila na biljke i biljne proizvode.

Farmakovigilanca biljnih lekovitih proizvoda zasniva se na istim principima kao i farmakovigilanca konvencionalnih lekova. Spontano prijavljivanje predstavlja najčešći način prikupljanja podataka. Za prijavljivanje neželjenih reakcija koriste se standardizovani obrasci, koje popunjavaju zdravstveni radnici, a u nekim zemljama i

sami korisnici, i koji se podnose odgovarajućem regulatornom telu (6, 7). U našoj zemlji prijave se šalju Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) - Nacionalnom centru za farmakovigilancu (2).

U državama u kojima biljni lekoviti proizvodi imaju status leka (države EU, naša zemlja), proizvođači imaju zakonsku obavezu da sprovode farmakovigilancu u skladu sa Evropskim direktivama i nekada dodatno prema nacionalnim propisima. To podrazumeva blagovremeno (bez odlaganja) prijavljivanje svih slučajeva sumnje na ozbiljne i neočekivane neželjene reakcije na lek ili na prenošenje infektivnih agenasa putem leka, kao i podnošenje periodičnih izveštaja o bezbednosti leka (Periodic Safety Update Reports, PSURs) u zakonski predviđenim rokovima. Periodični izveštaj o bezbednosti leka mora da sadrži i stručnu procenu odnosa koristi i rizika leka. Agencija može da izmeni uslove iz dozvole za lek ili da ukine dozvolu za lek ukoliko proceni da rizik prevazilazi korist primene leka (1, 2).

Neregistrovani ili neregulisani proizvodi, kao i dodaci ishrani nisu obuhvaćeni Evropskim direktivama o farmakovigilanci. Dakle, status biljnog proizvoda ima značajan uticaj na farmakovigilancu (6).

U SAD biljni proizvodi su klasifikovani kao dodaci ishrani, a ne kao lekovi (6, 18). Za biljne dodatke ishrani, za razliku od biljnih lekovitih proizvoda koji imaju status leka, ne može da se tvrdi da preveniraju i leče bolest, i da sadrže farmakološki aktivne supstance (6). Iako Agencija za hranu i lekove (Food and Drug Agency, FDA) ne vrši procenu bezbednosti i efikasnosti ovih proizvoda pre njihovog stavljanja u promet, zdravstveni radnici i potrošači mogu prijaviti FDA uočene neželjene reakcije (putem MedWatch Sheme). Takođe, proizvođači i distributeri su u obavezi da prijave FDA svaki izveštaj o neželjenim reakcijama na njihove proizvode koji im je direktno upućen. FDA procenjuje ove prijave i po potrebi može naložiti povlačenje proizvoda sa tržišta ukoliko proceni da rizik upotrebe premašuje moguću korist (slučaj sa proizvodima na bazi *Ephedra* vrsta koji sadrže efedrin - alkaloid simpatomimetičkog delovanja i slučaj sa biljnim proizvodima koji sadrže aristolohinske kiseline). Mnogo češće FDA izdaje upozorenja vezano za moguće rizike primene odgovarajućih proizvoda („Warning and Safety Information“) (6, 18).

Zaključak

Među korisnicima često vlada pogrešno mišljenje da su biljni proizvodi, s obzirom da su prirodnog porekla, samim tim i potpuno bezbedni, tj. da njihova upotreba ne nosi nikakav rizik. Najčešći uzroci pojave neželjenih reakcija na biljne lekovite proizvode su pogrešna upotreba (predoziranje ili prekomerno duga upotreba), interakcije sa lekovima i loš kvalitet proizvoda.

Biljni proizvodi koji imaju status leka (biljni lekovi i tradicionalni biljni lekovi) stavljaju se u promet na osnovu potvrđenog kvaliteta i bezbednosti. Proizvodnja kvalitetnih biljnih lekovitih proizvoda je zakonska obaveza proizvođača, a moguće ju je sprovesti samo rigoroznim pridržavanjem odgovarajućih smernica i standarda kvaliteta. Proizvodnja kvalitetnih biljnih lekovitih proizvoda predstavlja jedan od osnovnih uslova za njihovu bezbednu primenu. Iako ovi proizvodi zadovoljavaju najviše standarde kvaliteta i bezbednosti, kao i konvencionalni lekovi, mogu izazvati neželjene reakcije, nekada veoma ozbiljne. S obzirom da se biljni lekoviti proizvodi uglavnom izdaju bez lekarskog recepta i prvenstveno koriste kroz samolečenje, da bi njihova primena bila što bezbednija potrebno je pacijentu naglasiti da se strogo pridržava načina upotrebe (dužina primene, doziranje), kao i da bude svestan mogućih interakcija sa lekovima.

Uvođenje biljnih lekovitih proizvoda u internacionalni sistem farmakovigilance podigao je bezbednost njihove primene na znatno viši nivo. Kako je spontano prijavljivanje osnovni način prikupljanja podataka, pacijenta treba stimulisati da obavesti svog lekara ili farmaceuta ukoliko prilikom primene biljnog lekovitog proizvoda primeti neželjene reakcije koje nisu navedene u uputstvu za upotrebu, kao i da li istovremeno koristi konvencionalne lekove radi razumevanja posledica takvog kombinovanog korišćenja.

Literatura

1. Directive 2001/83/EC as amended. OJ L 2004; 311: 67-128.
2. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima. Službeni glasnik RS 30/2010.
3. Pravilnik o bližim uslovima i načinu upisa leka u Registar tradicionalnih biljnih, odnosno homeopatskih lekova. Službeni glasnik RS 100/2011.
4. Dingermann T, Loew D. Phytopharmakologie. Experimentelle und klinische Pharmakologie pflanzlicher Arzneimittel. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2003.
5. European Pharmacopoeia seventh edition. Strasbourg: Council of Europe, 2011.
6. Shaw D, Ladds G, Duez P, Williamson E, Chan K. Pharmacovigilance of herbal medicine. J Ethnopharmacol 2012; 140(3): 513-518.
7. World Health Organisation. WHO Guidelines on Safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. Geneva, 2004.
8. Zhang J, Wider B, Shang H, Li X, Ernst E. Quality of herbal medicines: Challenges and solutions. Complement Ther Med 2012; 20(1-2): 100-106.
9. Schilcher H, Kammerer S, Wegener T. Leitfaden Phytotherapie. 3. Auflage. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 2007.
10. Schulz V, Hänsel R, Blumenthal M, Tyler VE. Rational phytotherapy. A reference guide for physicians and pharmacists. 5th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2004.
11. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/101304/2008. Final: Community herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba (well-established medicinal use). London: 12 November 2009.
12. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/HMPC/745582/2009. Final: Community herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba (traditional use). London: 12 November 2009.

13. Blumenthal M, Hall T, Goldberg A, Kunz T, Dinda K, eds. The ABC clinical guide to herbs. 1st ed. Austin, Texas: American Botanical Council; New York: Thieme New York; Stuttgart: Thieme International, 2003.
14. Hänsel R, Sticher O. Pharmakognosie-Phytopharmazie. 8. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007.
15. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/573460/2009 Rev.1. Final: Community herbal monograph on *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., folium. London: 24 January 2012.
16. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/573462/2009 Rev.1. Final: Assessment report on *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., folium. London: 24 January 2012.
17. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/HMPC/51869/2006 Corrigendum. Final: Community herbal monograph on *Cassia senna* L. and *Cassia angustifolia* Vahl, folium. London: 26 October 2006.
18. Tovar RT, Petzel RM. Herbal toxicity. *Dis Mon* 2009; 55(10): 592-641.
19. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/HMPC/246736/2005. Final: Public Statement on CPMP List of Herbal Drugs with serious risks, dated 1992. London: 23 November 2005.
20. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/3968/2008. Assessment report on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma. London: 25 November 2010.
21. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/41843/2009. Public statement on *Salvia officinalis* L., aetheroleum. London: 15 July 2010.
22. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/743927/2010. Final: Public statement on *Chelidonium majus* L., herba. London: 13 September 2011.
23. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/331653/2008. Final: Community herbal monograph on *Salvia officinalis* L., folium. London: 12 November 2009.
24. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMA/HMPC/571122/2010. Draft: Assessment report on *Glycyrrhiza glabra* L. and/or *Glycyrrhiza inflata* Bat. and/or *Glycyrrhiza uralensis* Fisch, radix. London: 12 July 2011.
25. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/HMPC/137212/2005. Final: Public Statement on the use of herbal medicinal products containing estragole. London: 23 November 2005.
26. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/HMPC/137421/2006. Assessment report on *Pimpinella anisum* L. London: 12 June 2008.
27. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/HMPC/137426/2006. Assessment report on *Foeniculum vulgare* Miller. London: 21 February 2008.
28. European Medicines Agency. EMA/HMPC/3206/2009. Final: Assessment report on *Quercus robur* L., *Quercus petraea*. (Matt.) Liebl., *Quercus pubescens* Willd., cortex. London: 25 November 2010.
29. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/HMPC/340849/2005. Final: Community herbal monograph on *Linum usitatissimum* L., semen. London: 26 October 2006.
30. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/HMPC/340865/2005. Final: Community herbal monograph on *Plantago afra* L. et *Plantago indica* L., semen. London: 26 October 2006.
31. Kosalec I, Cvek J, Tomić S. Contaminants of medicinal herbs and herbal products. *Arh Hig Rada Toksikol* 2009; 60: 485-501.
32. European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/HMPC/138381/2005. Final: Public Statement on the risks associated with the use of herbal products containing *Aristolochia* species. London: 23 November 2005.
33. Regulation (EU) No 1235/2010. OJ L 348: 1-16.
34. Directive 2010/84/EU. OJ L 348: 74-99.

Herbal medicinal products: requirements on their safe usage

Silvana Petrović, Jelena Kukić-Marković, Milica Pavlović-Drobac

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade

Summary

As the use of herbal medicinal products is constantly growing, their safety became an important public health issue. In spite of common belief that herbal medicinal products are safe and harmless because they are natural, it is not always so and their usage is not devoid of certain risks. The most common reasons for herbal adverse reactions (ADRs) are: improper use (overdose or prolonged use), interactions with conventional drugs and poor quality of herbal products. In this work were discussed the most important issues on their safe usage. Classification of herbal medicinal products (herbal medicine, traditional herbal medicine) and basic informations on their registration and marketing authorization according to current European and Serbian legislation were also given. Manufacturing of quality herbal medicinal products is highlighted as one of the most important requirements for their safety. Having in mind that most of these products are sold without prescription (OTC) and that they are mostly used in self-medication, the role of health professionals in consulting patients on choosing of herbal medicinal product and its usage was emphasized. The importance of patient's collaboration with health professionals on recognizing and monitoring herbal ADRs and avoiding possible interactions was also pointed out. Examples of the most frequent herbal medicinal products ADRs occurring in course of their recommended and improper use, on their interactions with drugs as well as on their poor quality were given. The importance of involving herbal medicinal products in international pharmacovigilance systems was also explained.

Keywords: herbal medicine, traditional herbal medicine, safety, quality, pharmacovigilance.

O psihoaktivnim kontrolisanim supstancama- situacija u svetu

Vesna Matović*, Aleksandra Buha

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za toksikologiju „Akademik
Danilo Soldatović”, Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd, Srbija

* e-mail: vevodi@pharmacy.bg.ac.rs

Telefon: +381 113951251

Kratak sadržaj

Iako se psihoaktivne supstance nalaze pod strogom kontrolom u većini zemalja sveta, njihova zloupotreba je i dalje izuzetno prisutna, što potvrđuju i podaci da je u 2009. godini registrovano preko 200 miliona zavisnika. Najčešće korišćena psihoaktivna kontrolisana supstanca u svetu je kanabis, a slede ga stimulansi tipa amfetamina (metamfetamin, amfetamin i ekstazi), zatim opijati (opijum, heroin i opijati koji se koriste i u medicinske svrhe) i kokain. Slična je situacija i u zemljama Evrope: najčešće zloupotrebljavana supstanca je kanabis, a potom slede kokain i ekstazi, a poslednje epidemiološko istraživanje sprovedeno u Srbiji ukazuje na rasprostranjenost upotrebe psihoaktivnih supstanci među mladima u našoj zemlji. Sve prisutniji problem u velikom broju zemalja sveta predstavlja i zloupotreba lekova, pre svega analgetika, sedativa i tranquilizera.

Prevenција zloupotrebe psihoaktivnih supstanci predstavlja neophodan deo strategije svake države u njenim nastojanjima da zaštiti zdravlje ljudi, posebno dece i mladih.

Ključne reči: psihoaktivne kontrolisane supstance, istorijat, situacija danas

Psihoaktivne kontrolisane supstance kroz vekove

Smatra se da upotreba pejtla, vrste kaktusa, datira još od 5000. godine p.n.e. i da je pejtla jedna od prvih biljaka koja je korišćena za uživanje. Interesantno je da je nemački hemičar Arthur Heffter 1897. godine identifikovao meskalin kao aktivnu psihoaktivnu supstancu pejtla i da je njegova upotreba zabranjena tek 1970. godine. U kulturi brojnih civilizacija je još od najranijih vremena upotrebljavana i magična (božanska) pečurka koja od psihoaktivnih principa sadrži psilocibin i psilocin. Korišćena je u magičnim ritualima drevnih južnoameričkih naroda, kao što su Miksteci i Asteci, o čemu svedoče kamene skulpture ove pečurke nađene na ovim prostorima koje datiraju iz perioda 1000-500 godine p.n.e. Po dolasku na američki kontinent 1500. godine Španci pokušavaju da potisnu upotrebu ove pečurke, kao i svih drugih obeležja starosedelačke kulture, ali je njena upotreba ipak nastavljena, da bi tek 1968. godine bila zabranjena u SAD (1).

Prva poznata proizvodnja opijuma zabeležena je u Mesopotamiji 3400 p.n.e. Sumeri, Asirci, Vavilonci, Egipćani, Grci, Indijci, Arapi i Kinezi su ga koristili u medicinske svrhe: za brzu i bezbolnu smrt, kao narkotik, za ženske bolesti, melanholiju, migrenu i druge bolesti. Već 2250. p.n.e. najstarija sumerska farmakopeja prepoznaje psihoaktivne osobine opijuma, a u Staroj Grčkoj 500 p.n.e. sveštenici kontrolišu upotrebu opijuma i pripisuju mu natprirodne moći. Hipokrat je 400. p.n.e. ukazao da opijum ima narkotična i hipnotička svojstva, a ne natprirodnu moć. Od XIX veka morfijum je značajan sastojak mnogih lekova, čime je otvoreno pitanje adekvatnog kontrolisanja psihoaktivnih supstanci, tj. kako s jedne strane onemogućiti njihovu zloupotrebu, a s druge omogućiti njihovu upotrebu u medicinske svrhe (2). Heroin je sintetisao Alder Wright 1874. god u Engleskoj, a 1898. godine Felix Hoffman je za nemačku farmaceutsku kompaniju Bayer sintetisao preparat za supresiju kašlja *Heroin* (koji je dobio takav naziv jer su se njegovi korisnici osećali kao heroji).

Zabeleženo je da se marihuana koristila u indijanskim Hindu religioznim ritualima i meditacijama 1000. p.n.e., a u III veku p.n.e. najstarija farmakopeja pominje kanabis i preporučuje ga za upotrebu kao analgetik, antidepresiv i sedativ. Marihuana je bila i ostala posebno popularna u muslimanskom svetu, iako 400. godine gajenje konoplje počinje i u Engleskoj, a potom postaje rasprostranjeno i u drugim delovima sveta, i u Americi. Godine 1935. Federalni biro narkotika počinje kampanju u kojoj je marihuana predstavljena kao droga koja izaziva zavisnost, nesanicu i podstiče na nasilje, a danas se posedovanje marihuane čak i u medicinske svrhe, u većini zemalja, smatra prekršajem (3).

Koka je poznata ljudima od 3. veka p.n.e. Korišćena je prilikom religioznih obreda u doba civilizacije Inka od XI do XVI veka. Smatrali su je za sveto drvo, žvakali su njene listove i time ublažavali osećaj gladi i povećavali izdržljivost. Kokain iz listova

koke 1860. izolovao je nemački hemičar Albert Niemann i njegov potencijal kao lokalnog anestetika je ubrzo uočen. Poznato je da su 1883. godine Nemci davali čist kokain svojim vojnicima kako bi povećali njihovu izdržljivost. Sigmund Frojd je 1884. godine otkrio da kokain deluje kao anestetik i da pomaže u lečenju depresije, pa ga je nazvao „magičnim lekom” koji, između ostalog, pomaže i prilikom tretmana zavisnosti od morfijuma. Tri godine kasnije uočio je stvaranje psihičke zavisnosti i prestao je da ga koristi kako lično, tako i profesionalno (4).

Švajcarski hemičar Albert Hoemann 1938. godine sintetisao je dietilamid lizergne kiseline (LSD). O dejstvu LSD-a slikovito govori izjava samog izumitelja: „*Prošlog petka, 16. aprila 1943, bio sam prinuđen da prekinem svoj posao u laboratoriji sredinom popodneva i produžim kući, pogođen osobenim nemirom, kombinovanim sa slabom vrtoglavicom. Kod kuće sam prilegao i utonuo u ne-neprijatno, nalik na intoksicirano stanje koje je karakterisala ekstremna stimulacija mašte. U stadijumu poput sna, opazio sam neprekidan potok fantastičnih slika, izvanrednih oblika sa intenzivnom kaleidoskopskom igrom boja. Nakon nekih dva sata, ovo stanje je izbledelo.*” (5).

Iako je već 3000. p.n.e. u staroj Kini zabeležena upotreba biljke *ma huang*, koja sadrži prirodni stimulans efedrin, amfetamin je sintetisan tek 1887. godine u Nemačkoj. Tokom 30-tih godina prošlog veka započela je masovna sinteza amfetamina, a 1932. godine amfetamin počinje da se prodaje pod imenom *Benzedrine* (inhalator za tretiranje zapašenosti nosa). Amfetamin je imao široku kliničku primenu: za lečenje migrene, epilepsije, grčeva i visokog krvnog pritiska, a najčešće se koristio kao antidepresiv i stimulans, kao sredstvo za smanjenje apetita i mršavljenje, čak i za lečenje zavisnosti od skoro svih tada poznatih droga. Poznat je i preparat *Ritalin* koji je ispoljio pozitivan efekat kod hiperaktivne dece sa teškoćama u koncentraciji. Iako je 50-ih godina XX veka amfetamin imao 39 indikacija, danas ima svega nekoliko, upravo zbog mogućnosti zloupotrebe. Tokom drugog svetskog rata amfetamin se delio vojnicima britanskih, nemačkih i japanskih snaga, a u Japanu je davan i radnicima za povećanje industrijske proizvodnje, što je na kraju rata rezultiralo sa oko 200 000 slučajeva amfetaminske psihoze. U američkoj vojsci se delio, uz druge droge, i tokom Vijetnamskog i Korejskog rata, tako da se više vojnika vratilo kući sa problemima zavisnosti, nego sa ratnim povredama. Izvori govore da je Hitler sebi redovno od 1942. godine ubrizgavao metamfetamin osam puta na dan, da je Čerčil koristio amfetamine i barbiturate, a da je i Džon F. Kenedi koristio amfetamine za vreme Kubanske krize 1962. godine (6).

Broj psihoaktivnih kontrolisanih supstanci je stalno u porastu. Veoma aktuelni, posebno među sportistima su anabolički steroidi. Kao rezultat njihovog konzumiranja, 1988. godine je kanadskom trkaču Benu Džonsonu oduzeta zlatna medalja na Olimpijskim igrama u Seulu, a 2007. godine Marion Džons je vratila 5 medalja osvojenih na Olimpijskim igrama u Sidneju 2000. godine.

Pregled korišćenja psihoaktivnih kontrolisanih supstanci u svetu

U godišnjem izveštaju Kancelarije za droge i kriminal Ujedinjenih nacija (United Nation Office on Drugs and Crime-IUNODC) iz 2011. godine procenjeno je da je između 149 i 272 miliona ljudi, ili od 3,3 do 6,1% populacije starosti 15-64 godine koristilo psihoaktivne kontrolisane supstance makar jednom tokom 2009. godine (7). Oko polovine od ovog broja čine stalni korisnici psihoaktivnih supstanci. Iako se ukupni broj korisnika psihoaktivnih kontrolisanih supstanci povećao u odnosu na kasne devedesete godine, prevalenca je ostala u velikoj meri nepromenjena.

Prema ovom izveštaju, kanabis je daleko najčešće korišćena psihoaktivna kontrolisana supstanca. Tokom 2009. procenjuje se da je kanabis konzumiralo između 125 i 203 miliona ljudi širom sveta, što odgovara 2,8-4,5% populacije. Kanabis slede stimulansi tipa amfetamina (pre svega metamfetamin, amfetamin i ekstazi), zatim opijati (opijum, heroin i opijati koji se koriste u medicinske svrhe) i kokain. Iako se uočava trend smanjenja upotrebe heroina i kokaina, zabeležen je porast upotrebe novih sintetičkih droga, kao i porast zloupotrebe lekova što postaje sve veći problem u mnogim razvijenim zemljama i u zemljama u razvoju. Štaviše, u poslednjih nekoliko godina, više novih sintetičkih jedinjenja pojavilo se na tržištu droga. Proizvodnja i upotreba mnogih od ovih supstanci se još uvek ne nalazi pod kontrolom, a oni uspešno menjaju kontrolisane stimulanse poput kokaina i ekstazija. Takvi su, na primer, piperazin i mefedron. Slična pojava uočena je i u slučaju kanabisa gde je upotreba sintetičkih kanabinoida porasla u mnogim zemljama gde se može nabaviti preko interneta i u široj prodaji, s obzirom da još uvek nisu pod kontrolom u nekim zemljama.

Razlike u učestalosti upotrebe, kao i u vrsti najčešće upotrebljvanih psihoaktivnih kontrolisanih supstanci uočavaju se među različitim starosnim populacijama. Istraživanja sprovedena u Americi pokazala su da upotreba marihuane i ekstazija u populaciji mladih od 12 do 20 godina raste u odnosu na period od pre nekoliko godina, dok upotreba kokaina opada (8,9). Interesantno je da je u poslednje vreme u Americi zabeležen porast učešća sredovečne populacije (30-54 godine) u zloupotrebi psihoaktivnih kontrolisanih supstanci, kao i povećanje broja osoba koje u kontakt sa psihoaktivnim kontrolisanim supstancama prvi put dolaze u starijoj dobi. Primetno je da se kao najčešća supstanca zloupotrebe u ovoj populaciji pominju kokain i heroin (10). Istraživanje koje je sprovedla grupa autora, a čiji je cilj bio da se uporedi učestalost zloupotrebe psihoaktivnih kontrolisanih supstanci kod osoba starosti između 50 i 64 godine i osoba iznad 65 godina pokazalo je da je prevalenca zloupotrebe viša u grupi osoba starosti između 50 i 64 godine, i to marihuane i kokaina kod osoba muškog pola (11).

Ako posmatramo posledice po zdravlje ljudi, prevalenca HIV-a među zavisnicima od droga koji psihoaktivne kontrolisane supstance upotrebljavaju intravenski kreće se

oko 17,9% odnosno oko 2,8 miliona HIV pozitivnih ljudi. Učestalost hepatitisa C među osobama koje intravenski upotrebljavaju psihoaktivne kontrolisane supstance je procenjena na 50% (45,2%-55,3%) što ukazuje da je oko 8 miliona intravenskih zavisnika inficirano virusom hepatitisa C. Zabeleženo je čak između 104 000 i 263 000 smrtnih ishoda kao posledica upotrebe psihoaktivnih kontrolisanih supstanci, od čega je više od polovine posledica predoziranja (11).

Proizvodnja i putevi psihoaktivnih kontrolisanih supstanci u svetu

Opijum je u 2010. godini gajen na oko 195 700 hektara zemljišta, što je blagi porast u odnosu na 2009. godinu, pri čemu Avganistan i dalje ostaje zemlja sa najvećom proizvodnjom opijuma. Za razliku od opijuma, gajenje biljke koke je poslednjih godina u opadanju, pre svega zbog pada proizvodnje koji je zabeležen u Kolumbiji. Gajenje kanabisa karakteristično je za većinu zemalja sveta, iako je gajenje kanabisa u zatvorenom prostoru i dalje ograničeno na razvijene zemlje Severne Amerike, Evrope i Okeanije. Glavni proizvođači smole kanabisa su i dalje Avganistan i Maroko. Među sintetskim drogama značajno mesto zauzimaju stimulansi tipa amfetamina i iako je teško utvrditi tačan obim njihove proizvodnje, smatra se da je proširen pri čemu je metamfetamin dominantan (7).

Kanabis, kao najčešće zaplenjena psihoaktivna kontrolisana supstanca, prvestveno se gaji i upotrebljava u istom regionu, te je njegov internacionalni promet ograničenog značaja. S druge strane, kokain i heroin se transportuju i njihova upotreba je raširena u mnogim zemljama. Trend porasta zaplene uočava se za sve najznačajnije tipove psihoaktivnih kontrolisanih supstanci, a u slučaju amfetaminskih stimulanasa uočen je i značajan porast zaplene njihovih prekursora. Tako je za period od 1998. do 2009. godine konstatovan porast zaplene kokaina, heroina, morfina i kanabisa za gotovo dva puta, dok je zaplena amfetaminskih stimulanasa porasla za više od tri puta (7).

Psihoaktivne kontrolisane supstance - situacija u Evropi

Najčešće korišćena psihoaktivna kontrolisana supstanca u Evropi, prema izveštajima UNODC iz 2011. godine, kao i Evropskog centra za monitoring droga i zavisnosti od droga (European Monitoring Center for Drug and Drug Addiction-EMCDDA) iz iste godine, jeste kanabis koji koristi 5,2%-6,7% evropske populacije starosti od 15 do 64 godina. Procenjuje se da od ukupne populacije koja koristi kanabis 18% živi u Evropi. Između 4,3 i 4,75 miliona uživaoca kokaina, odnosno oko 30% svih kokainskih zavisnika su stanovnici Evrope, što kokain čini drugom po značaju psihoaktivnom kontrolisanom supstancom u Evropi (0,8-1,2% evropske populacije starosti od 15 do 64 godina). Najveći broj zavisnika, čak 90% od ukupnog broja, živi u zapadnim i centralnim regijama Evrope. Sledeći je ekstazi koji upotrebljava 0,7% evropske populacije iste starosti. Sa 3,7-4 miliona ljudi koji koriste ekstazi, stanovnici

evropskog kontinenta čine 1/5 svih korisnika ekstazija. Amfetaminski tip stimulanasa koristi između 2,5 i 3,2 miliona ljudi Evrope, odnosno 0,5-0,6% populacije, pri čemu je amfetamin najčešće upotrebljavan. Upotreba metamfetamina je uglavnom ograničena na Češku, iako ima slučajeva njegove upotrebe i u susednoj Slovačkoj, nekim delovima Nemačke i Austrije. Značajan problem poslednjih godina u Evropi predstavlja i zloupotreba lekova pri čemu je dominantna Severna Irska, a slede je Danska, Estonija i Finska (7,12).

U zemljama EU poslednjih godina oko 7000 ljudi umre od posledica predoziranja psihoaktivnim supstancama. Primarni uzročnik smrti su opijati - uglavnom heroin, a potom kokain. Treba napomenuti da je najveći procenat smrtnosti (oko 80%) zabeležen u sledećih pet zemalja: Ukrajini, Ruskoj Federaciji, Velikoj Britaniji, Španiji i Nemačkoj.

U Evropi se prvenstveno proizvodi kanabis, amfetamini i esktazi. Naročito je u porastu proizvodnja kanabisa, o čemu govore podaci da je 29 evropskih zemalja prijavilo proizvodnju ove biljke tokom 2008. godine. Najveći proizvođači amfetamina su Holandija, Poljska i Belgija, a metamfetamina Češka, i manjim delom baltičke zemlje. Španija je poznata po dobijanju kokaina iz različitih smeša, dok je za istočnu Evropu, posebno Rusiju i Ukrajinu karakteristična proizvodnja opijuma ili opijumske slame za lokalnu upotrebu (kompot).

Tokom 2009. godine 49% ukupne zaplene kanabisa (pre svega smole-hašiša) desila se u Evropi, pri čemu je taj kanabis vodio poreklo uglavnom iz Maroka. Kokain u Evropu, posebno u zemlje zapadne i centralne Evrope, stiže najvećim delom iz Latinske Amerike i zapadne Afrike i smatra se da je tokom 2009. godine 97% kokaina zaplenjeno u zemljama EU. Zaplene heroina su posebno vezane za severoistočnu Evropu (63% od ukupne zaplene u Evropi) i one čine 38% od ukupne svetske zaplene tokom 2009. godine. U zapadnu Evropu heroin stiže prvenstveno balkanskom rutom koja prolazi i kroz teritoriju Srbije. Iako je Evropa uglavnom finalna destinacija za većinu psihoaktivnih kontrolisanih supstanci, ekstazi se i dalje proizvodi, ali i izvozi na različite destinacije. Što se tiče zaplena amfetamina, one su uglavnom vezane za zemlje zapadne i centralne Evrope (više od 80% ukupne zaplene u Evropi). Zabrinjavajući je i podatak da je skoro 90% svih zaplena benzodiazepina i barbiturata tokom 2009. godine zabeleženo u Evropi. U periodu od 2005. do 2009. godine uočen je i značajan porast zaplena gama-hidroksibuterne kiseline, poznate pod imenom „tečni ekstazi” ili „droga za silovanje” koji je u 2009. godini iznosio 80% od zaplena na svetskom nivou.

Psihoaktivne kontrolisane supstance - situacija u Srbiji

U 2006. godini sprovedeno je istraživanje o korišćenju psihoaktivnih kontrolisanih supstanci među opštom populacijom (između 15 i 59 godina starosti) kojim su obuhvaćeni kanabis, ekstazi, amfetamin, kokain, heroin i LSD. Procenat

ispitanika koji je tokom života koristio bilo koju ilegalnu drogu iznosio je 10,9%. Oko 10,7% ispitanika je koristilo kanabis tokom života, 1,9% ekstazi a 1,3% kokain. Učestalost korišćenja bilo koje ilegalne droge tokom života među ispitanicima između 15 i 34 godine starosti iznosila je 19,2%, za kanabis 18,9 %, i za ekstazi 3,8% (13).

Poslednje epidemiološko istraživanje o upotrebi psihoaktivnih supstanci među mladima u Srbiji sprovedeno je 2008. godine na 6553 učenika prve godine srednjih škola. Dobijeni rezultati pokazali su da je čak 15,1 % učenika prvih razreda srednjih škola bar jednom upotrebilo neku od psihoaktivnih supstanci (isključujući duvan i alkohol) pri čemu su najčešće korišćeni sedativi (bez lekarskog recepta) 7,6%, i marihuana koju je najmanje jedanput u životu probalo 6,7% učenika. Upotreba ilegalnih psihoaktivnih supstanci tokom života je češća među mladima iz velikih i malih gradova (15,9% i 14,2%, redom), u odnosu na omladinu iz ruralnih naselja (13,3%). Ne uočavaju se značajne razlike u upotrebi ilegalnih droga među mladićima i devojkama, s tim što nešto veći procenat devojaka (15,3%), nego mladića (14,8%) prijavljuje upotrebu neke ilegalne psihoaktivne supstance tokom života. Dvadeset ili više puta tokom života ilegalne droge je koristilo 1,5% učenika (14).

Zloupotreba lekova koji se izdaju na recept

Posebnu pažnju zaslužuje i problem zloupotrebe lekova koji je sve prisutniji u velikom broju zemalja (14, 15). Podaci američkog Nacionalnog instituta za zloupotrebu droga ukazuju da je tokom 2010. godine oko 7 miliona stanovnika Amerike (oko 2,7 % ukupnog stanovništva Amerike) zloupotrebilo neki od lekova (17). U grupi lekova koji se zloupotrebljavaju prednjače oni koji utiču na CNS, uključujući lekove koji se koriste u tretmanu psihijatrijskih oboljenja (18). Lekovi koji se najčešće zloupotrebljavaju su analgetici (5,1 milion), trankilizeri (2,2 miliona), lekovi koji se koriste za tretman poremećaja hiperaktivnosti i deficita pažnje (1,1 milion) i sedativi (0,4 miliona). Ovaj trend je naročito karakterističan među adolescentima: skoro 1 od 12 adolescenata u Americi je zloupotrebilo *Vikodin* (hidrokodon+paracetamol) u prethodnoj godini, a 1 od 20 *OxyContin* (oksikodon) (8). Istraživanja pokazuju da se, među adolescentima, zloupotreba lekova nalazi na drugom mestu po učestalosti odmah nakon marihuane (19). Naročito brinu skorašnji epidemiološki podaci koji pokazuju da je zloupotreba lekova koji se izdaju na recept znatno porasla tokom poslednje dekade, tako da je incidenca zloupotrebe analgetika sa 628000 u 1990. godini porasla na 2,4 miliona u 2001. godini (9).

S obzirom na ozbiljnost posledica do kojih može doći usled zloupotrebe lekova i trenda porasta njihove zloupotrebe potrebno je preduzeti mere kako bi se smanjio rizik od njihove zloupotrebe, a da se pri tome ne ograniči mogućnost njihovog korišćenja u terapijske svrhe. Identifikovanje ranih znakova zavisnosti, kao i utvrđivanje najboljih

kliničkih smernica za njihovu terapijsku primenu svakako bi mogli pomoći u smanjenju verovatnoće zloupotrebe ovih agenasa.

Dostupnost kontrolisanih psihoaktivnih supstanci za medicinske svrhe

Brojne supstance koje su kontrolisane po međunarodnim sporazumima o kontroli psihoaktivnih supstanci, posebno opojnih droga i psihotropnih supstanci, imaju raznovrsne medicinske upotrebe, među kojima neke poput opioidnih analgetika-kodeina i morfina, i antiepileptika-lorazepama i fenobarbitala, Svetska zdravstvena organizacija svrstava u esencijalne lekove. Postoji širok konsenzus da su opioidni analgetici nezamenljivi u lečenju bola i da se neki od njih poput metadona i buprenorfina, koriste u lečenju zavisnosti. SZO procenjuje da se svake godine kod 5,5 miliona umirućih pacijenata obolelih od raka umereno jak i jak bol uopšte ne leči. Rak, međutim, nije jedini uzrok bola i SZO procenjuje da desetina miliona ljudi trpi uporne bolove usled različitih bolesti i stanja i da im je stoga potreban pristup lekovima (od kojih su mnogi pod kontrolom) kako bi smanjili bol. Upravo zbog toga ne sme se dozvoliti da zakoni i propisi koji imaju za cilj sprečavanje upotrebe supstanci pod kontrolom u nedozvoljene svrhe budu suviše restriktivni već se mora osigurati njihova raspoloživost u legalne, medicinske svrhe. Stoga, sve države imaju dvostruku obavezu, a to je da osiguraju da ove supstance budu dostupne za medicinske svrhe i da zaštite stanovništvo od zloupotrebe i zavisnosti. Pomoć državama u ostvarenju ovih obaveza daju smernice Svetske zdravstvene organizacije (20).

Zaključak

Može se zaključiti da zloupotreba psihoaktivnih supstanci predstavlja problem svetskih razmera. Imajući u vidu saznanja o sve raširenijoj pojavi zloupotrebe psihoaktivnih supstanci, pri čemu se starosna granica lica koja postaju zavisnici smanjuje, broj krivičnih dela koja vrše ovisnici povećava, a broj različitih vrsta i oblika psihoaktivnih supstanci raste iz dana u dan, nameće se potreba za kontinuiranom i sinhronizovanom borbom za suzbijanje i prevenciju zloupotrebe psihoaktivnih supstanci. Za pozitivan ishod je neophodno zajedničko učešće svih relevantnih institucija i organizacija ali i angažovanje svih društvenih resursa.

Zahvalnica

Ministarstvu nauke i prosvete Republike Srbije, Projekat III46009.

Literatura

1. Evans SR, Hoffmann A, Rättsch C. The Tracks of Little Deer. In: Plants of the Gods-Their Sacred, Healing and Hallucenogenic Powers. Rochester, VT: Healing Arts Press; 1992.
2. Booth M. Opium: A History. New York: St Martin's Press; 1998.
3. Strumolo AL. Marijuana. In: Blachford S.L. And Krapp K., editors. Drugs and Controlled Substances, Thomson Gale; 2003. p. 264-73.
4. Sawvel PJ. Cocaine. In: Blachford S.L. And Krapp K., editors. Drugs and Controlled Substances, Thomson Gale; 2003. p. 74-84.
5. Palkhivala AF. LSD. In: Blachford S.L. And Krapp K., editors. Drugs and Controlled Substances, Thomson Gale; 2003. p. 74-84.
6. Pellowski MJ. Amphetamine Drug Dangers. Berkley Heights, NJ: Enslow Publishers, Inc; 2001.
7. United Nation Office on Drugs and Crime. World Drug Report. New York, 2011.
8. National Institute on Drug Abuse. Monitoring the Future survey, 2011.
9. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). National Survey on Drug Use and Health, 2011.
10. Arndt S, Clayton R, Schultz SK. Trends in substance abuse treatment 1998-2008: Increasing older adult first-time admissions for illicit drugs. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011 Aug;19(8):704-11.
11. Blazer DG, Li-Tzy W. The epidemiology of substance use and disorders among middle aged and elderly community adults: national survey on drug use and health. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009 Mar; 17(3): 237-45.
12. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Annual report 2011: the state of the drug problem in Europe, Publications Office of the European Union, Luxemburg, 2011.
13. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Srbija pregled za zemlju 2009. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2009.
14. European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs (ESSPAD). Evropsko istraživanje o upotrebi alkohola i drugih droga među mladima u *Srbiji* 2008, 2008.
15. Riggs P. Non-medical use and abuse of commonly prescribed medications. *Curr Med Res Opin*. 2008 Mar; 24(3):869-77.
16. Kaye S, Darke S. The diversion and misuse of pharmaceutical stimulants: what do we know and why should we care? *Addiction* 2012; 107: 467-77.
17. National Institute on Drug Abuse. Prescription Drug Abuse, A Research Update from the National Institute on Drug Abuse, 2011.
18. National Survey on Drug Use and Health (NSDUH). Results from the 2010 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings, 2011.
19. Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE. Monitoring of the future: national results on adolescents drug use: overview of key findings 2005. NIH publication 06-5882. Bethesda (MD): National Institue on Drug Abuse; 2006
20. Svetska zdravstvena organizacija. Narkotičke i psihotropne droge: uspostavljanje ravnoteže u nacionalnoj politici kontrole opijata: smernice za procenu, Ženeva, 2000.

Psychoactive controlled substances - current situation in the world

Vesna Matović *, Aleksandra Buha

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Toxicology „Akademik Danilo Soldatović”, Vojvode Stepe 450, 11000 Belgrade, Serbia

Summary

Although the psychoactive substances are strictly controlled in most of the countries in the world, their abuse is still very present, as confirmed by the data from the year of 2009 when over 200 million drug addicts were registered. The most commonly used psychoactive controlled substance in the world is cannabis, followed by amphetamine-type stimulants (methamphetamine, amphetamine and ecstasy), opioids (opium, heroin and opioids used in medical purposes), and cocaine. A similar situation is in Europe: most frequently abused substance is cannabis, followed by cocaine and ecstasy and recent epidemiological study conducted in Serbia points to the widespread use of psychoactive substances among young population. Increasingly problem in many countries is the abuse of prescription drugs, particularly painkillers, sedatives and tranquilizers.

Prevention of psychoactive substance abuse should be an essential part of the each country strategy in its efforts to protect human health, particularly health of children and young people.

Keywords: psychoactive controlled substances, history, current situation

Lekovi u terapiji bolesti zavisnosti

Miroslav M. Savić

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju, Vojvode
Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Procenjuje se da godišnji promet ilegalnim psihoaktivnim supstancama u svetu iznosi 8% ukupne međunarodne trgovine. Populaciju pacijenata kod kojih se razvila adicija dodatno povećavaju široka primena alkohola i duvana, kao legalnih sredstava uživanja i, sa relativno malim doprinosom, određenih klasa lekova (poput opioida i benzodiazepina). Zloupotrebom ovih psihoaktivnih sredstava zaobilaze se mehanizmi regulacije oslobađanja dopamina u mezolimbickom putu, sa ne-fiziološkim aktiviranjem puta nagrade. Lekovi u terapiji adicije mogu da olakšaju proces detoksikacije, kao i da doprinesu prevenciji relapsa. U terapiji adicije od opioida koriste se metadon, buprenorfin i naltrekson; adicije od alkohola, disulfiram, akamprosot i naltrekson, a adicije od pušenja, nikotin, bupropion i vareniklin. Klinička efikasnost ovih lekova, zbirno, samo delimično ispunjava očekivanja pacijenata i njihovih porodica. Dodatno, pojedini terapijski pristupi, kao što je princip supstitucije manje štetnim sredstvom zavisnosti, predmet su etičkih i stručnih rasprava. Među novim opcijama, ističe se potencijal razvoja vakcina, koje indukuju proizvodnju antitela specifičnih za psihoaktivno sredstvo koje je imalo ulogu haptena. Antitela zadržavaju psihoaktivno jedinjenje u cirkulaciji i sprečavaju njegovu distribuciju u moždano tkivo (farmakokinetički antagonizam). Dve vakcine, za adiciju od nikotina i kokaina, nalaze se u odmaklim fazama kliničkog ispitivanja.

Ključne reči: adicija; opiodi; alkohol; nikotin; kokain

Ponavljana primena lekova iz različitih farmakoterapijskih klasa može da izazove plastične promene koje se manifestuju zavisnošću: fiziološkim stanjem adaptacije koje zahteva nastavlanje primene leka u cilju prevencije javljanja sindroma obustave. Adaptacija po pravilu uključuje **toleranciju**, stanje u kome ponavljanje iste doze leka izaziva sve manji efekat. Ovako definisani, tolerancija i **fiziološka (fizička) zavisnost** predstavljaju inherentne elemente farmakološkog profila i mogu da se razviju kod svakog pacijenta u uslovima produžene terapijske primene lekova raznovrsnih mehanizama dejstva, kao što su antagonisti β adrenergičkih receptora, benzodiazepini, opioidi, dekonjestivi, antidepresivi ili psihostimulansi. Stanje fizičke zavisnosti je normalan odgovor koji se manifestuje simptomima suprotnim efektima koje lek inače ispoljava, prevashodno u uslovima naglog prekidanja unošenja leka. Manifestovanje fizičke zavisnosti se jednostavno izbegava postepenim obustavljanjem terapije, a ako se javi, nije po sebi znak adicije (1-3).

Drugo adaptivno stanje koje može da nastupi u uslovima ponavljane primene leka jeste **adicija**. Za razliku od fizičke zavisnosti, adicija nužno uključuje plastične promene na nivou centralnog nervnog sistema (CNS) i zbog toga je moguća kod onih lekova koji imaju psihotropna dejstva. Neuroanatomski, ove promene obuhvataju mezolimbčki dopaminergički put, kao **put nagrade** koji se projektuje iz regije ventralnog tegmentuma srednjeg mozga do nucleus accumbensa u ventralnom strijatumu i širih regija limbickog sistema. Aktivacija puta nagrade sa posledičnim oslobađanjem dopamina fiziološki se dešava pri aktivnostima povezanim sa održanjem i napredovanjem jedinke i obezbeđivanjem potomstva (unos hrane i vode, postizanje uspeha u intelektualnom ili manuelnom radu, seksualna aktivnost). Zadovoljstvo i unutrašnja ispunjenost kao posledice aktivacije puta nagrade obezbeđuju **potkrepljivanje** ovih adaptivnih oblika ponašanja, odnosno podstiču želju za ponavljanjem aktivnosti koja je izazvala zadovoljstvo. Pored bazičnih oblika ponašanja, i brojne druge aktivnosti, poput gledanja sportskog događaja, odlaženja na muzički koncert ili kupovine, mogu da pokrenu endogeni mehanizam aktivacije puta nagrade (1-3).

Zadovoljstvo i ispunjenost mogu da se izazovu i kao artefakt medicinski neindikovanog unosa psihoaktivnih supstanci koje utiču na put nagrade. Direktno ili indirektno, ove supstance mogu da izazovu supra-fiziološku aktivaciju postsinaptičkih receptora za dopamin u mezolimbickom putu, koju prati **čežnja** (eng. craving), kao intenzivna želja za ponovljenim doživljavanjem efekata prethodno korišćene psihoaktivne supstance. Čežnja je termin koji najbolje opisuje **psihološku zavisnost** koja se nalazi u osnovi adicije, odnosno kompulzivne (prisilne) primene psihoaktivnog sredstva. Smatra se da je čežnja uzrok relapsa nakon dugog perioda apstinencije (ponekad u trajanju od više godina) i predstavlja ključno objašnjenje za hroničnost bolesti zavisnosti (1, 4).

Psihoaktivne supstance koje izazivaju adikciju

U laičkoj literaturi, dopamin se često označava kao „neurotransmitter sreće”, ali takav pristup predstavlja prenaplašeno pojednostavljivanje. Fiziološki, brojni hemijski medijatori utiču na oslobađanje dopamina u mezolimbickom putu: glutamat i GABA kao glavni ekscitatorni, odnosno inhibitorni neurotransmitter, serotonin, acetilholin, endogeni opioidni peptidi, endogeni kanabinoidi. Kada se analizira lista psihoaktivnih sredstava koja imaju potencijal zloupotrebe i izazivanja adikcije, može se uočiti da su među njima jedinjenja koja direktno oponašaju efekte dopamina (kokain, amfetamin i drugi psihostimulansi), ali i jedinjenja koja utiču na modulaciju oslobađanja dopamina GABA-om (depresori CNS-a, kao što su alkohol, benzodiazepini i barbiturati), acetilholinom (nikotin), endogenim opioidima (morfin i analozi), endogenim kanabinoidima (marihuana) ili serotoninom (psihotomimetici). Na receptorskom nivou, psihoaktivna sredstva koja mogu da izazovu adikciju imaju dejstva agonista ili pozitivnih alosternih modulatora receptora za navedene endogene hemijske medijatore (5).

Primenom ovih sredstava zaobilaze se fiziološki mehanizmi regulacije oslobađanja dopamina u mezolimbickom putu, odnosno omogućeno je da se posledično zadovoljstvo i unutrašnja ispunjenost postignu „bez muke”, i to sa intenzitetom koji prevazilazi prirodni, fiziološki mehanizam. Smatra se da upravo takav intenzitet stimulacije objašnjava nivo čežnje koja nastupa nakon prestanka delovanja psihoaktivnog sredstva, čime se pokreće začarani krug zloupotrebe, fizičke zavisnosti, adikcije i apstinencijalnih simptoma. Stvara se memorijski trag i nastavlja se kompulzivno uzimanje psihoaktivnog sredstva pri čemu se prijatni osećaj izazvan aktivacijom puta nagrade (pozitivno potkrepljivanje) smenjuje sa strahom od neprijatnosti obustave (negativno potkrepljivanje). Dodatno, hedonistički efekti samog psihoaktivnog sredstva se prepliću sa interakcijom u trouglu agens-uživalac-okolina, tako da spoljni znakovi koji su postali povezani sa hedonističkim efektom sami počinju da dovode do oslobađanja dopamina. Drugim rečima, put nagrade je „naučio” da anticipira nagradu i sama anticipacija spoljnim znakovima postaje hedonistička (ili signalizira nastup olakšanja čežnje). Kod razvijene adikcije, mehanizam potkrepljivanja je na supstratu „dijaboličkog učenja” u putevima nagrade postao hiperaktivan, nagrada je „precenjena” i njeno obezbeđivanje postaje prioritarna aktivnost koja preplavljuje ličnost (1, 5).

Lečenje adikcije

Lečenje bolesti zavisnosti ili adikcije odvija se u dve faze. U **detoksikaciji** se obezbeđuje puna eliminacija, odnosno organizam se oslobađa sredstva zloupotrebe. Detoksikacija se okončava u toku nekoliko nedelja, povlačenjem svih apstinencijalnih znakova i simptoma. U tom momentu, pacijent nema manifestacije dejstva adiktivnog

sredstva, niti suprotne manifestacije fizičke zavisnosti. Ponekad se umesto direktne detoksikacije pribegava zamenjivanju sredstva zloupotrebe nekim analogom koji ima povoljniji farmakološki profil ili kinetiku koja je povoljnija sa aspekta terapijskih ciljeva (duže poluvreme eliminacije ili niže maksimalne koncentracije u odnosu na sredstvo zavisnosti). Zatim se, po mogućstvu, pristupa postepenom obustavljanju sredstva supstitucije i sve dok se ne obezbedi detoksikacija od ovog analoga sa povoljnijim profilom može se smatrati da kod pacijenta postoji fizička zavisnost. Detoksikacija se može olakšati primenom lekova koji suprimiraju autonomnu hiperaktivnost, kao što je **lofeksidin**, koji aktivacijom α_2 adrenergičkih receptora izaziva presinaptičku inhibiciju aktivnosti locus coeruleusa. Time se, kod obustave opioida na primer, suzbija simpatikusna komponenta apstinencijalne krize. Prednost lofeksidina u odnosu na **klonidin**, klasični agonist α_2 adrenergičkih receptora, jeste veća selektivnost za α_{2A} receptore, i time manja povezanost sa hipotenzijom koja ograničava kliničku primenu (5-7).

U drugoj fazi, **prevencija relapsa** predstavlja borbu protiv psihološke zavisnosti koja može da traje mesecima i godinama. Prevencija relapsa je važna kako kod pacijenata koji su okončali proces detoksikacije i ne uzimaju supstituciju, tako i kod pacijenata koji hronično primaju agoniste ili parcijalne agoniste kao sredstva supstitucije, a koji su suštinski zavisni od tih lekova. U ovom drugom slučaju, sprovedena je detoksikacija od prvobitnog sredstva adikcije (npr. heroin) i naponi su usmereni ka sprečavanju ponovnog okretanja pacijenta tom sredstvu. Tek bi brisanje adiktivne memorije, odnosno biološkog supstrata čežnje, značilo potpuno sprečavanje kompulzivnog relapsa i samim time izlečenje za pacijenta. Zbog složenosti ovog zahteva, prevencija relapsa uključuje kombinovanje sredstava bihejvioralnog tretmana i farmakoterapije i predstavlja ključni izazov za lečenje bolesti zavisnosti (5-7).

Lekovi u opioidnoj zavisnosti

Lekovi koji bi specifično suprimirali čežnju kod adikcije od opioida nisu razvijeni. Najčešće se u svrhu supstitucije koriste **metadon**, dugo-delujući puni agonist na opioidnim receptorima, i parcijalni agonist **buprenorfin**. Njihova primena suzbija žudnju i ublažava produžene simptome obustave, ali je po sebi adiktivna. Izbor između metadona i buprenorfina se procenjuje za svakog pacijenta pojedinačno, a ako su oba leka podjednako primenljiva, prednost se daje metadonu. S druge strane, **naltrekson** je antagonist na μ -opioidnim receptorima, tako da ne utiče na žudnju ili simptome obustave i nije privlačan izbor za prosečnog pacijenta sa adikcijom na opioide. Međutim, naltrekson može da bude veoma delotvoran nakon okončanja detoksikacije kod pacijenata sa visokom motivacijom da ostanu „slobodni od opioida” i u nekim zemljama u kojima pristup supstitucije nije zakonski dozvoljen (poput Rusije) predstavlja jedinu terapijsku opciju (7-9).

Nastup dejstva metadona je postepen pri peroralnoj primeni rastvora ili kapi. Pacijenti sa dugom istorijom zloupotrebe opioida, oni koji zloupotrebljavaju različite sedativne lekove i alkohol, kao i oni koji se suočavaju sa velikom anksioznošću tokom obustave opioida obično daju prednost metadonu, koji ima izraženiji sedativni efekat u odnosu na buprenorfin. Metadon sme da se uvede najmanje 8 h nakon poslednje doze heroina, pod uslovom da postoje objektivni dokazi o simptomima obustave. Zbog dugog poluvremena eliminacije (27 ± 12 h), plazmatske koncentracije metadona rastu znatno tokom početnih dana i onda kada dnevna doza ostaje nepromenjena. Pokazano je da doza koja je dobro podnošena prvog dana može da postane toksična trećeg dana, usled razvoja kumulativne toksičnosti. Titracija do dostizanja optimalne doze metadona može da traje nekoliko nedelja. Metadon u velikoj meri sprečava euforiju u slučaju da pacijent „sklizne” i nelegalno nabavi heroin ili drugi opijat na koji se razvila adicija. Ukrštena tolerancija se ipak može prevazići ukoliko bi pacijent primenio veliku dozu dovoljno čistog „uličnog” heroina (1, 5, 6).

Buprenorfin je parcijalni agonist na μ -opioidnim receptorima sa manjim sedativnom potencijalom u odnosu na metadon, tako da je prikladniji za primenu kod zaposlenih i pacijenata koji voze ili obavljaju druge zahtevne radnje. Druga prednost buprenorfina je jednostavnije obustavljanje primene, tako da su u slučaju odluke da se prekine sa vezanošću za opioide simptomi obustave blagi. Ograničenje buprenorfina je nedovoljno visok plato agonističkog dejstva, tako da ne može direktno da zameni metadon kada je ovaj puni agonist primenjivan u dozama većim od 50-60 mg, što je inače često kod pacijenata na dugogodišnjoj terapiji održavanja. Prilikom uvođenja buprenorfina, treba voditi računa da u cirkulaciji nema opioidnih agonista, inače bi moglo doći do precipitacije apstinencijalnog sindroma. Kod pojedinih, rizičnih pacijenata, buprenorfin je sigurnije uvesti kao gotovu formulaciju za sublingvalnu primenu u kombinaciji sa antagonistom naloksonom. Naime, u slučaju zloupotrebe i injekcione primene kombinacije, nalokson (slabo se apsorbuje nakon sublingvalne, a deluje nakon intravenske primene) može da smanji efekte buprenorfina i obeshrabri pogrešnu primenu ovog leka (1, 5, 6).

Naltrekson je antagonist na μ -opioidnim receptorima, njegova primena ne može da suzbije žudnju ili ublaži produžene simptome obustave i stoga zahteva visokomotivisane pacijente. Pacijenti moraju da budu upozoreni da pokušaj prevazilaženja blokade predoziranje opioida može da dovede do akutne opioidne intoksikacije i smrtnog ishoda. U prevenciji relapsa se koriste konvencionalne formulacije sa 50 mg naltreksona u pojedinačnoj dozi, a u cilju povećanja komplijanse doziranje može da se prilagodi tako da se ukupna nedeljna doza od 350 mg raspodeli u tri dana (npr. 100 mg ponedeljkom i sredom, a 150 mg petkom). Postoje afirmativni rezultati ispitivanja formulacija sa produženim oslobađanjem za implantaciju ili parenteralnu primenu koje omogućuju nedeljno ili mesečno doziranje (1, 5, 9).

Lekovi u alkoholnoj zavisnosti

Dok ogroman broj blažih slučajeva apstinencijalne krize kod adicije od alkohola nikada ne postaje predmet medicinskog tretmana, teži slučajevi se moraju posmatrati kao potencijalno letalni i zahtevaju praćenje hidratisanosti i elektrolitnog statusa, primenu vitamina, posebno tiamina u visokoj dozi u cilju prevencije Wernicke-Korsakovljevog sindroma, kao i benzodiazepina, koji usled delimične sličnosti u mehanizmu dejstva ispoljavaju ukrštenu toleranciju sa alkoholom. Antikonvulzivi poput karbamazepina takođe smanjuju rizik od pojave konvulzija, ali za razliku od benzodiazepina nisu delotvorni u suzbijanju subjektivnih simptoma obustave (1, 5).

Održavanje apstinencije nakon detoksikacije od alkohola može da olakša primena tri leka: **disulfiram**, **naltrekson** i **akamprosot**. Disulfiram ireverzibilno inhibira aldehid dehidrogenazu, drugi enzim u metaboličkom putu etanola. Dolazi od petostrukog do desetostrukog nakupljanja acetaldehida u uslovima unošenja alkohola za vreme primene leka, što deluje izrazito averzivno (crvenilo, mučnina, povraćanje, hipotenzija) i pomaže pacijentu da se odupre daljem unosu alkohola. Klinička slika koja se razvija u uslovima primene čak i malih količina alkohola može da bude alarmirajuća, sa vazodilatacijom koja se širi po celom organizmu i disulfiram ne treba da se primeni pre isteka najmanje 12 h od poslednjeg unosa alkohola. Otuda, ne čudi da čak i u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima brojni pacijenti uspevaju da izbegnu uzimanje disulfirama, tako da je ključni problem s njegovom primenom komplijansa, odnosno motivisanost pacijenta (1, 5, 6).

Naltrekson, kao antagonist na μ -opioidnim receptorima, ne utiče direktno na efekte ili kinetiku etanola, ali je pokazano da blokira alkoholom izazvanu aktivaciju centralnih dopaminergičkih puteva. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima je pokazano da naltrekson može da smanji kako euforijantno dejstvo alkohola, tako i čežnju za njegovim dejstvom, tako da se može primeniti kao dopunska terapija kod adicije od alkohola. Tipično, uvodi se nakon uspešne detoksikacije i primenjuje u dozi od 50 mg dnevno tokom nekoliko meseci. Najčešći neželjeni efekat je mučnina, koja je češća kod žena nego kod muškaraca i povlači se ukoliko se pacijent uzdržava od unosa alkohola (1, 6).

Akamprosot je analog aminokiselinskih medijatora taurina i homocisteinske kiseline uveden na svetsko tržište lekova još 1987. godine. Na NMDA tipu receptora za glutamat (preko koga i alkohol ostvaruje deo svojih efekata) veže se za specifično mesto osetljivo na spermidin, koje na kompleksan način moduliše aktivnost ovog receptora. Sugerisano je da akamprosot deluje kao „parcijalni ko-agonist”: u niskim koncentracijama povećava aktivaciju kada je bazalna aktivnost receptora niska, a u visokim koncentracijama inhibiše aktivaciju kada je bazalna aktivnost receptora visoka. U dvostruko slepim ispitivanjima je utvrđeno da akamprosot povećava verovatnoću

kontinuirane apstinencije i skraćuje period pijenja u slučaju da pacijent „sklizne” i unese malo alkohola, odnosno, da smanjuje želju za alkoholom. S obzirom da je povezanost između zavisnosti od alkohola, depresije i suicidalnosti dobro poznata i kompleksna, preporučuje se praćenje simptoma depresije i suicidalnosti kod pacijenata zavisnih od alkohola, uključujući i one pacijente koji se leče akamprosatom (1, 10).

Lekovi u nikotinskoj zavisnosti

Uzimajući u obzir činjenicu da je duvanski dim najčešći uzročnik smrti i bolesti koje su mogle biti prevenirane i da se nikotin unesen duvanskim dimom smatra „naj-adiktivnijom” psihoaktivnom supstancom, jasno je da dostupni lekovi u terapiji zavisnosti od nikotina još uvek ne mogu da zadovolje očekivanja stručne javnosti (5).

Nikotin, u obliku transdermalnog flastera, žvakaće gume ili nazalnog spreja, ima određenu ulogu u obustavi duvana i može da se primeni u terapiji održavanja, slično primeni metadona. Dopremanje nikotina ovim alternativnim, a ne inhalacionim putem ne obezbeđuje pulseve u CNS-u koji se desetak puta javljaju pri pušenju samo jedne cigarete, i stoga deluje znatno manje potkrepljujuće. Ipak, alternativno dopremanje nikotina sa relativno stabilnim koncentracijama u nervnom tkivu suzbija čežnju i moguće je da desenzitizuje znatan broj nikotinskih receptora. Proizvodi sa nikotinom mogu da se primene i u trudnoći i laktaciji, kada je potrebno da se pokuša sa sprovođenjem brzog ostavljanja duvana. Jedna od nepoznanica u dosadašnjim ispitivanjima jeste optimalna dužina terapije nikotinom nakon prekida korišćenja duvana. U kliničkim studijama je pokazano da većina pacijenata spontano prestane sa primenom nikotina nekoliko nedelja nakon prekida pušenja i zato je potrebno upoznati pacijente sa bihevioralnim tehnikama koje će u kritičnom periodu pomoći da se savlada nagon za pušenjem (1, 5, 6).

Bupropion je prvobitno korišćen kao antidepresiv, a mehanizam dejstva uključuje selektivnu inhibiciju preuzimanja kateholamina (noradrenalina i dopamina) u neuronski završetak, dok je uticaj na preuzimanje serotonina minimalan. Pokazano je da bupropion povećava stopu apstinencije kod pušača bez obzira na to da li su imali depresiju. Stope terapijskog uspeha su slične onima pri primeni transdermalnih flastera sa nikotinom, a oko 50% onih koji se postižu sa **vareniklinom**, koji se tako može smatrati najuspešnijim pristupom u lečenju adikcije od nikotina (5-7).

Vareniklin pokazuje visok afinitet i izuzetnu selektivnost za $\alpha 4\beta 2$ podtip neuronskih nikotinskih receptora. Deluje kao parcijalni agonist: izaziva aktivaciju nikotinskih receptora u mezolimbickoj regiji koja je dovoljna da se suzbiju simptomi kako obustave tako i čežnje, a sprečava zadovoljstvo i potkrepljujuće efekte nikotina čije je vezivanje sprečeno. Uprkos izveštajima o slučajevima ozbiljnih neuropsihijatrijskih simptoma kod pacijenata koji su uzimali vareniklin, koji uključuju promene u raspoloženju i ponašanju, kauzalnost nije dokazana i skorašnje analize nisu

pokazale da je vareniklin povezan sa više slučajeva depresije ili suicidalnosti nego drugi tretmani za prekid pušenja. U svakom slučaju, tretman treba odmah obustaviti ukoliko se jave agitacija, depresivno raspoloženje ili zabrinjavajuće promene u ponašanju ili razmišljanju. Interesantno, pokazano je da **citizin**, biljni alkaloid koji se u istočnoj Evropi koristi preko 40 godina za olakšavanje prekida pušenja, takođe ima dejstvo selektivnog parcijalnog agoniste na $\alpha 4\beta 2$ nikotinskim receptorima. Ipak, skromna penetracija citizina u moždano tkivo mogla bi da ograniči njegovu kliničku delotvornost (5, 11).

Vakcine

Pacijenti koji se nalaze u fazi prevencije relapsa su izrazito vulnerabilni, stope trajne remisije su niske, a svakog narednog puta adicija nastaje (vraća se) sve lakše i lakše. Zbog toga, pored bihejvioralne terapije i lekova intenzivno se traga za dodatnim terapijskim modalitetima. Vakcine predstavljaju važan pristup, koji se nalazi u procesu kliničkog ispitivanja. U osnovi, kod vakcina je primenjen koncept farmakokinetičkog antagonizma: antitela koja nastaju nakon vakcinacije menjaju vremenske promene koncentracije sredstva koje izaziva adiciju, a posebno je povoljno što za antitelo vezani molekuli psihotropne supstance teško prolaze krvno-moždanu barijeru, smanjujući znatno i obim i brzinu ulaska sredstva adicije u CNS (5, 12).

Ozbiljnu prepreku u razvoju vakcina predstavlja nužnost povezivanja podesnih hemijskih derivata molekula male molekulske mase kao haptena za visoko imunogene proteine-nosače. Kao primer, vakcina protiv adicije od kokaina sastoji se od molekula sukcinilnorkokaina kovalentno povezanih za protein-nosač izveden iz kolera B toksina, suspendovanih u aluminijumskom adjuvansu. Ovakva vakcina stimuliše B-limfocite na stvaranje antitela na kokain, kao i na kolera B toksin. Vakcina protiv kokaina je uspešno prošla klinička ispitivanja faze I, IIA i IIB. Ipak, iz nedovoljno jasnih razloga, pri optimizovanom režimu vakcinacije od pet doza u toku 2-3 meseca, kod oko trećine ispitanika nije se razvila adekvatna produkcija antitela na kokain, tako da pristup vakcinacije protiv adicije od kokaina za sada nije ni približno pouzdan kao u slučaju brojnih infektivnih oboljenja (12).

Vakcina protiv nikotina je prošla još obimnija istraživanja i suočavala se sa sličnim ograničenjima kao u slučaju vakcine protiv kokaina. Dodatno, u do sada okončanoj jednoj studiji III faze, koja je u dvostruko-slepom i placebo kontrolisanom dizajnu obuhvatila 1000 pacijenata, nije potvrđena klinička superiornost vakcinacije u odnosu na placebo tretman. Smatra se da je ključni problem održavanje potrebno visokog nivoa antitela, za koje je neophodno relativno često revakcinisanje (12).

U prekliničkoj fazi ispitivanja nalaze se i vakcine protiv opijata i metamfetamina. Važan problem sa kojim se suočava program razvoja vakcina protiv opijata nalazi se u hemijskoj raznovrsnosti jedinjenja iz ove klase koja mogu da se zloupotrebe: dok bi za

vezivanje morfina i heroina mogla da bude dovoljna jedinstvena vakcina, procenjuje se da bi za pokrivanje celokupnog spektra zloupotrebljivanih opijata bilo potrebno da se razvije pet posebnih vakcina (12).

U zaključku, farmakoterapijske mogućnosti savremenog lečenja bolesti zavisnosti još uvek nisu velike, a razvoj novih koncepata, kao što su vakcine protiv sredstava adikcije, suočava se za znatnim tehničkim i etičkim izazovima. Do postizanja novih terapijskih prodora, lekovi imaju relativno veći značaj u lečenju komplikacija adikcije, kao što su plućni, srčani i jetreni poremećaji. Prevencija ovih i drugih komplikacija mogla bi se postići uspešnijim lečenjem osnovnog adiktivnog poremećaja i, naravno, prevencijom razvoja adikcije uopšte.

Literatura

1. O'Brien CP. Drug addiction. In: Brunton L, Chabner B, Knollman B, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed. McGraw Hill, New York, 2011; 649-668.
2. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology, 7th ed. Churchill Livingstone Elsevier, Edinburgh, 2011; 372-384.
3. Ross S, Peselow E. The neurobiology of addictive disorders. Clin Neuropharmacol 2009; 32: 269-76.
4. Tiffany ST, Wray JM. The clinical significance of drug craving. Ann N Y Acad Sci 2012; 1248: 1-17.
5. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications., 3rd ed. Cambridge University Press, Cambridge, 2008.
6. Ross S, Peselow E. Pharmacotherapy of addictive disorders. Clin Neuropharmacol 2009; 32: 277-89.
7. O'Brien CP. Review. Evidence-based treatments of addiction. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2008; 363: 3277-86.
8. Krupitsky E, Woody GE, Zvartau E, O'Brien CP. Addiction treatment in Russia. Lancet 2010; 376: 1145.
9. Krupitsky E, Zvartau E, Woody G. Use of naltrexone to treat opioid addiction in a country in which methadone and buprenorphine are not available. Curr Psychiatry Rep 2010; 12: 448-53.
10. Mason BJ, Heyser CJ. Acamprosate: a prototypic neuromodulator in the treatment of alcohol dependence. CNS Neurol Disord Drug Targets 2010; 9: 23-32.
11. Williams JM, Steinberg MB, Steinberg ML, Gandhi KK, Ulpe R, Foulds J. Varenicline for tobacco dependence: panacea or plight? Expert Opin Pharmacother 2011; 12: 1799-812.
12. Shen XY, Orson FM, Kosten TR. Vaccines against drug abuse. Clin Pharmacol Ther 2012; 91: 60-70.

Medicines in treatment of addictive disorders

Miroslav M. Savić

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

It is estimated that annual sales of illegal psychoactive substances account for 8% of total international trade. The large consumption of alcohol and tobacco, as socially accepted drugs, as well as of several classes of medicines (such as opioids and benzodiazepines, though with relatively small contribution) add to the patient population with established addiction. By misuse of these psychoactive substances one bypasses the mechanisms which regulate dopamine release in mesolimbic pathway, with consecutive non-physiological activation of reward pathway. Medicines in therapy of addiction may relieve the detoxification process and support the relapse prevention. Methadone, buprenorphine and naltrexone are used in treatment of opioid addiction; disulfiram, acamprosate and naltrexone in alcohol addiction, while nicotine, bupropion and varenicline are options in tobacco addiction. Clinical efficacy of these drugs, in sum, only partially fulfills the expectations of patients and their families. Additionally, distinct therapeutic approaches, such as the principle of substitution with less harmful, but still addictive medicines, are subjected to ethical and professional scrutiny. Among newer options, the remarkable one is the development of vaccines, which stimulate production of antibodies specific for the psychoactive compound used as a hapten. Antibodies sequester the psychoactive compound in the blood circulation, denying its distribution into the brain (pharmacokinetic antagonism). Two vaccines, aimed for nicotine and cocaine addiction, are currently in the advanced phases of clinical investigations.

Keywords: addiction; opioids; ethanol; nicotine; cocaine

Farmakološke i toksikološke karakteristike novih psihoaktivnih supstanci

Slavica Vučinić*, Danica Srnić

Nacionalni centar za kontrolu trovanja, Vojnomedicinska akademija,
Medicinski fakultet VMA, Univerzitet odbrane,
Beograd, Crnotravska 17

*E-mail: zarkovuc@eunet.rs

Telefon: +381 113672187

Kratak sadržaj

Tokom poslednjih decenija 20.veka, najčešće korišćene supstance zloupotrebe bile su kokain, ketamin i amfetamini, uključujući MDMA („ekstazi“). Ovi lekovi su obično nabavljani od uličnih dilera, ali bi uskoro stavljeni pod kontrolu relevantne internacionalnog i nacionalnog zakonodavstva. Pored ovih „klasičnih“ droga, u poslednjih 5 do 10 godina u porastu je upotreba novih psihoaktivnih supstanci (poznatih i kao „legal highs“). Ukupna populaciona prevalenca upotrebe novih rekreativnih droga nije poznata, a dostupan je mali broj studija i izveštaja na nacionalnom nivou. Većina novih droga pripada nekoj od sledećih klasa: sintetski kanabinoidi, piperazini, katzinoni, pirovaleroni itd.

Pored identifikacije jedinjenja, kliničkim toksikolozima i drugim lekarima je izazov i da utvrde prave modele toksičnosti povezane sa pojedinačnom novom drogom, s obzirom na činjenicu da pacijenti nekad nisu svesni da su je uzeli. Osim toga klinička slika je slična kao kod one koja se viđa kod klasičnih droga, toksikološki skrining bioloških uzoraka se često ne radi rutinski, rezultati su negativni ili ne postoje nove analitičke metode. Klinička slika koja se viđa kod osoba koje su uzele nove psihoaktivne supstance obuhvata agitaciju, psihoze, delirijum, tahikardiju, hipertenziju, bol u grudima, što je slično modelu toksičnosti kod klasičnih droga ali su nekada simptomi teži i traju duže.

U radu će biti opisane farmakološke i toksikološke karakteristike nekih novih droga, kao i iskustva Nacionalnog centra za kontrolu trovanja u zbrinjavanju pacijenata sa predoziranjem psihoaktivnim supstancama.

Ključne reči: nove psihoaktivne supstance, sintetski kanabinoidi, sintetski katinoni

Uvod

Uporedo za porastom upotrebe klasičnih rekreativnih droga, kao što su metilendioksimetamfetamin (MDMA, „ecstasy”), kokain, amfetamini i ketamin, poslednjih 10 godina došlo je i do porasta broja korisnika „novih psihoaktivnih supstanci”, poznatih kao „legal highs” [1]. Psihoaktivne kontrolisane supstance definisane „Zakonom o psihoaktivnim kontrolisanim supstancama” obuhvataju opojne droge (narkotici), psihotropne supstance, proizvode biološkog porekla sa psihoaktivnim dejstvom i druge psihoaktivne kontrolisane supstance [2]. U cilju izbegavanja zakonske regulative, ilegalne laboratorije za proizvodnju novih psihoaktivnih supstanci često menjaju hemijsku strukturu, namenu, naziv, dizajn, način reklamiranja i distribucije ovih hemikalija. Najčešći model snabdevanja i dalje su ulični dileri, ali sve veći značaj dobija distribucija ovih supstanci putem interneta ili „head shop-ova” u kojima se prodaju kao lekovi, osveživači vazduha, vitamini, soli za kupanje itd. Precizna prevalenca upotrebe novih psihoaktivnih supstanci nije poznata s obzirom da se studije i izveštaji na nacionalnom i međunarodnom nivou baziraju na podacima o psihoaktivnim kontrolisanim supstancama, a postoji samo manji broj prijavljenih serija slučajeva na nacionalnom nivou. Najbolji izvor informacija o efektima ovih supstanci u svetu su centri za kontrolu trovanja u kojima se može definisati veza između upotrebe i kliničke slike predoziranja, odrediti adekvatne analitičke metode, iz kojih će proisteći nove kliničke smernice i potrebne analitičke metode [3].

Farmakološka i toksikološka svojstva novih psihoaktivnih supstanci

Stimulansi CNS

Sintetski kanabinoidi

Sintetski kanabinoidi su funkcionalno slični Δ^9 -tetrahidrokanabinolu (THC), aktivnom principu kanabisa. Kao i THC, vežu se za iste receptore za kanabinoide u mozgu i drugim organima kao endogeni ligandi anandamida. Razvijeni su u poslednje četiri decenije kao agensi za terapiju bola, ali je praksa pokazala da je teško izdvojiti željene od neželjenih psihoaktivnih efekata. Od 2008. godine, nekoliko kanabinoida detektovano je u biljnim smešama koje se konzumiraju pušenjem, a plasiraju se kao navodni osveživači vazduha pod nazivom „Spice Gold”, „Jamaican Gold”, „Spice Silver”, „Yucatan Fire”, „Sence i mnogi drugi. Iako se smatraju sintetskim kanabinoidima, mnogi od njih nisu strukturno povezani sa klasičnim kanabinoidima, koji su bazirani na dibenzopiranu. Svi kanabinoidi nađeni u biljnim smešama imaju veći afinitet za CB1 receptore, a pored veće jačine dejstva, mnogi od njih imaju prolongiran polu-život izazivajući duže psihoaktivne efekte. Sintetski kanabinoidi obuhvataju sedam glavnih strukturnih grupa: naftoilindole (JWH-018, JWH-073, JWH-398), naftilmetilindole, naftoilpirole, naftilmetilindene, fenilacetilindole (JWH-250),

cikloheksilfenole (CP 47,497 i homologe CP 47,497) i klasične kanabinoide (HU-210). Lista nije konačna jer se svakodnevno na tržištu pojavljuju novi preparati. Nijedan od sintetskih kanabinoida nije pod međunarodnom kontrolom u skladu sa Konvencijom UN ali su JWH-018, JWH-073, CP 47, 497 i HU-210 na listi nekih zemalja članica EU. Klinička slika trovanja sintetskim kanabioidima uključuje efekte od strane CNS (nemir, agitaciju, halucinacije, somnolenciju, mioklonus, konvulzije, konfuznost i akutnu psihozu), kardiovaskularnog sistema (tahikardija, dispnea, bol u grudima), gastrointestinalnog sistema (mučnina, povraćanje) uz hipokalemiju i porast kreatinfosfokinaze (CPK). Simptomi se obilno povlače za 4-14 h, sem akutne psihoze koja može trajati nekoliko dana. O ovim supstancama i njihovoj toksičnosti ima malo podataka. Centar za kontrolu trovanja u Freiburg-u je objavio podatke o 13 slučajeva trovanja sintetičkim kanabioidima koji su i analitički potvrđeni. Pacijenti su imali od 14 do 28 godina, a pušili su preparate pod nazivom „Spice”, „Smoke”, „Jamaican gold”, „Monkees go bananas” ili „Ninja”. Analitika je podrazumevala tečno-tečnu ekstrakciju iz seruma, a nakon toga primenu LC-MS/MS metode kojom su detektovani JWH-018, JWH-081, JWH-122 i JWH-250. Prethodno urađenim standardnim analitičkim metodama ove supstance nisu detektovane u urinu [4-8]. U nekim studijama je zabeležen razvoj zavisnosti i tolerancije posebno kod preparata sa JWH-018.

Sintetski katinoni

Sintetski katinoni su analozi katinona, prirodnog produkta biljke *Catha edulis* (*Celastraceae*) koji obuhvataju mefedron (4-metilmetkatinon), na tržištu poznat kao „mad cat”, „mjau-mjau”, (M-cat), Meow, 4-MMC ili Bubbles; metilon (3,4-metilendioksimetkatinon); MDPV (3,4-metilendioksiptovaleron); nafiron-metilptovaleron, poznat kao NRG-1; 4-fluorometkatinon (4-FMC); 3-fluorometkatinon (3-FMC); metedron (4-metoksimetkatinon ili bk-PMMA; PPMC) i druge. Glavna komponenta je S-katinon 2-amiopropiofenon. Katinon je još jedna psihoaktivna supstanca koja nastaje u metabolizmu katinona u zrejoj biljci. Katinon i katin deluju kao stimulansi CNS, mada imaju slabije dejstvo od amfetamina. U prodaji se nalaze kao „soli za kupanje” ili „prihranjivači biljaka”. U Evropi su popularni od 2007. g, a nabavljaju se u knjižarama, preko interneta i drugo. Deluju tako što blokiraju preuzimanje noradrenalina i stimulišu oslobađanje stimulativnih transmitera serotonina, dopamina i noradrenalina. Najčešće se uzimaju intranazalno, ali i oralno, pušenjem, IV ili rektalno. MDPV pod nazivom „Magic”, „Super Coke”, „Peeve”, „Energy-a”, „White Lightning”, „Scarface”, „Ivory Wave” koristi se u prosečnoj dozi od 5-20 mg, a može da izazove napade panike, konvulzije, psihozu, nesanicu, halucinacije, deluzije, suicidalne ideje. Prema podacima Evropskog centra za monitoring lekova i zavisnosti od droga (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction-EMCDDA) iz 2010.g. mefedron je najčešće korišćeno sredstvo zloupotrebe posle kanabisa,

amfetamina i kokaina. Željeni efekti su euforija, stimulacija, poboljšano raspoloženje, seksualno uzbuđenje. Neželjeni efekti su gubitak apetita, porast temperature, pojačano znojenje, trizmus, nistagmus, midrijaza, tahikardija, palpitacije, hipertenzija, nesanica, paranoja, psihotična reakcija itd. U studiji na manjem broju bolesnika koncentracija metedrona je bila 0,2-4,8 µg/L. Registrovana su i dva letalna ishoda sa koncentracijama od 8,4-13,2 µg/L [9-15]. Prema podacima Američke asocijacije centara za kontrolu trovanja, tokom 2011. godine, registrovano je 5853 poziva u vezi sa uzimanjem „soli za kupanje”, dok je 2010. godine registrovano 303 poziva. Mefedron, MDPV i drugi katinoni još uvek nisu klasifikovani, s tim što je MDPV zabranjen u mnogim zemljama. U Švedskoj je, s obzirom na veliki porast zahteva za informacije o toksičnosti novih rekreativnih droga, koje su zdravstvene ustanove uputile Centru za kontrolu trovanja, započet STRIDA projekat. Urin i serum eksponiranih pacijenata se analiziraju na nove droge i druge klasične narkotike, a prema preliminarnim rezultatima od novih droga najčešće su detektovani sintetski kanabinoidi i derivati katinona. Zahvaljujući ovom projektu tri supstance su u Švedskoj već klasifikovane kao narkotici [9-16].

Benzilpiperazini

Benzilpiperazini- BZP i trifluorometilfenilpiperazin (TFMPP) su sintetski analozi piperazina. Premda neki proizvođači tvrde da se radi o biljnim preparatima, piperazin i njegovi derivati su sintetske supstance koje se ne javljaju u prirodi. Široka zloupotreba ovih preparata (koji se nazivaju „pilule za zabavu”) datira od 2004.g., iako je BZP ispitivan kao antihelmintik još 1970. g. Nije registrovan kao lek u humanoj i veterinarskoj medicini upravo zbog efekata sličnih d-amfetaminu. Nijedan BZP nije naveden na listi Konvencije UN, mada su ih brojne zemlje predložile za ponovno razmatranje. EMCDDA je nakon procene ovih supstanci uveo obaveznu kontrolu na BZP u EU. BZP je sintetisao Burroughs Wellcome kao antidepresiv, ali je nakon doze od 50 mg izazivao tahikardiju, hipertenziju i midrijazu. Benzilpiperazini stimulišu oslobađanje i inhibiraju preuzimanje dopamina, serotonina i noradrenalina. BZP se metaboliše posredstvom citohrom P-450 i katehol-o-metil-transferaze, a glavni metaboliti su 4-hidroksi-BZP, 3-hidroksi-BZP piperazin, benzilamin i N-benziletildiamin. Brzo se apsorbuje sa apsorpcionim poluvremenom od 6,2±1,4 min, ima bilijarni put izlučivanja, dok se urinom izlučuje samo 12,5%. Eliminaciono poluvreme je 5,5 h. Klinička slika trovanja je po tipu simatomimetskog toksidroma sa efektima od strane CNS (konfuznost, anksioznost, nesvestica, glavobolja), KV sistema (palpitacije, tahikardija, hipertenzija, bol u grudima), GIT (mučnina, povraćanje, abdominalne kolike) i retencija urina. Kod teških trovanja viđa se i hipertermija, konvulzije, hiperventilacija i respiratorna insuficijencija. Izražena motorna aktivnost može biti praćena rabdomiolizom sa bubrežnom slabošću, acidozom, hipoglikemijom i insuficijencijom jetre. Efekti se održavaju satima i danima nakon uzimanja tablete BZP,

ali za sada ne postoje podaci o zavisnosti, toleranciji i sekvelama. Lekovi izbora su benzodiazepini uz simptomatsku i potpurnu terapiju (kontrolu elektrolita i korekciju acidobaznog poremećaja). Antipsihotici kao haloperidol, droperidol i olanzapin se ne preporučuju zbog efekata na KV sistem (hipotenzija, aritmije), kao ni beta blokatori (blokada β_2 receptora u nedostatku stimulacije dovodi do hipertenzije). Određuju se u plazmi gasnom hromatografijom sa masnom spektrometrijom, bez derivatizacije [1,17-18].

Depresori CNS

Ketamin

Ketamin je brzodelujući anestetik, derivat fenciklidina koji dovodi do stanja duboke anestezije, uz normalne faringo-laringealne reflekse, normalan ili lako povišen skeletno-mišićni tonus, kardiovaskularnu i respiratornu stimulaciju i ponekad prolaznu, minimalnu respiratornu depresiju. Metaboliše se N-dealkilacijom, hidrosilacijom cikloheksanskog prstena, konjugacijom sa glukuronskom kiselinom i dehidracijom hidrosiliranih metabolita koji stvaraju derivat cikloheksana. Nakon IV primene koncentracija ketamina ima inicijalni porast koji traje oko 45 min (alfa faza) i odgovara anestetičkom efektu leka, a završava se redistribucijom iz CNS u periferna tkiva i hepatičkom biotransformacijom u metabolit I. Aktivnost ovog metabolita je ekvivalentna trećini aktivnosti ketamina u smanjenju potreba za halotanom kod pacova. Poluzivot poslednje faze ketamina je 2,5 h. Ketamin se rapidno apsorbuje nakon parenteralne primene, sa većim koncentracijama u masnom tkivu, jetri, mozgu i plućima, dok se manje koncentracije nalaze u srcu, skeletnim mišićima i plazmi. Pik koncentracije u plazmi je 0,75 mcg/mL. Kod zloupotrebe se obično uzima inhalacijom „bullet” (jedna inhalacija je „bump”), zajedno sa metamfetaminom i kokainom. Rekreativna doza je za 10-20% manja od medicinske anestetičke doze. Željeni efekti su osećaj lebdenja, halucinacije, anerozgradna amnezija i stanje slično snu. Toksični efekti uključuju hiperekscitabilnost, izražen psihomotorni nemir, paranoidnu psihozu, respiratornu depresiju, perzistentnu psihozu, a terapija je podržavajuća [1].

GHB

Gama hidroksibutirat (GHB) je supstanca zloupotrebe koja se koristi u cilju izazivanja euforije, stimulativnih ili sedativnih i seksualnih efekata. Gama butirolakton (GBL) i 1,4 butanediol (BD) su analozi ili prekursori GHB koji, kada se progutaju, podležu rapidnoj biotransformaciji u GHB sa istim kliničkim efektima. Sva tri su korišćena počevši od 1980. g. kao dijetalni suplementi u bodibildingu, lečenju nesanice, anksioznosti i alkoholne zavisnosti. Kod korisnika koji su ih uzimali rekreativno ili iz zdravstvenih razloga, registrovana je tolerancija, fizička i psihička zavisnost. GHB je odobren od strane Agencije za hranu i lekove u lečenju narkolepsije sa katapleksijom ili

prekomerne pospanosti u toku dana, a u Evropi za lečenje hroničnog alkoholizma. GBL i BD putem interneta, kod uličnih dilera ili u knjižarama prodaju se kao „organski rastvarači”, „sredstva za čišćenje”, „hemijski uzorci” da bi se izbegla njihova detekcija i kaznene mere. GHB i prekursori deluju putem GHB receptora i GABA B receptora tako što u malim dozama povećavaju oslobađanje dopamina, u velikim inhibiraju oslobađanje dopamina i inhibiraju oslobađanje noradrenalina. Kod niske oralne doze od 0,5-1,5g izazivaju pojačanu druželjubivost, osećaj lakog pijanstva, sa izmenjenom svešću već nakon 15 minuta, a doza od 5g već može dati san i respiratornu depresiju. Tolerancija se razvija već posle 3 meseca redovnog uzimanja GHB, zbog čega zavisnici moraju da ga uzimaju svaka 3 sata. Predoziranje se manifestuje ataksijom, agresivnošću, konfuzijom, dubokom komom, respiratornom depresijom, poremećajima ritma i sprovođenja, konvulzijama, hipotermijom, delirijumom, amnezijom i povraćanjem. Efekti su kratkotrajni i potpuni oporavak je moguć za 5-8 sati. U devetogodišnjoj studiji koja je obuhvatila ispitanike iz 202 zabave i 3 miliona učesnika, njih 22 604 je zatražilo lekarsku pomoć. Od toga je 771 uzelo GHB u kombinaciji sa MDMA, alkoholom ili kanabisom. Registrovani su poremećaj svesti, povraćanje i hipotermija, ali je sve bilo prolaznog karaktera i nije zahtevalo hospitalizaciju [1,19]. Analitiku otežava endogeno prisustvo i brza eliminacija. Najpouzdanija je koncentracija u salivi.

Rohypnol (flunitrazepam)

Flunitrazepam je brzodelujući hipnotik iz grupe benzodiazepina, sa efektom i do 10 puta jačim od diazepama. Sedativno-hipnotički efekat počinje posle 20 minuta od ingestije i traje više od 12 sati. Maksimalna koncentracija se postiže za 1 sat, dok je aktivni metabolit 7-aminoflunitrazepam. Efekti predoziranja su stanje slično pijanstvu, relaksacija mišića, hipotenzija, konfuznost, tremor, dezinhibicija, ekscitabilnost i agresivnost, anterogradna amnezija. Iako je označen kao „droga silovanja”, do sada objavljene studije to ne potvrđuju [20]. U terapiji se pored ostalih mera podrške može primeniti i antidot flumazenil. Flunitrazepam je klasifikovan na Listi IV.

Iskustva Nacionalnog centra za kontrolu trovanja u lečenju predoziranja supstancama zloupotrebe

U Nacionalnom centru za kontrolu trovanja, referentnoj ustanovi u zemlji za dijagnostiku i terapiju akutnih trovanja, tokom prošle godine lečeno je 3986 pacijenata, od toga preko 158 sa predoziranjem različitim psihoaktivnim supstancama. Kod ambulantno lečenih pacijenata, distribucija po agensima je pokazala da su najčešća predoziranja heroinom (91), a zatim THC (22), amfetaminima (12), metadonom (9), MDMA (5), kokainom (2), dok su 2 pacijenta zbrinuta zbog inhalacije lepka, 12 zbog kombinovanog uzimanja više psihoaktivnih supstanci i lekova i 5 zbog body packing-a. Hospitalno je lečeno 12 pacijenata sa trovanjem heroinom, 9 sa predoziranjem

metadonom, 1 amfetaminom i 3 body packer-a. U grupi hospitalno lečenih zbog trovanja heroinom, 7 pacijenata je imalo teško trovanje (PSS 3), 3 srednje teško (PSS 2) i 2 lako (PSS 1). Od komplikacija je registrovana rabdomioliza (3), aspiraciona pneumonija (3), akutni respiratorni distress sindrom (2) i 1 kompresivna brahijalna plexopatija. Trovanja metadonom su u 5 pacijenata bila teškog, a u 4 srednje teškog stepena, dok je od komplikacija zabeležena aspiraciona pneumonija (5), akutno oštećenje pluća (3), rabdomioliza teškog stepena (2) i sepsa (1). Terapija je uglavnom bila simptomaska i potporna, sem u trovanju heroinom gde je primenjivan antidot Naloxon. Tok trovanja je bio povoljan u svih pacijenata, a jedna pacijentkinja je zbog vitalne kome premeštena na dalje lečenje u matičnu bolnicu [21-2].

Zaključak

Nove psihoaktivne supstance pojavljuju se svakodnevno na tržištu, ali njihov pravi hemijski identitet i toksičnost tek treba da se utvrde. To praktično podrazumeva uvođenje novih analitičkih metoda, kao i pojačan oprez u zbrinjavanju pacijenata iz grupe zavisnika, s obzirom na nedovoljno definisanu kliničku sliku i mogućnost detekcije agenasa standardnim analitičkim metodama. Adekvatnim i brzim sistemom prikupljanja informacija o toksičnim efektima novih droga, centri za kontrolu trovanja će brže definisati kliničke sindrome kod ekspozicije novim drogama, iz kojih će proisteći smernice za dijagnostičko-terapijske protokole i informacije za neophodne legislativne mere.

Literatura

1. Gibbons S. Novel and Emerging Drugs: A Chemical Overview for the Toxicologist. *Clin Toxicol* 2011; 49(3):198.
2. Zakon o psihoaktivnim kontrolisanim supstancama. „*Službeni glasnik RS*“, br. 99/2010.
3. Wood DM, Dargan PI. Novel and Emerging Recreational Drugs: A Clinical Toxicology Perspective. *Clin Toxicol* 2011; 49(3):198.
4. Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Auwärter V. New Drugs of Abuse: Acute Intoxication by Smoking Herbal Products Containing Synthetic Cannabinoids. *Clin Toxicol* 2011; 49(3):199.
5. Dresen S, Kneisel S, Weinmann W et al. Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the quantitation of synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type and methanandamide in serum and its application to forensic samples. *J Mass Spectrom* 2011; 46:163-71.
6. Dargan PI, Wood DM. Novel and Recreational Drugs: Routes of Supply and the Role of the Internet. *Clin Toxicol* 2011; 49(3):199.
7. Auwärter V., et al. 'Spice and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs?', *Journal of Mass Spectrometry* 2009; 44 (5):832-7.

8. Lindigkeit, R., et al. (2009), 'Spice: a never ending story?', *Forensic Science International* 2009; 191(1-3):58-63.
9. Dargan PI, Sedefov R, Gallegos A, Wood DM. The pharmacology and toxicology of the synthetic cathinone mephedrone (4-methylmethcathinone). *Drug Test Anal* 2011; 3 (7-8):454-63.
10. Advisory Council on the Misuse of Drugs (2010). Consideration of the cathinones, 31 March. Advisory Council on the Misuse of Drugs, Home Office, London. Available at: <http://www.homeoffice.gov.uk/publications/drugs/acmd1/acmd-cathinodes-report-2010>.
11. Archer, R. Fluoromethcathinone: A new substance of abuse. *Forensic Science International* 2009; 185 (1): 10-20.
12. Belal, T., Awad, T., De Ruiter, J. and Clark, C. R. GC-IRD methods for the identification of isomeric ethoxyphenethylamines and methoxymethcathinones. *Forensic Science International* 2009; 184: 54-63.
13. Wood DM, Dargan PI, Button J, Holt DW, Ovaska H, Ramsey J, Jones AL. Collapse, reported seizure - and an unexpected pill. *Lancet*, 2007; 369 (9571): 1490.
14. Camilleri A, Johnston MR, Brennan M, Davis S, and Caldicott DGE. Chemical analysis of four capsules containing the controlled substance analogues 4-methylmethcathinone, 2-fluoromethamphetamine, alpha-phthalimidopropiophenone and N-ethylcathinone. *Forensic Science International* 2010;197 (1-3): 59-66.
15. Carroll FY, Blough BE, Mascarella SW, et al. Synthesis and biological evaluation of bupropion analogues as potential pharmacotherapies for smoking cessation. *Journal of Medicinal Chemistry* 2010; 53 (5): 2204-2214.
16. Coppola M, Mondola R. 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV): chemistry, pharmacology and toxicology of a new designer drug of abuse marketed online. *Toxicol Lett* 2012; 208 (1):12-5.
17. Elliott S, Engber G, Bing O, Nissbrandt H. Effects of mCPP on the extracellular concentrations of serotonin and dopamine in rat brain. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20:287-96.
18. Europol-EMCDDA (2009). Report on the risk assessment of BZP in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances.
19. Krul J, Girbes ARJ. Gamma-hydroxybutyrate: experience of 9 years of gammahydroxybutyrate (GHB)-related incidents during rave parties in The Netherlands. *Clin Toxicol* 2011; 49: 311-5.
20. Smith KM, Larive LL, Romanelli F. Club Drugs: Methylenedioxyamphetamine, flunitrazepam, ketamine hydrochloride, and γ -hydroxybutyrate. *Am J Health-Syst Pharm* 2002; 59(11):1067-76.
21. Todorović V, Vučinić S. Akutna trovanja sredstvima zloupotrebe. U: „Bolesti zavisnosti“, Vojnoizdavački zavod Beograd, 2005: 201-28.
22. Joksović D, Šegrt Z, Vučinić S. Akutna trovanja hemijskim materijama. Centar za kontrolu trovanja, VMA, Beograd, BV Komerc AD Novi Sad, 2006.

Pharmacological and toxicological characteristics of novel psychoactive substances

Slavica Vučinić*, Danica Srnić

National Poison Control Centre, Military Medicine Academy
Faculty of Medicine MMA, University of Defence
Belgrade, Crnotravska 17

Summary

During the last decades of the 20th century, the commonest drugs used recreationally included cocaine, ketamine and amphetamines including MDMA ('ecstasy'). Typically these drugs were sourced from street level drug dealers and soon they were placed under control of relevant international and national legislation. In addition to these 'classical' drugs, over the last five to ten years there has been increasing use of 'novel psychoactive substances' (sometimes known as 'legal highs'). The overall population prevalence of use of novel recreational drugs is not known, and only small studies and reports on the national level are available. The majority of novel drugs are from the following drug classes: synthetic cannabinoids, piperazines, cathinones, pyrovalerones etc.

The challenge for the clinical toxicologist and other medical doctors in addition to the identification of the compounds, is trying to determine the true pattern of acute toxicity associated with an individual novel substance, considering the fact that patients sometimes may not be aware that they have taken a novel drug. Besides, the clinical presentation is similar to that seen with classical drugs and the routine toxicological screening of biological samples is generally not undertaken, results are negative or new analytical methods are not available. Clinical features seen in individuals who have taken novel psychoactive substances include agitation, psychosis, delirium, tachycardia, hypertension, chest pain and seizures, which is broadly similar to the toxicity pattern seen with classic drugs, but sometimes the symptoms are more severe and last longer.

The paper will describe pharmacological and toxicological characteristics of some novel psychoactive substances. Also the experience of the National poison Control Centre in the management of patients with acute overdose with psychoactive substances will be presented.

Key words: novel psychoactive substances, synthetic cannabinoids, synthetic cathinones

Bolesti zavisnosti: terapijske mogućnosti i klinička realnost

Petar Nastasić

Univerzitet u Beogradu - Fakultet političkih nauka, Jove Ilića 165,
11000 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Zavisnost predstavlja specifičan psihosocijalni ishod jednog kompleksnog neurobiološkog procesa u egzistenciji pojedinca.

Kao farmakološki pojam zavisnost proističe iz stvaranja fiziološke adaptacije na supstancu i pojave apstinencijalnog sindroma u momentu prestajanja unošenja i dejstva supstance. Sa nastalim psihobiološkim poremećajima proisteklim iz te adaptacije zavisnost postaje bolest centralnog nervnog sistema. Razvija se perzistentna i kompulzivna upotreba kroz formiranje dugoročne asocijativne memorije u nekoliko neuralnih mreža uključujući prefrontalnu koru. Stvorena je „patološka uzurpacija neuralnih mehanizama učenja i pamćenja koji normalno služe da oblikuju ponašanja vezana za nagradu kao i signale da se nagrada predvidi”.

Definisanje jedne pojave terminom bolest zahteva primenu medicinskog modela. Bolest se tako definiše pre svega postojanjem stabilnih patoloških znakova i simptoma, koji odražavaju disfunkcionalnost nekih organa, i praćeni su subjektivnim doživljajem patnje i trpljenja pojedinca. Simptomi moraju da imaju stabilnu i regularnu pojavnost kod najvećeg broja bolesnika i čine jednu kliničku sliku. To omogućuje dijagnozu, klasifikaciju, a zahteva lečenje.

Ishod bolesti zavisnosti i dalja karijera/sudbina zavisnika velikim delom je povezana sa njegovim/njenim primarnim bio-psihološkim potencijalima i eventualnim postojanjem drugih dijagnoza osim zavisnosti.

Dakle, terapijske mogućnosti u tretmanu bolesti zavisnosti određene su primenom farmakoterapijskih sredstava, ali u velikoj meri određene su stavovima društva prema psihoaktivnim supstancama i prema zavisnicima. Naime, od njih zavise i ciljevi lečenja, kao i modaliteti rehabilitacije i socijalne reintegracije zavisnika. U radu se analiziraju oblici lečenja i rehabilitacije zavisnika i procenjuju se teorijski projektovane mogućnosti lečenja sa realno ostvarenim terapijskim programima.

Ključne reči: neurobiohemizam bolesti zavisnosti, farmakoterapija bolesti zavisnosti, psihosocijalni tretman bolesti zavisnosti

Uvod

Najšire definisano, zavisnost je ponašanje povezano sa voljnim korišćenjem, tj. samounošenjem ili upotrebom neke hemijske supstance, koje se regularno ponavlja i pored toga što dovodi do štetnih, neprijatnih, pa progresivno čak i opasnih posledica, i oštećenja sebe i drugih. Jezgro zavisnosti predstavlja mišljenje, čak duboko uverenje zavisnika da šteta i opasnosti ne postoje ili ako ih prepoznaje on/ona smatra da se radi o ceni koju vredi platiti, ili da nije prevelika za ono što dobija. Ovakvo ponašanje ima svoj biološki, genetski, interakcijski i intrapsihički supstrat (1).

Neprepoznavanje štete koju pojedinac nanosi samom sebi, ili još gore, ubeđenje da se šteta neće pojaviti, neće otkriti, ili da neće biti velika, elementi su koji označavaju pogrešno procenjivanje realiteta od strane zavisnika, te se zbog toga bolesti zavisnosti svrstavaju u grupu psihijatrijskih bolesti i mentalnih poremećaja (2-5).

Zavisnost predstavlja specifičan psihosocijalni ishod jednog kompleksnog neurobiološkog procesa u egzistenciji pojedinca. U toku stvaranja zavisnosti, postoji faza zadovoljstva, osećanja dobijanja nagrade i ispunjenja potrebe, kao posledica unošenja određenih supstanci, ali kasnije to „zadovoljstvo” potpuno izostaje i zavisnički oblici ponašanja se održavaju, odnosno unošenje psihoaktivnih supstanci se nastavlja samo da bi se zavisnik „osećao normalnim”(5-7).

Dakle, psihoaktivne supstance deluju kao pozitivan potkrepljivač, (u smislu povećanja raspoloženja, ili smanjenja napetosti, olakšanja i sl). Fokusiranje na ova delovanja i karakteristike droga usmerilo je neurobiološka istraživanja na specifične delove mozga - tegmentum ventrale (VTA) i dopaminsku funkciju (DA) u mezo-kortiko-limbičnom putu nagrađivanja. Neuronalni supstrat pozitivnog potkrepljenja uključuje i prefrontalni korteks i mezolimbični nagrađujući sistem (nucl. accumbens, VTA, nucl. arcuatus). Smatra se da psihoaktivne supstance pojačavaju »bombardovanje« dopaminskih neurona u VTA, povećavajući nivo ekstracelularnog dopamina, i tako neposredno povećavaju ekscitatornu ćelijsku aktivnost u VTA. Neurobiološka istraživanja su i dalje vrlo intenzivna i iz njih se dobija sve jasnija slika o učešću više neurotransmiterskih i receptorskih sistema u nastanku adicije (7-9).

Širok je repertoar nagrada i zadovoljstava, rasterećenja, olakšanja, oproštaja ili kazni koje izaziva unošenje supstanci i koje imaju visoku vrednost za pojedinca-zavisnika. Upravo iz te prirodne potrebe za zadovoljenjem potreba, za fiziološkim rasterećenjima i nagradama za koje je „projektovan put nagrađivanja” proističe ponavljanje doživljenog iskustva sa psihoaktivnim supstancama. Vrsta efekata koje stvaraju „droge”, bez obzira na opise čarobnosti ili blaženstva dakle, nije najbitniji. Od suštinskog značaja je pokretanje neurotransmitera na „putu nagrađivanja” pri čemu je prirodna nagrada izgubila vrednost pred nagradom koju donosi „droga”. U prilog

ovakvom stavu idu postojanje i otkrivanje tzv. novih zavisnosti od objekata i drugih osoba, pri čemu dakle, čak i ne postoji unošenje hemijske supstance koja izaziva promene u psihičkom i telesnom funkcionisanju (kockanje, internet, video igre, spenderizam, seksualna zavisnost). Kod ovih adiktivnih sindroma postoje gotovo svi elementi zavisničkog ponašanja, pa i psihijatrijskih oštećenja (4, 6, 10).

Ipak, zavisnost treba razumeti kao višedimenzionalnu pojavu. Kao farmakološki pojam zavisnost proističe iz stvaranja fiziološke adaptacije na supstancu i pojave apstinencijalnog sindroma u momentu prestajanja unošenja i dejstva supstance. Sa nastalim psihobiološkim poremećajima proisteklim iz te adaptacije zavisnost postaje bolest centralnog nervnog sistema. Sa aspekta manifestnog ponašanja zavisnost ukazuje na postojanje patologije učenja, pamćenja i motivisanog ponašanja što se ispoljava kao kompulzivno uzimanje supstanci uprkos drastičnim posledicama (4, 11).

Psihoaktivna i potkrepljujuća (pojačavajuća) svojstva raznih supstanci su zasnovana na vrlo različitim mehanizmima, vrlo kompleksnim i često neuhvatljivim. Postojanje i otkrivanje „novih” zavisnosti baca još jednu svetlost na fenomen zavisnosti. Efekti supstanci na biohemizam neurotransmitera u mozgu jesu između ostalog, proistekli i iz pojave fenomena „nedostajanja” supstance, što je osnov apstinencijalnog sindroma (12, 13).

Definisanje jedne pojave terminom bolest zahteva primenu medicinskog modela. Bolest se tako definiše pre svega postojanjem stabilnih patoloških znakova i simptoma, koji odražavaju disfunkcionalnost nekih organa, i praćeni su subjektivnim doživljajem patnje i trpljenja pojedinca. Simptomi moraju da imaju stabilnu i regularnu pojavnost kod najvećeg broja bolesnika i čine jednu kliničku sliku. To omogućuje dijagnozu, klasifikaciju, a zahteva lečenje (1,4,5).

Zatim neophodno je jasno postojanje uzroka, patogeneze i direktno s tim povezano postojanje patofiziološkog i patohistološkog supstrata, dakle mogućnost direktnog dokazivanja deficita i oštećenja, medicinskim metodama (1).

Nastanak. tok i razvoj zavisnosti

Prema Nastasiću, 2011 (7), mogu izdvojiti četiri ili pet faza razvoja, a osnovno što naglašavaju svi autori je da adolescenti prolaze brže, u kraćem vremenskom intervalu kroz ove faze nego odrasli. Te faze su:

- Eksperimentalna faza - eksperimentisanje, uzimanje iz radoznalosti ili zbog adolescentnog preuzimanja rizika, odnosno, „testiranja opasnosti”. Dakle, prva repetitivna uzimanja su izbor.

- Socijalna faza - regularno korišćenje u „socijalnim” prilikama - izlasci, žurke, koncerti i slično. Najčešće se to u početku događa tokom vikenda, a kasnije i češće „sa društvom”.
- Instrumentalna faza – traženje supstance („svoje droge”) kojom se postiže promena raspoloženja i ponašanja u svrhu „provoda” ili da se prevaziđe stres i neprijatni doživljaj ili negativno afektivno stanje (depresivnost, strah).
- Habitualna faza ili svakodnevna preokupacija uzimanjem, prilagođenost ponašanja i funkcija na redovno uzimanje supstanci. Ovo je prelazna faza ka zavisnosti ili početak kompletne zavisnosti.
- Kompulzivna faza, zavisnost, potpuno prilagođavanje svakodnevnom uzimanju, promenjen životni stil, vrednosni sistem i karakterne osobine. To je faza u kojoj uzimanje supstance služi da bi se osećao/la „normalno”. Razvijena je i globalna disfunkcionalnost

Dužina trajanja svake pojedinačne faze i brzina kojom se formira klinička slika bolesti zavisnosti, u velikoj meri je uslovljena brzinom dostizanja neurobioloških parametara zavisnosti. Od značaja su i kvaliteti njegovog/njenog porodičnog i socijalnog sistema.

Ishod bolesti zavisnosti i dalja karijera/sudbina zavisnika velikim delom je povezana sa njegovim/njenim primarnim bio-psihološkim potencijalima i eventualnim postojanjem dualne-dijagnoze (7).

Sve supstance adiktivne za ljude pokazuju ista svojstva i prema životinjama (kroz samoadministriranje) i akutno gratifikuju, tj. stvaraju doživljaj nagrade koordiniranim inputom dopamina iz srednjeg mozga (10). Konvergirajući efekte na „centar za nagradu” u CNS-u stvaranjem čitavog niza sličnih efekata i homeostatskih adaptacija „resetuju” prag za nagradu na viši nivo, tako da ostale prirodne nagrade u poređenju sa drogom postaju „blede”. Razvija se perzistentna i kompulzivna upotreba kroz formiranje dugoročne asocijativne memorije u nekoliko neuralnih mreža uključujući prefrontalnu koru. Razvija se „patološka uzurpacija neuralnih mehanizama učenja i pamćenja koji normalno služe da oblikuju evolucionarna ponašanja („survival”) vezana za nagradu, kao i signale da se nagrada predvidi” (11-13).

Recidiv, iskliznuće i ponovno uzimanje supstance posle uspostavljene duže, najčešće terapijski proizvedene apstinencije, događaj je koji je gotovo neizbežni pratilac zavisnosti. On se povezuje sa stresom na individualnom nivou uz značajno učešće socijalnih situacija i raznih faktora koji predstavljaju izloženost signalima koji deluju kao „okidači”. Poznato je da stres aktivira potrebu za doživljajem rasterećenja i zadovoljstva. Ponovno izlaganje supstanci je najčešće svestan izbor u uslovima postojanja psihičkih apstinencijalnih kriza (10, 13).

Stavovi prema zavisnicima

Definisanje zavisnosti kao socijalnog poremećaja u velikoj meri može se razumeti kao proizvod postojanja ogromne heterogenosti u ispoljavanju kliničke i socijalno psihijatrijske slike ove pojave i potrebe za preciznijom, pre svega sociološkom ili sociopatološkom elaboracijom fenomena zavisnosti. Drugim rečima, znaci ovog poremećaja često se lociraju u oblast socijalne patologije i kroz sociološka i socio-kulturna tumačenja fenomena zavisnosti stvara se heterogeno viđenje zavisnosti kroz formiranje nekoliko stereotipa. Po jednom, adikcija je poremećaj koji se pojavljuje kod deficitarnih, „slabih” ličnosti. Uzimanje droge je njihov lični izbor i pristup u pomaganju je vrlo oštar kroz formiranje „radnih kampova”, strogo kažnjavanje, jer „oni mogu da izaberu da ne uzimaju drogu”. Drugi stereotip je blaži, zavisnik se sagledava kao žrtva, „adiktivne snage droge” i „loših uticaja” okruženja i „surovosti” društva. Pristup u lečenju je ekstremno benevolentan sa mnogobrojnim „pokušaj ponovo” rehabilitacijama i raznovrsnim terapijskim programima. Imajući sve do sada izneto u vidu treba znati da niko ne želi da postane adikt, da oni sami ni malo ne vole što su adikti. Nema srećnog adikta, njihovi životi su drastično suženi, hronični adikti su očajni, obeshrabreni (1,6,7).

Lečenje i rehabilitacija

Adikcija ili bolest zavisnosti smatra se u medicinskom smislu ozbiljnom bolešću koja zahteva lečenje ali samo ako je to izbor zavisnog pojedinca, dakle, tretman će uslediti samo ako je pojedinac motivisan i kooperativan. Drugim rečima, ne postoji mogućnost prisilnog lečenja zavisnika (izuzimaju se sudske presude zbog krivičnih dela).

Naša zakonska regulativa o mentalnom zdravlju isključuje obavezno zadržavanje ili tretman zavisnosti od droga sam po sebi. Taj akt se primenjuje kada su u pitanju *mentalne bolesti uzrokovane zloupotrebom psihoaktivne supstance*. Takva je zakonska regulativa i u ostalim evropskim zemljama.

Skorašnjeg datuma je preporuka da novi zakonski akt o mentalnom zdravlju Engleske i Velsa treba da dopusti obavezan tretman adikcije same po sebi, međutim to izaziva velike kontroverze i ovaj predlog još nije dovoljno pročišćen od kada je napisan. Zbog velikog broja kriminalnih radnji pod uticajem i zbog droge taj akt (DTTO – Drug Treatment and Testing Orders), omogućuje donošenje presuda u lokalnoj zajednici (dakle ne kao mera suda), što je u stvari uslovna mera sa mogućnošću i pruženom šansom za lečenje. Pojedinac treba da se složi i primi pomoć da se oslobodi od droge i kriminala. To je očigledno veoma razumna ideja, ali njena efikasnost je i dalje diskutabilna (14). Zbog mnogih svojih specifičnosti sve češće se ističe stav da zavisnost

nije privatna stvar pojedinca i nije samo njegov lični problem, s obzirom da pogađa i ostale osobe iz porodičnog i socijalnog okruženja zavisne osobe (15, 16).

Već dugo vremena unazad u stručnoj literaturi se ističe da čisti medicinski model i individualno lečenje pacijenta, bez uključivanja značajnih osoba iz njegovog okruženja, daje veoma skromne rezultate. Neophodno je u lečenju zavisnosti primeniti socijalno-psihijatrijski pristup (ekosistemski, porodično sistemski), sa uključivanjem značajnih ličnosti iz okruženja zavisnika, koji bi trebalo da zameni konvencionalni, čisti medicinski model. Uključivanja „značajnih drugih” obezbeđuje aktiviranje socijalnog okruženja pacijenta i članova porodice (15-17).

U procesu rehabilitacije prepoznaju se dve faze

1. - RANA FAZA– Apstinencija po svaku cenu (kao u hirurgiji „zaustaviti krvavljenje”) u periodu od najmanje 8 meseci do 1 godine. To podrazumeva „spoljašnju pomoć snazi volje” (mentori iz terapijske grupe, grupni sastanci, hobi, prijatelji, porodica...) Međutim, to se može smatrati i nekom vrstom kupovanja vremena za oporavak CNS.

2. - KASNA FAZA – Unutrašnja kontrola apstinencije (doživotna apstinencija, „zadovoljstvo bez droge”). Radi se na razvijanju tzv. unutrašnjih „direktiva”. Radi se na učenju da se akutno neodložno zadovoljavanje zameni zrelim odbranama. To je, ustvari, veliko „prolećno spremanje” života, rekonstrukcija životnog stila (pronaći svoje talente, osloboditi se toksičnih uticaja okoline...). Ponovo uspostaviti snagu prirodnih nagrada (18).

Standardna klinička praksa za sve psihoaktivne supstance, izuzev opijata, podrazumeva detoksikaciju na „nultu upotrebu” i potom započinjanje procesa lečenja i rehabilitacije. Za lečenje opijatske zavisnosti preporučuje se posle detoksikacije na „nultu upotrebu” započinjanje rehabilitacije, uz dodatnu terapijsku proceduru koja obuhvata primenu supstitucione terapije ili terapije održavanja punim agonistom (od 1960. g) i parcijalnim agonistom (od 2002. g).

Određivanje vrste lečenja

Dijagnostikovanje, motivacija i tretman alkoholizma i drugih bolesti zavisnosti predstavljaju *nedeljivi kontinuirani proces*, koji se može odvijati u više ustanova i čak ne uvek u zdravstvenim institucijama.

Pred lekarima i terapeutima se najpre postavlja zadatak procene da li je neophodno hospitalno ili - vanhospitalno lečenje. Ta procena je povezana sa potrebom detoksikacije i uspostavljanjem apstinencije, jer to je prvi cilj, odnosno, preduslov. Često to ima odlike zahteva „po svaku cenu”, jer bez nje ne može se započeti ozbiljan tretman bolesti. Zavisnici od alkohola mogu lakše uspostaviti apstinenciju (sponatno, blagi ili umereni apstinencijalni simptomi). Zavisnici od opijata, mnogo teže. Najčešće

je neophodna hospitalizacija, što se može uporediti sa „zaustavljanjem krvarenja” u hirurgiji ili „kupovinom vremena” za rešavanje teško rešivih situacija.

Svi zavisnici imaju telesna oštećenja, a neki mogu imati i teške telesne simptome (heroniski zavisnici, zavisnici od alkohola) zbog kojih može biti neophodna hospitalizacija. Zavisnici od alkohola, kokaina, amfetamina, kanabionida imaju izrazitije psihijatrijske tegobe.

Intenzitet apstinencijalnog sindroma *najčešće ce pojavljuje kao kriterijum za određivanje vrste lečenja*. Tačna procena njegove težine znatno utiče na određivanje vrste lečenja. Neki stručnjaci zastupaju stav da je za uspostavljanje apstinencije neophodna hospitalizacija, mada vrlo često to i nije neophodno (2). Veština i znanje lekara/terapeuta, zatim dobra organizacija timova ili ustanova olakšavaju dijagnostikovanje, započinjanje i odvijanje adekvatnog lečenja u svakom obliku ustanove i u svakoj fazi lečenja. Ipak, u *lečenju zavisnosti prednost treba dati vanhospitlnim ili poluhospitlnim oblicima lečenja*. Zašto? Hospitalno lečenje je nepovoljnije ne samo zbog visoke ekonomske cene, već i zbog moguće „medikalizacije” i „psihijatrizacije”, što može pasivizirati pacijenta, njegovu porodicu i samo osoblje (19).

Medicinske i psihijatrijske intervencije u hospitalnim uslovima su neizbežne samo u podmakloj fazi bolesti ili u relativno malom broju slučajeva rane faze sa značajnim psihijatrijskim ispadima ili telesnim oštećenjima. Bilo koji startni oblik lečenja zavisnosti treba da predstavlja samo prvu ili početnu fazu kompleksnog lečenja u kojoj treba osigurati i »ugovoriti« i ostale faze. To su: pripremno orijentaciona faza, intenzivna faza, rehabilitaciona faza i stabilizaciona – produžna faza.

Ciljevi lečenja

Svi zavisnici mogu uspostaviti apstinenciju, neki od njih čak i spontano; u zavisnosti od faze bolesti, učestalost i dužina trajanja spontanih apstinencija je različita (od nekoliko dana do 1-2 meseca). Nakon izvesnog vremena, najčešće spontano, dolazi i do recidiva i nastavka nekontrolisanog uzimanja PAS ili pijenja (2, 3).

Cilj stručne pomoći i lečenja nije puko prekidanje unošenja „droge” ili alkohola. Prema preporukama Američke psihijatrijske asocijacije (APA) (20) kada je u pitanju alkoholizam cilj je kompletan prekid pijenja i uspostavljanje trajne apstinencije. Prema drugima, cilj lečenja svake zavisnosti može biti prevencija recidiva, kada se jednom uspostavi apstinencija (25). U svetlu izučavanja mehanizama delovanja novih psihofarmaka, kao cilj lečenja može se postaviti normalizacija funkcionisanja mozga (20).

U skladu sa savremenim terapijskim principima, uspostavljanje apstinencije i primena psihofarmakoterapije predstavljaju samo preduslov za uključivanje u ozbiljan

terapijski proces. Suština lečenja odnosi se na *promenu zavisničkog stila življenja* i ponašanja, navika, disfunkcionalnih komunikacija, porodičnih i socijalnih relacija, moralnih i etičkih normi (19).

Farmakoterapijski modaliteti (19-26)

U lečenju alkoholičara

1. Lekovi koji izazivaju averziju prema alkoholu (disulfiram)
2. Lekovi koji redukuju želju da se alkohol upotrebljava (acamprosat, nalorex)
3. Lekovi za prolongiranu apstinenciju (afektivni stabilizatori, antidepresivi)
4. Simptomatska terapija

U lečenju zavisnika od drugih psihoaktivnih supstanci

1. Antagonisti opioida („blokatori”) – nalorex
2. Agonosti opioida („substitucija”) – metadon, buprenorfin,
3. Simptomatska terapija

Terapijski okviri i modaliteti

Pacijenti mogu biti tretirani u posebno organizovanim hospitalnim ustanovama, u specijalnim vanbolničkim ustanovama u centrima za kontrolisanu primenu tzv. supstitucione terapije ili terapije održavanja (metadonski centri i dr.) Zatim u savetovalištimu u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Osnovna terapijska jedinica za rad sa problemima zavisnika je tim za lečenje bolesti zavisnosti sastavljen od lekara, psihologa, socijalnog radnika i medicinskih sestara sa uključivanjem psihijatra kao konsultanta.

Lečenje u ambulantnim uslovima

Organizuje se ili na početku tretmana u tzv. pripremno orijentacionoj fazi u trajanju 7-10 dana radi elementarne dijagnostike, uspostavljanja apstinencije, određivanja simptomatske farmakoterapije, a obuhvata i dodatno laboratorijsko ispitivanje, rad na dodatnoj motivaciji, „terapijski ugovor”.

Drugi modalitet lečenja u ambulantnim uslovima je tzv. produžna faza ili terapija održavanja – koja treba da traje **duže vremena**.

Lečenje u dnevnim bolnicama

Opređenje za DB oslanja se na potrebu sprovođenja intenzivne porodične terapije ili nekog drugog oblika psihoterapije ili socioterapije. Predstavlja nastavak

ambulantnog tretmana. U dnevne bolnice uključuje se zavisnik najčešće sa članom/članovima porodice.

U metodologiji rada dnevnih bolnica ključna je primena terapijske zajednice i tzv. srednje psihoterapijske porodične grupe, koju čini 8-12 pacijenata ili porodica. Dnevni terapijski program traje 6 sati (od 8 do 14 h), grupne seanse 3 sata (2 puta po 90 min). Ostalo vreme porodice provode u tzv. „domaćim aktivnostima”, socijalizaciji i rekreativnim aktivnostima kod kuće.

Lečenje u hospitalnim uslovima

Medicinske i psihijatrijske intervencije u hospitalnim uslovima su neizbežne samo u podmakloj fazi bolesti ili u relativno malom broju slučajeva rane faze sa značajnim psihijatrijskim ispadima ili telesnim oštećenjima.

Unutar ovih terapijskih okvira u raznim zdravstvenim ustanovama ili van njih neophodno je primenjivati metodologiju grupnog rada:

Grupna psihoterapija smatra se metodom izbora u lečenju zavisnosti. Postoje modaliteti grupnog terapijskog rada koji se primenjuju u lečenju bolesti zavisnosti i odlikuju se neposrednošću sa direktivnim i edukativnim pristupom uz korišćenje principa sistemske porodične terapije, bihevioralne terapije i transakcione analize

Najviše primenjivana metoda je terapijska grupa multiplih porodica u sklopu primene sistemske grupne porodične terapije. U lečenju zavisnosti primenjuje se najčešće kao dodatna terapija, a mnogo manje kao terapija izbora

Specifični vid grupne terapije je tzv. **prevencija recidiva**, kod koje se primenjuje kognitivno-bihevioralni model. U grupnom kontekstu se razmatraju situacije i signali koji mogu predisponirati recidive i nastavljanje uzimanja psihoaktivne supstance

Od posebnog značaja je istaći potrebu **rehabilitacije i socijalne reintegracije zavisnika**. To je skup aktivnosti i mera kojima se osobama koje su koristile ili koriste droge pomaže da se *uključe u različite oblike društvenog života, poboljšaju kvalitet života i smanje štetne posledice prouzrokovane korišćenjem droga* – siromaštvo, neobrazovanost, nezaposlenost, kriminal, prostitucija, HIV i druge bolesti koje se prenose putem krvi, socijalna izmenjenost, mentalni poremećaji i sl.). Modaliteti koji u toj oblasti stoje na raspolaganju su:

- **SOCIOTERAPIJSKI KLUB LEČENIH ALKOHOLIČARA**, kao vrlo rasprostranjen oblik socioterapije u našoj sredini. Osnovni zadatak KLA je da osigura potpunu i trajnu apstinenciju. U klubu se unapređuju interpersonalne komunikacije i aktivnosti kojima se obogaćuje kvalitet života zavisnika i njihovih porodica. Po svojoj dinamici klub je velika terapijska grupa u kojoj se pod zastićenim uslovima odvija grupna dinamika po principima terapijske zajednice i grupne terapije. Može biti organizovan kao socioterapijski klub u

okviru ustanove za lečenje alkoholizma i imati angažovanog terapeuta, ili može biti organizovan nezavisno od zdravstvene institucije, unutar lokalne zajednice (sa profesionalnim terapeutom). U lokalnoj zajednici mogu se organizovati klubovi u formi grupa samopomoći, koje nemaju profesionalnog terapeuta.

- **TERAPIJSKE KOMUNE**, ili „radni kampovi” koji predstavljaju modalitet nastao zbog činjenice da samo manjina zavisnika prihvata dugotrajni rehabilitacioni tretman u hospitalnim ili vanhospitalnim zdravstvenim ustanovama. Sa druge strane, ne postoji dovoljan broj dobro organizovanih specijalizovanih zdravstvenih ustanova koje sprovode rehabilitaciju i resocijalizaciju zavisnika. Ove komune organizuju najčešće religijske konfesije ili nevladine organizacije. U njima se, pre svega, zahteva od članova kompletna apstinencija uz svakodnevne radne i grupne aktivnosti u skladu sa ideologijom komune.
- **PROGRAMI SMANJENJA ŠTETE** (Harm reduction programi). Skup aktivnosti usmerenih na smanjenje posledica (zdravstvenih, socijalnih i dr.) do kojih dovodi korišćenje droga. Namenjeni su osobama koje ne mogu ili ne žele da prestanu sa korišćenjem droga i imaju za cilj postizanje pozitivnih promena stavova i ponašanja u zaštiti svog i zdravlja drugih. To je način za prevenciju infekcija, lečenje i uspostavljanje dijaloga sa marginalizovanim grupama zavisnika uz poštovanje ljudskih prava. Merila uspeha programa zasnovana su na smanjenju stopa smrtnosti, bolesti, kriminala i patnji, a ne na ubeđenju o potrebi smanjenja sveukupnog korišćenja droga.

Programi razmene igala (eng. needle exchange) - organizovanje besplatne i anonimne podele špriceva i igala injektirajućim korisnicima droga, kao i sakupljanje i uništavanje iskorišćenog pribora za injektiranje.

Terapija održavanja (supstituciona terapija) – terapija metadonom ili bupronorfinom sa ciljem smanjenja štete iv. korišćenja droga - zaustavljanje zajedničkog korišćenja igala, sprečavanje upotrebe uličnih „prljavih” droga i „overdose”-a, kao i dekriminalizacija heroinskih zavisnika.

Sigurna mesta (drop-in, safe shooting room) - okruženje gde zavisnici mogu na sigurniji način i pod medicinskim nadzorom da koriste drogu ili dobiju edukaciju iz ove oblasti. Zajedno sa prepisivanjem heroina na recept predstavlja najspornije metode smanjenja štete.

Terenski programi (outreach) - rad na mestima okupljanja osoba pod povećanim rizikom, odnosno onih pojedinaca i grupa koje nisu obuhvaćene drugim postojećim oblicima prevencije. Baziraju se na distribuciji sterilne opreme, promociji upotrebe kondoma i obezbeđenju informacija u vezi sa prevencijom i lečenjem i rehabilitacijom.

Apotekarna prodaja špriceva - prodaja špriceva bez recepta u apotekama.

Sigurno odlaganje igala - „mail-back” program (gde korisnici šalju iskorišćeni materijal u specijalno namenjene kontejnere) ili „in-home” program (koji na licu mesta uništava špriceve i igle). Ovi program sprovode se u Srbiji od 2002. godine („Medecins du monde” „Veza”, „Prometej”, „Prevent”)

Primena programa smanjenja štete pokrenula je neke etičke dileme, a najčešća je zasnovana na stavu koji glasi: „Programi smanjenja štete doprinose održavanju problema”. Sa pozicija medicinskog načina mišljenja ovo je u velikoj meri tačno, ali zagovornici ovih programa smatraju da je dilema - programi prevencije vs. programi smanjenja štete – veštačka dilema i da su programi smanjenja štete važan deo dugoročnog razvojnog rešenja.

Zaključak

Bolesti zavisnosti predstavljaju veoma ozbiljan medicinski i socijalno psihijatrijski problem. Mogućnosti terapijskog delovanja značajno su povećane u poslednjih 10-ak godina, ali se sa druge strane povećava broj osoba obuhvaćenih ovim problemom, najvećim delom zbog pojave novih oblika psihoaktivnih supstanci, ali i zbog značajno izmenjenih uslova življenja u eri savremenih oblika komuniciranja i procesa globalizacije. U našem okruženju značajan je i udeo tranzicije, što dovodi i do pojave zavisnosti bez unošenja psihoaktivnih supstanci.

Pri terapijski usmerenoj promeni ponašanja zavisnika pojavljuju se dodatni uslovi koji usložnjavaju procese lečenja i rehabilitacije, kao što su:

1. Oštećenje opšteg telesnog zdravlja i stepen mentalnih poremećaja pojedinca i stepen patnje koju trpi bolesnik i njegova okolina, kao uslov traženja i određivanja vrste lečenja.
2. Odnos bolesnika prema razumevanju sopstvene bolesti i prihvatanju lečenja, što predstavlja jedan od ključnih, praktičnih i teorijskih problema.
3. Da li lečiti pojedinca ili šire sisteme oko njega, kao što je porodica, škola ili profesionalno okruženje? Opravdano je smatrati da bi jedino svrsishodan bio multifokalni pristup i na pojedinca i na njegovo okruženje, a kada je u pitanju preventivno delovanje, i na širu društvenu zajednicu.
4. Dobro strukturisana primena tehnika, sredstava i metodologija promene ponašanja.
5. Organizovane ustanove za lečenje i osobine terapijskih sistema.
6. Kontinuirana edukacija i razvoj performansi i osobina terapeuta, posebno terapijskih lidera.
7. Procena tereta koji se nameće društvu lečenjem, u odnosu na teret koji društvo nosi od bolesti zavisnosti. Socijalna psihijatrija da ili ne ?

8. I na kraju, neurobiološka istraživanja otvorila su put ka sve većem broju mogućnosti za dizajniranje novih obećavajućih lekova (10-14), kojima bi trebalo rešiti ključne simptome zavisnosti, pre svega tegobe u produženoj apstinenciji i fenomene recidiva sa težnjom da se korenito i dugotrajno promeni poremećeno ponašanje. Sasvim je opravdana i logična težnja da se jedan veliki civilizacijski problem rešava efikasno i brzo. Ipak, mogle bi biti štetne već uočljive tendencije preteranog oslanjanja samo na lekove kao oblik konačnog rešenja problema. Međutim, sigurno je da kompleksnost i priroda sindroma zavisnosti i, pre svega, dužina trajanja bolesti pre započinjanja lečenja, ozbiljno osujećuju ovu ideju.

Literatura

1. Nastasić P.: Zavisnost – bolest, poremećaj, lečenje. U: Coric B., urednik, Čovek i lek, Institut za mentalno zdravlje, Beograd, 2004, p.127-139.
2. Schuckit M.A.: Substance use disorders: Science, medicine and future, BMJ, Vol.314, 1997.
3. Schuckit M.A.: Drug and Alcohol Abuse, Fifth Edition, Kluwar Academic/Plenum Publ., Ney York, 2000.
4. Nastasić P. Mogućnosti savremene farmakoterapije u lečenju alkoholizma. Y: Medicinske i socijalne mere u tretmanu bolesti zavisnosti : XXVI Simpozijum o bolestima zavisnosti sa međunarodnim učešćem, 6.i 7. oktobar 2010, Vršac : Zbornik saopštenja. Beograd: Zajednica klubova lečenih alkoholičara Srbije, 2011, 2011, str. 47-61. [COBISS.SR-ID [514590039](#)]
5. Nastasić P. Principi dijagnostikovanja i farmakoterapije alkoholizma. Y: Medicinske i socijalne mere u tretmanu bolesti zavisnosti : XXVI Simpozijum o bolestima zavisnosti sa međunarodnim učešćem, 6.i 7. oktobar 2010, Vršac : Zbornik saopštenja. Beograd: Zajednica klubova lečenih alkoholičara Srbije, 2011, 2011, str. 135-143. [COBISS.SR-ID [514592343](#)]
6. Nastasić P. Ekosistemski pristup alkoholizmu. Beograd: Publikum, 2011. 112 str., tabele. ISBN 978-86-86449-05-4. [COBISS.SR-ID [187577612](#)]
7. Nastasić P. Bolesti zavisnosti u adolescenciji. Beograd: Publikum, 2011. 96 str. ISBN 978-86-86449-04-7. [COBISS.SR-ID [187568140](#)]
8. Weiss F., Porrino L.J : Behavioral Neurobiology of Alcohol Addiction: Recent Advances and Challenges;The Journal of Neuroscience, May 1, 2002, 22(9):3332-3337
9. Olive MF, Koenig HN, Nannini MA, Hodge CW (2001) Stimulation of endorphin neurotransmission in the nucleus accumbens by ethanol, cocaine, and amphetamine. J Neurosci 21:RC184
10. O'Brien CP, Childress AR, Ehrman R, Robbins SJ (1998) Conditioning factors in drug abuse: can they explain compulsion? J Psychopharmacol 12:15-22.
11. Robinson, T.E., Berridge, K.C. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. Brain Res Brain Res Rev. 1993 Sep-Dec;18(3):247-91.
12. Berridge, K.C. Pleasures of the Brain. Brain Cogn. 2003 Jun;52(1):106-28.

13. Koob GF: Drug addiction: the yin and yang of hedonic homeostasis. *Neuron* 1996; 16:893–896
14. Johnston L.D., O'Malley P.M., Bachman J.G.: National Survey Results on Drug Use from The Monitoring the Future Studz, 1975-1997. NIDA, Rockville, 1998.
15. Gačić B.: Alkoholizam: Bolest pojedinca i društva, „Filip Višnjić“, Beograd, 1985.
16. Nastasić P.: Alkoholizam i međugeneracijsko prenošenje, Tehnis, Beograd, 1998.
17. Marlatt G.A., Baer J.S., et all: Addictive Behaviors: Etiologz and Treatment, *Ann. Rew. Psychol.* 39:223-252, 1988.
18. Kaufman, E. : "Family system and family therapy of substance abuse", *Inter. Journ. Of the Addictions*, 1985,20, (6-7).
19. Stanković Z., Trbić V., Nastasić P., Mladenović I.: Dijagnostičko-terapijske smernice o alkoholizmu, Institut za mentalno zdravlje, Beograd, 2009.
20. American Society of Addiction Medicine. Principles of addiction medicine. Washington (DC): The Society; 1991
21. Jaffe JH, Kranzler HR, Ciraulo DA. Drugs used in the treatment of alcoholism. In: Mendelson JH, Mello NK, editors. *Medical Diagnosis and Treatment of Alcoholism*. . New York: McGraw-Hill Inc.; 1992. p. 421–61.
22. Mann K, Leher P, Morgan MY. The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: Results of a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28(1):51–63.
23. Streeton C, Whelan G. Naltrexone, A Relapse Prevention Maintenance Treatment of Alcohol Dependence: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Alcohol Alcohol* 2001; 36(6):544–52.
24. De Sousa A, De Sousa A. An open randomized study comparing disulfiram and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Alcohol* 2005;40:545-8.
25. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Helping Patients Who Drink Too Much: A Clinician's Guide. Updated 2005 Edition. Bethesda (MD): NIAAA.
- 26.

Addiction: therapeutic possibilities and clinical reality

Petar Nastasić

University of Belgrade, Faculty of political science, Jove Ilića 165, Belgrade, Serbia

Summary

Addiction is a specific psychosocial result of a complex neurobiological process in the existence of individuals. As pharmacologically term addiction arises from creation of physiological adaptation to the substance and with occurrence of withdrawal syndrome in the moment of cessation of both substance intake and effect of the substance. With psychobiological disorders created as a result of such adaptations, addiction becomes the illness of central nervous system. Persistent and compulsive usage is created through forming of long term associative memory in several neural networks including prefrontal cortex. „Pathological usurpation of neural of learning and memory mechanisms, which normally serve to shape behavior connected to the reward as well as a signal for prediction of reward”

Defining one phenomenon with addiction term requires application of medical model. Therefore illness is defined before all with existence of stable pathological signs and symptoms, which are expressed through dysfunction of some organs and followed by individual experience of torment and misery of individuals. Symptoms have to have stable and regular occurrence with large number of patients and make one clinical picture. This allows diagnostics, classification and requires treatment.

Outcome of the addiction and future career /destiny of the addict largely is connected with his/her primary bio-psychological potentials and possible other diagnosis besides addiction.

Therefore, therapeutic possibilities in treatment of addictions are determined by the use of pharmaco- therapeutic means, but in many cases they are determined by society's attitude towards psychoactive substance and addicts. Namely, the goals of treatment depend on it, as well as different modalities of rehabilitation and social reintegration of addicts. This paper analyzes forms of treatment and rehabilitation of addicts, it also estimates theoretical forecast of treatment possibilities with realistically realized therapeutic programs.

Key words: neurobiochemism of addictions, pharmacotherapy of addictions, psychosocial treatment of addictions

Zloupotreba psihoaktivnih supstanci: uloga farmaceuta

Mirjana Đukić¹, Ana Đurić¹, Ljiljana Tasić²

¹ Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za toksikologiju „Akademik Danilo Soldatović”, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

² Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za socijalnu farmaciju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

e-mail: mirjana.djukic@pharmacy.bg.ac.rs

Telefon: +381 11 3951 308

Faks: +381 11 3972840

Kratak sadržaj

Zloupotreba psihoaktivnih supstanci (PAS) je veliki zdravstveno-društveni problem kod nas i u svetu. Sveukupna populacija je u neposrednom svakodnevnom kontaktu sa PAS i izložena je stalnom riziku od PAS. Farmaceuti imaju jedinstveno i sveobuhvatno znanje o bezbednoj i efikasnoj primeni lekova i PAS, kao i o neželjenim efektima do kojih dovodi njihova neadekvatna upotreba (zloupotreba). Uloga farmaceuta, za sada je uglavnom prepoznata u domenu farmakoterapije i kliničko-toksikoloških laboratorijskih analiza. Međutim, uloga farmaceuta kao promotera zdravlja bi trebalo da se prepozna šire u društvu, kada je reč o zloupotrebi i tretmanu zavisnika od PAS, kako u domenu prevencije, tako i tokom lečenja i kasnijoj fazi reintegracije lečenog pacijenta u društvenu zajednicu. Takođe, savetodavna i edukativna uloga farmaceuta u društvu, kod nas je oblast koja je u začetku, kada je reč o zloupotrebi PAS. Prema američkom modelu, odgovornosti farmaceuta u ovom domenu rada podeljene su u tri grupe: prevencija, edukacija i angažman u sveukupnom zdravstveno-socijalnom sistemu zbrinjavanja zavisnika.

Takođe, u radu je dat osvrt na značaj institucionalne harmonizacije u domenu zloupotrebe PAS, na nivou grada, regiona i države. Neadekvatna saradnja na ovom nivou je velika pretnja društvu, a i u isto vreme, pokazatelj neodgovornosti i nebrige cele zajednice o problemu zavisnosti kod nas.

Ključne reči: zavisnost, zloupotreba, farmaceuti, praksa, edukacija, prevencija

Uvod

Zloupotreba psihoaktivnih supstanci (PAS) je veliki zdravstveno-društveni problem. Sveukupna populacija je u neposrednom svakodnevnom kontaktu sa PAS i izložena je stalnom riziku od PAS. U PAS koje se zloupotrebljavaju, ubrajaju se: alkohol, duvan, „ulične” droge (marihuana, kokain, heroin, LSD, MDMA...), kao i nemedicinska upotreba lekova. Zavisnost je hronično, primarno, progresivno i fatalno oboljenje koje karakteriše kompulsivni nagon za ponovnom upotrebom PAS, nasuprot nastalim zdravstveno-društvenim problemima pojedinca [1].

Farmaceuti imaju jedinstveno i sveobuhvatno znanje o bezbednoj i efikasnoj primeni lekova i PAS, kao i o neželjenim efektima do kojih dovodi njihova neadekvatna upotreba (zloupotreba). Uloga farmaceuta, za sada je uglavnom prepoznata u domenu farmakoterapije i laboratorije [2]. Potencijal raznovrsnosti usluga koje farmaceuti mogu da pruže društvenoj zajednici daleko nadmašuju sadašnji angažman u zdravstveno-socijalnom sistemu kod nas. Kako su farmaceuti u neposrednom kontaktu sa pacijentima, u prilici su da pomognu u prevenciji i lečenju poremećaja do kojih dovodi upotreba sredstava koja izazivaju zavisnost. Stoga je od velikog društvenog značaja da se farmaceut efikasnije uključi u rešavanje problema bolesti zavisnosti. Zapravo, farmaceuti bi trebalo da budu dobro informisani o svim pitanjima koja se tiču zavisnosti. Njihova uloga nije samo u registrovanju i praćenju individualnih slučajeva, već i u saradnji sa doktorima u lečenju zavisnih pacijenata, ali i aktivno učestvovanje, unutar društvene zajednice, u borbi protiv upotrebe PAS [3]. Farmaceut može imati ključnu ulogu u prepoznavanju pomenutog problema i zbrinjavanju obolelog, kao i davanju nužnih informacija pacijentu i članovima njegove porodice o opasnostima po njegovo zdravlje.

Međutim, kako bi se uloga farmaceuta u domenu zloupotrebe PAS prepoznala, nužno je da se brojne zdravstvene, i šire, socijalne i državne institucije (određena ministarstva i Služba unutrašnjih poslova, MUP) povežu na više nivoa i harmonizuju aktivnosti u domenu prevencije, terapije i sveukupnog praćenja zloupotrebe i bolesti zavisnosti od PAS. Tako bi se pozicija farmaceuta u medicinskoj zaštiti ovih pacijenata unapredila, a njegove aktivnosti bi bile deo sveukupnih integrisanih zdravstveno-društvenih aktivnosti u užoj i široj zajednici.

Takođe, farmaceut treba da poseduje određena znanja i o drugim psihoaktivnim supstancama pored lekova. U ovom domenu neophodno je da farmaceuti, kao i lekari steknu dodatna znanja tokom svog radnog odnosa, kroz razne vidove edukacije na ovu temu. Delovanje i aktivnosti farmaceuta u vezi sa ovom problematikom ne treba da budu samo u okviru ustanove u kojoj je zaposlen (apoteka, bolnička apoteka, klinika), već i šire u zajednici. Prisutnost u medijima, populacijski pristup ovoj problematici, angažman u rukovodećim strukturama ustanova u kojima su zaposleni, kao i u državnim

telima (Ministarstvo zdravlja, Ministarstvo prosvete) smernice su koje farmaceuti treba da slede, kako bi društvo u celini spoznalo potencijal i značaj naše struke u domenu prevencije bolesti zavisnosti, terapije i kontrole zavisnika, edukacije celokupne zajedice (uključujući i zavisnike), angažovanost u zajednici u okviru ove problematike.

Edukativni kursevi, radionice, simpozijumi bliže bi upoznali zdravstvene radnike sa značajem ove problematike u više domena odgovornosti zdravstvenih radnika prema ovom zdravstveno-društvenom problemu. Angažman zdravstvenih radnika u domenu prevencije zloupotrebe PAS je od izuzetnog značaja. Savetodavne, medijske i druge akcije usmerene ka deci predškolskog i školskog uzrasta, kao i ka roditeljima, kako trenutno, tako i dalekosežno, neprocenjivo su važne za sveukupni zdravstveno-društveni sistem u zemlji.

Dinamika razvoja tržišta i raznovrsnost dostupnih novo-sintetisanih PAS je u stalnom porastu i s toga diktira potrebu za stalnom „budnošću” nad ovim problemom, koja, ako govorimo o farmaceutima, pored ostalih, podrazumeva sticanje novih stručnih saznanja o „novim PAS”. Oprez, nova saznanja u domenu farmakološko-toksikoloških efekata novih „droga” (o simptomima i terapiji) i briga o zdravstvenom kretanju celokupnog društva su činioci kojima zdravstveni radnici, uključujući farmaceute, treba da vladaju i da pored ostalih aktivnosti značajno doprinesu široj društvenoj zajednici, pružajući joj informaciju, tako da kroz svoju savetodavnu ulogu ujedno podižu svest zajednice o tome.

Prepoznavanje simptoma zavisnosti u najbližem radnom i društvenom okruženju je oblast, sa kojom, ne samo zdravstveni radnici već i šira populacija, nisu dovoljno upoznati, a to je nešto što zahteva stalnu aktivnost. Postupci i mere koje treba da se preduzmu kako bi se pomoglo „kolegi”/„prijatelju” i uradilo najbolje za dobrobit neposrednog okruženja, takođe su nepoznanica, kojom farmaceuti i svi ostali treba da ovladaju. Podatak da je 70 % registovanih zavisnika u statusu stalnog radnog odnosa, kako šire, tako i u okviru zdravstvenih ustanova, dovoljno govori o potencijalnom riziku i problemu. Ako se osvrnemo na zdravstvene radnike, kao „zavisnike”, shvatamo kolikom riziku su izloženi sami pacijenti. To ponekad može koštati života pacijenta! Takođe, šire posmatrano, pored neprofesionalnog obavljanja svoje delatnosti, ovaj problem u radnoj ili uže-društvenoj zajednici, donosi niz drugih problema, kao što su: narušavanje međuljudskih odnosa, smanjenje radnog angažmana kako dotične osobe tako i okruženja, gubitak posla, itd. Ekonomski, ova problematika takođe ne zaobilazi „zavisnika” i njegovu porodicu, već i ustanovu u kojoj je osoba zaposlena i šire, celokupno društvo.

O svemu ovome, farmaceut treba da ima saznanja, kako bi kompleksnije sagledao dubinu ovog problema i odgovornije i profesionalnije doprineo da se ovaj problem na sistemskom nivou bolje prepozna i rešava. Shodno edukaciji, stručnosti i profesionalnom angažmanu, farmaceut ima mesto u ovom integrisanom zdravstveno-

socijalnom sistemu koji se bavi ovom problematikom. Parametre praćenja pozitivnog ishoda ovog problema u zdravstveno-socijalnom smislu, farmaceut treba da prepozna i predloži višim instancama, kako bi se epidemiološko-demografski pratio trend ove pojave. Praćenje parametara ishoda sveukupnog delovanja celokupne zajednice na ovu temu je od izuzetnog značaja, kako bi se pravovremeno preduzimali adekvatni koraci, u okviru „prepoznate“ starosno-socijalno-populaciono-lokacijske grupe, sa krajnjim ciljem smanjenja zloupotrebe.

Zdravstveni radnici zajedno sa kolegama iz MUP-a i socijalnih službi u saradnji sa državnim institucijama (Ministarstvo zdravlja i prosvete) odgovorni su da: predlože i uvedu nove zakonske akte, menjaju postojeće procedure i osavremenjuju predviđene postupke, predlože parametre „pozitivnog trenda“ koji bi se pratili, i da takvim svojim anagažovanjem u domenu zakonodavstva, doprinesu poboljšanju trenda prevencije, terapije i reintegracije ovih pacijenata u društvo.

Informacija o trenutno aktuelnim PAS na „nelegalnom“ tržištu od strane MUPa, treba da bude pravovremeno razmenjena sa kolegama iz zdravstvenog sistema zaštite. Shodno tome, zdravstveni radnici, uključujući farmaceute, treba da se upoznaju sa farmako-toksikološkim profilom trenutno aktuelnih PAS, kao i populacionim grupama koje ih potencijalno konzumiraju. Zdravstveni radnik treba da, primereno uzrastu, obrazovanju i drugim društveno-socijalnim paramterima, prenese svoja znanja, upozori i savetuje ciljnu grupu o problematici zloupotrebe ovih PAS.

Prevenција trovanja kod dece uzrasta 15–19 godina (6,04% naše populacije), je oblast zdravstvene zaštite koja zavređuje posebnu pažnju sveukupne društvene zajednice i prepoznata je Nacionalnim programom zdravstvene zaštite žena, dece i omladine Republike Srbije (2007) [4]. Kao i ostale teme, tako je i tema zloupotrebe PAS kod adolescenata u našoj zemlji obrađena kroz strukturu mortaliteta, specifične ciljeve (prevencija povreda i trovanja) i odgovarajuće aktivnosti. Tako se, dve aktivnosti odnose na: a) rano otkrivanje i adekvatno zbrinjavanje adolescenata sa problemima mentalnog zdravlja, posebno depresivnih adolescenata u cilju preveniranja trovanja sa suicidalnom namerom; prevenciju upotrebe i zloupotrebe PAS, rano otkrivanje i lečenje zloupotrebe i zavisnosti od PAS; i b) na prevenciju, dijagnostiku i lečenje bolesti i stanja od većeg socijalno-medicinskog značaja.

Trovanja adolescenata su učestalija od trovanja male dece, i obuhvataju trovanja lekovima i PAS. Od lekova najčešće se zloupotrebljavaju analgetici, stimulansi, sedativi i anksiolitici, dok je od PAS najzastupljenije trovanje marihuanom. Uloga roditelja u ovom uzrastu je veoma značajna, u smislu informisanja i vaspitavanja deteta o štetnim efektima lekova i PAS. Takođe, izlišno je pričati, koliko bi u ovom domenu uloga farmaceuta mogla da bude značajna. U našem sistemu zdravstvene zaštite, doprinos naše struke još uvek nije prepoznat u potrebnoj meri.

Interakcija farmaceuta i pacijenata

Za razliku od zdravstvenih sistema nekih drugih zemalja gde farmaceut na više nivoa ima kontakt sa pacijentom, u našoj zemlji on ima direktan kontakt sa pacijentom jedino u javnoj apoteci. Primer kako farmaceuti u apotekama mogu da doprinesu ovoj problematici u domenu terapije, jeste praksa koja se sada sprovodi u Velikoj Britaniji, a odnosi se na nadzor samomedikacije zavisnika metadonom u prostorijama apoteke. Naime, na predlog njihovog Ministarstva zdravlja (2000), sprovedena je pilot studija na dve lokacije u Londonu: Camden i Islington, pod nazivom: „Šema nadzirane samomedikacije zavisnika metadonom od strane farmaceuta” [Engl: *The pharmacy-based supervised self-administration of methadone scheme (SSA)*]. Uspešnost ove pilot studije je potvrđena uvođenjem ove „šeme” u praksu, a zatim su usledile nove preporuke Ministarstva zdravlja da se poveća učešće udurženja farmaceuta u domenu brige o zavisnicima; kao i da se proširi asortiman zdravstvenih usluga koje farmaceuti mogu pružiti zavisnicima od droga. Korisnici ovih usluga zadovoljni su ovim pristupom zbog uštede vremena (ne moraju da odlaze u odgovarajući zdravstveni centar), a glavni negativni utisak se odnosio na nedostatak privatnosti dok uzimaju svoju terapiju metadonom u apoteci [5].

U oblasti kliničko/toksikoloških laboratorijskih analiza, farmaceuti (biohemičari i toksikolozi) imaju vodeću ulogu. Ova oblast je veoma važna za praćenje i kontrolu zavisnika na lečenju, kao i kasnije. Takođe, sve je učestalije korišćenje komercijalno dostupnih proizvoda za dokazivanje prisustva PAS u biološkim uzorcima (najčešće u urinu) od strane „zabrinutih roditelja”, kojima je potrebna informacija o mogućnosti i validnosti testa, kao i pravilno protumačenom rezultatu testa. Inovacije u oblasti analitičkih metoda, trend korišćenja alternativnih uzoraka (prednosti i nedostaci) i neinvazivnog uzorkovanja, tumačenje dobijenih rezultata, nedvosmisleno su delokruzi rada farmaceuta. Stoga, doprinos i uloga farmaceuta u ovom domenu je neprocenjiva i u našim krugovima zahteva veću posvećenost struke ovoj problematici [6].

Na primer, u Americi postoji čitava mreža zakonskih i informativnih regulativa u okviru kojih farmaceut ima veliku i raznovrsnu ulogu. Farmaceut aktivno učestvuje u sakupljanju, detekciji i prosljeđivanju informacija o zdravstvenom stanju pacijenata zavisnika. Američko udruženje farmaceuta pod nazivom *The American Society of Health-System Pharmacists* smatra da farmaceuti, pošto poseduju odgovarajuća znanja i veštine, koja se odnose na sredstva zloupotrebe, treba da imaju ulogu u prevenciji, edukaciji i asistenciji kod rešavanja ovog problema. ASHP propisuje odgovornosti koje predstavljaju niz aktivnosti, koje je farmaceut dužan da sprovodi u cilju sprečavanja zloupotrebe sredstava koja izazivaju zavisnost. Bliže odrednice zadatih aktivnosti (za koje je farmaceut odgovoran) regulisane su zakonskim aktima zdravstvenih ustanova u kojoj farmaceut radi i procedurama, kao i od populacije pacijenata, i od društvene zajednice u kojoj radi.

Odgovornosti farmaceuta, prema ASHP-u, podeljene su u tri grupe: prevencija, edukacija i angažman u sveukupnom zdravstveno-socijalnom sistemu zbrinjavanja zavisnika:

Prevencija

1. Učestvovanje ili doprinos u razvoju prevencije zloupotrebe PAS i programa pomoći, unutar zdravstvenih ustanova.
2. Učestvovanje u javnim programima edukacije i prevencije (u osnovnim i srednjim školama, fakultetima, građanskim organizacijama...), kao i onemogućavanje potencijalnih loših posledica po zdravlje do kojih dovodi zloupotreba.
3. Npropagiranje prodaje alkoholnih pića i duvana.
4. Uspostavljanje multidisciplinarnog sistema koji služi za beleženje i praćenje sredstava zloupotrebe.
5. Saradnja sa lokalnim, federalnim i državnim vlastima.
6. Saradnja sa medicinskim laboratorijama sa ciljem (a) identifikacije PAS koristeći odgovarajući informacioni sistem kontrole droga i otrova; (b) uspostavljanja procedura sakupljanja uzoraka baziranih na znanju farmakokinetike PAS; (c) izbora odgovarajućih laboratorijskih testova za detektovanje PAS iz datih uzoraka.

Edukacija

1. Upućivanje potrebnih informacija do ljudi na čije živote utiče zloupotreba PAS, bilo da su oni zavisnici ili neko iz njihove okoline.
2. Sprovođenje preporuka u vezi sa odgovarajućom upotrebom supstanci koje utiču na raspoloženje, posebno do osoba koje se leče od zavisnosti.
3. Unapređivanje sticanja znanja u vezi sa PAS u farmaceutskim školama i na fakultetima.
4. Prenošnje važnih i novih saznanja o PAS kolegama farmaceutima, drugim zdravstvenim radnicima, kao i ostalim zaposlenim u zdravstvenoj ustanovi.
5. Davanje instrukcija zavisnicima, koji su uključeni u programe lečenja, o farmakologiji PAS, ali i o karakteristikama terapije detoksikacije.
6. Sprovođenje i promovisanje edukacije i aktivnosti vezanih za smanjenje rizika od nastanka alkoholizma.
7. Održavanje profesionalne kompetentnosti u prevenciji, edukaciji i asistenciji kod zloupotrebe PAS, kroz formalnu i neformalnu kontinuiranu edukaciju.
8. Praćenje naučnih istraživanja koja se tiču PAS i zavisnosti.

Posredovanje-učešće u sveukupnom zdravstveno-socijalnom sistemu zbrinjavanja zavisnika.

1. Pomoć u identifikaciji pacijenata, saradnika i drugih osoba koje mogu imati problem vezan sa zloupotrebom, i njihovo upućivanje do odgovarajućih nadležnih institucija radi procene i tretmana obolelih.
2. Učestvovanje u multidisciplinarnim naporima radi podrške i zbrinjavanja, kako zaposlenih u zdravstvenim ustanovama, tako i pacijenata koji se leče od zavisnosti.
3. Podrška i ohrabrivanje zdravstvenih radnika, koji se oporavljaju od alkoholizma ili drugih bolesti zavisnosti.
4. Saradnja sa drugim zdravstvenim ustanovama i kolegama sa ciljem razvoja farmakoterapeutskih elemenata u protokolima detoksikacije pacijenata.
5. Ukazivanje farmaceutske pomoći pacijentima koji se leče od bolesti zavisnosti.
6. Sakupljanje informacija i održavanje određenog nivoa saznanja o grupama podrške obolelima od zavisnosti, i o ostalim lokalnim, državnim i nacionalnim organizacijama, programima i fondovima dostupnim za prevenciju i lečenje zavisnosti.
7. Farmaceut je dužan, ukoliko uoči da je neko od kolega ili zaposlenih unutar zdravstvene ustanove pod uticajem psihoaktivnih supstanci, uključujući i alkohol, da mu onemogući dalje obavljanje posla, ali u skladu i na način koji propisuju odgovarajuće procedure. [2]

Najznačajnije PAS koje se zloupotrebljavaju

Alkoholizam je najzastupljeniji vid zloupotrebe. Usled prekomerne i dugotrajne upotrebe alkohola, javljaju se oboljenja unutrašnjih organa, pre svih jetre i srca. Srce podleže degenerativnim procesima, koji zahvataju srčani mišić i dovode do njegove slabosti.

Oboljenje jetre se razvija u tri faze: masna jetra, alkoholni hepatitis i ciroza jetre. Gotovo 95% alkohola razgrađuje se u jetri, te je upravo to razlog zašto ovaj organ prvi podleže degenerativnim promenama U kliničkoj slici u početku bolesti dominiraju nekarakteristični simptomi, kao što su mučnina i jutarnje povraćanje, nadimanje i anoreksija. U uznapredovaloj fazi bolesti dolazi do razvoja teške insuficijencije jetre.

Osim jetre i srca, može doći i do oštećenja bubrega i mozga. Mogu se javiti česte epilepsije (alkoholna), razvija se demencija o vremenu, oštećenje vida, često dolazi i do polineuropatije, kao i psihičkih poremećaja usled kojih često dolazi do alkoholnih psihoza. Osobe koje boluju od gastritisa brže apsorbuju alkohol, dok istovremena

upotreba alkohola i lekova (sedativa, antihistaminika, analgetika, opijata), dovodi do pojačavanja dejstva alkohola.

Od PAS, kod nas a i u svetu, najčešće se zloupotrebljava marihuana. Znaci koji nam ukazuju na zloupotrebu marihuane su: preglasno i ubrzano pričanje, uz često smejanje, neposredno po uzimanju droge. U kasnijim fazama dejstva javlja se pospanost i usporenost, zaboravnost u razgovoru, crvenilo rožnjača, i dilatacija zenica, sklonost da se vozi presporo, osećaj usporenog proticanja vremena i dr.

Kada nisu pod dejstvom droge, osobe koje zloupotrebljavaju marihuanu, teško je prepoznati. Marihuana ima karakterističan, jak miris i može biti iste boje kao i duvan ili malo intenzivnije nijanse zelene boje. Posledice upotrebe marihuane su: gubitak volje i inicijative, oštećenje pluća, atrofija mozga, hromozomska oštećenja, poremećaji menstrualnog ciklusa i nivoa testosterona.

Znaci uzimanja opijata su: usporenost, pospanost, uske zenice, izrazito bledilo lica, nerazgovetan govor, vidljivi tragovi intravenske aplikacije, po rukama i drugim delovima tela, drastičan gubitak telesne mase, zapušten izgled, gubitak interesovanja za sve osim za drogu, promena karaktera osobe, kao i nagle promene raspoloženja i ponašanja u zavisnosti da li je osoba pod dejstvom droge ili nije. Za osobe koje duži period zloupotrebljavaju opijate karakteristična je i pojava apstinencijalne krize koja se manifestuje kroz: bolove, preznojavanje, drhtavicu, mučninu, dijareju, uznemirenost. Najteže posledice uzimanja opijata su: teške izmene karaktera i osiromašenje ličnosti, porodična disfunkcionalnost, kriminal, fizičko propadanje, mogućnost zaraze virusom HIV-a, virusima hepatitisa B i C, kao i predoziranje i smrt usled zastoja disanja.

Karakteristični znaci zloupotrebe ekstazija su: povišen krvni pritisak i ubrzan rad srca, proširene zenice, pojačano znojenje, kao i povišena temperatura koja može da dovede do toplotnog udara. Ekstazi može da bude smrtonosan u slučaju onih koji imaju problema sa srcem, krvnim pritiskom, kod astmatičara, obolelih od epilepsije ili drugih psihijatrijskih bolesti. Opasnost je povećana i ukoliko se kombinuje sa alkoholom ili drugim drogama.

Pri posmatranju i analiziranju narkomana, prvo treba obratiti pažnju na promene koje se javljaju na socijalnom planu, ove promene se prve i javljaju. Narkomani počinju da se druže sa osobama sličnim sebi, prestaju da se druže sa onima koji ne koriste drogu. Pored promene društvenog okruženja, oni zapostavljaju svoje obaveze, pozajmljuju ili krađu novac, počinju da lažu. Kako im sa vremenom treba sve više novca, često ulaze u kriminal i preprodaju drogu.

Karakteristike koje se mogu uočiti kod intravenskih narkomana su promene, oštećenja i infekcije kože na mestu aplikovanja droge, koja nastaju usled korišćenja nesterilnih igala. Najpoznatije infekcije kojima se zaraze intravenski narkomani su virusi HIV, hepatitis C i B. Toksičnom dejstvu droge izloženi su, pre svega jetra i

bubrezi, jer su oni put metabolizma i eliminacije, ali i mozak, srce, pluća, krvni sudovi. [7-9]

Zaključak

Uloga farmaceuta, kao promotera zdravlja, trebalo bi da se prepozna šire u društvu, kada je reč o zloupotrebi i tretmanu zavisnika od PAS, kako u domenu prevencije, tako i tokom lečenja i kasnijoj fazi reintegracije lečenog pacijenta u društvenu zajednicu. Aktivnosti i odgovornosti farmaceuta u domenu prevencije, terapije, edukativne i savetodavne uloge su prepoznate u svetu. Ovaj model treba usvojiti i prilagoditi našem zakonodavstvu u domenu zdravlja i radnih obaveza, kao i to da aktivnosti treba da se sprovedu u okviru uže i šire društvene zajednice. Iskustva drugih država u svetu i regionu u okviru ove problematike, takođe su od velikog značaja u smislu olakšica, ali i kritičkog osvrta.

Neophodnost stalne edukacije zdravstvenih i drugih stručnih radnika, nametnuta je uzlaznim trendom, na žalost ove veoma destruktivne društvene pojave.

Činjenica je da u našem zdravstvenom sistemu treba da se unapredi komunikacija između farmaceuta, koji imaju direktan kontakt sa pacijentima, kao i sa potencijalnim zavisnicima, i ostalim zdravstvenim i zakonodavnim institucijama. Zajednički je interes da se sve adekvatne institucije aktivnije uključe u borbu protiv bolesti zavisnosti. Institucionalna harmonizacija planiranja-rada-kontole je neophodnost za efikasno rešavanje ove štetne zdravstveno-društvene pojave u kojoj farmaceut ima veoma značajno mesto.

Zahvalnost

Izrada ovog rada je pomognuta projektom Ministarstva prosvete i nauke, R: Srbije, broj: III 41018.

Literatura

1. The Children's Health Act of 2000 Title 35, Section 3501 the, Drug Act of 2000. H.R. 4365 of the 106th Congress, January 2000. AddictionTreatment
2. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP statement on the pharmacist's role in substance abuse prevention, education, and assistance. *Am J Health-Syst Pharm.* 2003; 60:1995–8.
3. Tommasello AC, Substance abuse and pharmacy practice: what the community pharmacist needs to know about drug abuse and dependence. *Harm Reduction Journal.* 2004; 1(3): 1–15
4. Nacionalni program zdravstvene zaštite žena dece i omladine Republike Srbije (2007).
5. Luger L, Bathia, Alcorn R, Power R. Involvement of community pharmacists in the care of drug misusers: pharmacy-based supervision of methadone consumption. *International Journal of Drug Policy* 11 (2000) 227–234.
6. Mirjana Đukić, Danijela Đukić-Ćosić. Priručnik za praktičnu nastavu za predmet Sredstva koja izazivaju zavisnost. Izdavač: Farmaceutski fakultet, Beograd. Urednik: Mirjana Đukić.. Beograd 2009
7. Despotović A, Ignjatović M. Zavisnost od droga i lekova – narkomanije, Institut za dokumentaciju zaštite na radu, Niš; 1980.
8. Nikolić D. Bolesti zavisnosti: alkoholizam, narkomanija, pušenje: nastajanje, razvoj, dijagnostika, lečenje, prevencija. *Socijalna misao*; 2000.
9. Tasić Lj, Krajnović D, Petrić M, Lakić D, Tadić I. Farmaceutska praksa. Farmaceutski fakultet, Beograd; 2009.

Abuse of psychoactive substances: the role of pharmacist

Mirjana Đukić¹, Ana Đurić², Ljiljana Tasić²

¹University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Toxicology „Akademik Danilo Sodatović”, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

²University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Social Pharmacy, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

Abuse of psychoactive substances (PAS) is a major health and social problems, world-wide. The overall population is in direct daily contact with the PAS and thus, at risk of PAS abuse. Pharmacists have a unique and comprehensive knowledge about drugs and PAS, as well as, about the adverse effects of their inappropriate use (abuse). So far, regarding this problematic, the role of pharmacists, as health promoters, is mostly recognized in the field of pharmacotherapy and clinico-toxicological laboratory analysis. However, the role of pharmacists should be recognized more widely in the society, in the sense of prevention, advisory and educational role. According to the American model, in this area of work, pharmacists are responsible for prevention, education and assistance in overall health and social care system of addicts.

Also, this paper gives an overview of the importance of institutional harmonization in the PAS domain abuse, at the city, region and state level. Inadequate cooperation at this level is a immense threat to society, and in the same time, an indicator of irresponsibility and neglect of the community regarding addiction related problems.

Keywords: addiction, drug abuse, pharmacists, practice, education, prevention
