



KOMBINACIJE I INTERAKCIJE LEKOVA



Prof dr. Saša M. Trailović

- Svaka farmakoterapija u kojoj pacijent prima istovremeno više vrsta lekova može da dovede do interakcija među njima.

• Pozitivna interakcija

• Smanjenje ili izostajanje terapijskog efekta

• Pojavljivanje težih neželjenih efekata



- Osnovno pravilo farmakoterapije je da kombinovanje lekova treba izbegavati, osim kada je korisnost kombinacije apsolutno dokazana.



MEHANIZMI INTERAKCIJE IZMEĐU LEKOVA

- *Farmaceutski mehanizmi interakcije*

-razni tipovi fizičke i hemijske inkompatibilnosti lekova (u boci sa infuzionim rastvorom ili u istoj brizgalici).

-rezultat interakcije je hemijska ili fizička promena pomešanih lekova koji gube terapijsko dejstvo ili se pojačava njihova toksičnost.

INKOMPATIBILITET ILI FARMACEUTSKA INTERAKCIJA



- Nastaje kao posledica mešanja više lekova u brizgalici, boci infuzionog rastvora ili u samom rastvoru pre aplikacije pacijentu.



precipitacija, toksični produkt ili inaktivacija jednog od lekova

- Interakcija se može odigrati između aktivnih ingredijenata, inaktivnih sastojaka, vehikuluma ili prezervativa.

- Solucije lekova se ne smeju mešati pre nego se provere njihove karakteristike u nekom od referentnih izvora (farmakopeja ili izvor proizvođača)
- Ukoliko se pomešaju sa drugim lekovima dolazi do njihove delimične ili potpune inaktivacije:

Aminoglikozidi (gentamicin, torbamicin)

Ampicilin

Tetraciklini

Amfenikoli

Penicilini

Amfotericin B

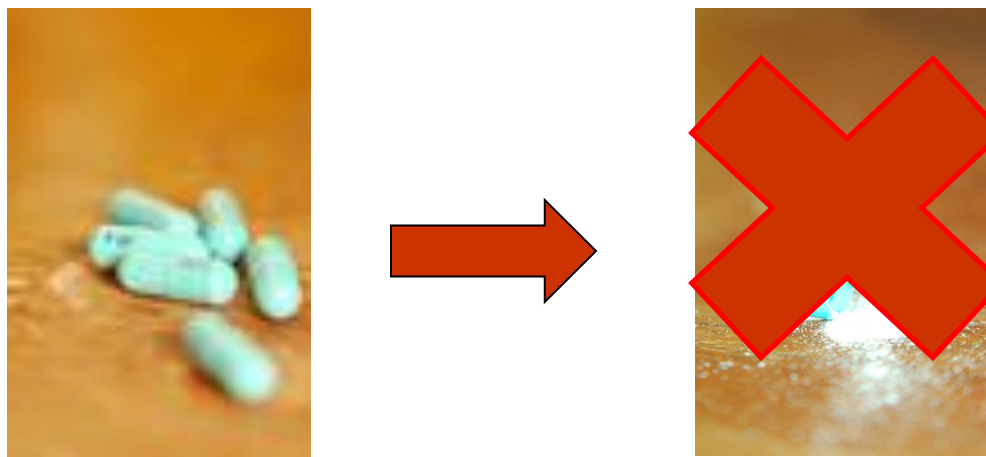


LEK	KOMPATIBILAN	INKOMPATIBILAN
Aminoglikozidni antibiotici		heparin, hidrokortizon-natrijum-sukcinat
Ampicilin i drugi polusintetski penicilini	NaCl 0.9%, Na-laktat, voda za injekcije	rastvori dekstrana, infizioni rastvor glukoze
Barbiturati		sa svim lekovima
Benzilpenicilin Na	NaCl 0.9%, voda za injekcije	infizioni rastvor glukoze, svi drugi lekovi
Ca –boroglukonat i drugi rastvori koji sadrže kalcijum		menbuton, metilprednizolon, prednizolon, prometazin, Na-bikarbonat, streptomycin sulfat, tetraciklini

LEK	KOMPATIBILAN	INKOMPATIBILAN
Cefalosporini		gentamicin, tetraciklini
Eritromicin		hloramfenikol, tetraciklini
Diazepam	Glukoza 5%, NaCl 0.9% (ne više od 40mg/500ml)	ne sme se mešati sa drugim lekovima
Fenilbutazon		acepromazin, hlorpromazin
Furosemid		ne sme se mešati sa drugim lekovima
Gentamicin		karbenicilin i drugi penicilini, cefalosporini, hloramfenikol, heparin

LEK	KOMPATIBILAN	INKOMPATIBILAN
Hloramfenikol		aminofilin, hlorpromazin, eritromicin, gentamicin, hidrokortizon, penicilini, tetraciklini, vitamin B i C
Ketamin		ne sme se mešati sa drugim lekovima osim sa medetomidinom
Sulfonamidi		ne smeju se mešati sa drugim lekovima
Tetraciklini		Ca-glukonat, cefalosporini, hloramfenikol, hlorpromazin, hidrokortozon, penicilini, solucije sa Ca, Mg, Na...

- **Promena stabilnosti primenjenog leka!!!**
- **U kliničkoj praksi sa malim životinjama koriste se i lekovi iz humanog dela palete, kada se doziranje sprovodi najčešće razblaživanjem (rastvor, suspenzija, emulzija) ili podelom leka (tableta).**



- **Mogu se deliti samo tablete kod kojih u uputstvu za upotrebu stoji da se doziraju i podeljene.**



- **FARMAKOKINETIČKI MEHANIZAM INTERAKCIJE**

-dešavaju se kada istovremeno dati lekovi menjaju jedan drugome farmakokinetičke karakteristike (apsorpciju, raspodelu, metabolizam i eliminaciju)

-posle toga menja se i koncentracija leka na mestu delovanja, što ima za posledicu bitnu promenu farmakoterapijskog dejstva leka.

- **FARMAKODINAMSKI MEHANIZMI INTERAKCIJE**

- odvijaju se na mestu delovanja lekova, najčešće na farmakološkim receptorima
 - posledica ove interakcije je smanjenje ili pojačanje dejstva leka od koga se očekuje terapijski efekat.
-

MESTA DEŠAVANJA INTERAKCIJE MEĐU LEKOVIMA

■ Interakcije lekova *in vitro*

-Farmaceutske inkompatibilnosti

- Inkompatibilnost najčešće nastaje za vreme ubacivanja lekova u infuzione tečnosti ili mešanjem u istom špricu.
- Pojava precipitata, замуćenje rastvora ili promena boje rastvora.



-
- **Moguće su interakcije i bez vidljivih promena u rastvoru, što predstavlja posebnu opasnost za primenu.**
 - **Razblaživanje leka u velikoj zapremini rastvora (500 ml do 1 litar) može biti veliki problem.**
 - **Intravenska infuzija sprovodi se u toku dužeg vremenskog perioda pa se u krvi postižu znatno niže koncentracije leka nego posle intravenske injekcije.**
 - **Kombinovanje dva ili više leka u istom špricu takođe predstavlja opasnost od neželjene interakcije.**
-

Interakcije lekova koje se odvijaju u organizmu životinje



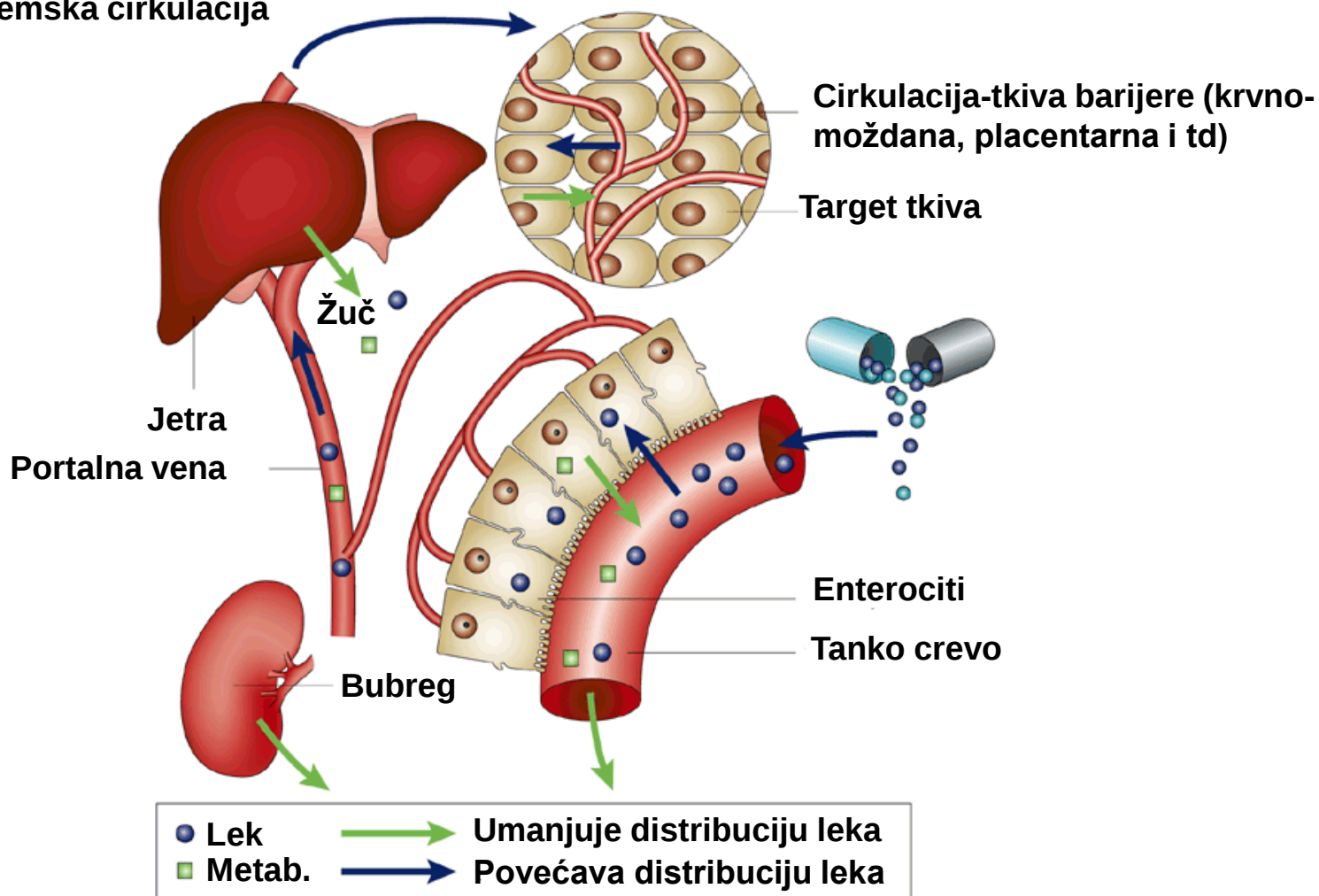
FARMAKOKINETIČKE INTERAKCIJE

- Interakcija kada jedan lek menjajući farmakokinetičke parametre drugom leku menja i njegov efekt.
 - Resorpcija
 - Distribucija
 - Biotransformacija
 - Eliminacija



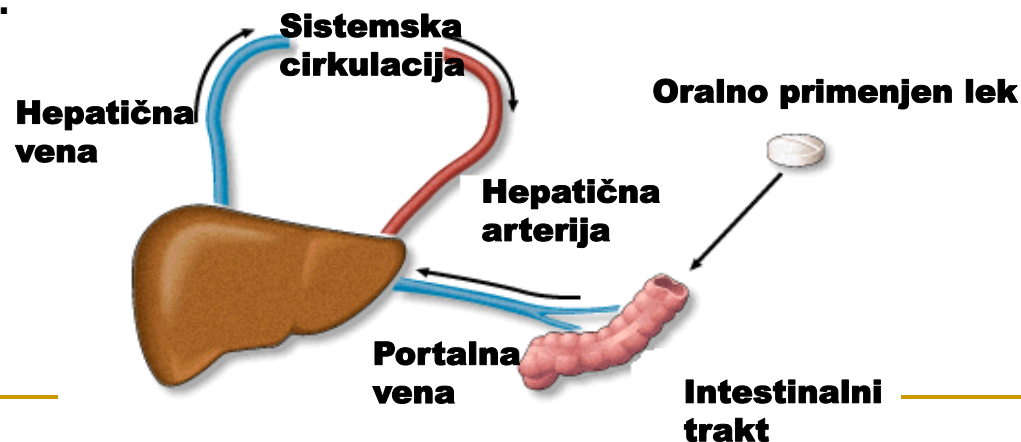
Mesta gde se odvijaju procesi koji direktno utiču na farmakokinetiku leka

Sistemska cirkulacija



■ **Interakcije koje remete absorpciju**

- Promena pH želudačnog soka!
 - Pojedini lekovi zahtevaju kiselu sredinu za rastvaranje pre resorpcije (ketokonazol ili itrakonazol).
 - Antacidi (soli kalcijuma, magnezijuma, aluminijuma), H₂ blokatori (cimetidin, ranitidin, famotidin) i inhibitori protonске pumpe (omeprazol, pantoprazol) smanjuju kiselost želudačnog soka a time i rastvorljivost gore pomenutih lekova.
 - Sukralfat zahteva kiseli pH da bi polimerizovao i stvorio zaštitini film na sluzokoži želudca.

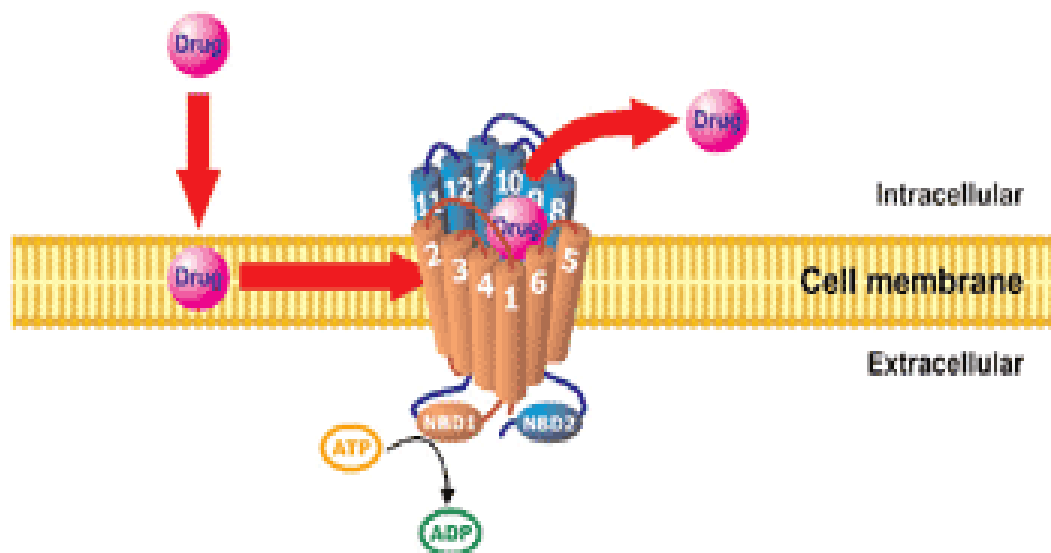


- Divalentni katjoni (Mg^{++} , Ca^{++}) se vezuju za *tetracikline* i smanjuju njihovu resorpciju iz GI trakta.
- Divalentni i trovalentni katjoni (Fe^{+3} , Mg^{+2} , and Al^{+3}) vezuju se za *fluoritrane hinolone* i umanjuju im resorpciju.
- Na resorpciju lekova mogu da utiču i prokinetici *metoklopramid*, *cisaprid*, *antiholinergički lekovi* i *simpatikomimetici*.
- Opšte je pravilo da pre i posle primene ovih lekova mora postojati vremenska pauza do oralne primene drugog leka.
- Absorpcija lekova iz potkožnog tkiva i preko sluzokože može da se značajno uspori dodavanjem vazokonstriktornih supstanci (kod primene lokalnih anestetika).

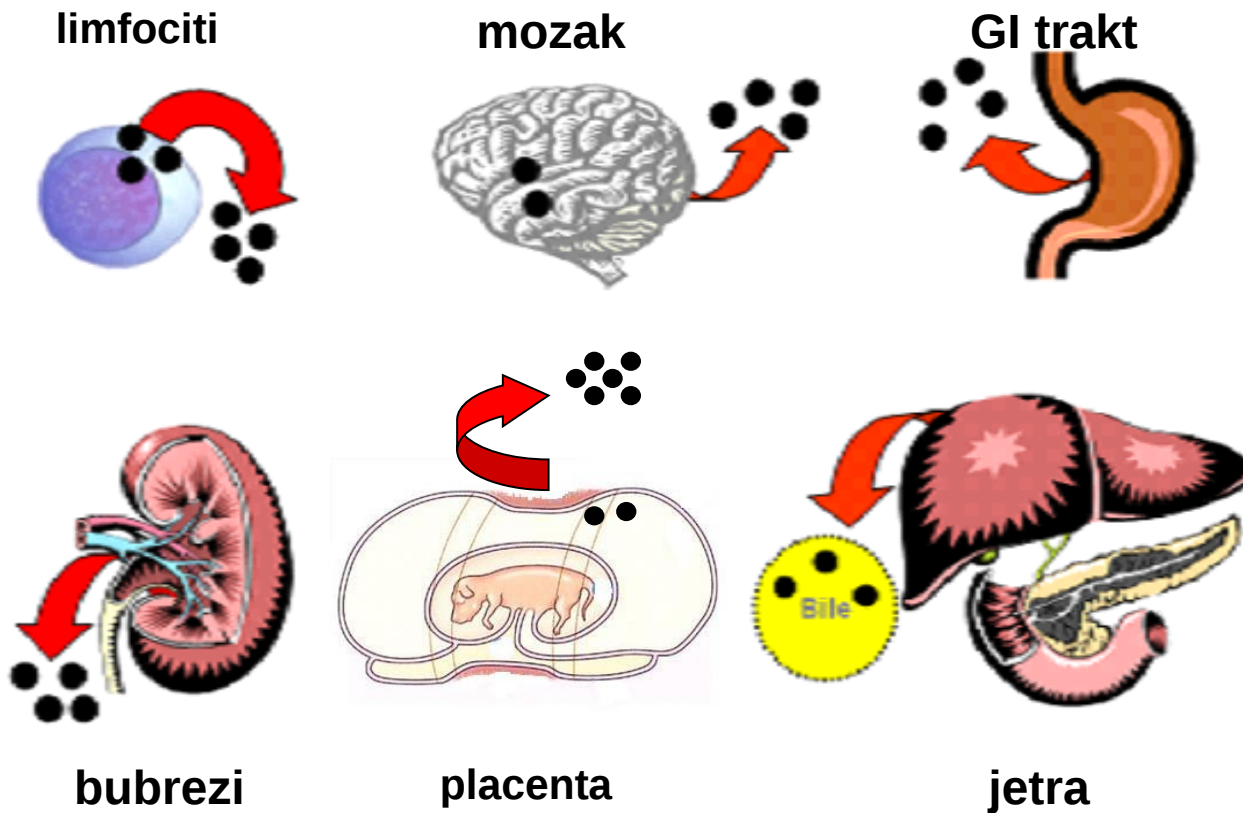
■ **Interakcije u fazi distribucije**

- Najčešće se odnose na različit afinitet nekih lekova prema proteinima plazme.
- Kiseli lekovi se vezuju za albumine a bazni za α 1-kiseli glikoprotein.
- Aktivna je samo slobodna frakcija leka u cirkulaciji pa istovremena primena recimo *sulfonamida* ili *fenilbutazona* (koji poseduju izrazito visok afinitet prema proteinima plazme) sa drugim lekovima značajno povećava slobodnu fazu tih lekova.
- Ovakva interakcija se ipak retko sreće u praksi!!

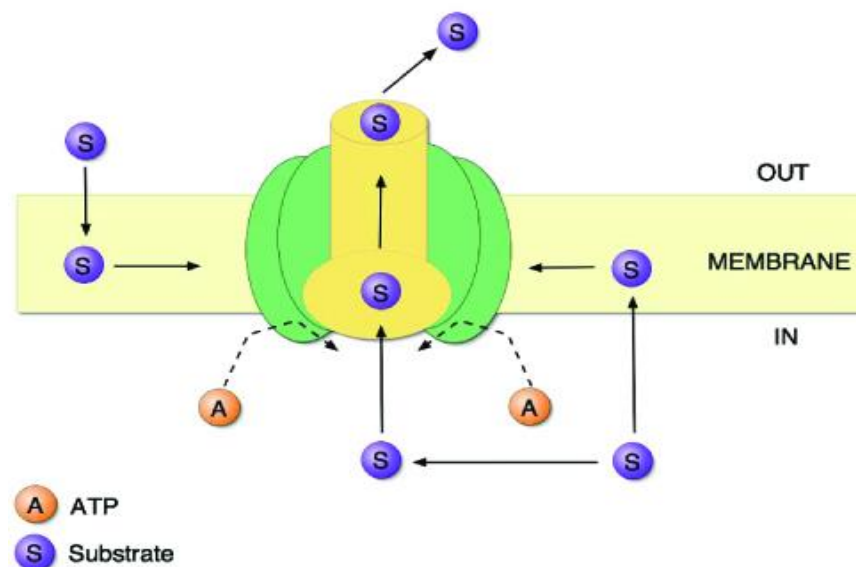
- Za resorpciju i distribuciju leka poseban značaj ima *multi-drug resistance (MDR) efflux pumpa* ili *p-glikoproteinska pumpa*
- Kuplovana na različite barijere u organizmu kao što su kapilari u crevima, jetri, placenti, krvno-moždanoj barijeri.



- MDR pumpa evakuiše lekove i druge supstance iz organizma pa tako recimo u crevima ispumpava lekove u lumen smanjujući im sistemsku resorpciju i povećavajući njihovu eliminaciju.

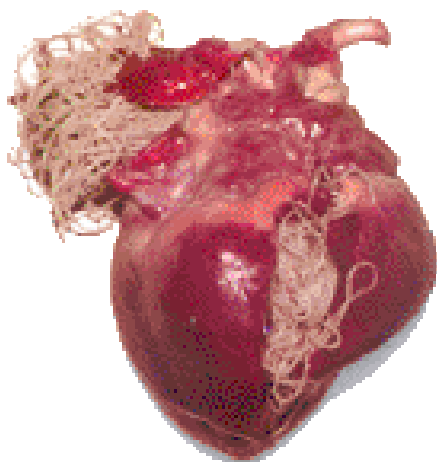


- ***P-glikoproteinska*** pumpa na krvno-moždanoj barijeri ima neuroprotektivnu ulogu jer štiti moždano tkivo od dejstva različitih supstanci.
- Inhibitori ***MDR*** pumpe su ***ketokonazol, ciklosporin, diltiazem, lidokain*** i ***gvanidin***.
- Induktori aktivnosti p-glikoproteinske pumpe su ***rifampicin*** i ***kortikosteroidi***.
 - **Avermektini** su supstrat p-glikoproteinske pumpe kao i neki ***antipsihotici, antiemetici, blokatori Ca kanala*** i dr.



■ **Klinički značaj**

- Istovremena primena inhibitora MDR pumpe ili više lekova koji su supstrat iste podvrste pumpe može imati za posledicu povećanje koncentracije i neželjene efekte lekova.
- Supstrat MDR pumpe su *avermektini*, *benzodiazepini*, neki *antidepresivi* i dr.



Dirofilaria immitis



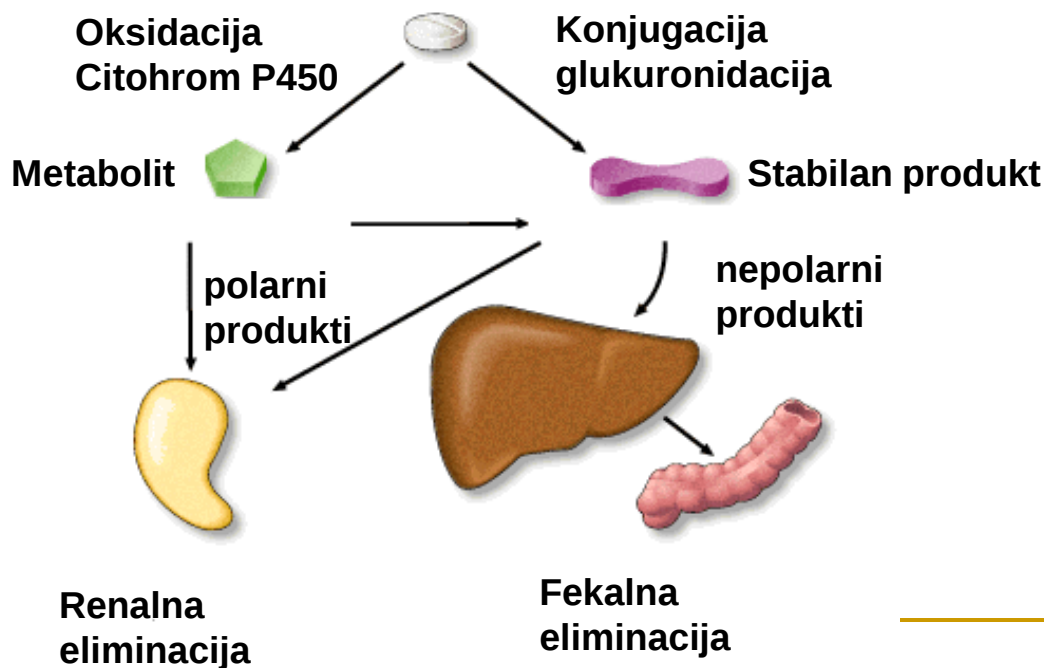
(foto di S. Giannetto)

Klinički značaj

- ***Dirofilaria immitis*** i verovatno vrlo brzo potreba da se psi tretiraju preventivno u periodu kada su prelazni domaćini (komarci) aktivni.
- **Avermektini** su jedina pouzdana i registrovana grupa lekova protiv larvenih oblika parazita.
- Otvaranje problema interakcije sa brojnim drugim lekovima (***benzodiazepinima***, ***barbituratima***, ***antidepresivima***, ***benzimidazolima***....).

■ Interakcije koje utiču na biotransformaciju lekova

- **Promena aktivnosti mikrozomalnih enzima jetre koji lekove čine rastvorljivim u vodi pripremajući ih na taj način za eliminaciju putem žuči ili urina.**
- **Biotransformacija lekova u jetri odvija se kroz dve faze: Fazu I - metabolizam do produkta rastvorljivog u vodi i Fazu II - konjugacija.**



- Lekovi koji remete biotransformaciju drugih lekova u jetri mogu izazvati signifikantne kliničke interakcije.
- Citohrom P-450 enzimi participiraju u metabolizmu gotovo svih lekova a njihova indukcija ili inhibicija ostvaruje značajan efekt na dejstvo lekova.
- Do danas je dokazano da su vrlo efikasni inhibitori P-450 enzima:
 - Fluorirani hinoloni
 - Hloramfenikol
 - Cimetidin
 - Antidepresivi (*fluoxetine, norfluoxetine, sertraline, paroxetine*)
 - Ketokonazol

- **Klinički slučaj:**
 - **Fenobarbiton-Hloramfenikol interakcija**

- **Pacijent:** 3.5 godina star nemački ovčar

- **Klinička slika:** Akutna depresija CNS-a, anoreksija i letargija.

- **Istorija bolesti:**

- Dijagnostikovana epilepsija pre jedne godine.
- Odgovor na fenobarbiton inicijalno dobar ali vremenom konvulzije se ponovo pojavljuju.
- Posle 3 nedelje uveden i kalijum bromid i konvulzije prestaju.
- Jednu nedelju pre pojave depresije, kod pacijenta se pojavio kašalj, dijagnostikovana infekcija gornjih respiratornih puteva i propisana je antibiotska terapija.
- Tri dana kasnije pacijent doveden na kontrolu zbog epilepsije, kliničkim pregledom nisu ustanovljeni poremećaji niti su bili poremećeni laboratorijski nalazi.
- Jednu nedelju pre toga koncentracija fenobarbitona bila je 32 µg/ml.

- **Sumnja se na: Toksičnost bromida.**

- **Provera koncentracije bromida:** 2.10 mg/ml.



- **Preporuka:** Koncentracija bromida je nedovoljna da bi izazvala kliničke simptome, uraditi ponovnu kontrolu koncentracije fenobarbitona.
- **Izmerena koncentracija fenobarbitona:** 50 µg/ml
- **Komentar:** Sumnja na toksičnost kalijum bromida nije dokazana (izmerena koncentracija).
 - Povećanje koncentracije fenobarbitona za oko 40% u poslednjih nekoliko dana poklapa se sa istovremenom primenom **hloramfenikola**.
 - Hloramfenikol je dokazani inhibitor mikrozomalnih enzima jetre uključenih i u metabolizam fenobarbitona, što je uzrok smanjenja klirensa i povećanja koncentracije fenobarbitona.
- **Zaključak za nastavak terapije:**
 - **Odmah prekinuti terapiju hloramfenikolom!**
 - Tretman fenobarbitonom privremeno prekinuti za jedan period eliminacionog poluvremena, a zatim nastaviti sa istom dozom.
 - U roku od 48 sati stanje pacijenat se potpuno normalizuje.

Klinički slučaj:

Teofilin-Enrofloksacin interakcija

- **Pacijent:** šest godina star koli
- **Klinička slika:** Radiografski i klinički dijagnostikovana pneumonija.
- **Terapija:** Primena teofilina započela 3 dana pre dovođenja životinje u ambulantu, vlasnici primentili hiperaktivnost i jaku uznemirenost 24 sata pre nego su doveli psa.
- **Ostali lekovi:** Enrofloksacin 2.5 mg/kg svakih 12 sati oralno (otpočeto u isto vreme sa teofilinom); prednizolon 1 mg/kg svakih 48 sati.



- **Sumnja se na:** Toksičnost teofilina

- **Primenjena doza teofilina:** 21 mg/kg oralno svakih 12 sati (*slow release product*)
- **Dužina primene:** 3 dana

- **Preporuka:** Smanjiti dozu teofilina za 50% i produžiti interval doziranja na 24 sata. Prekinuti tretman enrofloksacinom!

- **Komentar:** Fluorirani hinoloni povećavaju koncentraciju teofilina kada se daju istovremeno. Poznato je da inhibišu mikrozomalne enzime jetre koji metabolišu teofilin.

■ **Interakcije lekova u toku njihovog izlučivanja preko bubrega**

- Veliki broj lekova ili njihovih metabolita izlučuje se preko bubrega pasivnom difuzijom ili aktivnom sekrecijom koje u velikoj meri zavise od pH mokraće.
- Neki lekovi izrazito menjaju brzinu eliminacije drugih lekova koji se izlučuju aktivnom tubularnom sekrecijom.
- Probenicid inhibira izlučivanje penicilina i cefalosporina u bubregu, čime se njihove koncentracije u krvi mogu povećati i do 300%.
- Lekovi slabo bazne reakcije kao što su petidin, morfin, prokain ili antihistaminici bolje se izlučuju u mokraći sa niskim pH.

- Slabo kiseli lekovi kao što su fenobarbiton, salicilati, nalidiksinska kiselina i neki sulfonamidi brže se izlučuju pri višim vrednostima pH mokraće.
- Kisela mokraća favorizuje jonizaciju alkalnih lekova, dok alkalna mokraća favorizuje jonizaciju kiselih lekova. Svako pojačanje jonizovanja otežava reapsorpciju i ubrzava eliminaciju lekova.
- Dejstvo aminoglikozidnih antibiotika značajno se pojačava u alkalnoj mokraći.
- Antibakterijsko dejstvo tetraciklina i nalidiksinske kiseline je višestruko jače u kiseloj nego u alkalnoj mokraći.
- Menjanje pH mokraće sprovodi se primenjivanjem velikih doza vitamina C (zakiseljavanje) ili natrijum-hodrogenkarbonata (alkalizacija).

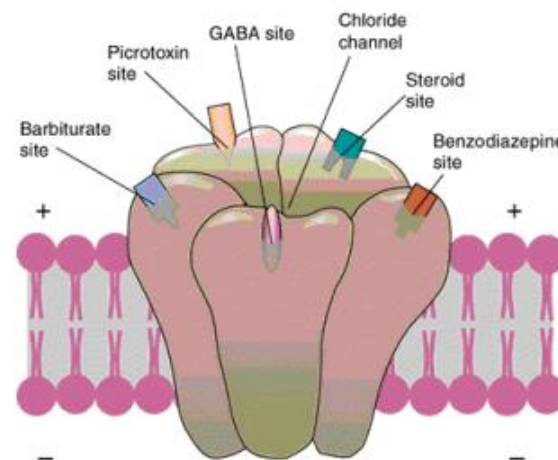
Farmakodinamske interakcije

- Farmakodinamske interakcije lekova najčešće se odigravaju na receptorima na kojima ti lekovi deluju.
- Ova interakcija može da se manifestuje ili kao **SINERGIZAM** ili kao **ANTAGONIZAM**.

► Schematic Illustration of a GABA_A Receptor, with Its Binding Sites

- Primena velikog broja kompetitivnih i nekompetitivnih lekova - antagonista (beta-blokatori, antihistaminici, antiholinergici, opioidni antagonisti) je terapijski izuzetno korisna.

- Istovremena primena nekih antibiotika može da se manifestuje kao antagonizam, što predstavlja ozbiljnu profesionalnu grešku.

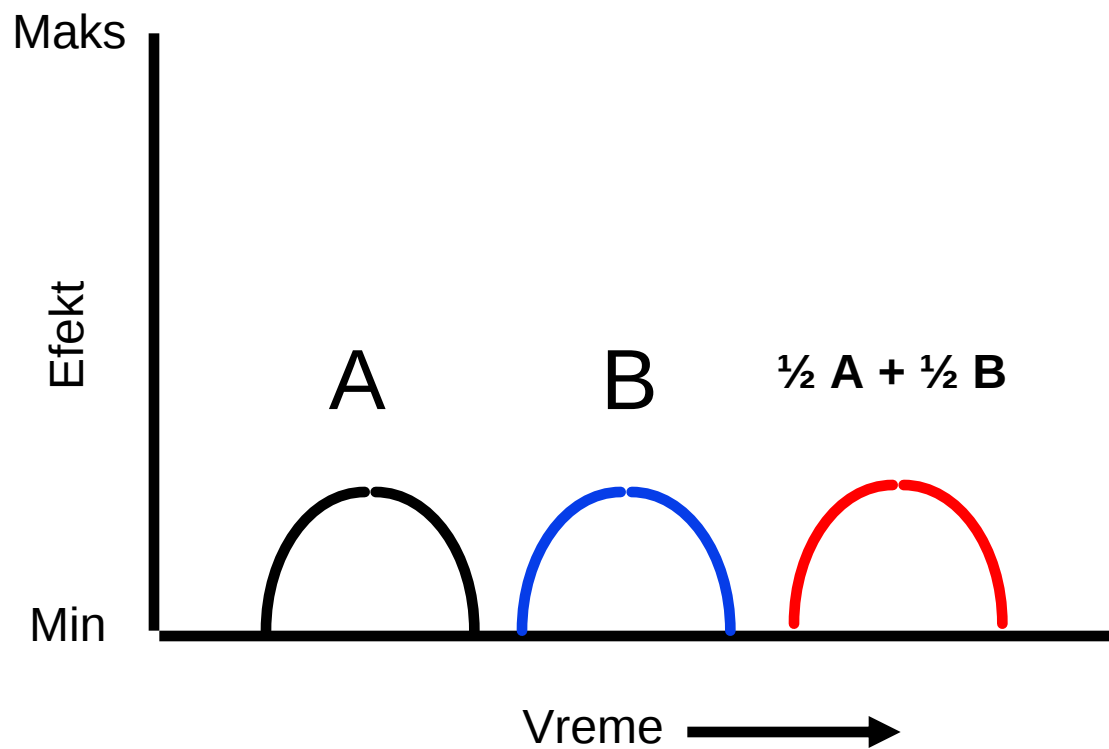


<http://homepage.psych.utexas.edu/homepage/class/Psy301/Salinas>

Sinergizam

- Sinergizam je pojava kada dva leka deluju u istom smislu odnosno istim mehanizmom i jedan drugome pojačavaju dejstvo.
- Ukupni terapijski efekt sinergista je najčešće jednak zbiru njihovih pojedinačnih terapijskih efekata (**aditivni sinergizam**).
- U kliničkoj terapiji je omogućeno da istovremeno budu primenjivani lekovi u manjim dozama ($1/2$ ili $1/3$ doze) i da se time izbegavaju neželjeni efekti, ali i da se istovremeno dobije pun terapijski efekat.

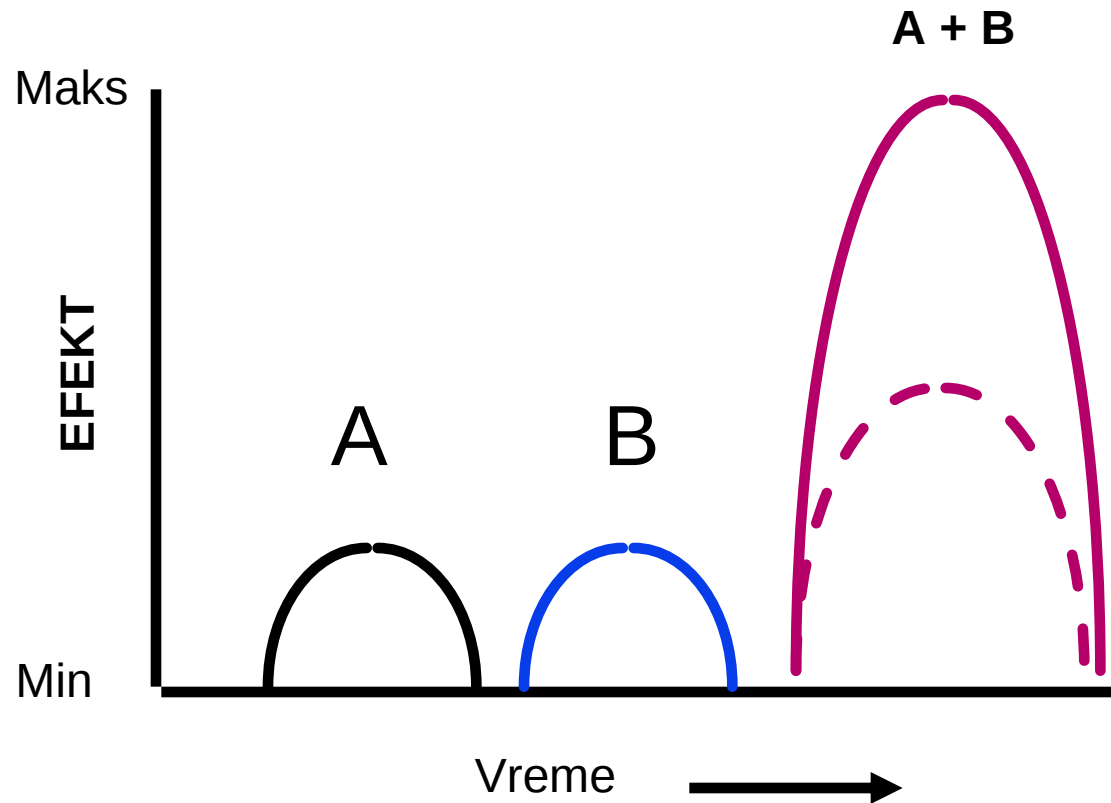
Aditivni synergizam

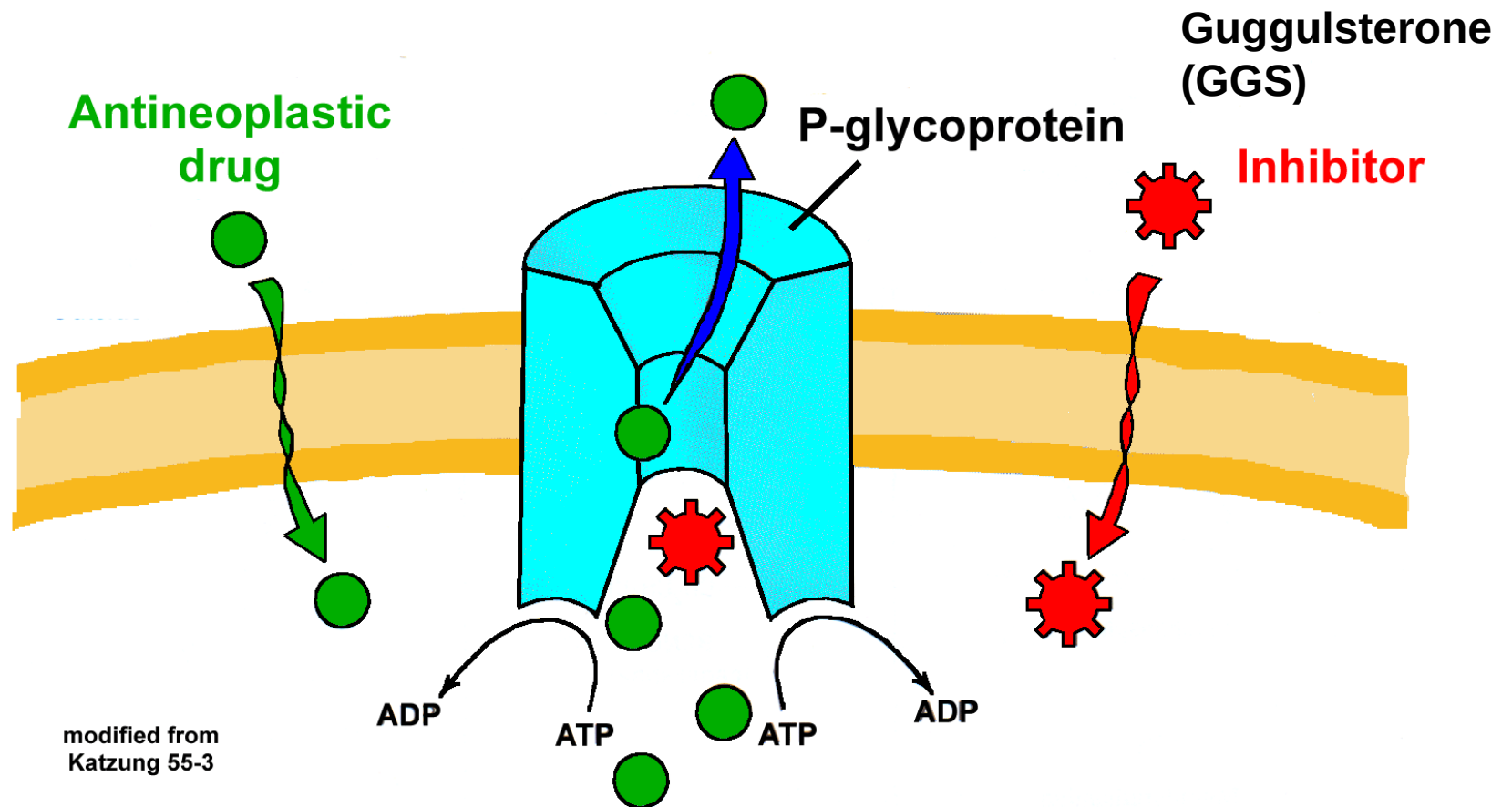


Sinergizam

- Terapijski efekat sinergista može biti i veći od zbira njihovih pojedinačnih efekata, pa se onda radi o međusobnom potenciranju dejstva dva leka (**supraaditivni sinergizam ili potencirajući sinergizam**).
- Na principu ove vrste sinergizma se zasniva kombinovana terapija.
- Terapija nekih bakterijskih infekcija kombinovanom primenom dva antibiotika kako bi se pojačao antibakterijski efekat.
- Ovakav tip terapije je opravdan samo ako je zasnovan na naučnim i praktično proverenim podacima, u suprotnom, **istovremena primena više lekova predstavlja iracionalnu polipragmaziju**.

Supraaditivni sinergizam ili potencirajući sinergizam





Antagonizam

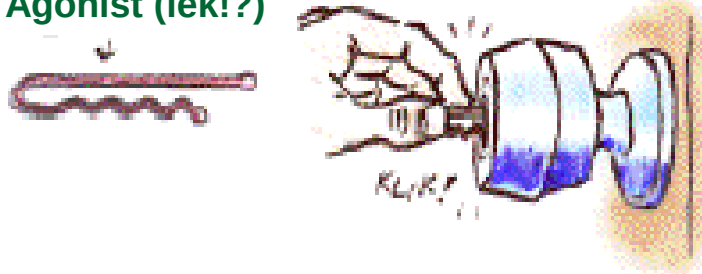
- Antagonizam je pojava da lekovi deluju suprotno jedan drugome.
- Receptor je osetljivo mesto sa kojim molekul leka reaguje, započinjući time lanac događaja koji se manifestuje kao efekt leka.
- Mnogi lekovi, kao i endogene supstance, aktiviraju receptor pa se nazivaju **agonisti**.
 - Vezivanje leka za makromolekul receptora prouzrokuje aktiviranje neke funkcije odnosno farmakološki efekt (**agonisti imaju afinitet i efikasnost**).
- Suprotno, **antagonisti** se vezuju za farmakološke receptore, ali pri tom ne menjaju njihovu funkciju već zauzimanjem aktivnih mesta na receptorima blokiraju dejstva agonista (beta-blokatori, antiholinergici, antihistaminici i dr.) (**imaju samo afinitet ali ne i efikasnost**).

Neurotransmitter
ili hormon

Receptor



Agonist (lek!?)



Antagonist (lek!?)

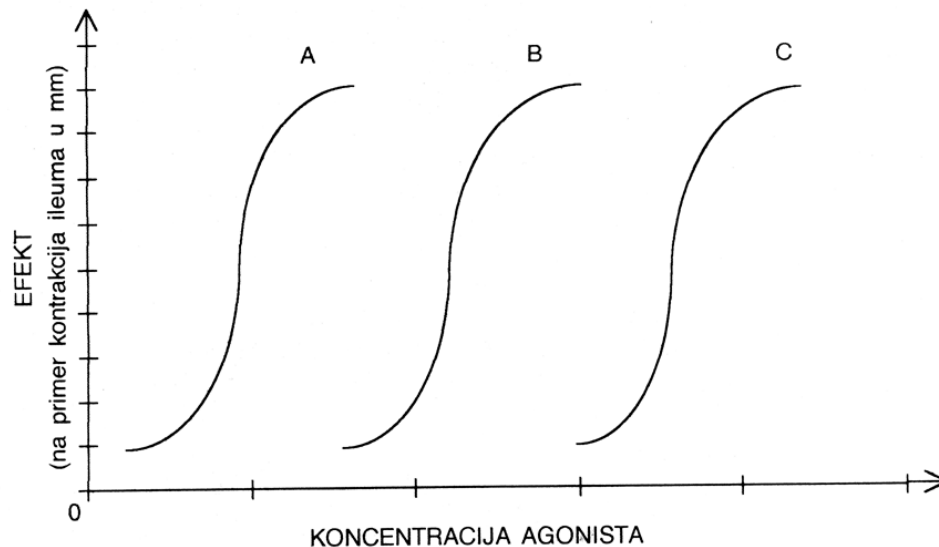


Odnos između strukture i dejstva leka

- Molekul leka i njegov receptor funkcionišu po sistemu **“ključ” - brava**. Pravi ključ može da otključa samo pravu bravu, pravi lek može da aktivira samo pravi receptor.
- Detaljno proučavanje odnosa između strukture i dejstva leka daje mogućnost da se manipuliše sa poznatim molekulima u cilju dobijanja novih lekova koji imaju poželjnije osobine za terapijsku primenu.
- Relativno male promene u strukturi opioidnog analgetika morfina daju lekove koji deluju kao antagonisti opioidnih receptora (**naltrekson i nalokson**).
- Receptor može da se shvati kao negativni otisak molekule leka.

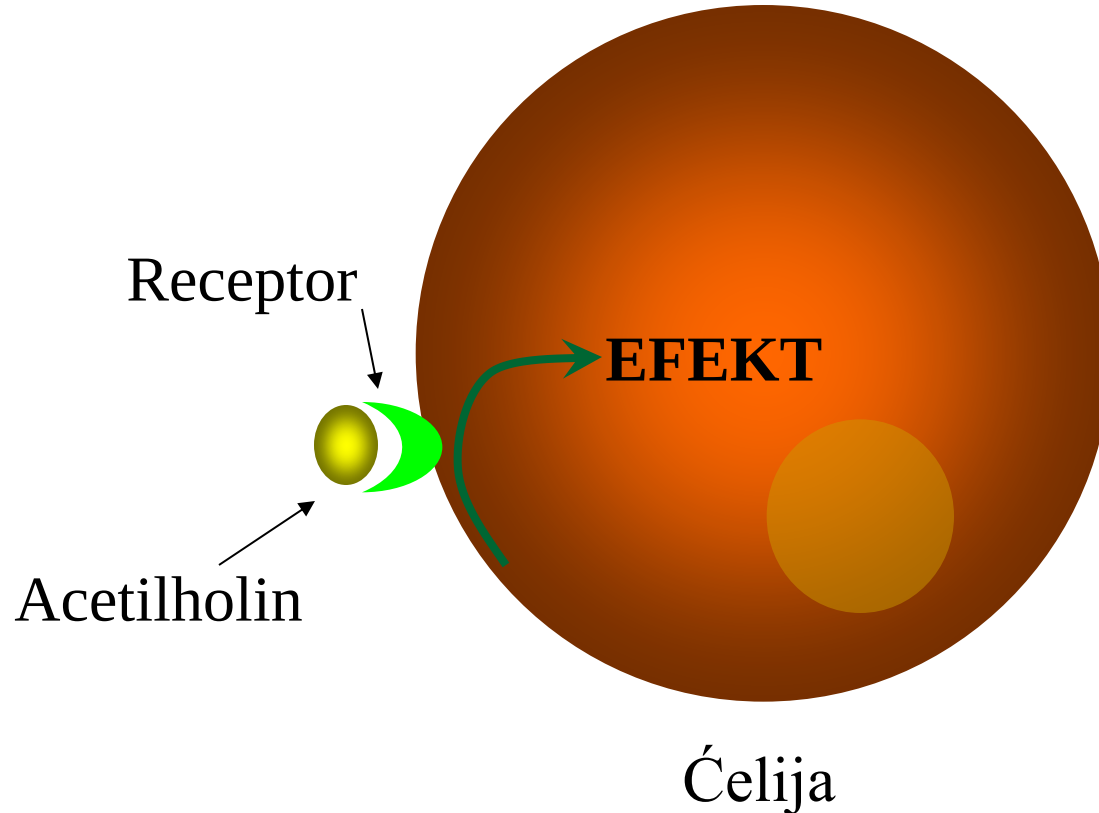
- **Kompetitivni antagonizam** nastaje kao posledica međusobne istovremene reakcije između agoniste i antagonistu na nivou receptora.
- Kod ovog vida antagonizma agonista i antagonistu se takmiče (konkurišu jedan drugom) za jedan te isti receptor.
- Obzirom da je kod ovog antagonizma veza između antagonistu i receptora reverzibilna moguće je se dovoljno velikom dozom (koncentracijom) agoniste nadvlada dejstvo antagonistu i obrnuto.
- Krajnji rezultat reakcije između agoniste i antagonistu koji bi se manifestovao izostajanjem efekta agoniste značio bi dovoljno visoku koncentraciju antagonistu (blokatora) na receptoru i potiskivanje agoniste sa receptora.

- Potiskivanje antagoniste sa receptora vrši se po ZAKONU AKTIVNIH MASA.
- Krive koje predstavljaju odnos doze i efekta su u koordinatnom sistemu uvek paralelne.
- U zavisnosti od koncentracije antagoniste, rastuće koncentracije agoniste uvek prouzrokuju isti tip krive koja je paralelna sa kontrolom, ali uvek pomerena udesno .

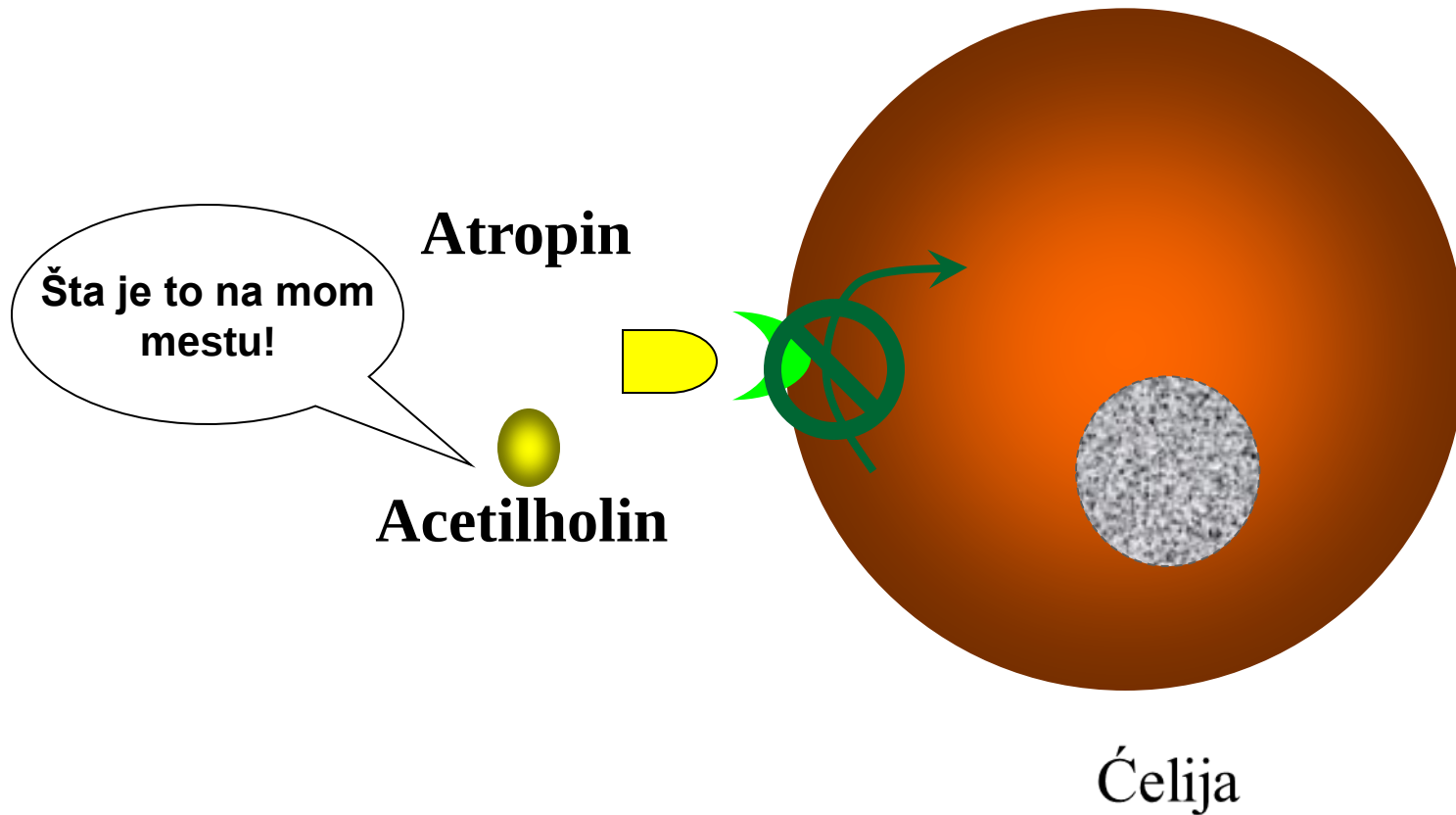


-
- **Primer za kompetitivni antagonizam je atropin koji kompetitivnim mehanizmima antagonizuje dejstvo muskarinskih holinomimetika jer blokira muskarinske holinergičke receptore i onemogućava njihov efekat.**
 - **Sličan primer je difenhidramin koji istim mehanizmom blokira histaminske H1 receptore i tako onemogućava vezivanje histamina.**
-

Kako funkcioniše “agonist”?

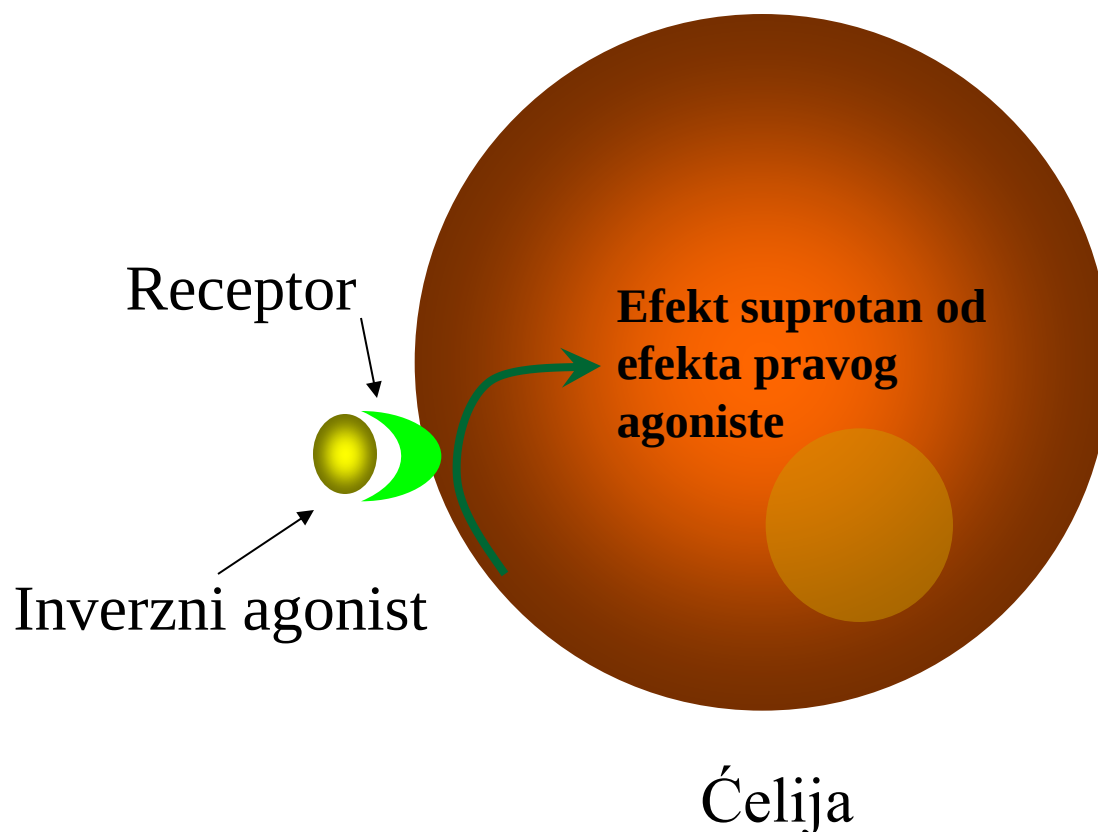


Kako funkcioniše “antagonist”?



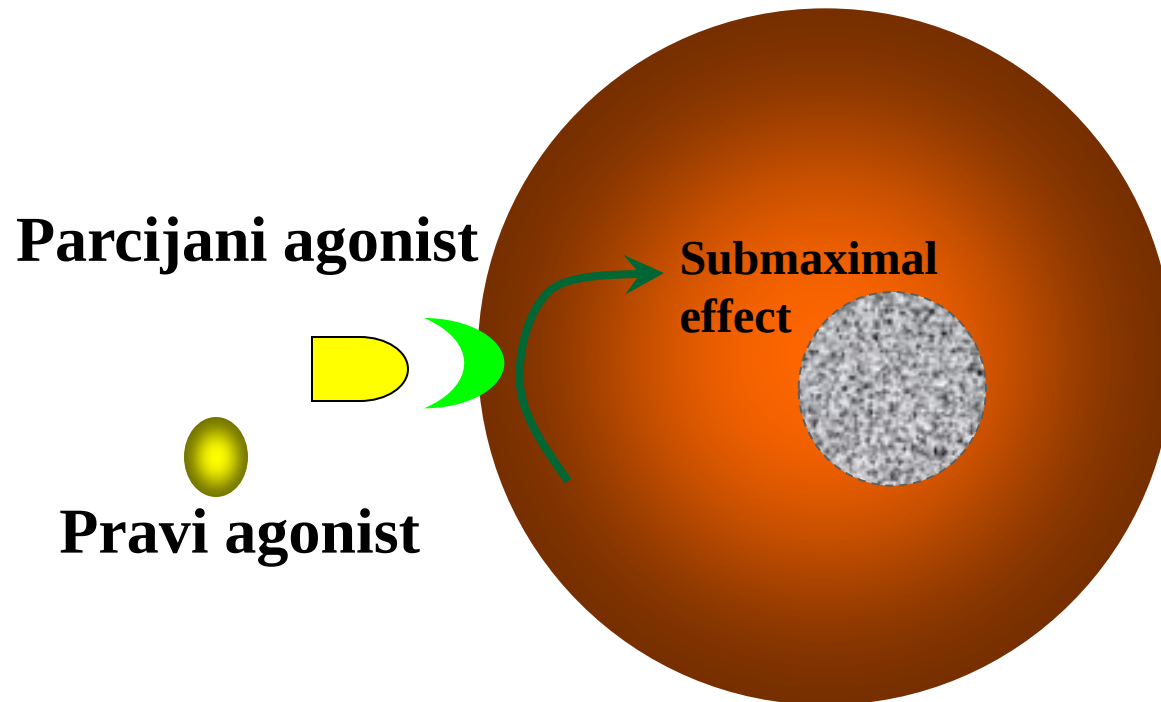
Inverzni agonist

- Inverzni agonist je *lek koji interaguje sa receptorom i izaziva suprotni efekt od poznatog agoniste za taj receptor.*
- *Znači on poseduje afinitet ali negativnu efikasnost (efekt).*
- *Primer: Flumazenil je inverzni agonist benzodiazepinskih receptora.*



Parcijalni agonist

- Parcijalni agonist aktivira receptor i izaziva efekt ali slabiji od agoniste.
- Parcijalni agonist blokira dejstvo punog agoniste.
- Parcijalni agonist poseduje afinitet ali i submaksimalnu efikasnost.



- **Nekompetitivni antagonizam** nastaje kada se antagonist čvrsto, ponekad ireverzibilno vezuje za receptor, tako da i vrlo visoke doze agoniste ne mogu da ga istisnu iz te veze.
- Najčešće se nekompetitivni antagonist kovalentno vezuje za receptor.
- Fenoksibenzamin prouzrokuje nekompetitivnu ireverzibilnu blokadu adrenergičkih alfa-receptora i snažnu hipotenziju.
- Organofosfatni insekticidi ireverzibilno vezuju enzim acetilholinesterazu.
- Mogućnost da antagonist ne blokira sam receptor već neku od reakcija koje nastaju posle aktivacije receptora a dovode do efekta.

Ostale vrste antagonizma

- **Hemijski antagonizam:** javlja se između supstanci koje se vezuju jedna za drugu bez učešća nekog posebnog receptora
 - Protamin-sulfat je pozitivno naelektrisani protein koji pri fiziološkim pH vrednostima vezuje izrazito elektronegativno naelektrisani heparin, poznati antikoagulans.
 - U hemijskom antagonizmu antagonist se vezuje za lek (ili otrov) i pri nastaje manje aktivno ili neaktivno jedinjenje.
 - Ovakvim mehanizmom deluju *helati* koji vezuju jone teških metala i omogućavaju njihovu eliminaciju iz organizma u neaktivnom obliku.
 - Hemijski antagonisti se u toksikologiji češće nazivaju *antidotima*.
- **Fiziološki antagonizam:** dešava se u slučajevima kada fiziološki aktivne supstance, prisutne u organizmu deluju suprotno jedna drugoj preko različitih farmakoloških receptora koji su lokalizovani u različitim organima.
 - Bronhokonstrikcija izazvana prejakom aktivnošću holinergičkog nervnog sistema (oslobođen acetilholinom ili histaminom u toku alergijske reakcije), može da se antagonizuje primenom adrenalina.

- Istovremena primena bakteriostatskih i baktericidnih lekova znatno umanjuje njihovu antibakterijsku aktivnost.
- Kombinovanje samo bakteriostatskih ili samo baktericidnih lekova je opravdano, jer se na taj način pojačava antibakterijska aktivnost.
- Interakcija lekova je moguća i kada oni deluju na sasvim različite receptore.
- U farmakodinamskoj interakciji je moguće da jedan lek deluje sasvim drugačijim mehanizmom i na drugom mestu u odnosu na drugi lek ali da pri tome prouzrokuje efekat kojim se znatno može promeniti dejstvo drugog leka
- Diuretici i kardiotonički glikozidi:
 - diuretici pruzrokuju hipokaliemiju koja značajno potencira neželjene efekte kardiotoničkih glikozida.

-
- **Kombinovana primena lekova čiji je cilj dobijanje boljeg terapijskog efekta**

■ **Vs**

- **Polipragmazija ili polifarmacija (*polypharmacy*)**



istovremena primena prevelikog broja lekova bez farmakološkog opravdanja.

- **Koje su posledice polipragmazije?**
-

-
- **Da li je polipragmazija isključivi razlog interakcija koja ugrožava uspeh terapije?**
 - **Nekada i samo dva leka u terapiji mogu stupiti u interakciju!**
 - **Interakcije sa lekovima koje pacijenti uzimaju kontinuirano duže vreme**
 - **Interakcija nastala kao posledica samoinicijativne primene lekova od strane vlasnika!!**
 - **Interakcije u gerijatriskoj farmakoterapiji.**
 - **Interakcija lekova sa sastojcima hrane.**
-



- **Pas pojeo tablete ibuprofena!!!!**
- **Vlasnik nije siguran kad se to desilo i koliko tableta je pas pojeo?**



TABLE 1 Ibuprofen Dose and Associated Signs or Outcomes in Dogs*

Dose	Associated Signs or Outcomes
25–125 mg/kg	Vomiting, diarrhea, nausea, abdominal pain, anorexia
> 175 mg/kg	All of the above plus hematemesis, melena, polyuria or polydipsia, oliguria, uremia, acute renal failure
> 400 mg/kg	All of the above plus seizures, ataxia, coma, shock
> 600 mg/kg	Death

*Source: Adapted from Villar, D. *et al.*: Ibuprofen, aspirin and acetaminophen toxicosis and treatment in dogs and cats. *Vet. Hum. Toxicol.* 40 (3):156–161; 199; and the ASPCA APCC Database: Unpublished data, 2001–2003.

“Toxicology Brief” was contributed by Eric Dunayer, MS, VMD, ASPCA Animal Poison Control Center, 1717 S. Philo Road, Suite 36, Urbana, IL 61802. The department editor is Petra A. Volmer, DVM, MS, DABVT, DABT, College of Veterinary Medicine, University of Illinois, Urbana, IL 61802.

TABLE 2**Drugs Used to Protect the Gastrointestinal Tract in Ibuprofen Toxicosis***

Drug	Dosage**
Acid Reducers	
Famotidine	0.5–1 mg/kg PO, SQ, IM, IV b.i.d. to once a day
Cimetidine	5–10 mg/kg PO, IM, IV q.i.d. to t.i.d.
Ranitidine hydrochloride	0.5–2 mg/kg PO, IM, IV t.i.d. to b.i.d.
Omeprazole	0.5–1 mg/kg PO once a day
Sucralfate	0.5–1 g/dog PO t.i.d. (dogs) 0.25–0.5 g/cat t.i.d. to b.i.d. (cats)
Misoprostol***	1–5 µg/kg PO q.i.d. to t.i.d. (dogs)
Antiemetics	
Metoclopramide hydrochloride	0.2–0.4 mg/kg PO, SQ, IM q.i.d. 1–2 mg/kg/day IV constant-rate infusion
Chlorpromazine hydrochloride	0.2–0.5 mg/kg IM, SQ q.i.d. to t.i.d.

* Source: Plumb, D.C.: *Veterinary Drug Handbook*, 4th Ed. Iowa State University Press, Ames, 2002.

** All dosages are for both dogs and cats unless otherwise noted. All the drugs should be administered for at least seven to 14 days.

*** Misoprostol is a PGE₁ analogue. It is an abortifacient, so it should not be administered to pregnant animals. Because it comes in 100- and 200-µg tablets, it may be difficult to accurately dose smaller dogs.

Da li je ovo polipragmazija?????