



FARMAKOLOGIJA LEKOVA U INTENZIVNOJ NEZI

Dr Jelena Lešanović



Definicija

- ▶ **Lek** je hemijska supstanca koja utiče na fiziološku funkciju na specifičan način
- ▶ **Lek** je proizvod koji sadrži supstancu ili kombinaciju supstanci proizvedenih i namenjenih za lečenje ili sprečavanje bolesti kod ljudi ili životinja, postavljanje dijagnoze, poboljšanje ili promene fizioloških funkcija, kao i za postizanje drugih medicinski opravdanih ciljeva
- ▶ Gotov **lek**, u smislu Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima, jeste lek koji se stavlja u promet u određenoj jačini, obliku i pakovanju, i pod zaštićenim imenom ili internacionalnim nezaštićenim imenom. Gotov lek pod posebnim trgovačkim imenom koje je odredio proizvođač, označava se, izdaje, odnosno prodaje kao lek sa zaštićenim imenom. Gotov lek se može izdavati, odnosno prodavati i pod internacionalnim nezaštićenim imenom (INN) koje je definisala Svetska zdravstvena organizacija, sa imenom proizvođača



Dejstvo leka

- ▶ **Lekovi** u organizmu se najčešće vezuju i deluju na ciljne proteine: enzime, transportne molekule, jonske kanale i receptore.
- ▶ **Lek** se veže za receptor i snaga te veze može biti različita što i uslovljava dužinu delovanja leka.
- ▶ Da bi **lek** bio koristan mora da deluje selektivno na odedene ćelije i tkiva. Drugim rečima, **lek** mora da pokaže visok stepen specifičnosti za ciljno mesto vezivanja. Nema **leka** sa potpuno specifičnim dejstvom.
- ▶ U mnogim slučajevima, povećanje doze leka će prouzrokovati da lek deluje na primarna, ali i na neka druga ciljna mesta, što može da prouzrokuje pojavu neželjenih efekata.



Sedacija i analgezija u JIN

- ▶ Primarna uloga u lečenju bolesnika ne pripada spašavanju života, već oslobađanju od bola i patnje
- ▶ Najveći prouzrokovajući stresa u JIL su:
 - Bol
 - Neadekvatna sedacija
 - Nemogućnost komunikacije (intubirani pacijenti)
 - Nesanica, halucinacije, košmari

Opioidni analgetici

Efektivna doza opioidnog analgetika determiniše se odgovorom bolesnika na lek, a ne preporučenom dozom

► Fentanyl:

- Preporučena doza 0,35-0,5 μ g/kg i.v bolus; 0,7-10 μ g /kg/h i.v inf.(1 ml = 50 μ g)
- Brz početak dejstva 1-2 min
- Manji rizik od nastanka hipotenzije
- Nema aktivne metabolite – bezbedan kod ABI/HBI



Morfijum

► Morfijum:

- Preporučena doza 2-4mg i.v bolus; 2-30mg/h (1ml = 4mg)
- Početak dejstva 5-10 min
- Histaminoliberator- sistemska vazodilatacija, pad TA
- Nekoliko aktivnih metabolita –U ABI/HBI dozu redukovati za 50%



Remifentanil

- ▶ Remifentanil (Ultiva)
 - Preporučena doza 1,5 μ g/kg loading doza, a potom 0,5-15 μ g /kg/h i.v inf.(1 prašak za rastvor za infuziju = 2mg)
 - Ultra kratko dejsvo, analgetički efekat prestaje 10min po isključenju infuzije
 - Bezbedan kod ABI/HBI



Dolantin

- ▶ Meperidin (Dolantin)
- Preporučena doza 0,7 μ g/kg i.v bolus; max 500mg/24h(2ml = 100 μ g)
- Ne predstavlja lek izbora zbog neurotoksičnih efekata
- Visok rizik akumulacije leka kod ABI/HBI



Neželjena dejstva

1. Respiratorna depresija i hipoksemija
 2. Opioidima indukovana hipotenzija
 3. Depresija motiliteta GIT-a
 4. Mučnina i povraćanje
- CILJ: Kombinacija opioidnih i neopioidnih analgetika radi smanjenja neželjenih efekata



Neopioidni analgetici

- ▶ Acetaminofen (Paracetamol)
 - Preporučena doza 1g/6h max (1 flakon, 100ml = 1g)
 - Terapija slabog do umerenog bola i hiperpireksije
 - Hepatotoksičnost
 - Bezbedan kod ABI/HBI



Zodol

- ▶ Ketorolak (Zodol)
 - Preporučena doza 30mg i.v/6h do 5 dana(1ml = 30mg)
 - Može redukovati dozu opioida i za 50%
 - Terapija umerenog do jakog bola
 - Antiinflamatorni i antipiretički efekat
 - Kod bolesnika starijih od 65 god dozu redukovati za 50%
 - Oprez kod ABI/HBI



Novalgetol

- ▶ Novalgetol

- Preporučena doza 0,5mg-1g/8h, max 5g/24h (5ml-amp = 2,5g)
- Može redukovati dozu opioida i za 30%
- Terapija slabog do umerenog bola
- Antiinflamatorni i antipiretički efekat
- Oprez kod ABI/HBI

Sedacija

Proces kojim se ublažava anksioznost, agitacija ili delirijum

- ▶ Benzodijazepini:
 - Midazolam
 - Diazepam
 - Lorazepam
- Prednosti: anterogradna amnezija, antikonvulzivni efekat, lekovi izbora kod apstinencijalnih kriza (etilizam, zloupotreba opijata)
- Nedostaci: akumulacija, delirijum, metabolička acidoza, zavisnost



Midazolam

► Midazolam:

- Preporučena doza 0,01-0,05mg/kg i.v; 0,02-0,1mg/kg/h,max 48h(1ml = 5mg)
- Početak dejstva 1-2 min
- Lek izbora za sedaciju teško agitiranih i agresivnih bolesnika
- Akumulacija kod kontinuirane infuzije



Lorazepam/Diazepam

Lorazepam:

- Preporučena doza 1-4mg/24h podeljeno u više doza per os (tbl 1 mg i 2,5mg)
- Dužina trajanja dejstva 2-6h

Diazepam:

- Preporučena doza 5-30mg/24h podeljeno u više doza per os (tbl 2mg,5mg i 10mg)
- Dužina trajanja dejstva 3h

Propofol

- ▶ Propofol
- Preporučena doza 5-50 μ g/kg/min, 2-20ml/h (1 amp, 10ml= 100mg)
- Početak dejstva 1-2 min, trajanje 5-8 min
- Kratkotrajna i produžena sedacija
- Neželjena dejstva: depresija disanja, sistemska vazodilatacija



Haldol

- ▶ Haloperidol (Haldol)- antipsihotik i sedativ
- Preporučena doza 0,5-20mg i.v.; doza održavanja $\frac{1}{4}$ od početne/6h (1 amp= 5mg)
- Početak dejstva 10-20 min, trajanje dejstva 4h
- Ukoliko izostane sedativni efekat nakon 20 min, duplirati dozu u kombinaciji sa benzodijazepinima
- Neželjena dejstva: ekstrapiramidalni sindrom, neuroleptički maligni sindrom (hiperpireksija, rigiditet muskulature), produžetak Q-T intervala i razvoj VT-a

Lekovi za intubaciju

- ▶ Hipnomidat (Etomidat) – hipnotik, indukcija opšte anestezije
- Preporučena doza 0.2-0.4mg/kg
- Početak dejstva 30-60sek, trajanje 3-5 min
- Indukcioni agens izbora za hemodinamski nestabilne pacijente!
- Neželjena dejstva: nevoljni mioklonički pokreti tokom uvoda u anesteziju, postoperativna mučnina i povraćanje.
- *Dugotrajna upotreba suprimira koru nadbubrežne žlezde, čime povećava mortalitet teških bolesnika*

Lekovi za intubaciju

- ▶ Rokuronijum bromid (Esmeron)
 - Preporučena doza: 0,6-1,2mg/kg (50 mg/5 mL, rastvor za infuziju)
 - Nedepolarišući miorelaksant
 - Početak dejstva nakon 30sek, dužina trajanja oko 30-60 min

- ▶ Sukcinil – holin
 - Preporučena doza 1mg/kg
 - Početak dejstva 30sek, trajanje do 5 minuta
 - Fascikulacije mišića – depolarišući miorelaksant

Antiagregaciona terapija

► Aspirin:

- Aspirin i drugi NSAID inhibiraju agregaciju trombocita blokiranjem trombocitne ciklooksigenaze – 1 (COX -1)
- Prekid terapije aspirinom povećava rizik od tromboze; nastavak terapije povećava rizik od krvarenja
- Terapiju aspirinom **ne treba ukidati preoperativno**, posebno ne u kardiohirurgiji. Ukoliko se razmatra ukidanje, predlaže se PERIOD OD 5 DANA.
- Za intra i postoperativno krvarenje koje je očigledno povezano sa aspirinom:
- TRANSFUZIJA TROMBOCITA (doza $0,7 \times 10^{11}$ tj. 1-2 standardna koncentrata na 7 kg tt). Doza se može povećavati u odnosu na oporavak trombocitne funkcije.
- Prva doza aspirina (udarna doza) treba da se primeni ne kasnije od 24h od postavljanja poslednjeg šava na koži

Antiagregaciona terapija

► Klopido­gre­l (Plavix):

- Ireverzibilno inhibira ADP-indukovanu aktivaciju trombocita kovalentnim vezivanjem za P2Y₁₂ receptore
- U osoba sa povećanim rizikom od krvarenja, isključiti klopido­gre­l preoperativno, ne duže od 5 dana
- Za intra i postoperativno krvarenje koje je očigledno povezano sa klopido­gre­lom : TRANSFUZIJA TROMBOCITA (doza $0,7 \times 10^{11}$ tj. dva standardna koncentrata na 7 kg tt) Doza se može povećavati u odnosu na oporavak trombocitne funkcije.
- Prva doza klopido­gre­la (ne savetuje se udarna doza) treba da se primeni ne kasnije od 24h od postavljanja poslednjeg šava na koži

Antikoagulantna terapija

- **Nefrakcionisani heparin – UFH**
- UFH vezuje antitrombin, formirajući kompleks koji inaktivira trombin i faktore koagulacije Xa, IXa, XIa i XIIa
- Indikacije
 1. Perioperativna trombopofilaksa
 2. Tromboza dubokih vena ili plućna embolija
 3. Antikoagulantna terapija u ekstrakorporalnoj cirkulaciji
 4. Antikoagulantna terapija tokom hemodijalize
 5. Akutni koronarni sindrom (APNS ili akutni infarkt miokarda)
 6. Diseminovana intravaskularna koagulopatija
- Za praćenje efekata terapijskih doza UFH koriste se aktivirano vreme zgrušavanja (ACT), aPTT i/ili plazma koncentracija anti-Fxa
- *Terapijske vrednosti antiFXa pri upotrebi UFH: 0,3-0,7 U/ml*

Niskomolekularni heparini – LMWH

► Fragmin, Fraxiparin, Clexane

- Praćenje efekata terapijskih doza LMWH vrši se SAMO u posebnim slučajevima (teška bubrežna insuficijencija, prevelika/premala telesna težina, trudnoća ili aktivna hemoragija) i tada se koristi merenje plazma koncentracije anti-FXa IU/ml
- *Terapijske vrednosti antiFXa pri upotrebi LMWH: 0,5-1,5 IU/ml , prvi uzorak uzeti 4 nakon primene*

LMWH	Profilaktička doza	Terapijska doza
Dalteparin (FRAGMIN)	5000 IU / 24h	100IU/kg / 12h
Enoksaparin (CLEXANE)	40mg /24h	1mg/kg/ 12h 1mg/kg/ 24h (Cl Cre<30ml/min)
Nadroparin (FRAXIPARIN)	30 IU/kg/ 24h	87IU/kg/ 12h
Tinzaparin (INNOHEP)	4500 IU / 24h	175IU/kg/ 24h

Arixtra

► Fondaparinux (Arixtra)

- Fondaparinux je sintetski analog pentasaharidnog niza koji se nalazi u UFH ili LMWH, sa selektivnom inhibicijom faktora Xa zbog ireverzibilne konformacione promene ATIII. Fondaparinux nema uticaj na trombin, broj trombocita ili fibrinolitičku aktivnost.
- Indikacije: profilaksa i terapija DVT, terapija plućne embolije, HIT
- Praćenje efekata terapijskih doza fondaparinuksa vrši se SAMO u posebnim slučajevima (bubrežna insuficijencija) i tada se koristi merenje plazma koncentracije anti-FXa IU/ml.
- *Profilaktička doza : 2,5mg/ s.c. / 24h*
- *Terapijska doza: <50kg – 5.0mg/s.c./24h ; 50-100kg – 7.5mg/s.c./24h ; >100kg – 10mg/s.c./24h*
- *Napomena: Fondaparinux je kontraindikovano u bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom kada je Cl Cre <30ml/min!!!*

Profilaksa stres ulkusa

Lek	Grupa	Način primene	Preporučena doza
Famotidin	H2 blokatori	per os	20mg ; 40mg/12h
Ranitidin (Ranisan)	H2 blokatori	i.v ili per os	50mg/8h ; 150mg tbl/12h
Lansoprazol (Sabax)	Inh. Prot. pumpe	per os	30mg tbl /24h
Pantoprazol (Controloc, Nolpaza)	Inh. Prot. pumpe	i.v ili per os	40mg/24h ; 20-40mg tbl/24h
Omeprazol (Omepral)	Inh. Prot. pumpe	per os	20mg/24h