

KLINIČKO-FARMAKOLOŠKO MIŠLJENJE

NAZIV LEKA: Tedonal^R mast

PROIZVODJAČ: "LOTOS"-Banatski Karlovac, SR Jugoslavija

SASTAV

1 g masti sadrži:

- aktivne supstancije:

Metil-salicilat	81,5 mg
Salicilna kiselina	12,2 mg
Mentol	27,2 mg
Kamfor	12,9 mg
Kapsaicin	0,0046 mg
Ulje eukaliptusa	5,0 mg

- pomoćne supstancije: ad 1,0 g

PAKOVANJE: Tuba sa 25 g masti

DEJSTVO

Dejstvo ovog kombinovanog preparata se zasniva na dejstvu njegovih pojedinačnih komponenti.

Tedonal^R antireumatska mast sadrži kao aktivne supstancije metil-salicilat, salicilnu kiselinu, mentol, kamfor, kapsaicin i ulje eukaliptusa u bezvodnoj masnoj podlozi. Primjenjuje se lokalno.

Prema Jugoslovenskoj klasifikaciji lekova (JKL), grupa 16.7 (Nespecifična lokalna nadražajna terapija) obuhvata preparate u obliku masti, gela, losiona ili aerosola, namenjene za lokalnu terapiju reumatizma zglobova, fibrozitisa razne lokalizacije, lumbaga, išijasa i ostalih neuritisa, kao i manjih sportskih i drugih povreda.

Takvi preparati su sadržavali supstancije koje lokalno draže, izazivaju aktivnu hiperemiju i ublažavaju tegobe. Danas su oni prevedeni u pomoćna lekovita sredstva (Kažić, 1995).

Medjutim, u sadašnje vreme ovde su još uvek uvršteni lokalni oblici nesteroidnih anti-inflamatornih lekova: diklofenaka, fenil-butazona i ibuprofena. Oni mogu da ublaže slabije akutne bolove posle lokalne primene, blagim utrljavanjem i masažom. Korisnike ovih preparata treba upozoriti na nekoliko važnih činjenica:

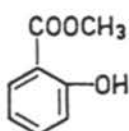
- da operu ruke odmah posle primene leka,
- da lek ne sme dospeti na sluznice oka, nosa, usta i genitalija,
- da ne stavljaju zavoj preko namaza,
- da ne mažu velike količine preparata,
- da ne primenjuju lek kod dece,
- da ne sunčaju namazano mesto, jer može nastati fotosenzibilizacija (Kažić, 1995; Ivanović et al., 1996).

Jacknowitz (1993) govoreći o spoljašnjim analgetskim preparatima, navodi 4 grupe:

A	Izazivaju crvenilo, iritaciju; relativno su potentniji od drugih	Metil-salicilat Terpentinsko ulje
B	Izazivaju osećaj hladjenja; imaju organoleptičke osobine	Mentol Kamfor
C	Vazoaktivne supstancije; vazodilatatori	Metil-nikotinat Histamin-dihidrohlodid
D	Izazivaju iritaciju bez trljanja; slične su jačine kao i grupa A	Kapsaicin

1. Metil-salicilat (Methylis salicylas) (PH. JUG. IV, 1984)

1.1. Opšti podaci



metilni ester salicilne kiseline

Slika 1. Metil-salicilat je metilni ester salicilne kiseline ($C_8H_8O_3 = 152,1$).

To je bistra, bezbojna do žućkasta, uljasta tečnost, svojstvena aromatična mirisa, koja na jeziku peče. Meša se sa etanolom, etrom, hloroformom, masnim i etarskim uljima, a veoma je teško rastvorljiva u vodi.

Doze: srednja koncentracija 10%.

Delovanje i upotreba: antireumatik.

Inkompatibilnost:	alkaliije, soli gvoždja.
Čuvanje:	u dobro zatvorenoj posudi, zaštićeno od svetlosti.
Sinonimi:	Methylum salicylicum, Methylii salicylas.
Skraćenica:	Methyl. salic.

Prema podacima iz Martindale-a (1993), oficinalan je u 19 farmakopeja, uključujući i našu, a opisan je i u B.P.Vet., kao i u U.S.N.F.

Neke farmakopeje, osim sintetskog metil-salicilata koji se dobija esterifikacijom salicilne kiseline sa metil-alkoholom, uključuju i onaj dobijen iz lišća biljke *Gaultheria procumbens* (Ericaceae), kao i stabla biljke *Betula lenta* (Betulaceae).

1.2. Dejstvo i indikacije

Bez obzira o kom metil-salicilatu se radi, on se resorbuje preko kože, i najviše se koristi kao nespecifični rubefacijens za lokalno lečenje bola u reumatskim stanjima (antireumatik) (Martindale, 1993; Jacknowitz, 1993).

U veoma niskim koncentracijama (0,04%), metil-salicilat se koristi u preparatima za oralnu primenu zbog svog veoma prijatnog ukusa i mirisa (bonbone, žvakaće gume, paste za zube, voda za ispitanje usta, lozengije, sirupi i kapi za smirivanje kašlja i sl.). Pa ipak, ingestija i malih količina supstance može biti opasna zbog velikog sadržaja salicilata.

1.3. Toksikologija

Prosečna letalna doza metil-salicilata je oko 10 ml za decu i 30 ml za odrasle. Pa ipak, 4 ml može izazvati smrt kod odojčeta, a 5 ml smrt kod deteta!

Iako je pokazano da oralna ingestija masti koje sadrže metil-salicilat nije fatalna, u nekim zemljama (npr. S.A.D.) zakonom je propisano da svi preparati koji sadrže više od 5% metil-salicilata moraju biti pakovani u posebne posude koje deca ne mogu da otvore.

Metil-salicilat se resorbuje preko kože (Insel, 1996). Stepem resorpcije se višestruko povećava pri zagrevanju kože (termofori, električni pokrivači, čvrsto stegnuti zavoji, kao i teški fizički napor izazivaju povišenje temperature, vazodilataciju i okluziju dovoljnu da snažno poveća perkutanu resorpciju mentola i metil-salicilata iz kombinovanih preparata, izazivajući zadebljanje kože, mišićnu nekrozu, kao i intersticijalni nefritis). Osim toga, stepen resorpcije zavisi i od regiona tela (najmanje se resorbuje sa stopala zbog debljine kornealnog sloja i odsustva dlaka).

Neka neželjena dejstva, uobičajeno povezana sa oralnom primenom aspirina ili salicilata, takodje mogu nastati i posle lokalne primene metil-salicilata, uključujući i potenciranje antikoagulantnog dejstva varfarina (Littleton, 1990).

1.4. Doziranje i način primene

Preporučena srednja koncentracija metil-salicilata za lokalnu primenu kod odraslih i dece starije od 2 godine je 10-60%, 3-4 puta na dan!

Jugoslovenska farmakopeja (PH. JUG. IV, 1984) preporučuje srednju koncentraciju od 10%.

1.5. Kontraindikacije

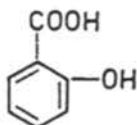
Zbog etiološke uloge u nastanku Reye-ovog sindroma, ne preporučuje se primena kod odojčadi, dece ili adolescenata, i to naročito za vreme virusnih oboljenja sličnih gripu.

1.6. Upozorenja

Lek se mora oprezno primenjivati kod osoba alergičnih na aspirin, teških obika astme i nazalnih polipa (jer uvek postoji opasnost od perkutane resorpcije).

2. Salicilna kiselina (Acidum salicylicum) (PH. JUG. IV, 1984)

2.1 Opšti podaci



2-hidroksibenzojeva kiselina

Slika 2. Salicilna kiselina je 2-hidroksi-benzojeva kiselina ($C_7H_6O_3=138,1$).

To su beli, igličasti kristali, bez mirisa, sladunjavog, a zatim nakiselog i oštrog ukusa. Lako se rastvaraju u etanolu i etru, a teško u vodi i masnim uljima.

Sintetska salicilna kiselina je bele boje i bez mirisa, a dobijena iz prirodnog metil-salicilata je žućkaste ili ružičaste boje, slabog mirisa, sličnog pepermintu.

Doze: srednja koncentracija 2% (kao antiseptik) i 10% (kao keratolitik).

Delovanje i upotreba: antiseptik, keratolitik.

Inkompatibilnost: soli gvoždja (III).

Čuvanje: u dobro zatvorenoj posudi, zaštićeno od svetlosti.

Skraćenica: Acid. salic.

Prema podacima iz Martindale-a (1993), oficinalna je u 24 zemlje, uključujući i našu.

2.2. Dejstvo i indikacije

Salicilna kiselina je sintetisana 1860. godine, i od tada se veoma mnogo koristi u dermatologiji kao keratolitik (Robertson and Maibach, 1995). Pošto je blagi iritans, njena lokalna primena može izazvati dermatitis (Martindale, 1993).

Dobro se resorbuje preko kože i raspodeljuje po ekstracelularnom prostoru (Taylor and Halprin, 1975). Maksimalnu koncentraciju u plazmi dostiže 6-12 sati posle lokalne primene. Pošto je 50-80% salicilne kiseline vezano za albuminsku frakciju plazme, kod bolesnika sa hipoproteinemijom koncentracija slobodne, nevezane salicilne kiseline raste, a sa tim i opasnost od neželjenih dejstava. Sporo se izlučuje urinom u obliku salicilurične kiseline i raznih glukuronida. Samo se oko 6% izlučuje u nepromenjenom obliku. Tako npr., oko 95% pojedinačne doze salicilne kiseline se izluči urinom za 24 sata posle njene resorpcije.

Da bi se perkutana resorpcija salicilne kiseline svela na minimum, ona se ne sme koristiti u visokim koncentracijama, tokom dugog vremena, a ne sme se ni aplikovati na velike površine tela, naročito kada je koža oštećena ili u zapaljenju. Takodje se mora oprezno koristiti na ekstremitetima bolesnika sa dijabetesom i oštećenom perifernom cirkulacijom.

Mehanizam keratolitičkog dejstva salicilne kiseline je još uvek nejasan. Lek može da rastvori spoljašnje ćelijske proteine stratum corneum-a, što dovodi do njegove deskvamacije. Keratolitičko dejstvo se ispoljava pri koncentracijama od 3-6%, dok pri višim koncentracijama salicilna kiselina oštećuje tkivo.

Salicilna kiselina se koristi zbog svojih svojstava u stanjima hiperkeratoze (perut, seboroični dermatitis, ihtioza, psorijaza, akne). Počinje se prvo sa primenom nižih koncentracija (oko 2%), a ako je potrebno, koncentracija se povećava na 6%.

Često se koristi zajedno sa drugim supstancijama (benzojeva kiselina, rezorcinol, sumpor, ugljeni katran). Preparati sa 60% salicilne kiseline se koriste kao kaustici za uklanjanje kalusa, žuljeva i bradavica.

Pored keratolitičkog dejstva, salicilna kiselina poseduje i fungicidne osobine, pa se koristi lokalno za lečenje gljivičnih infekcija kože, kao što je tinea (Martindale, 1993; Bennett, 1996).

2.3. Toksikologija

Neželjena dejstva, posle lokalne primene, su akutno zapaljenje kože, pa čak i ulceracije.

Opisani su i slučajevi salicilizma i smrti posle lokalne primene salicilne kiseline. Kod odraslih, posle lokalne primene 1-og grama 6%-tne salicilne kiseline, njena koncentracija u plazmi je 0,5 mg/dl (prag za nastajanje toksičnosti je 30-50 mg/dl).

Kod dece postoji veći rizik od nastanka salicilizma, jer su i koncentracije u njihovoj plazmi više.

U slučaju ozbiljne intoksikacije, hemodijaliza je terapija izbora (Becker and Olson, 1995).

2.4. Doziranje i način primene

Da bi se izbegli slučajevi trovanja, treba ograničiti količinu, kao i frekvenciju primene salicilne kiseline.

2.5. Kontraindikacije

Preosetljivost na salicilate.

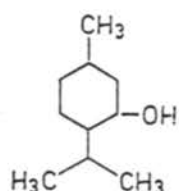
2.6. Upozorenja

Kod osoba alergičnih na salicilate, moguća je urtikarija, anafilaktičke reakcije i erythema multiforme.

Takodje se mora oprezno koristiti na ekstremitetima bolesnika sa dijabetesom i oštećenom perifernom cirkulacijom.

3. Mentol (Mentholum) (PH. JUG. IV, 1984)

3.1. Opšti podaci



2-izopropil-5-metilcikloheksan-1-ol

Slika 3. Mentol (2-izo-propil-5-metil-ciklo-heksan-1-ol) ($C_{10}H_{20}O=156,3$).

On je u obliku bezbojnih, igličastih kristala, svojstvena i osvežavajuća mirisa i ukusa, a na jeziku pali i izaziva osećaj hladnoće. Veoma lako se rastvara u etanolu, hloroformu, etru, petroletru i sirćetnoj kiselini, a lako u parafinskom ulju, masnim i etarskim uljima, dok se vrlo teško rastvara u vodi. Na sobnoj temperaturi isparava.

Doze: srednja pojedinačna doza 0,05 g, a
srednja koncentracija 2%.

Dejstvo i upotreba: kolagog, antiseptik.

Čuvanje: u dobro zatvorenoj posudi, na hladnom mestu.

Skraćenica: Menthol.

Martindale (1993) navodi podatak da je mentol oficinalan u brojnim farmakopejama, uključujući i našu (PH. JUG. IV, 1984).

3.2. Dejstvo i indikacije

Posle resorpcije, mentol se izlučuje putem žuči i mokraće u obliku glukuronida.

Glavna primena je za olakšavanje simptoma bronhitisa, sinuzitisa i sličnih stanja. Za te indikacije, mentol se inhalira (obično zajedno sa benzoinom), a koristi se i u obliku pastila ili masti (sa kamforom i eukaliptusom), koja se nanosi na kožu grudi ili nozdrva.

Lokalno primenjen, u koncentracijama od 0,1-1,0%, mentol deprimira senzorne receptore i smiruje svrab (krema, losion, mast).

U koncentracijama od 1,25-16%, mentol dilatira krvne sudove, izazivajući osećaj hladjenja praćen blagim anestetičkim efektom. Osim toga, stimulacijom nerava za percepciju hladnoće, uz istovremenu depresiju nerava za percepciju bola, mentol prvo prouzrokuje osećaj hladnoće, praćen osećajem toplote.

Posle oralne primene u malim dozama, ispoljava karminativno dejstvo.

3.3. Toksikologija

Posle lokalne primene mentol može izazvati alergijske reakcije, uključujući urtikariju, eritem i kontaktni dermatitis. Opisani su i slučajevi apneje i kolapsa kod odojčadi posle lokalne primene mentola na kožu oko otvora nosa.

S druge strane, oralno uzimanje mentola, može izazvati jak abdominalni bol, mučninu, povraćanje, vrtoglavicu, ataksiju, pospanost i komu.

Letalna (oralna) doza mentola za ljude je 2 g.

3.4. Doziranje i način primene

Srednja pojedinačna doza je 0,05 g za oralnu primenu (po nekim preporukama do 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ t.m.), a srednja koncentracija 2% za lokalnu primenu (PH. JUG. IV, 1984).

Jacknowitz (1993) preporučuje srednju koncentraciju mentola u preparatima za lokalnu primenu od 1,25-16%, 3-4 puta na dan.

3.5. Kontraindikacije

Preosetljivost na mentol, odojčad i deca do 2 godine starosti.

3.6. Upozorenja

Opšta upozorenja koja važe za ovu grupu lekova.

4. Kamfor

4.1. Opšti podaci

Iako se kamfor nalazi u prirodi, otprilike 3/4 kamfora koji se danas koristi se dobija sintetskim putem.

4.2. Dejstvo i indikacije

U koncentracijama višim od 3%, kamfor, primenjen bilo samostalno, bilo zajedno sa drugim rubefacijensima, stimuliše nervne završetke u koži i izaziva analgetski efekt, maskiranjem umereno ili jako izraženog visceralnog bola, blagim bolom koji potiče sa kože.

U koncentracijama od 0,1-3%, kamfor deprimira receptore u koži i koristi se kao lokalni analgetik, anestetik i antipruriginozno sredstvo.

4.3. Toksikologija

FDA preporučuje srednju koncentraciju kamfora do 2,5% u preparatima za spoljašnju primenu zbog njegove toksičnosti i uzane terapijske širine (Jacknowitz, 1993).

4.4. Doziranje i način primene

Preporučene koncentracije za spoljašnju primenu kod odraslih i dece starije od 2 godine su 0,1-3%, 3-4 puta na dan. Više koncentracije ne uzrokuju snažnije rubefacijentno dejstvo.

4.5. Kontraindikacije

Preosetljivost na kamfor, odojčad i deca mlađja od 2 godine.

4.6. Upozorenja

Opšta upozorenja koja važe za ovu grupu lekova.

5. Kapsaicin

5.1. Opšte napomene

Ovi preparati su opisani u Handbook of Nonprescription Drugs (Jacknowitz, 1993).

Prema podacima iz Martindale-a (1993), kapsaicin ($C_{18}H_{27}NO_3=305,4$) je aktivni princip osušenog zrelog voća *Capsicum* spp.

Nije farmakopejska supstancija ni u jednoj zemlji.

5.2. Dejstvo i indikacije

Kada se aplikuje na normalnu, zdravu kožu ne izaziva crvenilo ili pojavu plikova ("blistering"), jer ne deluje na kapilare ili druge krvne sudove.

Posle lokalne primene kapsaicin deluje kao "counter-irritant", zbog pražnjenja depoa neuropeptida-supstancije P, periferno (iz lokalnih senzornih nerava C-tipa) i centralno (verovatno kao rezultat impulsne iritacije) (Anonymous, 1983; Rumsfield and West, 1991). Posle otpuštanja vazodilatatorne supstancije P, zapaža se inicijalni osećaj pečenja i crvenilo, ali ti fenomeni slabe posle ponovljenih aplikacija.

U koncentracijama od 0,025-0,075%, koristi se za ublažavanje bola kod reumatoidnog artritisa, osteoartritisa, postherpetičke neuralgije i bolne dijabetičke neuropatije.

Više koncentracije (1%) su neurotoksične (?) i izazivaju termalnu hiperalgeziju (Robertson and George, 1990).

5.3. Toksikologija

Posle primene na zdravu kožu, kapsaicin izaziva prolazan osećaj toplote. Koncentrovaniji rastvori izazivaju osećaj žarećeg bola.

Ipak, kao rezultat tahifilaksije, lokalni efekt se gubi posle ponovljenih primena.

5.4. Doziranje i način primene

Preporučene doze za odrasle i decu stariju od 2 godine su 0,025-0,25%, 3-4 puta na dan. Analgetsko dejstvo nastupa obično posle 14 dana.

5.5. Kontraindikacije

Preosetljivost, odojčad i deca mlađa od 2 godine.

5.6. Upozorenja

Opšta upozorenja koja važe za ovu grupu preparata.

6. Ulje eukaliptusa

6.1. Opšti podaci

Ulje eukaliptusa je bezbojno ili bledo-žuto isparljivo ulje sa karakterističnim aromatičnim mirisom na kamfor. Glavna komponenta je cineol (eukaliptol). Rastvorljivo je alkoholu. Mora se čuvati u hermetički zatvorenim posudama, na temperaturi do 25°C, zaštićeno od svetlosti.

Oficinalno je po brojnim farmakopejama, ali ne i po našoj (Martindale, 1993).

Dobija se iz lišća i završnih grana Eucaliptus-a (Myrtaceae: E. globulus, E. fruticetorum, E. smithi).

6.2. Dejstvo i indikacije

Koristi se kao veštačka aroma ("flavouring agent"), blagi antiseptik, iritans i rubefacijens.

Isparavanjem prijatno hladi.

Jacknowitz (1993) svrstava ulje eukaliptusa u supstancije nedokazane efikasnosti ili bezbednosti.

6.3. Toksikologija

Nisu opisana neželjena dejstva posle lokalne primene.

Posle zadesnog gutanja eukaliptusovog ulja simptomi su pečenje u epigastrijumu, mučnina, povraćanje, nesvestica, mišićna slabost, mioza i osećaj gušenja. Takodje, mogući su i cijanoza, delirijum i konvulzije (Patel and Wiggins, 1980). Opisani su i smrtni slučajevi sa snažnom depresijom CNS-a, čak i posle oralnog uzimanja malih doza (3,5 ml).

Uljani rastvori eukaliptusovog ulja su nepodesni za korišćenje u nazalnim sprejevima jer inhibišu pokretljivost cilija i mogu izazvati lipoidnu pneumoniju (Martindale, 1993).

6.4. Doziranje i način primene

Preporučena doza za lokalnu primenu je 0,5-3% kod odraslih i dece starije od 2 godine, 3-4 puta na dan.

6.5. Kontraindikacije

Preosetljivost, odojčad i deca mlađa od 2 godine.

6.6. Upozorenja

Efikasnost i bezbednost primene eukaliptusovog ulja nisu pokazane.

Opšta upozorenja koja važe za ovu grupu preparata.

TOKSIKOLOGIJA

Toksikologija ovog kombinovanog preparata, teoretski je jednaka toksikologiji njegovih pojedinačnih aktivnih sastojaka.

Pošto su sve aktivne supstancije preparata korišćene u dozvoljenim koncentracijama, nisu zapažena ni lokalna (izuzev crvenila i iritacije kože kod malog broja pacijenata), ni sistemska (resorptivna) neželjena dejstva ili toksičnost.

ISPITIVANJE KLINIČKE EFIKASNOSTI

Ova ispitivanja su izvedena u dve institucije: u Kliničko bolničkom centru Zemun-Služba za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju (n=57 bolesnika), kao i Specijalnoj ortopedsko-hirurškoj bolnici "Banjica" u Beogradu (n=86 bolesnika, 50 u eksperimentalnoj, a 36 u kontrolnoj grupi).

Rezultati ove dve kliničke studije ukazuju da je preparat delotvorno pomoćno lekovito sredstvo u odgovarajućim indikacijama. Kod veoma malog broj bolesnika zapažena su lokalna neželjena dejstva (crvenilo i iritacija kože).

NEŽELJENA DEJSTVA

Neželjena dejstva ove kombinovane masti bi bila jednaka zbiru mogućih neželjenih dejstava njenih glavnih aktivnih sastojaka.

Medjutim, odgovarajuća klinička ispitivanja preparata obavljena u Kliničko bolničkom centru Zemun-Služba za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju, kao i Specijalnoj ortopedsko-hirurškoj bolnici "Banjica" u Beogradu, pokazala su da primena preparata ne izaziva ni sistemska, a ni lokalna neželjena dejstva (samo kod 10% bolesnika, u drugoj ustanovi zapaženi su crvenilo i lokalna iritacija kože).

INDIKACIJE

Preparat Tedonal^R je antireumatska mast namenjena za lokalnu primenu sa analgetskim, rubefacijentnim i blagim antiseptičkim dejstvom. Glavne aktivne supstancije su oficinalne po PH. JUG. IV (1984) i nalaze se u dozvoljenim koncentracijama.

Metil-salicilat deluje nespecifično podražajno (rubefacijentno), pospešujući cirkulaciju kroz namazani deo tela, salicilna kiselina deluje keratolitički i olakšava prodiranje metil-salicilata iz masne podloge u dublja tkiva, dok mentol isvojem isparavanjem prijatno hladi, ublažavajući potencijalno neprijatan osećaj pečenja u koži.

Prema tome, indikacija za primenu preparata je ublažavanje reumatskih tegoba i lakših sportskih povreda, koje nisu praćene narušavanjem integriteta kože.

DOZIRANJE I NAČIN PRIMENE

Obolelo mesto se namaže, a zatim se mast utrljava dok je koža u potpunosti ne upije, jedanput dnevno, neposredno pre odlaska na spavanje. Bolno mesto se može povezati zavojem ili lanenom krpom.

KONTRAINDIKACIJE

Da bi se sprečila pojava sistemskih (resorptivnih) neželjenih dejstava, mora se voditi računa o kontraindikacijama, a one su:

- Preosetljivost na bilo koji sastojak preparata, a pre svega na salicilate,
- Bolesnici sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom,
- Odojčad, deca ispod 12 godina starosti i adolescenti, i to naročito kada imaju virusna oboljenja (grip i sl.) zbog etiološke uloge u nastanku Reye-ovog sindroma,
- Menstruacija (i druga ginekološka krvavljenja), trudnoća i laktacija,
- Zapaljenjska oboljenja male karlice,
- Velika površina kože, kao i
- Oštećena koža.

UPOZORENJA

Pored posebnih upozorenja (koja se odnose na pojedinačne aktivne principe preparata), mora se voditi računa o opštim upozorenjima za primenu lekova ove grupe.

Opšta upozorenja (Jacknowitz, 1993; Kažić, 1995; Ivanović et al., 1996):

- Ovaj preparat je namenjen isključivo za spoljašnju primenu,
- Pacijenti moraju oprati ruke odmah posle primene leka,
- Lek ne sme dospeti na sluznice oka, nosa, usta i genitalija,
- Ne smeju se koristiti (mazati) velike količine preparata,
- Ne mazati više od 3-4 puta dnevno,
- Prekinuti primenu preparata ako se stanje pogorša, ili ako se zapazi samo prolazno olakšanje; ako simptomi perzistiraju duže od 7 dana, odnosno ako je bol konstantan i oseća se pri svakom položaju, konsultovati lekara,
- Ne stavljati zavoj preko namaza, osim ako to ne propiše lekar; ako se koristi okluzivni zavoj, ne stezati ga,
- Ne primenjivati kod oštećene kože (rane, opekotine, opekotine nastale sunčanjem),
- Ne primenjivati lek kod dece, naročito mlađe od 2 godine,
- Ne sunčati namazano mesto, jer može nastati fotosenzibilizacija,
- Ne koristiti termofor ili električne pokrivače posle mazanja kože,
- Čuvati preparat na hladnom, suvom mestu, zaštićen od svetlosti, van domašaja dece.

Posebna upozorenja:

Kod osoba alergičnih na salicilate, mogući su urtikarija, anafilaktičke reakcije i erythema multiforme.

Salicilna kiselina se takodje mora oprezno koristiti na ekstremitetima bolesnika sa dijabetesom i oštećenom perifernom cirkulacijom.

Metil-salicilat se mora oprezno primenjivati kod osoba alergičnih na aspirin, teških obika astme i nazalnih polipa.

ZAKLJUČAK

Tedonal^R je antireumatska mast namenjena za lokalnu primenu sa analgetskim, rubefacijentnim i blagim anestetičkim dejstvom. Glavne aktivne supstancije su oficinalne po PH. JUG. IV (1984) i nalaze se u dozvoljenim koncentracijama.

Tako, metil-salicilat deluje nespecifično podražajno (rubefacijentno), pospešujući cirkulaciju kroz namazani deo tela, salicilna kiselina deluje keratolitički i olakšava prodiranje metil-salicilata iz masne podloge u dublja tkiva, dok mentol svojim isparavanjem prijatno hladi, ublažavajući potencijalno neprijatan osećaj pečenja u koži.


Prema tome, indikacija za primenu preparata je ublažavanje reumatskih tegoba i lakših sportskih povreda, koje nisu praćene narušavanjem integriteta kože.

Pošto su sve aktivne supstancije preparata korišćene u dozvoljenim koncentracijama, nisu zapažena ni lokalna (izuzev crvenila i iritacije kože kod malog broja pacijenata), ni sistemska (resorptivna) neželjena dejstva ili toksičnost.

Da bi se sprečila pojava sistemskih (resorptivnih) neželjenih dejstava preparata, treba voditi računa o kontraindikacijama za njegovu primenu, kao i o opštim i posebnim upozorenjima koja su detaljno navedena u ovom mišljenju.

Na osnovu svega izloženog, predlažem da se odobri korišćenje preparata Tedonal^R u našoj zemlji kao pomoćnog lekovitog sredstva.

Juni 1996. godine
Beograd


Prof. Dr Milica Š. Prostran


LITERATURA

Anonymous (1983): Hot peppers and substance P. *Lancet*, i, 1198.

Becker, C.E. and Olson, K.R. (1995): Management of the poisoned patient. In: *Basic & Clinical Pharmacology*, 6th edition, ed. B.G. Katzung. Prentice-Hall International Inc.: East Norwalk, Connecticut, pp. 899-911.

Bennett, J.E. (1996): Antimicrobial agents (continued)-Antifungal agents. In: *Goodman & Gilman's The PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS*, 9th (international) edition, eds. J.G. Hardman, L.E. Limbird, P.B. Molinoff, R.W. Ruddon and A.G. Gilman. McGraw-Hill (Health Professions Division): New York, St. Louis, San Francisco, Auckland, Bogota, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Delhi, San Juan, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto, pp. 1175-1190.

Insel, P.A. (1996): Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: *Goodman & Gilman's The PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS*, 9th (international) edition, eds. J.G. Hardman, L.E. Limbird, P.B. Molinoff, R.W. Ruddon and A.G. Gilman. McGraw-Hill (Health Professions Division): New York, St. Louis, San Francisco, Auckland, Bogota, Caracas, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Delhi, San Juan, Singapore, Sydney, Tokyo, Toronto, pp. 617-657.

Ivanović, Lj., Dučić, M., Stanković, R., Štrbac, J., Ilić, V. i Jednak Jovanović, N. (1996): Registar lekova 1996, urednik Lj. Ivanović. Apotekarska Ustanova "Beograd"-Centar za informacije o lekovima: Beograd.

Jackowitz, A.I. (1993): External analgesic products. In: *Handbook of Nonprescription Drugs*, 10th edition, ed. T.R. Covington. American Pharmaceutical Association: Washington, pp. 551-562.

Kažić, T. (1995): *GOTOVI LEKOVI-PRIRUČNIK ZA FARMAKOTERAPIJU*, V izdanje. ZLATNI PRESEK: Beograd.

Littleton, F. (1990): Warfarin and topical salicylates. *JAMA*, 263, 2888.

Martindale (1993): *The Extra Pharmacopoeia*, 30th edition, ed. J.E.F. Reynolds. THE PHARMACEUTICAL PRESS: London.

Patel, S. and Wiggins, J. (1980): Eucalyptus oil poisoning. *Arch. Dis. Child.*, 55, 405.

PH. JUG. IV (1984): *PHARMACOPOEIA JUGOSLAVICA, EDITION QUARTA, VOLUMEN 2 (FARMAKOPEJA SFRJ, SVEZAK 2)*. Izdanje Saveznog zavoda za zdravstvenu zaštitu: Beograd.

Robertson, D.R.C. and George, C.F. (1990): Treatment of post herpetic neuralgia in the elderly. *Br. Med. Bull.*, 46, 113-123.

Robertson, D.B. and Maibach, H. I. (1995): Dermatologic pharmacology. In: *Basic & Clinical Pharmacology*, 6th edition, ed. B.G. Katzung. Prentice-Hall International Inc.: East Norwalk, Connecticut, pp. 932-948.

Rumsfield, J.A. and West, D.P. (1991): Topical capsaicin in dermatologic and peripheral pain disorders. *DICP Ann. Pharmacother.*, 25, 381-387.

Taylor, J.R. and Halprin, K.M. (1975): Percutaneous absorption of salicylic acid. *Arch. Dermatol.*, 111, 740.