



УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
ПОЉОПРИВРЕДНИ ФАКУЛТЕТ

ВЕТЕРИНАРСКА
ФАРМАКОЛОГИЈА



Ветеринарска фармакологија

Проф. др Драгица М. Стојановић
Проф. др Миланка Б. Јездимировић

Проф. др Драгица М. Стојановић
Проф. др Миланка Б. Јездимировић



**UNIVERZITET U NOVOM SADU
POLJOPRIVREDNI FAKULTET**

Dragica M. Stojanović

Milanka B. Jezdimirović

**VETERINARSKA
FARMAKOLOGIJA**

Novi Sad, 2023.

EDICIJA OSNOVNI UDŽBENIK

Osnivač i izdavač edicije

Poljoprivredni fakultet, Novi Sad,
Trg Dositeja Obradovića 8, 2100 Novi Sad

Godina osnivanja
1954

Glavni i odgovorni urednik edicije

Prof. dr Nedeljko Tica, redovni profesor,
Dekan Poljoprivrednog fakulteta

Članovi komisije za izdavačku delatnost

dr Branislav Vlahović, *redovni profesor* - predsednik
dr Ksenija Mačkić, *vanredni profesor* - član
dr Ivana Davidov, *vanredni profesor* - član
dr Dejan Beuković, *docent* - član

CIP – Katalogizacija u publikaciji
Biblioteka Matice srpske, Novi Sad

xx

VETERINARSKA FARMAKOLOGIJA/ Dragica Stojanović i Milanka
Jezdimirović- Novi Sad: Poljoprivredni fakultet, 2023 (Niš). 493 str.: ilustr.; 30 cm.

Tiraž 20.

ISBN 978-7520-592-0

1. Stojanović, Dragica, 1965 – (autor)
 - a) Veterinarska farmakologija

COBISS.SR-ID

VETERINARSKA FARMAKOLOGIJA

Autori

dr Dragica M. Stojanović, redovni profesor
Poljoprivredni fakultet u Novom Sadu

dr Milanka B. Jezdimirović, redovni profesor u penziji

Glavni i odgovorni urednik

dr Nedeljko Tica, redovni profesor
dekan Poljoprivrednog fakulteta

Urednik

dr Ivan Stančić, redovni profesor
direktor Departmana za veterinarsku medicinu

Tehnički urednik

dr Ružica Ždero Pavlović, docent
dr Marija Pajić, vanredni profesor

Recenzenti

dr Silvestra Kobal, redovni profesor u penziji
Veterinarski fakultet, Ljubljana, Slovenija

dr Aleksandar Potkonjak, redovni profesor
Poljoprivredni fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

Izdavač

Univerzitet u Novom Sadu, Poljoprivredni fakultet

Štampa

xx

Štamanje odobrila

Komisija za izdavačku delanost, Poljoprivredni fakultet, Novi Sad

Tiraž

20

Mesto i godina izdavanja

Novi Sad, 2020

**Odlukom Nastavno naučnog veća Poljoprivrednog fakulteta u Novom Sadu
26.05.2023. rukopis je odobren za izdavanje kao osnovni udžbenik**

PREDGOVOR

Ovaj udžbenik je namenjen studentima Departmana za veterinarsku medicinu Poljoprivrednog fakulteta u Novom Sadu, koji slušaju gradivo iz predmeta Farmakologija i toksikologija I i II.

Osnovni cilj je da se studenti veterinarske medicine upoznaju sa naukom o veterinarskim lekovima. Studenti pre svega treba da se upoznaju sa delovanjem leka na organizam, ali i sa svim drugim procesima kroz koje lek prolazi dok se kreće kroz organizam. Kroz razumevanje ovog složenog procesa i uz sagledavanje benefita leka i mogućih neželjenih reakcija leka, studentima je dat putokaz koji trebaju da prate kada počnu da se bave praktičnim radom u veterinarskoj medicini.

Treba imati u vidu da je veterinarska farmakologija živa nauka, tako da je ovaj udžbenik napisan prema najnovijim saznanjima iz oblasti primene lekova u veterinarskoj medicini. Iskustvo u radu na kontroli kvaliteta lekova, kao i dugogodišnje učešće u radu Komisije za stavljanje u promet veterinarskih lekova, pri Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije, mnogo je doprinelo konačnom izgledu i sadržaju udžbenika.

Veliku zahvalnost oko pripreme ovog izdanja dugujem koautoru ove knjige prof. dr Milanki Jezdimirović (redovni profesor u penziji) sa Fakulteta veterinarske medicine u Beogradu, čije mi je naučno i stručno iskustvo, kao i iskustvo u pisanju udžbenika bilo od neprocenjivog značaja.

Ovim udžbenikom želim da studentima prenesem svoju ljubav prema farmakologiji, sa porukom da imaju vremena za ono što vole, ali i za one koji njih vole.

U Novom Sadu, 2023. godine.

Prof. dr Dragica M. Stojanović

SADRŽAJ

Prvi deo OPŠTA FARMAKOLOGIJA

| | |
|---|----|
| Poglavlje 1 | |
| VETERINARSKA FARMAKOLOGIJA | 3 |
| Poglavlje 2 | |
| DOZE I DOZIRANJE LEKOVA | 10 |
| Poglavlje 3 | |
| FARKOKINETIKA (SUDBINA LEKA U ORGANIZMU) | 24 |
| Poglavlje 4 | |
| DEJSTVO LEKOVA NA ORGANIZAM (FARMAKODINAMIKA) | 53 |
| Poglavlje 5 | |
| INTERAKCIJA MEĐU LEKOVIMA | 69 |
| Poglavlje 6 | |
| NEŽELJENE REAKCIJE NA LEKOVE | 74 |

Drugi deo SPECIJALNA FARMAKOLOGIJA

| | |
|--|-----|
| Poglavlje 7 | |
| FARMAKOLOGIJA CENTRALNOG NERVNOG SISTEMA – UVOD | 81 |
| Poglavlje 8 | |
| OPŠTI ANESTETICI | 86 |
| Poglavlje 9 | |
| SEDATIVI, HIPNOTICI I NEUROLEPTICI | 102 |
| Poglavlje 10 | |
| ANTIPILEPTICI I LEKOVI KOJI UTIČU NA PONAŠANJE ŽIVOTINJA | 115 |
| Poglavlje 11 | |
| ANALGETICI I ANTIHISTAMINICI | 125 |
| Poglavlje 12 | |
| EKSCITANSI CENTRALNOG NERVNOG SISTEMA | 151 |
| Poglavlje 13 | |
| FARMAKOLOGIJA AUTONOMNOG NERVNOG SISTEMA | 156 |
| Poglavlje 14 | |
| HOLINERGIČKI I ANTIHOLINERGIČKI LEKOVI | 161 |
| Poglavlje 15 | |
| ADRENOMIMETICI I ADRENOLITICI | 170 |
| Poglavlje 16 | |
| FARMAKOLOGIJA PERIFERNOG NERVNOG SISTEMA | 179 |
| Poglavlje 17 | |
| FARMAKOLOGIJA KARDIOVASKULARNOG SISTEMA | 189 |
| Poglavlje 18 | |
| FARMAKOLOGIJA RESPIRATORNOG SISTEMA | 204 |
| Poglavlje 19 | |
| FARMAKOLOGIJA KRVI I TELESNIH TEČNOSTI | 215 |

| | |
|--|-----|
| Poglavlje 20 | |
| FARMAKOLOGIJA URINARNOG TRAKTA | 231 |
| Poglavlje 21 | |
| FARMAKOLOGIJA DIGESTIVNOG SISTEMA | 238 |
| Poglavlje 22 | |
| FARMAKOLOGIJA REPRODUKTIVNOG SISTEMA | 262 |
| Poglavlje 23 | |
| ENDOKRINA FARMAKOLOGIJA | 273 |
| Poglavlje 24 | |
| FARMAKOLOGIJA KOŽE I SLUZOKOŽE | 285 |

Treći deo
ANTIMIKROBNI LEKOVI

| | |
|---|-----|
| Poglavlje 25 | |
| PRINCIPI ANTIMIKROBNOG DELOVANJA LEKOVA | 297 |
| Poglavlje 26 | |
| PENICILINI I CEFALOSPORINI | 308 |
| Poglavlje 27 | |
| AMINOGLIKOZIDNI ANTIBIOTICI | 331 |
| Poglavlje 28 | |
| TETRACIKLINI, HLORAMFENIKOL, TIAMFENIKOL I FLORFENIKOL | 342 |
| Poglavlje 29 | |
| MAKROLIDNI ANTIBIOTICI I LINKOZAMIDI | 352 |
| Poglavlje 30 | |
| SULFONAMIDI | 364 |
| Poglavlje 31 | |
| OSTALI ANTIBIOTICI I ANTIBAKTERIJSKE SUPSTANCE | 374 |
| Poglavlje 32 | |
| ANTIHLIVIČNI, ANTIVIRUSNI LEKOVI, CITOSTATICI I IMUNOMODULATORI | 391 |
| Poglavlje 33 | |
| ANTISEPTICI I DEZINFICIJENSI | 409 |
| Poglavlje 34 | |
| PESTICIDI – ANTIEKTOPARAZITICI | 417 |
| Poglavlje 35 | |
| ANTIENDOPARAZITICI - ANTINEMATODNI LEKOVI | 427 |
| Poglavlje 36 | |
| ANTICESTODNI I ANTITREMATODNI LEKOVI | 450 |
| Poglavlje 37 | |
| ANTITRIPANOZOMNI I ANTIPROTOZOALNI LEKOVI | 459 |
| LITERATURA | 471 |
| REGISTAR | 473 |

Prvi deo

OPŠTA FARMAKOLOGIJA

POGLAVLJE 1.

VETERINARSKA FARMAKOLOGIJA

UVOD

Farmakologija je nauka o lekovima. Njeno ime je nastalo od dve grčke reči: *pharmakon* (lek) i *logos* (nauka, mišljenje). U najširem smislu, farmakologija proučava dejstvo hemijskih supstanci na živi organizam, sa krajnjim ciljem da se unapredi lečenje obolele životinje. Predmet farmakologija je širok, i obuhvata sve što se odnosi na lek: njegovo poreklo, hemijski sastav, delovanje na organizam životinje, terapijsku primenu i neželjene ili toksične efekte.

Interes za farmakologiju postoji u više biomedicinskih nauka, kao što su: veterinarska medicina, humana medicina, stomatologija, farmacija i fiziologija. Da bi se razumeli farmakološki efekti leka, neophodno je dobro poznavanje fizioloških i patofizioloških procesa i funkcija tkiva i organa. To je i razlog što se na studijama veterinarske i humane medicine farmakologija proučava tek posle upoznavanja anatomije, fiziologije, mikrobiologije, patološke fiziologije i patološke morfologije. Farmakologija je most između ovih predkliničkih predmeta i kliničkih predmeta koji se slušaju na kasnijim godinama studija.

Farmakoterapija proučava praktičnu primenu lekova u lečenju patoloških stanja organskih sistema. Poslednje dve decenije je razvijena klinička veterinarska farmakologija, kao posebna disciplina, čiji je glavni cilj da osposobi veterinara (farmakoterapeuta) da primeni pravi lek, u pravo vreme, u pravoj dozi i na pravi način, kod tačno određenog pacijenta. Ako veterinar poznaje bolest koju leči i dobro poznaje farmakologiju leka koji primenjuje, onda može da se smatra da sprovodi *racionalnu farmakoterapiju*.

Klinički farmakolog treba da informiše veterinara o novim pouzdanim saznanjima o leku, ili novim lekovima, i da u nejasnim slučajevima bude savetnik za izvođenje racionalne farmakoterapije. Ovom specijalizacijom obučeni stručnjak stečenim znanjem može da promeni uobičajni prilaz terapiji određenih oboljenja i na taj način smanji rizik od primene leka, ali i poveća korist za pacijenta.

Dve osnovne grane farmakologije su farmakodinamika i farmakokinetika. *Farmakodinamika* proučava delovanje lekova na organizam, odnosno mehanizme delovanja leka na ćelije, tkiva, organe i ceo organizam. Uglavnom, ova ispitivanja se vrše na različitim vrstama zdravih eksperimentalnih životinja ili na njihovim izolovanim organima tj. u uslovima *in vitro*. *Farmakokinetika* proučava sudbinu leka u organizmu, odnosno njegovu apsorpciju, raspodelu (distribucija), metabolizam i eliminaciju. Razumevanje dejstva lekova nije moguće bez poznavanja hemije, biohemije i fiziologije. Istovremeno, farmakologija proučava osnovne elemente terapijske primene lekova (indikacije, doze, neželjene reakcije, toksičnost, interakcije, kontraindikacije i dr.). Zbog toga, farmakologija predstavlja most između predkliničke i kliničke veterinarske medicine.

Grčka reč *pharmakon* znači i lek i otrov. To znači da svaki lek može da bude i otrov, ako se primeni u dovoljno velikoj dozi, ali i otrov može da bude lek ako se primeni u dovoljno maloj dozi. Svi lekovi prouzrokuju željene (terapijske) efekte, ali i neželjene i toksične efekte. Iz tih razloga, predmet farmakologija se u mnogim zemljama studira kao *Farmakologija i Toksikologija*.

Nasuprot ovome, *toksikologija* se u većini zemalja sveta izučava i predaje kao posebna nauka. Ona se razlikuje od farmakologije po tome što proučava samo toksična dejstva supstanci na organizam. U toku uvođenja i izučavanja lekova postoji bliska povezanost između farmakologije i toksikologije.

Farmacija je nauka koja proučava fizička i hemijska svojstva lekova, način njihove proizvodnje i adekvatnog oblikovanja za praktičnu primenu.

1.1. OSNOVE ZA RAZVOJ FARMAKOLOGIJE

Prvobitno su lekovite supstance poticale iz prirodnih izvora, a najčešće iz biljnog i životinjskog sveta. Mnoge biljke sadrže biološki aktivne supstance (beladona, digitalis, papaver i dr.) koje ispoljavaju snažno dejstvo na organizam. Umesto ovih i drugih lekovitih biljaka, danas se u terapiji koriste njihovi izolovani *aktivni principi* koji mogu da budu: alkaloidi, glikozidi, antrahinoni, flavonoidi, saponozidi, tanini, terpenoidi i dr.

Daleko najčešće, lekovi se danas dobijaju sintetskim putem u naučno-istraživačkim ili industrijskim laboratorijama. Sa razvojem farmaceutske industrije u veterinarsku kliničku praksu uveden je veliki broj dragocenih lekova.

Značajan napredak u farmakologiji predstavljao je otkriće da mnoge gljivice proizvode antibiotike sa snažnim antibakterijskim delovanjem. Tako je iz gljivice *Penicillium notatum* izolovan penicilin, iz *Streptomyces griseus* izolovan je streptomycin itd. Broj terapijski korisnih antibiotika danas iznosi više desetina. Uz pomoć sintetske hemije u industrijskim laboratorijama mnogi prirodni antibiotici su zamenjeni polusintetskim hemijskim procedurama. Tako su od penicilina dobijeni mnogi njegovi derivati sa boljim osobinama od samog penicilina (ampicilin, amoksicilin i dr.). Iz različitih organa i tkiva izolovan je veći broj biološki aktivnih materija, uključujući i hormone.

Bolje poznavanje prirode raznih tipova deficijencije organa i žlezda omogućilo je supstitucionu terapiju hormona. Mnogi hormoni su dobijeni i sintetskim putem.

Značajan korak za razvoj farmakologije predstavljalo je proučavanje *receptora* i njihovih tipova. Danas je moguće pomoću specifičnih antagonista, da se identifikuju, pa čak i izbroje receptori u nekom tkivu. Sve promene na receptorima koje se odigravaju pod dejstvom lekova izučava *molekularna farmakologija*.

Uvođenje rekombinantne DNA tehnologije (genetski inženjering) omogućilo je da se presađivanjem gena u neku bakteriju (na primer, *E. coli*) ili ćelije kvasca dobiju peptidni hormoni sisara. Ovim postupkom je već uspela proizvodnja humanog insulina i goveđeg hormona rasta. Ovde je napredak u biotehnologiji omogućio napredak u farmakologiji.

1.2. LEK I OTROV

Sa gledišta veterinarske prakse, lekom se može smatrati svaka farmakološki aktivna prirodna ili sintetska supstanca, pripremljena u pogodnom obliku i u određenoj količini, a služi za neposrednu primenu u dijagnostičke, profilaktičke i terapijske svrhe. Međutim, pored ove postoje i druge definicije pojma leka. Tako, prema Zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima (Sl. glasnik RS, br. 105/2017) lek je proizvod koji se stavlja u promet u određenoj jačini, farmaceutskom obliku i pakovanju a koji sadrži supstancu ili kombinaciju supstanci za koju se pokazalo da ima svojstvo da leči ili sprečava bolesti kod ljudi, odnosno životinja, kao i supstancu ili kombinaciju supstanci koja se može koristiti ili primenjivati na ljudima, odnosno životinjama, bilo sa namerom da se ponovo uspostavi, poboljša ili izmeni fiziološka funkcija putem farmakološkog, imunološkog ili metaboličkog dejstva ili da se postavi medicinska dijagnoza. Prema ovom Zakonu,

lekovima se smatraju:

- biološki lek (imunološki lekovi i lekovi iz humane krvi i plazme, lekovi za napredne terapije i dr.),
- imunološki lek (serumi, vakcine, specifični i nespecifični imunoglobulini, toksini i alergeni),
- lekovi za naprednu terapiju (dobijeni tehnologijom transfera gena ili biološki modifikovanim ćelijama koje imaju ulogu aktivne supstance ili delova aktivne supstance),
- lekovi iz krvi i krvne plazme (humanog ili životinjskog porekla),
- radiofarmaceutici (gotov lek ili lek pripremljen pred neposrednu upotrebu, a sadrži jedan ili više radionukleida namenjenih za medicinsku primenu),
- biljni lek (kombinacija jedne ili više supstanci biljnog porekla),
- tradicionalni i tradicinalni biljni lek (lek zasnovan na naučnim principima, a nastao je kao posledica tradicionalnih terapijskih pristupa – na primer biljni lekovi i dr.),
- homeopatski lek (lek pripremljen u skladu sa homeopatskim postupkom izrade, tj. metodama evropske farmakopeje ili farmakopeja važećih u nekoj od zemalja Evropske unije),
- veterinarski lek (pored prethodno navedenih lekova obuhvata farmaceutski oblik premiks i premiks za mediciniranu hranu)
- magistralni i galenski lek (magistralni lek je po receptu izrađen u apoteci za određenog pacijenta, dok je galenski lek lek izrađen na osnovu važećih farmakopeja ili magistralnih formula u galenskoj laboratoriji i namenjen je za pacijente apoteke).

Lek pored lekovite supstance, koja je nosilac terapijske aktivnosti, sadrži još i sve potrebne dodatke koji omogućavaju da se što bolje iskoriste potencijalne vrednosti lekovite supstance (leka). Po pravilu lek ima zaštićeno ime od strane farmaceutske kuće (gotov lek).

Lek je supstanca sa generičkim ili internacionalnim imenom (INN), i ima farmakološku i terapijsku aktivnost svakog lekovitog preparata. Generički naziv za jednu supstancu važi u celom svetu, piše se početnim malim slovom, i omogućava lakše sporazumevanje među medicinskim stručnjacima. Pored generičkog i zaštićenog imena, lekovita supstanca ima i hemijsko ime koje je precizno, ali često predugo i neupotrebljivo za brzu i praktičnu komunikaciju. Primer za sva tri naziva leka:

- hemijsko ime –2–(cikloheksilkarbonil) 1, 2, 3, 6, 7, 11b–heksahidro–4H–pirazino [2,1α] izohinolin–4–on,
- generičko ime – prazikvantel,
- zaštićeno ime – Tenivet.

Jugoslovenska *farmakopeja* (Ph Jug V) je knjiga u kojoj su popisane sve lekovite supstance. Ovu knjigu izdaju najviše vlasti u zdravstvu u jednoj zemlji. Svaka zemlja nastoji da ima svoju farmakopeju. Ipak, sve farmakopeje su po svom sadržaju vrlo slične.

Činjenica je da je sa stanovišta farmakologije pojam leka istovetan pojmu otrova. Lekovitost i toksičnost nisu striktno odvojene kategorije. Još je Paracelsus govorio i pisao da su „sve supstance otrovi ...“, samo je količina ta koja ih čini lekovitim”. U određenoj (manjoj) dozi neka supstanca je lek, ali je u većoj dozi ta ista supstanca otrov. Ova nejasna granica između pojma leka i pojma otrova se još više komplikuje kada se uzme u obzir da neke supstance mogu biti i hrana, i lekovi, i otrovi. U takve supstance spadaju: jod, gvožđe, natrijum-hlorid, glukoza i dr. Sve ove supstance su stalni sastojci svakodnevnih ishrane, u nekim patološkim stanjima koriste se kao lekovi, a pod posebnim uslovima deluju i kao otrovi. Upravo, iz tih razloga su farmakološka proučavanja bitna da

bi se, koliko je to moguće, razlučili korisni terapijski efekti od neželjenih toksičnih efekata lekova. Tome svakako doprinose proučavanja kvalitativnih i kvantitativnih aspekata dejstva lekova, o čemu će biti reči u sledećem poglavlju.

1.3. UVOĐENJE NOVIH LEKOVA

U farmaceutskoj industriji razvoj novih lekova je vrlo dug i mukotrpan. Uvođenju novih lekova u mnogome su doprinela najnovija saznanja u biomedicinskim naukama (fiziologija, patofiziologija, mikrobiologija, patologija), ali su proces uvođenja novih lekova još ubrzali nove tehnologije, pomoć države, pa i finansijska motivacija. U mnogim zemljama, uključujući i našu, proces uvođenja novih lekova je zakonski regulisan.

Prvi korak u uvođenju novog leka je otkriće nove molekule koja bi potencijalno mogla da bude lek. Sinteza potpuno novog jedinjenja, do danas nepoznatog, izuzetno se retko dešava. Potrebno je sintetisati pet do deset hiljada novih supstanci da bi se među njima našla jedna koja bi mogla da bude lek. Daleko najčešće se do novih lekova dolazi:

- modifikovanjem već poznatih hemijskih jedinjenja,
- modifikovanjem poznatih biološki aktivnih jedinjenja u organizmu životinje ili čoveka, kao i prirodnih produkata iz gljivica (hormoni, antibiotici),
- ciljnim (planskim) istraživanjem molekula koji mogu modifikovati dobro poznate procese u organizmu životinje (neurotransmiteri).

Primeri uvođenja potpuno novih molekula koji do tada uopšte nisu bili poznati su sulfonamidi, barbiturati, neuroleptici, benzodiazepini i drugi. Modifikovanjem već poznatih tiazidnih jedinjenja koja su korišćena kao inhibitori ugljene anhidraze dobijeni su tiazidni diuretici.

Promenom molekula prirodnih hormona dobijeni su mnogi derivati koji imaju jače delovanje od prirodnih supstanci (na primer, kortikosteroidi). Modifikovanjem strukture prirodnog penicilina G dobijen je veliki broj značajnih polusintetskih penicilina koji imaju bolje farmakološke karakteristike od prirodnog benzil penicilina.

U savremenim farmakološkim istraživanjima najviše se ceni planirani prilaz u kome se novi lek traži tek pošto se prethodno dobro prouče normalne i patološki promenjene funkcije. Služeći se ovim prilazom, James Black je otkrio dve izuzetno značajne grupe lekova kao što su adrenergički beta-blokatori i blokatori histaminskih H₂-receptora. Ova i još neka otkrića postignuta su tokom poslednje dve decenije, a sigurno će se i dalje nastaviti.

Pre nego što se novi lek uvede u praktičnu primenu, mora da bude predklinički i klinički ispitivan.

Predklinička ispitivanja.– Od velikog broja novosintetisanih supstanci mora da se izvrši odabiranje („screening”). To se vrši pomoću većeg broja metoda na molekulskom, ćelijskom, organskom nivou, kao i na celoj životinji. Cilj ovog odabira je da se standardnim testovima pokaže da li ispitivani potencijalni lek ima farmakološko dejstvo na CNS, gastrointestinalni sistem, kardiovaskularni sistem, lokomotorni i dr. Supstanca koja pokaže neko od ovih farmakoloških dejstava podleže daljim, najvažnijim ispitivanjima a to su:

- farmakodinamska ispitivanja pomoću kojih treba da se ustanovi mehanizam delovanja novog leka,
- farmakokinetička ispitivanja pomoću kojih treba da se upozna apsorpcija, raspodela, metabolizam i izlučivanje leka iz organizma, i
- toksikološka ispitivanja, u toku kojih treba da se ispita akutna, subakutna i hronična toksičnost budućeg leka, uticaj na plodnost, kao i eventualnu teratogenost, mutagenost i karcinogenost.

Sva ova ispitivanja imaju za cilj da se utvrdi *selektivnost dejstva leka*. Važno je znati da metode za odabir leka zavise i od tipa leka. Tako, dejstvo antiinfektivnog leka ispituje se na velikom broju patogenih mikroorganizama (bakterije, gljivice). Za ispitivanja lekova vrlo često se primenjuju eksperimentalni modeli bolesti. Sva ova farmakološka ispitivanja pomažu da se dobije tzv. *farmakološki profil leka* (tabela 1–1).

Tabela 1-1.
Kompletan opis svih pretkliničkih i kliničkih ispitivanja novih lekova

| Novootkrivena biološki aktivna supstanca | | |
|---|---|--|
| I | | |
| Pretklinička ispitivanja | | |
| I | | |
| I | II | III |
| Toksikologija | Farmakodinamika | Farmakokinetika |
| Akutna i hronična toksičnost, kancerogenost, mutagenost, teratogenost, fertilitet | Molekularna ispitivanja (receptori, enzimi) ćelijska ispitivanja (kultura ćelija, izolovani organi i tkiva) Sistemska ispitivanja (krvni pritisak, srce, respiracija, autonomni nervni sistem, diureza, koagulacija krvi, centralni nervni sistem, gastrointestinalni trakt, glikemija, holesterol) | Resorpcija i biološka raspoloživost Koncentracija u plazmi Raspodela Metabolizovanje u organizmu Eliminacija |
| IV | | |
| Potencijalni lek | | |
| I | | |
| Farmaceutska priprema oblika leka | | |
| I | | |
| Kliničko ispitivanje leka | | |

Toksikološka ispitivanja su prva u nizu ispitivanja budućeg leka. Ona su od izuzetno velikog značaja, jer tek posle njih nova supstanca se može smatrati potencijalnim lekom. U toku ovih ispitivanja treba odrediti sledeće:

- akutnu toksičnost, u toku koje se utvrđuje smrtna doza leka,
- subakutnu i hroničnu toksičnost, pomoću kojih se definiše eventualno toksično delovanje leka na tkiva, organe i organizam,
- uticaj na reproduktivne sposobnosti i teratogenost,
- karcinogeni potencijal, i
- mutageni potencijal.

Detalji toksikoloških ispitivanja prikazani su u tabeli 1–2.

Akutna toksičnost se ispituje primenjivanjem pojedinačnih (najmanje tri doze različite veličine) doza ispitivanih supstanci na različite načine aplikacije u toku dana. Jačina toksičnosti se izražava preko srednje letalne doze (LD₅₀) od koje u toku 24 sata uginu 50% životinja iz grupe koja je dobila tu pojedinačnu dozu.

Subakutna ili subhronična toksičnost se izvodi sa tri doze na dva specijesa. Ispitivani potencijalni lek se primenjuje u hrani ili vodi za piće. U toku ispitivanja toksičnosti, pored biohemijskih, hematoloških i patohistoloških ispitivanja, redovno se ispituje i uticaj supstance na ponašanje životinja, uzimanje hrane i vode, uticaj na telesnu masu i dr.

Hronična toksičnost se sprovodi kod potencijalnih lekova koji će se primenjivati kod

životinja i ljudi, u toku dužeg vremena. Obično traje jednu do dve godine. Za to vreme vrše se sva ispitivanja, kao i kod subakutne toksičnosti.

Reproduktivna toksičnost je uticaj potencijalnog leka na gametogenezu, fertilitet, implantaciju, intrauterino razviće embriona i fetusa, tok porođaja i postnatalni razvoj. Ova ispitivanja se izvode na dve vrste eksperimentalnih životinja (pacov, kunić, oba pola).

Ispitivanje mutagenosti, teratogenosti i karcinogenosti vidi u tabeli 1–2.

Podaci navedeni u tabeli 1–2 nesumnjivo pokazuju da su toksikološki testovi za nove lekove dugotrajni i skupi. Da bi se svi predviđeni testovi završili, potrebno je oko 5 godina. Cena tih istraživanja iznosi više desetina miliona dolara. Ova istraživanja zahtevaju žrtvovanje izuzetno velikog broja eksperimentalnih životinja. U novije vreme čine se napori da se neka od predviđenih toksikoloških istraživanja, umesto na životinjama izvode na različitim kulturama ćelija. Ovo će verovatno samo smanjiti broj žrtvovanih eksperimentalnih životinja, ali je sasvim sigurno da se neka ispitivanja moraju izvoditi na celoj životinji.

Tabela 1-2.
Pregled svih testova u toku toksikološkog ispitivanja potencijalnog leka

| Vrsta testa | Izvođenje | Značaj rezultata |
|--|---|--|
| Akutna toksičnost | Utvrđivanje akutne doze koja ubija 50% životinja u toku dana ili najduže za 7 dana. | Upoređivanje sa terapijskom dozom |
| Subakutna (subhronična) toksičnost | Izvodi se sa tri doze i na dva specijesa. Traje oko 3 do 6 meseci. | Utvrđuju se svi biohemijski parametri, patoanatomske i patohistološke promene organa i tkiva. Utvrđivanje eventualne toksičnosti u nekom ciljnom organu. |
| Hronična toksičnost | Traje 1-2 godine. Posebno značajno za lekove koji se primenjuju u toku dužeg vremena. | Vrše se sva ispitivanja kao i posle testa subakutne toksičnosti. |
| Reproduktivna sposobnost (fertilitet) i teratogenost | Ispituje se uticaj na parenje, reprodukciju i porođaj. | Utvrđuju se fertilitet, teratogenost, perinatalni i postnatalni efekti, laktacija. |
| Mutagenost | Dejstvo na genetsku stabilnost bakterija (Ames-ov test) ili na ćelije sisara u kulturi. | Sve je veći interes za ovu vrstu testa. |
| Kancerogenost | Dve godine, na dva specijesa. Posebno značajno za lekove koji se primenjuju u toku dužeg vremena. | Patoanatomska, patohistološka i hematološka ispitivanja. |

Ekstrapolacija podataka dobijenih na jednoj vrsti životinja na drugu nije uvek pouzdana. Tako, neki podaci o leku dobijeni na psima ne mogu se automatski primeniti i na mačkama zbog mogućih kinetičkih i receptornih razlika između ove dve vrste životinja. Uprkos obimnim predkliničkim i toksikološkim ispitivanjima novog leka, ipak je moguće da se u toku tih ispitivanja ne otkriju neki njegovi ređi neželjeni efekti, već se oni otkrivaju tek posle njegove dugotrajne kliničke primene.

Klinička ispitivanja.— Pošto se završe predklinička ispitivanja, i steknu saznanja o farmakološkoj aktivnosti i podnošljivoj toksičnosti leka, tek, tada se prelazi na njegovo kliničko ispitivanje koje se sprovodi na zdravim i bolesnim životinjama. Specifičnim problemima, vezanim za primenu leka, koji se javljaju u ovoj vrsti ispitivanja bavi se

klinička farmakologija.

Kliničko ispitivanje leka protiče kroz 4 faze.

U *prvoj fazi* lek se ispituje na manjem broju zdravih životinja da bi se utvrdila njegova podnošljivost i orijentaciona maksimalna terapijska doza, koja bi se mogla primeniti kod bolesnih životinja. U ovoj fazi kliničkog ispitivanja sprovodi se i farmakokinetičko ispitivanje novog leka. Ukoliko se na osnovu ovih preliminarnih ispitivanja utvrdi da lek nema štetno dejstvo na organizam zdravih životinja, pristupa se ispitivanju terapijske efikasnosti leka koja se obavlja u 2. i 3. fazi kliničkih ispitivanja.

U *drugoj fazi* ovih ispitivanja dokazuje se efikasnost leka na manjem broju bolesnih životinja (100 do 300 velikih i malih domaćih životinja i nekoliko desetina hiljada jedinki živine) iste vrste, rase, uzrasta, pola i težine kliničke slike bolesti. Formiraju se jednake grupe životinja koje prvi put dobijaju ispitivani lek, a cilj je dobijanje efikasne terapijske doze. U toku primene efikasne terapijske doze otkrivaju se i prve vidljive neželjene reakcije organizma na lek. Ispitivanje druge faze se sprovodi u kontrolisanim uslovima kao što su klinike, veterinarske bolnice ili na eksperimentalnim (oglednim) farmama ciljnih životinja. Ovim ispitivanjima rukovodi klinički veterinarski farmakolog, zajedno sa drugim ekspertima različitog profila.

U *trećoj fazi* kliničkog ispitivanja leka dokazuje se efikasnost leka na velikom broju bolesnih životinja (na nekoliko hiljada) nehomogenih grupa i različite težine kliničke slike bolesti. U ovoj fazi se više saznaje o „profilu neželjenih dejstava” leka koja se češće pojavljuju. Ova ispitivanja se obavljaju na većem broju farmi i obično u više zemalja sveta. Na kraju treće faze ispitivanja leka poznata je efikasnost leka, raspon terapijskih doza, podnošljivost leka, odnosno njegova sigurnost primene i donekle profil neželjenih reakcija novog leka. Po završetku ove faze ispitivanja, farmaceutska kuća podnosi zahtev nadležnim nacionalnim organima za registraciju i dobijanje dozvole za promet lekova na teritoriji države.

Četvrta faza kliničkog ispitivanja je praćenje efikasnosti leka i njegove sigurnosti posle registracije. U ovoj fazi se organizuju šira ispitivanja leka, kako bi se još bolje upoznala efikasnost i neželjene reakcije leka posle primene za određene indikacije i vrste životinja.

Sva klinička ispitivanja se obavljaju pod strogim nadzorom i u kontrolisanim uslovima (kontrolisani ogledi). To podrazumeva da se ispitivani, novi lek, primenjuje kod jedne grupe ciljnih životinja, ali istovremeno postoji i kontrolna grupa za upoređivanje. Kontrolna grupa životinja u isto vreme dobija drugi poznati lek iz iste grupe, ili se umesto farmakoterapije primenjuje neka druga terapijska procedura (hirurgija, dijetetske mere). Prema tome, proveravanje terapijske vrednosti (efikasnosti) novog leka vrši se na komparativnoj osnovi, odnosno kao i svaki naučni eksperiment. Bez istovremenog upoređivanja mogući su pogrešni zaključci, jer mnoge bolesti pokazuju i tendenciju ka spontanom izlečenju.

Pored primene nekog paralelnog leka, suštinski sličnog leka, u kontrolnoj grupi se mogu primenjivati neutralne supstance, kao što su fiziološki rastvor i glukoza.

Ponekad se izvodi tzv. „slepo ispitivanje” u kome ispitivač ne zna da li primenjuje lek ili neku neutralnu supstanciju, koja je primenjena tako da po svemu liči na lek. U toku ovog „slepog ispitivanja”, sastav leka je poznat organizatoru ispitivanja (upravnik klinike ili instituta).

Dobijeni rezultati o terapijskoj efikasnosti leka se procenjuju, analiziraju i statistički obrađuju. Pažljivo obrađivanje rezultata treba da pokaže da li je zapažena promena u toku lečenja zaista nastala pod dejstvom leka, ili je nastala usled nekih drugih razloga (na primer, razlike u grupama životinja, spontano povlačenje bolesti).

POGLAVLJE 2.

DOZE I DOZIRANJE LEKOVA

Doza je određena količina leka koja se pod određenim uslovima i na određen način daje životinji ili čoveku u cilju preveniranja ili lečenja bolesti.

Vrste doza.– *Fiziološka doza* (neefektivna doza) je mala količina leka koja, uprkos prisustva u organizmu, ne prouzrokuje bilo kakve vidljive (ili merljive) efekte.

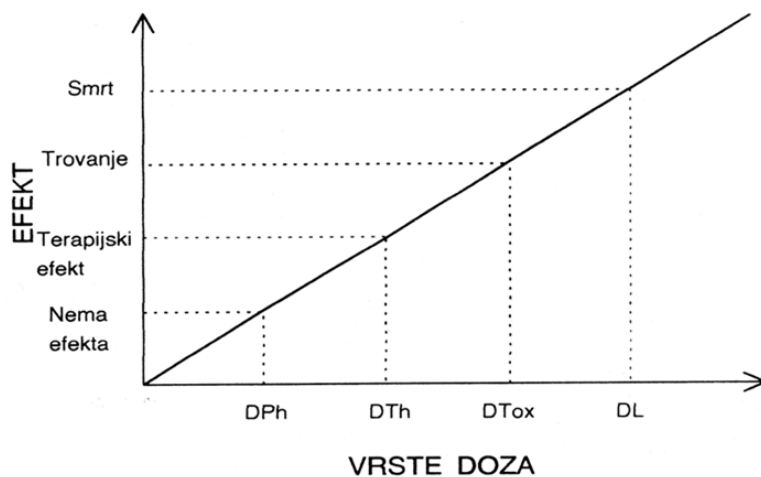
Terapijska doza (efektivna doza-ED) je količina leka koja prouzrokuje koristan ili željeni terapijski efekat. Ona može da bude minimalna, srednja i maksimalna. Minimalna terapijska doza se beležava sa ED_1 , srednja terapijska doza sa ED_{50} i maksimalna terapijska doza sa ED_{100} . U praksi se najčešće propisuje srednja terapijska doza leka koja će kod većine tretiranih životinja da prouzrokuje željeni terapijski efekat.

Toksična doza je količina leka koja prouzrokuje teške neželjene efekte, i simptome trovanja.

Letalna doza je količina leka koja prouzrokuje smrt životinja. Jačina dejstva leka posle primene svih pomenutih vrsta doza zavisi od postignute koncentracije leka na mestu dejstva u organizmu. Od upotrebene doze zavisi da li će efekat leka uopšte nastati, da li će on biti terapijski koristan, ili će prouzrokovati znake trovanja.

Odnos između vrste doza i efekata koji se njima postižu prikazan je na slici 2–1.

Efekti raznih vrsta doza najbolje se mogu videti na primeru barbiturata (lekova sa depresivnim dejstvom na centralni nervni sistem). Najmanja doza (fiziološka) ne prouzrokuje bilo kakve vidljive efekte. Terapijska doza, u zavisnosti od veličine, prouzrokuje samo blago umirenje (sedacija), hipnotički efekat (san) ili opštu anesteziju. Toksične doze barbiturata prouzrokuju duboku komu, dok letalne doze prouzrokuju smrt.



Slika 2-1. Odnos između raznih vrsta doza i njihovih efekata. Fiziološka doza (DPh) ne prouzrokuje bilo kakve vidljive efekte u organizmu. Terapijska doza (DTh) prouzrokuje poželjan terapijski efekat. Toksična doza (DTox) prouzrokuje simptome trovanja, dok letalna doza (DL) prouzrokuje smrt. Sve pomenute doze prouzrokuju rastuće koncentracije leka u krvi (prikazano isprekidanim linijama)

Dnevna doza je količina leka koja se daje oboleloj životinji u toku jednog dana. Ona se obično deli u više pojedinačnih srednjih terapijskih doza, u zavisnosti od farmakokinetičkih karakteristika leka. Frekvencija primene pojedinačnih terapijskih doza (interval davanja) se podešava tako da se kod tretirane životinje održavaju neophodne

terapijske koncentracije leka na mestu njegovog delovanja. Neki lekovi se mogu primenjivati dva puta, tri puta ili čak četiri puta dnevno. Posebnim tehnološkim postupkom u farmaceutskim kućama pripremljeni su preparati (antibiotici i hemoterapeutici i dr.) koji se mogu primenjivati jednom dnevno ili jednom u tri dana (retard oblici), odnosno preparati sa produženim delovanjem.

Zbog individualnih varijacija, čak i u okviru iste vrste životinja, raspon terapijskih doza se kreće od *minimalne*, preko *srednje*, do *maksimalne*. Doza kojom se postiže optimalni terapijski efekat kod većine tretiranih životinja normalne osetljivosti i prosečne telesne mase naziva se *srednja terapijska doza*. Kod hiperreaktivnih životinja primenjuju se *minimalne terapijske doze*, dok se kod hiporeaktivnih individua mora da primeni *maksimalna terapijska doza*.

Neki lekovi se doziraju tako što je njihova početna doza mala da bi se kasnije postepeno povećavala. Početna doza je po pravilu mala kod lekova sa malom terapijskom širinom. Međutim, početna terapijska doza se kod nekih lekova, koji se primenjuju za duže vreme, takođe u toku terapije mora postepeno povećavati. Takav je slučaj sa barbituratima i benzodiazepinima.

Dozni interval ili razmak između dve aplikacije leka je vreme koje protekne između pojedinačnih terapijskih doza. On zavisi od poluvremena eliminacije leka ($t_{1/2}$) i iznosi $4 \times t_{1/2}$. Primenjivanjem ovog intervala davanja obezbeđuje se konstantna maksimalna koncentracija leka u plazmi.

Kod nekih lekova je potrebno da se terapija započne sa većom pojedinačnom terapijskom dozom koja se naziva udarna doza ili početna. Ona je obično dva puta veća od srednje pojedinačne terapijske doze. Ovakav režim doziranja se uglavnom sprovodi kod lekova koji imaju veliku terapijsku širinu (bakteriostatskih hemoterapeutika - sulfonamidi) ili kod lekova sa dugim poluvremenom eliminacije (kardiotonički glikozid-digtoksin). Posle primenjene udarne terapijske doze i postizanja terapijske koncentracije primenjuje se *doza za održavanje* koja je manja od udarne i obično je u rangu srednje pojedinačne terapijske doze.

Za neke lekove za postizanje određenog terapijskog efekta ne postoji unapred tačno određena doza, već se doziranje leka vrši „*prema postignutom efektu*”. Na ovaj način se doziraju, na primer, injekcioni opšti anestetici. Oni se ubrizgavaju sporo intravenski do postizanja dovoljno duboke opšte anestezije. Doza ubrizganog anestetika, pri tom, može da varira od životinje do životinje unutar iste vrste. Jedini kriterijum za veličinu doze koja će se primenjivati je postizanje potrebne dubine opšte anestezije. Pri tom ne sme da nastupi značajna depresija centra za disanje. Doziranje je, dakle, izvršeno prema postignutom efektu.

Za doziranje lekova, pored veličine primenjene doze i doznog intervala bitno je i trajanje terapije. Trajanje terapije mora da bude dovoljno dugo kako bi se bolesno stanje prevelo u zdravo. Ponekad se terapija sprovodi za sve vreme trajanja života (u toku životnog ciklusa). Takav je slučaj sa primenom lekova u terapiji srčane insuficijencije i drugih ishemijskih bolesti srca, lečenja epilepsije ili hipertireoze.

Izražavanje terapijskih doza. – Izražavanje terapijskih doza leka vrši se u težinskim (g, mg, ppm, μ g, ng) ili internacionalnim jedinicama (i.j.) za određenu vrstu životinja.

Pod određenim uslovima doziranje lekova (masovna profilaksa ili terapija) se sprovodi primenjivanjem doza koje odgovaraju određenoj vrsti životinja i njenoj prosečnoj telesnoj masi (po životinji). Na primer, za konja i goveče prosečne telesne mase od 400 kg terapijska parenteralna doza streptomicina iznosi 4 g dnevno, za ovce i koze (od oko 50 kg) 0,5 g dnevno, za psa (od oko 10 kg) 0,25 g, a za mačku (od oko 5 kg) dnevna doza streptomicina iznosi 0,125 g. Međutim, ovaj način izražavanja terapijskih doza je dosta neprecizan i postoji mogućnosti da se lek subdozira ili predozira. Obično se

koristi kod lekova slabog dejstva i lekova sa velikom terapijskom širinom.

Doze benzilpenicilina i drugih prirodnih antibiotika, hormona i vakcina izražavaju se u internacionalnim jedinicama. Zbog brže eliminacije, benzil penicilin bi se morao da primenjuje parenteralno na svakih 6 sati. Umesto njega, danas se u veterinarskoj farmakoterapiji upotrebljava prokain-penicilin G u obliku suspenzije iz koje se penicilin sporo oslobađa pa može da se primenjuje i.m. na svakih 24 časa.

Precizniji način izražavanja terapijske doze leka je na kilogram telesne mase životinja. Tako, na primer, terapijska doza antihelminatika prazikvantela za psa i mačku iznosi 5 mg/kg. Uz veličinu srednje terapijske doze, redovno se navodi i njen način primene (peroralno, intramuskularno, supkutano, intravenski).

Za lokalnu spoljašnju upotrebu doza leka se ne izražava u težinskim jedinicama, već u koncentracijama aktivne supstance. Tako na primer, ektoantiparazitik amitraz se primenjuje lokalno u obliku spreja u koncentraciji od 0,025% kod svinja, i pasa od 0,05% protiv buva, krpelja i vaši.

2.1. ODNOS IZMEĐU DOZE I EFEKTA

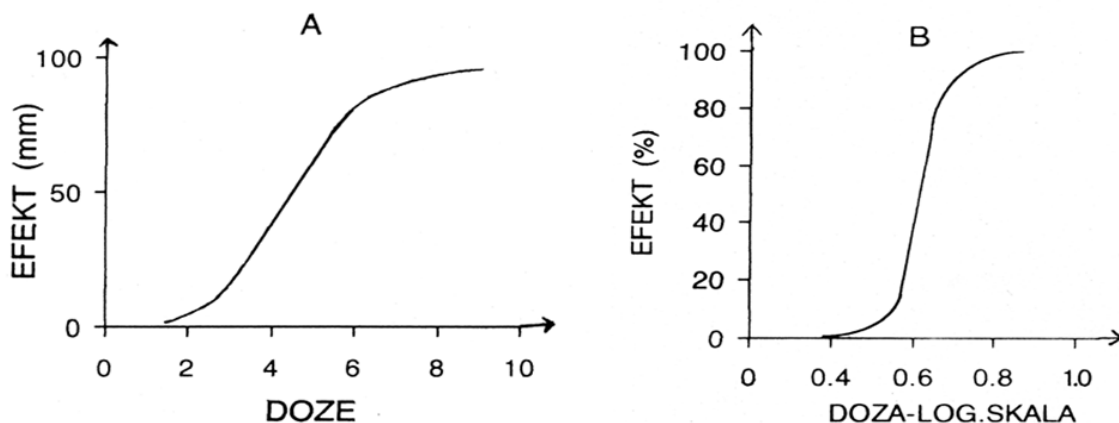
U idealnim uslovima, koji se mogu ostvariti u farmakološkim ispitivanjima *in vitro*, odnos između doze (koncentracije) i efekta leka je proporcionalan, odnosno sa povećanjem doze povećava se i efekat leka. Ovo je jedna od osnovnih zakonitosti u farmakologiji i toksikologiji. Za egzaktno proučavanje odnosa doze i efekta koriste se jednostavni biološki sistemi, kao što su na primer, izolovani organi eksperimentalnih životinja (ileum, srce, krvni sud, skeletni mišić). Daleko je teže sprovesti ispitivanje odnosa doze i efekta na intaktnom organizmu, jer se tada dejstvu leka suprotstavljaju mnogi fiziološki regulatorni mehanizmi. Tako, na primer, ako se intaktnoj eksperimentalnoj životinji intravenski aplikuje lek koji snižava krvni pritisak, zbog istovremenog izazivanja refleksne tahikardije lek ne može da postigne pun efekat. Osim toga, sa povećanjem doze javljaju se i mnogi nespecifični efekti leka koji još više otežavaju izučavanje odnosa između doze i efekta.

Stupnjeviti ili postepeni odnos doze i efekta.– Stupnjeviti odnos doze i efekta nastaje kada se intenzitet efekta leka proporcionalno povećava sa povećanjem primenjene doze. Intenzitet efekta leka je obično najjači u početku njegove primene (tj. posle aplikacije manjih doza). Sa povećanjem doza (koncentracija), intenzitet farmakološkog efekta se pojačava. Pri tome, dva puta veća doza nikada ne prouzrokuje i dva puta veći efekat. Stepenn povećanja intenziteta efekta leka je sve manji sa povećanjem doze dok se ne postigne maksimalan efekat, kada svako dalje povećanje doza ne prouzrokuje bilo kakvu merljivu farmakološku promenu. Odnosno, priraštaj u povećanju intenziteta efekta opada sa povećanjem doze leka.

Grafički se odnos doze i efekta može da predstavi hiperbolom, ako se na apscisi nanesu doze u aritmetičkim veličinama, ili sigmoidnom krivom, ako se doze leka na apscisi predstave na logaritamskoj skali (slika 2–2).

Iz slike se vidi da srednji deo sigmoidne krive ima više ili manje linearni karakter. Ovaj deo krive olakšava neke matematičke proračune u vezi sa lekom, kao što su ED_{50} i LD_{50} (v. kasnije).

Ovo pretvaranje hiperbole u sigmoidnu krivu nema uopšte nikakav biološki ili farmakološki značaj. Ono predstavlja samo pogodniji način matematičkog izražavanja odnosa doze i efekta u cilju upoređivanja dozno-efektnih linija u koordinatnom sistemu dva ili više leka.



Slika 2-2. Stupnjeviti odnos doze i efekta. Slika (A) na levoj strani dobija se kada se na apscisi nanesu rastuće doze u aritmetičkim veličinama. Na desnoj strani (B) je sigmoidna kriva koja se dobija na osnovu istih podataka, pri čemu su doze na apscisi nanesene na logaritamskoj skali. Na ordinati u A je nanesen efekat (na primer u mm kontrakcije), dok je u B efekat nanesen u procentima od maksimalno mogućeg (od 100%)

Stupnjeviti odnos doze i efekta je najjednostavnije utvrditi na izolovanim organima eksperimentalnih životinja (na primer, ileum, krvni sud, mišić i dr.), na kojima je lako i precizno utvrditi intenzitet efekta rastućih doza leka. Ovaj odnos između doze i efekta predstavljen hiperbolom je vrlo sličan predstavljanju efekta koji se odigravaju po zakonu aktivnih masa. Po ovom zakonu može se predvideti vezivanje između dva molekula ako postoji afinitet među njima. Takođe, smatra se da je veličina farmakološkog efekta proporcionalna broju zauzetih (okupiranih) receptora pod dejstvom leka, pri čemu maksimalni intenzitet efekta odgovara potpunom zauzimanju svih farmakoloških receptora. U našem slučaju, prvi molekul je *lek* a drugi molekul je *receptor* za dejstvo leka. Vezivanje leka za receptor je reverzibilni proces u kome se stvara kompleks lek-receptor:

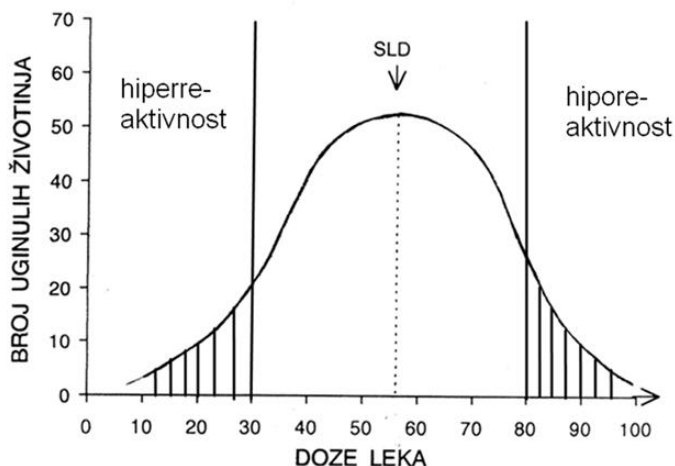


Uvedene su metode sa radioligandima pomoću kojih receptor može da se specifično veže („okupira”) karakterističnim afinitetom. U ove svrhe se koriste, kako agonisti, tako i antagonisti specifičnih receptora. Ova istraživanja su nesumnjivo potvrdila da stupnjeviti odnos doze i efekta nastaje kao posledica vezivanja sve većeg i većeg broja receptora. Matematičkim proračunima može da se dobije skoro idealna korelacija između postignutog efekta i broja zauzetih receptora.

Kvantalni odnos doze i efekta.—Kvantalni odnos između doze i efekta (ili odnos „sve ili ništa”) postoji kada se sa povećanjem doze povećava broj bioloških jedinki koje reaguju na lek. Nasuprot ovome, kod stupnjevitog odnosa doze i efekta se sa povećanjem doze povećava intenzitet efekta *jednog biološkog sistema* (tkiva, organa, organizma). Kvantalni odnos se ispituje na većem broju (populaciji) životinja, dok se stupnjeviti odnos prati na jednoj jedinki ili jednom organu. U kvantalnom odnosu jedna određena doza leka nema uvek isti efekat kod svih ispitivanih životinja, bez obzira što su one iste vrste, istog uzrasta, iste telesne mase itd., što se objašnjava individualnim varijacijama. U kvantalnom odnosu reakcija prema leku (terapijska, toksična, letalna) se javlja ili ne javlja, ona nastaje po pravilu „sve ili ništa”, tj. životinja ili reaguje (na primer, smrt) ili ne reaguje (na primer, preživljavanje) na određenu dozu leka. Kod ovog odgovora se, svakako, sa povećanjem doze leka povećava i broj jedinki na kojima se ispoljava efekat.

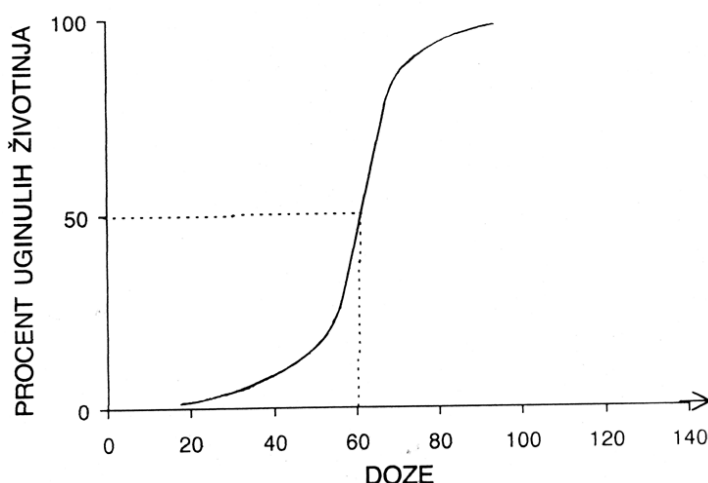
Primer za ovakav tip odnosa i efekta je utvrđivanje akutnih letalnih doza u toku ispitivanja akutne toksičnosti leka. Pri tome, male doze leka prouzrokuju smrt kod malog

broja životinja (tzv. hiperreaktivne jedinke), nešto veća doza prouzrokuje smrt kod najvećeg broja slučajeva (tzv. normoreaktivne jedinke) dok velike doze prouzrokuju uginuće velikog broja životinja, pa čak i svih. Doza koja prouzrokuje smrt kod najvećeg broja životinja naziva se *srednja letalna doza* (slika 2–3).



Slika 2-3. Gauss-ova kriva koja pokazuje distribuciju akutnih letalnih doza u većoj grupi eksperimentalnih životinja. Za manji broj životinja dovoljna je i mala doza leka pa da prouzrokuje letalni ishod. Nasuprot ovome, za mali broj životinja potrebno je aplikovati velike doze da bi se izazvao letalni ishod. Najveći broj životinja uginu posle primene tzv. srednje letalne doze (SLD, označena vertikalom). Na apscisi su prikazane rastuće doze leka, dok je na ordinati nanesen broj uginulih životinja

Ako se na ordinati, umesto broja uginulih životinja, nanese procent uginulih životinja u eksperimentalnoj grupi, onda se kvantalni odnos iz prethodne slike (Gauss-ova kriva) može predstaviti jednostavnom sigmoidnom krivom. Daleko najčešće, srednja letalna doza (LD_{50}) se određuje upravo na ovaj način (slika 2–4).



Slika 2-4. Sigmoidna kriva koja pokazuje kvantalni odnos između rastućih doza nekog leka i procenta uginulih životinja u eksperimentalnoj grupi. Na ovaj način se postupkom koji je prikazan na slici isprekidanim linijama može odrediti srednja letalna doza (LD_{50}) za neki lek. Za lek na ovoj slici LD_{50} iznosi 60 mg/kg telesne mase

Ovako dobijen grafički prikaz je ustvari *kumulativna kriva* kvantalnog odnosa doze i efekta, i ona je uvek sigmoidnog tipa. Ova kriva postaje još strmija i skoro linearna ako se doze na apscisi nanesu na logaritamskoj skali. Analiza dobijenih rezultata je pouzdanija

ako se koristi logaritamski način grafičkog prikazivanja.

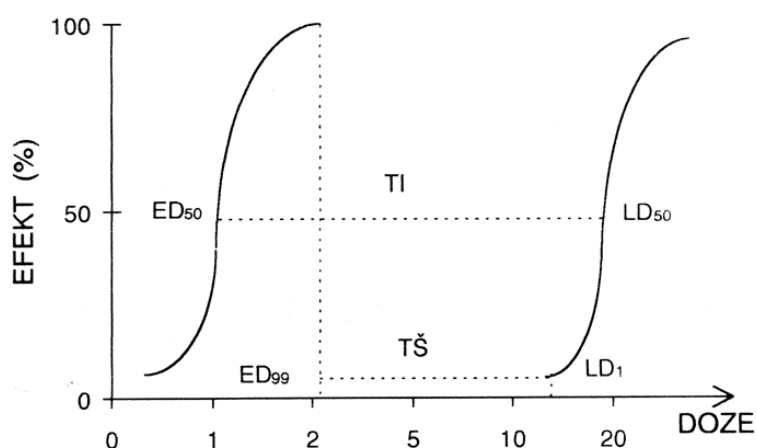
Na isti način se može odrediti i srednja efektivna ili terapijska doza (ED_{50}), tj. ona količina leka koja kod 50% eksperimentalnih životinja prouzrokuje određeni farmakološki efekat (na primer, sniženje krvnog pritiska za 5 kPa). Ako se meri neki toksični efekat, onda se na ovaj način može da izračuna i srednja toksična doza (TD_{50}).

2.2. TERAPIJSKI INDEKS I TERAPIJSKA ŠIRINA LEKA

Svaki lek ima bar dve kvantalne dozno-efektne krive, jedna za terapijski a drugi za toksični efekat. Relativna sigurnost primene leka se može procenti odnosom između doza koje prouzrokuju letalni ili željeni terapijski efekat. Ova granica sigurnosti se naziva terapijski indeks (TI).

Terapijski indeks (TI) predstavlja količnik između srednje letalne i srednje efektivne doze, tj. $TI = LD_{50}:ED_{50}$. On je vrlo značajan pokazatelj za praktičnu primenu leka. Ukoliko je vrednost ovog indeksa veća, utoliko je veća verovatnoća da će lek prouzrokovati manje neželjenih i toksičnih efekata, odnosno da lek ima sigurniju-bezbedniju primenu. Na osnovu iskustva se zna da potencijalno korisni lekovi treba da imaju terapijski indeks koji iznosi najmanje 10, i više. Ovo praktično znači, da dozno-efektne linije koje prikazuju efekat leka i njegovu toksičnost treba da budu što udaljenije jedna od druge u kordinatnom sistemu. To znači da dobijene vrednosti za ED_{50} i LD_{50} treba da se kvantitativno značajno razlikuju jedna od druge (slika 2–5).

Nijedan lek, ma koliko bio aktivan i efikasan, ne može da se primeni u terapijske svrhe ako ima mali terapijski indeks, tj. ako mu je terapijska doza vrlo blizu toksične doze. Idealno tačan terapijski indeks se može dobiti samo ako su dozno-efektne linije za terapijski efekat i smrtnost paralelne (kao na slici 2–5). Pošto srednje doze (ED_{50} i LD_{50}) ne upućuju na nagibe kriva za terapijske i toksične efekte, to terapijski indeks sam po sebi nije dovoljan za pravu procenu sigurnosti leka. Iz tih razloga, za pravu procenu sigurnosti leka bilo bi bolje odrediti odnos između ekstrema navedenih krivi tj. između LD_1 i ED_{99} . Ovaj odnos predstavlja apsolutni faktor sigurnosti primene leka (faktor sigurnosti).



Slika 2-5. Izračunavanje terapijskog indeksa i terapijske širine leka. Terapijski indeks (TI) je količnik između LD_{50} i ED_{50} , dok je terapijska širina (TŠ) raspon između ED_{99} i LD_1 . Tačne vrednosti za ove parametre se dobijaju samo ako se dozno-efektne linije paralelne, kao što je to slučaj na ovoj slici. Od ovoga su, ipak, moguća i znatna odstupanja. Na apscisi su prikazane doze, a na ordinati efekti u procentima od maksimalno mogućeg odgovora

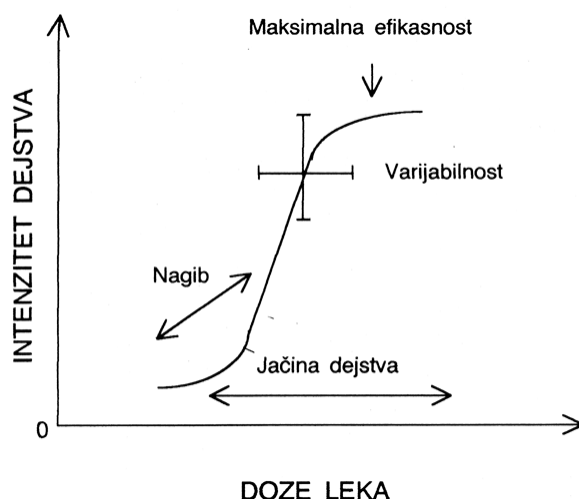
Terapijska širina je raspon ili odnos između maksimalne terapijske doze (ED_{99}) i minimalne letalne doze (LD_1). Po nekim autorima ona može da se dobije i izračunavanjem odnosa između ED_{75} i LD_{25} . Što je raspon ovih doza veći, tj. ukoliko je terapijska širina leka veća, manja je verovatnoća da se prilikom terapijske primene leka dostignu toksične i letalne doze. U praksi se ponekad terapijska širina leka smatra kao zona sigurnosti terapijske primene ili razlika između toksične doze nekog leka i njegove srednje terapijske doze.

U toku uvođenja novih lekova, veliki broj novo-sintetisanih supstanci mora da bude odbačen zbog izuzetno malog terapijskog indeksa i male terapijske širine. Dalje istraživanje se nastavlja samo sa onim supstancama kod kojih su ovi parametri dovoljno veliki da garantuju bezopasnu terapijsku primenu.

2.3. FARMAKODINAMSKI PARAMETRI LEKA: JAČINA DEJSTVA, MAKSIMALNA EFIKASNOST, INDIVIDUALNE VARIJACIJE I NAGIB KRIVE

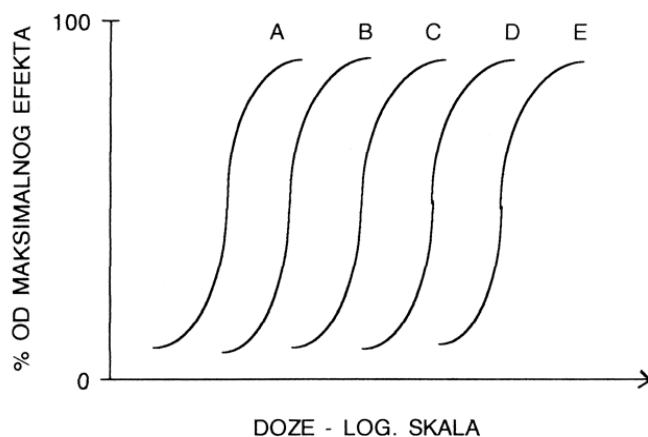
Svaka dozno-efektna linija, bez obzira na koji je način grafički prikazana, pokazuje četiri značajna farmakodinamska parametra: jačinu dejstva, maksimalnu efikasnost, individualne varijacije i nagib (slika 2–6).

Jačina dejstva.– Jačina dejstva leka („potency”) je pokazatelj afiniteta leka za farmakološki receptor. Ona se može videti na osnovu položaja dozno-efektne krive na doznoj skali (apscisi). U velikom broju udžbenika farmakologije i ostalih farmakoloških publikacija za ovaj parametar se upotrebljava izraz *afinitet*. Što je dozno-efektna linija više pomeren u levo, tj. što je bliža ordinati, jačina dejstva leka je veća. Što je manja doza leka koja je potrebna da bi se prouzrokovao odgovarajući efekat, to je jačina dejstva leka veća (slika 2–7).



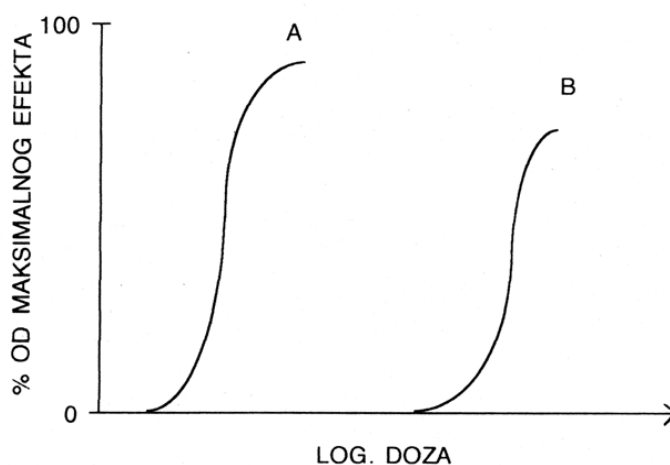
Slika 2-6. Kriva koja prikazuje odnos doze i efekta leka. Na njoj su prikazana četiri značajna farmakodinamska parametra: jačina dejstva (“potency”), maksimalna efikasnost, varijabilnost i nagib krive. Na apscisi su nanese doze leka, a na ordinati intenzitet dejstva

Za praktičnu primenu leka, ovaj parametar (jačina dejstva, afinitet) nije od velikog značaja, jer je sasvim svejedno da li se određeni terapijski efekat nekog leka može izazvati dozom od 2 mg ili nekim drugim sličnim lekom koji bi se primenio u dozi od 20 mg. Samo u slučajevima kada je terapijska doza vrlo velika, pa se ne može primeniti bez teškoća, onda jačina dejstva leka može biti značajna za izbor pravog leka za terapiju.



Slika 2-7. Prikaz dozno-efektnih linija grupe lekova sa istim mehanizmom dejstva a razlicitim jacinom dejstva. Lek B je cetiri puta jaciji od leka D. Po afinitetu prema receptorima lek A ima najveći, a lek E najmanji afinitet za receptore, tj. lek A ima najjače, a lek E najslabije dejstvo

Maksimalna efikasnost.– Maksimalna efikasnost, a ponekad se koristi i samo izraz efikasnost, predstavlja tzv. unutrašnju aktivnost leka („intrinsic activity”). Kvalitet ove aktivnosti je posledica određenih svojstava leka i stepena njegovog vezivanja za receptore. Maksimalna efikasnost je izuzetno značajan parametar za farmakoterapiju. Na dozno-efektnoj liniji maksimalna efikasnost se procenjuje po njenom gornjem platou (vidi sliku 2–8). U eksperimentalnim uslovima može se sa velikom preciznošću da odredi maksimalna efikasnost. Međutim, u kliničkoj praksi je moguće da se kod životinja posle primene čak i manjih doza leka pojave ozbiljni neželjeni efekti, tako da se njegova maksimalna efikasnost nikad ne dostigne. Od dva leka slična po dejstvu bolji je za terapijsku primenu onaj lek čija je maksimalna efikasnost veća. Dobar primer za različitu maksimalnu efikasnost je razlika između kodeina i morfina. Oba ova leka su analgetici, ali morfin ima veću maksimalnu efikasnost nego kodein, pa se njime mogu zaustaviti i bolovi na koje kodein ne deluje (ili slabo deluje). Ovaj primer takođe pokazuje da se ne smeju mešati pojmovi „jčina dejstva” i „maksimalna efikasnost”.



Slika 2-8. Prikaz dozno-efektnih linija za dva leka sa razlicitim jacinom dejstva i razlicitim maksimalnim efektima. Lek A ima veću jacinu i veći maksimalni efekat, dok lek B ima manju jacinu i manji maksimalni efekat

Biološka varijabilnost.– Unutar iste vrste, različite jedinke variraju po veličini svog biološkog odgovora na istu dozu jednog leka. Moguće je da jedna te ista životinja (individua) u ponovljenom davanju leka ne reaguje na isti način kao prilikom njegovog prvog davanja. To je razlog da se svaka tačka na dozno-efektnoj liniji mora smatrati kao srednja vrednost, sa standardnim greškama (ili devijacijama).

Kod raznih bioloških jedinki može da postoji hiperreaktivnost ili hiporeaktivnost prema leku. Posledica hiporeaktivnosti su *tolerancija i tahifilaksija*.

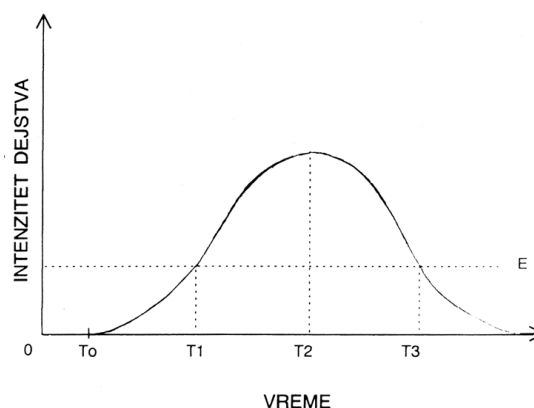
Osetljivost bioloških jedinki prema leku bitno zavisi od vezivanja leka za receptor, od afiniteta leka za receptor i od broja vezanih (okupiranih) receptora. Duže prisustvo leka agoniste na nivou receptora uvek prouzrokuje njihovu nishodnu regulaciju, tj. smanjenje njihovog broja, a samim tim smanjuje se i osetljivost prema leku. Nasuprot ovome, duže prisustvo leka koji deluje kao antagonist na receptorima redovno prouzrokuje njihovu ushodnu regulaciju, tj. povećanje njihovog broja. To je razlog za povećanu osetljivost prema leku koji deluje kao agonista na receptore. Na ovaj način, objašnjava se dobro poznata činjenica da se dejstvo adrenergičkih beta-agonista smanjuje posle njihove duže primene, ali se osetljivost prema istim ovim lekovima znatno povećava posle dugotrajne primene adrenergičkih beta-blokatora.

Na osnovu ovih podataka može da se zaključi da receptori za lekove nisu zauvek konstantne komponente ćelije. Oni su uvek u dinamičkom stanju i njihov broj i afinitet, mogu da se menjaju pod dejstvom mnogih egzogenih i endogenih faktora.

Nagib krive.– Nagib dozno-efektne krive ukazuje na mehanizam dejstva lekova. To isto važi i za krivu koja pokazuje odnos između broja radioligandom vezanih receptora i farmakološkog efekta. Strmina krive pokazuje doze ili raspon doza koje smeju da se primene da bi se postigao terapijski efekat. U svemu ostalom, nagib krive ima više teorijski nego praktični značaj.

2.4. ODNOS IZMEĐU EFEKTA LEKA I VREMENA NJEGOVOG TRAJANJA

Brzina nastajanja dejstva leka zavisi od načina njegove primene i od njegovih farmakokinetičkih karakteristika, kao što su brzina apsorpcije, difuzije, raspodele i eliminacije. Posle parenteralnog načina primene dejstvo leka nastaje skoro odmah, dok posle peroralne primene potrebno je uvek da prođe kraće ili duže vreme od apsorpcije do raspodele i nastupanja dejstva leka (slika 2–9).



Slika 2-9. Odnos između efekta leka i vremena njegovog trajanja. To označava vreme kada je lek primenjen. E je minimalni merljivi efekat. Razmak između T_0 i T_1 označava vreme do nastajanja dejstva leka (latentni period). Razmak između T_0 i T_2 označava vreme do postizanja maksimalnog efekta leka. Razmak između T_1 i T_3 označava vreme ukupnog delovanja leka. Na apscisi je naneseno vreme, a na ordinati intenzitet dejstva leka

Maksimalni efekat leka nastaje u vreme kada lek na mestu dejstva dostigne maksimalnu koncentraciju. Daleko najbrže maksimalni efekat nastaje posle intravenske primene leka. Maksimalna koncentracija leka se postiže upravo u trenutku kada je završeno i.v. aplikacije leka. Povećanjem doze povećava se maksimalni efekat, ali se ne menja vreme njegovog nastajanja. Trajanje dejstva leka može da iznosi od nekoliko minuta do nekoliko časova, pa čak i dana. Dužina trajanja dejstva leka prvenstveno zavisi od brzine eliminacije leka iz organizma.

Kada je potrebno, trajanje dejstva leka se može produžiti na jedan od sledećih načina:

- sporom intravenskom infuzijom leka,
- primenom depo-preparata ili retard-preparata u kojima vehikulum omogućuje da se aktivna supstanca iz preparata postepeno oslobađa i da njen efekat dugo traje,
- izazivanjem lokalne vazokonstrikcije na mestu aplikacije leka (na primer, dodavanjem adrenalina rastvorima lokalnih anestetika), i
- hemijskom modifikacijom molekula leka u cilju dobijanja derivata sa znatno drugačijom farmakokinetikom, tako da se lek znatno duže zadržava u organizmu.

Trajanje dejstva leka se donekle može da produži i povećanjem njegove terapijske doze. Međutim, ovako dobijeno produženje dejstva je malo i može da bude praćeno težim neželjenim efektima.

2.5. FAKTORI KOJI UTIČU NA DOZU I DOZIRANJE

Postoji više faktora koji utiču na dozu i doziranje leka, a najvažniji su: vrsta životinje, rasa, individualne varijacije, telesna masa, uzrast, temperament, pol, dnevne i sezonske varijacije, kao i razna fiziološka i patološka stanja životinja. Svi navedeni faktori se moraju uzeti u obzir prilikom doziranja leka.

2.5.1. Vrsta životinja

Ista doza leka može kod različitih vrsta životinja da prouzrokuje efekte koji se mogu razlikovati i kvantitativno, i kvalitativno. Veterinar je u prilici da primenjuje lekove kod najmanje desetak vrsta domaćih životinja, manjeg broja divljih životinja i kućnih ljubimaca. Razlozi za različitu reakciju različitih vrsta prema istom leku mogu biti anatomske prirode (predželudci kod preživara, dužina digestivnog trakta itd.), fiziološke prirode (razlike u aktivnosti enzima), odsustvo nekih enzima (posebno onih koji vrše metabolizovanje lekova), kinetičke prirode, a mogu da budu posledica i različite osetljivosti receptora kod raznih vrsta životinja, prema istim lekovima.

Kvantitativne razlike se manifestuju različitom jačinom farmakološkog efekta leka kod različitih vrsta životinja. Primera radi, mačke su znatno osetljivije prema fenolu, krezolu, jodu, kao i prema aminoglikozidnim antibioticima nego ostale vrste životinja. Psi su osetljiviji prema dejstvu apomorfina od mačaka. Iako psi pripadaju većoj vrsti od mačaka, doza apomorfina koja prouzrokuje povraćanje kod pasa je ipak manja nego kod mačaka. Odavno je poznato da kunić zbog toga što ima i enzim atropinazu može čak i da se hrani biljkom velebiljem (*Atropa belladonna*), koja je inače otrovna za sve druge vrste životinja. Strihnin kod beskičmenjaka praktično nema efekta, ptice su osetljivije, dok su sisari prema ovom otrovu najosetljiviji i reaguju na izuzetno male doze. Preživari su osetljiviji na živine preparate od ostalih vrsta životinja.

Kvalitativne razlike među vrstama životinja se manifestuju sasvim drukčijim tipom efekta prema jednom te istom leku. Morfin kod ljudi i pasa prouzrokuje sedaciju i analgeziju, a u dovoljno velikim dozama i hipnotički efekat. Nasuprot ovome, morfin kod mačaka prouzrokuje simptome stimulacije CNS-a, prenadraženost (felinomanija).

Takođe, holinolitici (atropin i skopolamin) kod mačaka prouzrokuju nadražaj CNS-a, dok kod ostalih vrsta životinja prouzrokuju depresiju. Ksilazin je vrlo efikasan sedativ kod preživara i konja. Međutim, po pravilu kod pasa i mačaka ovaj lek prvo prouzrokuje ekscitaciju, pa depresiju centralnog nervnog sistema. Benzodiazepini kod pasa i ljudi prouzrokuju sedaciju pa i hipnotički efekat, dok kod persijske mačke, isti ovi lekovi, mogu da prouzrokuju ekscitaciju CNS-a.

Pikrotoksin je medularni stimulans kod svih vrsta životinja, izuzev kod riba kod kojih deluje kao depresor, pa služi za njihovo izolovanje.

Što je veća vrsta životinje, to je po pravilu i terapijska doza veća. Orijentacioni odnos terapijskih doza kod različitih vrsta domaćih životinja predstavljen je na sledeći način. Ako terapijska doza za goveče i konja iznosi X, onda za svinju iznosi približno X:5, za ovcu, kozu i psa X:10, mačku X:20, a za živinu X:25-50. Ipak, treba naglasiti da ovi podaci služe samo za grubu orijentaciju doziranja, i to samo za lekove velike terapijske širine.

2.5.2. Rasa

Unutar iste vrste životinja različite rase mogu da različito reaguju prema istom leku. Primera radi, konji plemenitih rasa su mnogo osetljiviji prema dejstvu morfina nego konji drugih rasa. Psi rase koli, doberman, pinč osetljiviji su na dejstvo antiparazitika ivermektina od ostalih rasa pasa.

2.5.3. Individualne varijacije

Unutar iste vrste životinje, rase, soja, pola, uzrasta, telesne mase i dr., mogu da postoje značajne razlike u jačini farmakološkog efekta posle primene jednog te istog leka u terapijskim dozama. Napred je već bilo reči o tome da na dozno-efektnoj liniji svaka pojedina tačka je ustvari srednja vrednost od više kvantitativno različitih odgovora. Po sistemu normalne distribucije životinje sa potpuno istim napred navedenim karakteristikama, mogu se podeliti u srednje osetljive, slabo osetljive i preosetljive. Pojačanu (hiperreaktivnu) reakciju životinje na dejstvo leka ne treba mešati sa preosetljivošću koja postoji kod alergije prema lekovima.

2.5.4. Telesna masa životinje

Najidealniji način doziranja lekova je prema telesnoj masi. Što je veća telesna masa, to je veća i terapijska doza leka. Unutar iste vrste životinja (na primer pasa) postoji veliki broj rasa koje se međusobno značajno razlikuju u telesnoj masi. Prema tome, kada proizvođači lekova u uputstvu za primenu leka navedu da „doza za psa iznosi 0,5 g”, to ne znači da ovu dozu treba primeniti kod svih rasa, jer bi ona kod malih rasa prouzrokovala predoziranje, a kod velikih subdoziranje leka.

Pri izražavanju doza u mg/kg telesne mase (ili u g/kg) mora da se računa na deo telesne mase koji nije bitan za raspodelu lekova (na primer, sadržaj predželudaca kod preživara koji može da čini značajan deo telesne mase, kao i masno tkivo kod tovljenih životinja).

Tačna telesna masa se utvrđuje merenjem životinje. Međutim, vrlo često ona se mora odrediti i „odoka”, naročito kada se neki lekovi primenjuju masovno, i istovremeno kod velikog broja životinja (na primer u cilju sprovođenja dehelmintizacije). Dobro oko iskusnog veterinara obično u tome ne pogreši mnogo.

2.5.5. Uzrast

Uzrast životinje ima značajnu ulogu za određivanje terapijske doze leka. Organizam mlade životinje je po aktivnosti mnogih enzima koji metabolizuju lekove još uvek nezreo, a i funkcija ekskretornih organa nije još uvek uspostavljena, pa se zbog toga mora da primenjuje manja doza leka. Ovo se posebno odnosi na mladunčad uzrasta do 3 nedelje. Korigovanje doza za mlade životinje radi se na razne načine. Ipak, najčešće se koristi postupak u kome se telesna masa mlade životinje podeli sa prosečnom telesnom masom odrasle (adultne) životinje, ili se uzrast mlade životinje (dani, nedelje, meseci, godine) podeli sa uzrastom odrasle životinje iste rase. Tako na primer, doza za tele simentalke rase uzrasta 6 meseci iznosi $1/8$ doze za odraslo goveče staro 4 godine (48 meseci) ($6:48=1/8$). Slično se može postupiti i korišćenjem telesne mase. Terapijska doza leka za mladu nemačku dogu telesne mase od 10 kg iznosi $1/5$ doze za odraslu dogu čija prosečna telesna masa 50 kg ($10:50=1/5$). Ovakva proračunavanja doza leka ne bi bila moguća i verovatno bi bila netačna ukoliko se ne bi poznavala prosečna telesna masa odrasle životinje iste rase, ili pak vremena kada životinja te rase dostiže svoj potpuni telesni razvoj (polna zrelost). U tabeli 2–1. prikazano je vreme kada različite vrste životinja dostižu svoj puni telesni razvoj.

Tabela 2–1.

Vreme dostizanja punog telesnog razvoja kod različitih vrsta životinja

| Vrsta životinje | Prosečno vreme dostizanja punog telesnog razvoja (u godinama) |
|---------------------------------|---|
| Konj | 4–6 |
| Goveda (buša) | 5 |
| Goveda (simentalska, frizijska) | 4 |
| Ovce | 3 |
| Koze | 3–4 |
| Svinje | 2–4 |
| Kunići | 1 |
| Živina | 0,5 |

Treba posebno naglasiti, da tele, jagnje i jare uzrasta do 3 nedelje smatraju se monogastričnim životinjama, jer im rumen do tog vremena još ne funkcioniše.

2.5.6. Temperament

Pri određivanju doze lekova koji deluju depresivno ili stimulatивно na centralni nervni sistem mora se uzeti u obzir i temperament životinje. Doze depresora CNS-a za temperamentne životinje su uvek veće od doza za flegmatične, i obrnuto, doze lekova koji prouzrokuju stimulaciju CNS-a uvek su manje kod temperamentnih, a veće kod flegmatičnih životinja.

2.5.7. Pol

Prema nekim lekovima i otrovima ženke pokazuju znatno veću osetljivost nego mužjaci. Na primer, mačke i kuje su osetljivije prema organofosfatu parationu nego njihovi mužjaci.

2.5.8. Fiziološka i patološka stanja

Graviditet, laktacija i druga fiziološka stanja znatno utiču na veličinu terapijske doze leka, koja zbog toga mora da bude umanjena. Kod životinja u punoj radnoj kondiciji i/ili trkaćih životinja koje se pripremaju za takmičenja, doze lekova se donekle mogu povećati.

Patološka stanja, a posebno oboljenja jetre i bubrega, mogu bitno uticati na odabir veličine terapijske doze, jer je kod oboljenja ovih organa bitno promenjena farmakokinetika leka.

2.5.9. Uticaj razlika u receptornoj osetljivosti na doziranje lekova

Receptorne karakteristike kod raznih vrsta životinja mogu biti vrlo različite, što znatno utiče na doziranje lekova koji svoje delovanje ostvaruju preko receptora. Ubedljiv primer za postojanje razlika u receptornoj osetljivosti su psi i mačke. Opioidni analgetici (morfin, butorfanol, petidin, difenoksilat) kod pasa prouzrokuju klasične efekte depresije CNS-a (analgezija, sedacija, san, depresija disanja). Kod mačaka ovi lekovi deluju na iste opioidne receptore, i prouzrokuju simptome nadražaja centralnog nervnog sistema (mačja manija, „felinomanija”). Ovi simptomi su posebno izraženi posle primene većih doza opioidnih analgetika. Na primer, za otklanjanje bolova kod pasa mogu da se koriste buprenorfin (10-20 µg/kg, s.c. ili i.m.), metadon (100-200 µg/kg, i.m. ili i.v.), morfin (200 µg /kg, s.c. ili i.m.) i petidin (2 mg/kg, i.m.). Kod mačaka, od svih pobrajanih lekova, eventualno, može da se primeni petidin i.m., ali u 100 do 200 puta manjoj dozi. Nisu poznati razlozi koji regulišu kvalitativne i kvantitativne razlike u opioidnim receptorima kod pasa i mačaka.

S druge strane, psi pokazuju izuzetnu osetljivost prema supstancama koje deluju kao histamino-liberatori. Ovakav efekat mogu da imaju ne samo lekovi (suksametonijum, dekstrani, alfaksalon i alfadolon) već i farmaceutski adjuvansi koji se dodaju farmaceutskim formulacijama (polivinil pirolidon - PVP, polioksilovano ricinusovo ulje). Kod pasa se histamin oslobodi u tolikoj meri da se ovakvi preparati ne smeju primeniti kod njih. Oslobođeni histamin prouzrokuje efekte koji su skoro identični onome što se viđa u anafilaktičkom šoku. Nasuprot ovome, ovakvi preparati se bez ikakve opasnosti primenjuju kod preživara i mačaka.

2.5.10. Biološka standardizacija lekova

Najveći deo lekova su čista hemijska definisana jedinjenja čije se terapijske doze mogu izraziti u težinskim jedinicama. Međutim, manji broj lekova biološkog porekla sadrži aktivne principe u promenljivim količinama, kao što je to slučaj kod vakcina, nekih vitamina i nekih antibiotika. To je razlog da se kod ovakvih lekova mora uraditi *biološka standardizacija*. Cilj ovog postupka je da se postigne ujednačavanje biološke aktivnosti preparata sa propisanim standardom, jer samo u tom obliku se mogu racionalno dozirati i primeniti u terapiji.

Biološka standardizacija se izvodi na eksperimentalnim životinjama ili na njihovim izolovanim organima. Za biološke preparate postoje *međunarodni standardi* prema kojima se upoređuje efekat proizvedenog biološkog preparata. Standarde priprema Svetska zdravstvena organizacija i dostavlja ih zainteresovanim istraživačkim farmaceutskim ustanovama. Jačina (aktivnost) preparata koji se biološki standardizuje izražava se u *internacionalnim jedinicama* (i.j.).

2.5.11. Genetski faktori

Izvesni okoti u okviru iste rase mogu pokazivati veliku osetljivost prema lekovima. Razlog za ovo može biti genetski nedostatak nekog enzima u organizmu takvih životinja. Poznato je da nedostatak glukuronil-transferaze znatno povećava toksičnost salicilata i svih drugih NSAIL koji se metabolišu posredstvom ovog enzima kod mačaka. Nedostatak ovog istog enzima kod prasadi je razlog za povećanu toksičnost tiamfenikola. Probleme ove vrste proučava *farmakogenetika* kao posebna grana farmakologije.

Idiosinkrazija je kvalitativna i kvantitativna preosetljivost životinje prema lekovima. Poznato je da ovce pokazuju idiosinkraziju prema fasciolicidu ugljen-tetrahloridu, što ponekad zahteva posebno testiranje ovog leka kod manjeg broja životinja iz celog stada. Slična pojava je zapažena kod prasadi posle parenteralne primene dekstranskih preparata gvožđa.

Farmakogenetske mutacije ponekad mogu da prouzrokuju veliku rezistenciju kod životinja prema leku. Tako, na primer, ektoparaziti i endoparaziti mogu da postanu izuzetno rezistentni prema organofosfatnim insekticidima i nekim endoantiparaziticima (na primer piperazin).

2.5.12. Tolerancija i intolerancija

Kada se lek primenjuje u pravilnim vremenskim razmacima i u toku dužeg vremenskog perioda, onda organizam prema leku može da stvori *toleranciju*. U takvim slučajevima neophodno je povećati dozu da bi se dobio uobičajeni terapijski efekat kao na početku terapije. Tolerancija obično nestaje po prestanku davanja leka. Poznato je da psi postaju izuzetno tolerantni prema sedativnom i hipnotičkom delovanju barbiturata. Tolerancija nastaje zbog prilično brze indukcije enzima jetre koji vrše metabolizovanje barbiturata i smanjenje efekta. Tolerancija može da bude i posledica dužeg prisustva lekova (agonista) na specifičnim receptorima, zbog čega nastaje smanjivanje njihovog broja i slabljenje efekta leka. Ovaj tip tolerancije je rezultat nishodne regulacije receptora i viđa se kod adrenergičkih agonista. Tolerancija je reverzibilna pojava. Može se smanjiti ili otkloniti ukidanjem primene leka na određeno vreme tolerantnoj jedinki, kod koje se ponovo uspostavlja normalna osetljivost. Ovakav vid tolerancije zapažen je kod primene organskih nitrata, kao vazodilatatornih lekova. U veterinarskoj medicini tolerancija obično ne predstavlja značajan problem, jer se lekovi vrlo retko primenjuju u toku dužeg vremenskog perioda.

Kod intolerancije (nepodnošljivost) postoji prekomerna osetljivost životinje na uobičajenu srednju terapijsku dozu, pa se za postizanje terapijskog efekta mora da primeni manja doza (minimalna terapijska). Tako, na primer, povraćanje, koje se kao neželjeni efekat javlja posle peroralne primene terapijske doze leka može zahtevati znatno smanjenje doze tog leka. Intolerancija se može manifestovati i na druge načine, a izbegava se smanjivanjem terapijske doze, ili čak izbegavanjem primene takvog leka.

POGLAVLJE 3.

FARMAKOKINETIKA (SUDBINA LEKA U ORGANIZMU)

Jačina dejstva leka zavisi od koncentracije u kojoj se taj lek nalazi u neposrednoj blizini receptora, u tzv. *biofazi*. Trajanje dejstva leka zavisi od dužine vremena za koje se lek u aktivnoj koncentraciji održava na nivou receptora. Oba parametra (koncentracija i vreme) mogu se izuzetno precizno proučavati u eksperimentima na izolovanim organima. Međutim, u intaktnoj zdravoj ili oboleloj životinji kontrola faktora od kojih zavisi delovanje leka nije sasvim sigurno, i nije lako predvidljiva. Najupadljivija razlika između dejstva leka na izolovanom organu *in vitro* i na celoj životinji *in vivo* je postojanje tzv. *latentnog perioda za dejstvo leka*.

Faktori od kojih zavisi koncentracija leka na nivou receptora.– Najvažniji faktori od kojih zavisi koncentracija leka na nivou receptora su:

- veličina primenjene doze i način aplikacije,
- fizičko-hemijske karakteristike farmaceutskog preparata u kome se lekovita supstanca nalazi, a koje utiču na brzinu i stepen oslobađanja leka iz farmaceutske formulacije (tableta, kapsula, suspenzija i dr.),
- fizičko-hemijske karakteristike leka od kojih zavisi brzina postizanja i dužina održavanja određene koncentracije leka u raznim telesnim tečnostima (hidrofilnost, lipofilnost i dr.),
- fizičko-hemijske karakteristike leka koje regulišu vezivanje leka za receptor.

Definicija i cilj farmakokinetike.– Farmakokinetika je posebna naučna disciplina koja proučava kvalitativne, kvantitativne i vremenske aspekte dejstva lekova. Farmakokinetika obuhvata:

- proučavanje apsorpcije leka sa mesta aplikacije,
- način raspodele leka u organizmu, i
- način eliminacije leka iz organizma.

Posebno značajan zadatak farmakokinetike je proučavanje *biotransformacije* lekova, tj. mehanizma njihovog metabolizovanja.

3.1. APSORPCIJA LEKOVA

Pod apsorpcijom leka podrazumeva se njegov prelazak iz spoljne sredine ili sa lokalno ograničenog mesta, u unutrašnjost organa (u krvotok ili limfni sistem).

Oblik leka.– Važan faktor u dospevanju leka u organizam životinje je oblik leka (ili farmaceutska formulacija). Bez obzira o kom se obliku leka radi (čvrst, tečan, gasovit), bitan uslov za farmakološku aktivnost leka je da on može da se oslobodi iz farmaceutskog oblika i rastvori u nekoj od telesnih tečnosti. Nerastvorljive supstance su farmakološki potpuno neaktivne.

Telo životinje sadrži oko 70% vode u odnosu na ukupnu telesnu masu. Međutim, ova telesna tečnost je raspodeljena u više odeljaka (kompartmenta) koji su jedni od drugih odvojeni tkivnim barijerama različitog sastava. U svakom od ovih odeljaka, lek izuzetno brzo dostiže ravnotežnu koncentraciju. Intracelularna tečnost je prostom plazmatskom membranom odvojena od ekstracelularne tečnosti. Intestinalna intraluminalna tečnost je odvojena od ekstracelularne tečnosti crevnom mukozom. Očigledno je da lek mora da prođe kroz mnoge barijere da bi dospo u telesnu tečnost. Brzina raspadanja (rastvaranja) lekovitog preparata, kao i veličina doze leka u tom preparatu, su faktori od kojih zavisi prvi kontakt leka sa telesnim membranama.

3.1.1. Transport leka kroz biološke membrane

Za vreme farmakokinetičkih procesa lek mora da prođe kroz mnoge biološke membrane (epitel sluzokože, endotel kapilara i dr.). Sve ove biološke membrane ne propuštaju podjednako sve supstance koje dospevaju na njihovu površinu, već funkcionišu kao *selektivne barijere*. Prilikom prolaska kroz ove barijere lek prolazi kroz same ćelije, a ne kroz međućelijske prostore. Zbog toga je razumljivo što ćelijska membrana čini osnovnu barijeru za transport leka iz spoljašnje u unutrašnju sredinu.

Karakteristike ćelijske membrane.—Ćelijske membrane su značajne komponente ćelije na koje otpada oko 80% suve mase ćelije. Plazmatska ćelijska membrana, koja razdvaja ćelije od ekstracelularne tečnosti, ima karakteristike koje omogućuju prolazak supstanci u ćeliju i iz ćelije. Membrana sadrži holesterol i sastoji se od dva sloja fosfolipidnih molekula poređanih vertikalno prema površinama membrane. Spoljni sloj ima polarne grupe uperene prema ekstracelularnoj tečnosti, dok unutrašnji sloj membrane ima obrnute polarne grupe prema intracelularnoj tečnosti. Lipidi daju čvrstinu i kontinuitet membrani. U ćelijskoj membrani nalaze se i globularni proteini koji su zaronjeni u lipide, a ponekad i prodirući kroz njih. Neki od njih imaju vezane ugljenohidratne lance na površinama membrane. Debljina ćelijske membrane iznosi oko 10 nm. Promer pora iznosi 0,35–0,42 nm, a ispunjene su vodom.

Fluidnost dvoslojnih lipida objašnjava mobilnost komponenti ćelijske površine, na primer površinskih receptora. Ovako opisana membrana čini ustvari *fluidni mozaični model* koji u potpunosti odgovara ponašanju lekova na površini membrane. Biološke membrane se ponašaju kao da se u njihovim lipidima nalaze pore kroz koje prolaze molekuli lekova i fiziološke supstance, potpuno pasivno, ili procesom aktivnog transporta. Koji će od ova dva procesa funkcionisati zavisi od fizičko-hemijskih karakteristika samog leka, kao i mogućnosti koje pruža specifična membrana.

Kroz opisane pore u unutrašnjost ćelije najčešće prolaze samo neutralni hidrosolubilni molekuli, čija molekulska masa nije veća od 100 Da (neorganski joni, ureja i dr.). Izvan pora, membrana je propustljiva samo za liposolubilne supstance, tj. one koje su rastvorljive u njenom lipidnom sloju. Stepenu i brzinu prolaska ovih supstanci kroz ćelijske membrane je direktno proporcionalan stepenu njihove rastvorljivosti u lipidima.

Lekovi su ili slabe organske baze ili kiseline koje se u telesnim tečnostima nalaze delimično razložene u jone (anjone i katjone). Ovi joni, iako rastvorljivi u vodi, dosta su veliki pa ne prolaze kroz pore ćelijske membrane. Takođe, oni reaguju sa pozitivno ili negativno naelektrisanim grupama proteina membrane što im onemogućava prolazak kroz pore. Lekovi koji se jonizuju prolaze kroz membranu samo u nedisosovanom obliku tj. kao nepolarne liposolubilne supstance. Prolazak ovih jedinjenja kroz membranu zbog toga zavisi od stepena disocijacije, pa što je veći procenat nedisociranih molekula leka veća količina leka prolazi kroz membranu.

3.1.2. Vrste transporta lekova kroz ćelijske membrane

Transport molekula lekova kroz ćelijske membrane se odigrava na dva načina: pasivnim transportom i aktivnim transportom.

Pasivni transport.—Ovaj proces se odigrava kada molekuli leka sa mesta veće koncentracije difunduju prema mestu manje koncentracije, odnosno pravac kretanja leka reguliše isključivo koncentracijski gradijent. Ukoliko je razlika u koncentracijama veća, utoliko je i difuzija molekula leka brža

Filtracija.—Filtracija je proces prolaska aktivnih supstanci kroz ćelijske membrane koji zavisi od razlika u hidrostatskim i osmotskim pritiscima s jedne i s druge strane

membrane. Filtracija se obično odigrava kroz pore relativno većeg promera, kao što je to na primer u endotelu kapilara ili u glomerulima bubrega. Pokretačka snaga za ovakav tip transporta je filtracioni pritisak.

Aktivni transport.– Prenošenje molekula leka kroz ćelijske membrane se može odvijati i uz pomoć posebnih proteinskih prenosilaca koji lek transportuju sa jedne strane membrane na drugu. Ovaj proces se može odigravati i protiv koncentracijskog gradijenta, tj. iz pravca manje u pravcu veće koncentracije, u kom slučaju se govori o *aktivnom transportu*. Ovaj proces zahteva utrošak energije. Ovim mehanizmom kroz membranu prolaze joni i veliki hidrosolubilni molekuli lekova koji inače na drugi način ne bi mogli da prođu kroz membranu.

Ako se prenošenje leka vrši od veće ka manjoj koncentraciji i bez utroška energije, onda se govori o *olakšanoj difuziji*.

Proteinski prenosilac pokazuje visoki stepen selektivnosti u odnosu na strukturu molekula leka koji prenosi. Tako, ako dva leka imaju vrlo sličnu hemijsku strukturu, onda je moguće da konkurišu za isti prenosilac u ćeliji. Daleko najčešće se aktivnim transportom prenose fiziološke supstance, kao što su glukoza i amino kiseline. Prenošenje lekova procesom aktivnog transporta je relativno ređe u odnosu na ostale mehanizme prolaska lekova kroz membranu. Mnogi lekovi, kao što su kardi tonički glikozidi inhibišu aktivni transport fizioloških supstanci kroz ćelijske membrane i na taj način bitno menjaju metaboličku aktivnost ćelije. Hemiholinijum blokira transport holina i holinergičke nervne završetke pa tako potpuno zaustavlja proces holinergičke transmisije. Neki diuretici mogu da blokiraju aktivnu reapsorpciju natrijuma iz bubrežnog ultrafiltrata i na taj način znatno povećavaju zapreminu izlučene mokraće.

Aktivnim transportom se prenose lekovi koji su po svom hemijskom sastavu slični endogenom supstratu za prenosni mehanizam. Tako, na primer, penicilin se transportuje u bubrežni ultrafiltrat pomoću prenosnog sistema za ekskreciju slabih kiselina.

Fagocitoza i pinocitoza lekova.– Fagocitoza je sposobnost ćelije da posebnim mehanizmom „proguta” čvrste čestice, ili sitne kapljice, kada se radi o pinocitozi. Ako supstanca koja je fagocitozom ili pinocitozom dospela u ćeliju nije osetljiva prema enzimima koji se nalaze u njoj (na primer, talk ili tečni parafin), onda ona perzistira u ćeliji neograničeno vreme.

Procesi fagocitoze i pinocitoze najčešće se odigravaju u crevnoj mukozi. Apsorpcija lekova ovim mehanizmom je retka i više se dešava u patofiziološkim uslovima. Neke ćelije, kao što su leukociti i kancerogene ćelije sposobne su da obavljaju ove procese. Inače, pouzdano se zna da se apsorpcija imunoglobulina kroz mukozu mladih teladi odigrava procesom pinocitoze.

3.1.3. Značaj pH i jonizacije za difuziju lekova

Vrlo malo lekova su isključivo hidrosolubilni ili liposolubilni. Daleko najveći broj lekova se rastvara i u vodi i u lipidima, samo u različitim stepenima. Mnogi lekovi su slabe baze ili slabe kiseline, koji će pri pH vrednostima u organizmu biti delimično jonizovani, a delimično nejjonizovani. Kao što je već istaknuto, joni lekova male veličine lako difunduju kroz vodene kanaliće membrane ćelija (pore), dok su nejjonizovane supstance liposolubilne i difunduju kroz lipidne slojeve membrane.

Međutim, joni su najčešće dovoljno veliki da ne mogu da prođu kroz vodene kanaliće, pa se difuziona ravnoteža uspostavlja isključivo posredstvom transmembranskog prolaza nejjonizovanog dela molekule leka. Prema tome, lekovi se delimično jonizuju a delimično ne jonizuju, prolaze kroz ćelijsku membranu samo u nedisociranom obliku, odnosno kao nepolarne liposolubilne supstance. Očigledno je da

prolazak leka kroz membranu direktno zavisi od stepena disocijacije leka. Što je procenat nedisociranog dela molekule veći, veća će količina leka proći kroz membranu, i obrnuto, što je disocijacija veća manji će deo leka proći kroz membrane.

Stepen jonizacije lekova zavisi od prirode samog jedinjenja i pH sredine u kojoj su lekovi rastvoreni. Telesne tečnosti imaju različit pH pa se zbog toga lekovi različito ponašaju. Slabe organske kiseline se u baznoj sredini nalaze uglavnom u jonizovanom obliku, a baze u ovoj sredini u nejonizovanom obliku. Tako, na primer, u želucu jonizacija slabe kiseline (acetilsalicilne) je smanjena, a jonizacija slabe baze je pojačana, zbog jako kisele sredine koja postoji u njemu. Menjanjem odnosa jonizovanog prema nejonizovanom delu leka, pH menja i hidrosolubilnost odnosno lipofilnost molekule leka, i na taj način slabi ili pojačava prolazak leka kroz ćelijske membrane.

U tabeli 3–1. je prikazano koliko promene pH u raznim telesnim tečnostima utiču na odnos jonizovanog i nejonizovanog dela acetilsalicilne kiseline.

Tabela 3–1.
Uticaj pH u raznim telesnim tečnostima na odnos jonizovanog i nejonizovanog dela acetilsalicilne kiseline

| Telesna tečnost | pH | Nejonizovani deo - jonizovani deo |
|-----------------------|---------|--------------------------------------|
| Želudačni sok | 1,0-2,0 | 1:0,003 |
| Crevni sok | 5,3 | 1:0,640 |
| Krv i tkivne tečnosti | 7,4 | 1:8000 |
| Kisela mokraća | 6,8 | 1:2000 |
| Alkalna mokraća | 7,8 | 1:20000 |

Poznavanje odnosa pH i pKa za neki lek je od izuzetno velikog značaja za delovanje lekova pod fiziološkim i patofiziološkim uslovima. Tako, zna se da je pH vrednost u zapaljenom tkivu niža (oko 5) nego u normalnom tkivu, pa će to sigurno menjati odnos jonizovanog i nejonizovanog dela leka u tom tkivu (na primer aspirina).

Ovim pravilima ne podležu lekovi koji u svom molekulu sadrže kvaternarni azot. Ovakvi lekovi su praktično potpuno jonizovani, bez obzira na pH sredine i ostaju stalno u obliku katjona („permanentni katjoni”). Apsorpcija takvih lekova je izuzetno spora i nepotpuna.

Membrana eritrocita je propustljiva samo za anjone, dok membrane mišićnih i nervnih ćelija selektivno propuštaju katjone. Divalentni lekovi (magnezijum-sulfat, natrijum-sulfat i dr.), zbog dvostrukog naelektrisanja najčešće uopšte ne prolaze kroz membrane, a samo izuzetno malo i sporo.

3.1.4. Apsorpcija iz digestivnog sistema

Lekovi primenjeni peroralno apsorbuju se u većem ili manjem stepenu iz digestivnog sistema preko sluznice. Apsorpcija iz želuca, a više iz predželudaca je veoma ograničena. Epitel sluznice želuca, rumena i retikuluma se ponaša kao lipidna membrana kroz koju prolaze samo nejonizovane, odnosno nepolarne liposolubilne supstance.

Apsorpcija lekova iz digestivnog sistema se može povećati povećanjem njihove rastvorljivosti koja se postiže kada se lekovi primenjuju u obliku hidrohlorida ili vrlo sitnih čestica (mikronizacija leka). Stepem i brzinom apsorpcije leka iz različitih farmaceutskih formulacija opada sledećim redosledom: vodeni rastvori leka, emulzije, suspenzije, praškovi, kapsule i tablete. Apsorpcija leka iz tablete može biti još usporenija ukoliko se tableta sporo raspada i sporo oslobađa lek.

Lekovi koji su slabe organske kiseline (većina predstavnika analgoantipiretika, barbiturati i dr.) u kiseloj sredini želuca ne disosuju i zato se u većem stepenu apsorbuju kod karnivora. Bazni lekovi se naprotiv, u kiseloj sredini u većem delu jonizuju, pa se zbog toga i slabo apsorbuju.

Polarni lekovi i kvaternerna jedinjenja, kao što su aminoglikozidni antibiotici i spazmolitici (antiholinergici) skopolamin butilbromid, propantelin i metaskopolamin vrlo se malo apsorbuju iz digestivnog sistema pa u crevima postižu vrlo visoku koncentraciju. Osobina ovih lekova je iskorišćena u terapiji crevnih kolika.

Apsorpcija leka iz želuca može da bude usporena prisustvom hrane, kao na primer, kod ampicilina, jer pilorus ostaje zatvoren neko vreme posle hranjenja, pa tako lek sa zakašnjenjem dospeva do glavnog mesta apsorpcije tj. tankih creva. Takođe, promena motiliteta creva nastala kao posledica vegetativne distonije (prevaga funkcije adrenergičkog sistema) ili hormonske disfunkcije utiče na apsorpciju leka naročito retard oblika.

Usporena apsorpcija leka nastaje i kod oboljenja gastrointestinalnog sistema (opstipacija) i hiperpireksije (bolesti praćene povišenom telesnom temperaturom). Apsorpcija lekova se može usporiti ili onemogućiti istovremenom aplikacijom dva ili više leka koji mogu da stvaraju helate sa materijama koje su prisutne u hrani. Tako, kalcijum, magnezijum i gvožđe smanjuju ili onemogućavaju apsorpciju tetraciklina iz digestivnog sistema pa se izbegava njihova istovremena primena sa tetraciklinima.

Ponekad, lekovi se u crevima preobraćaju u nerastvorljiva jedinjenja koja ne mogu da se apsorbuju. Tako na primer, kalcijum sa fitinskom kiselinom iz zelene mase stvara nerastvorljivi kalcijum-fitat. Svi nabrojani faktori utiču i menjaju apsorpciju lekova.

Kod preživara je apsorpcija lekova iz digestivnog sistema vrlo specifična u odnosu na monogastrične životinje. Pre svega, kapacitet predželuca je veliki, a sadržaj hrane i tečnosti može da iznosi i više od 150 kg kod odraslog govečeta. Takođe, pH predželuca, koji se kreće od 6,0 do 7,0 može da deluje kao tzv. „jonska klopka” za bazne lekove. Prisustvo bogate saprofitne mikroflore u rumenu i njena fermentativna aktivnost može da inaktivira neke lekove kao što su: hloramfenikol, trimetoprim, kardiotonički glikozidi i dr., pa se ovi lekovi ne primenjuju p.o. kod preživara.

Epitel sluznice rumena i retikuluma je permeabilan za liposolubilne supstance, ali je skoro nepropustljiv za jone. Apsorpcija leka iz predželudaca zavisi od: količine prisutne hrane, od vaskularizacije, dužine zadržavanja hrane u predželucima, primenjenog farmaceutskog oblika leka i fizičko-hemijskih osobina leka (lipofilnost, hidrofilnost). Lekovi mogu da dospevaju i direktno u abomazus pošto se prethodno izazove refleks ezofagealnog žleba tako što se lekovi daju u vidu napoja ili davanjem specifičnih supstanci kao što su CuSO_4 ili Na_2SO_4 .

Najveći broj lekova se apsorbuje preko sluznice tankog creva. Neki lekovi se apsorbuju brzo i kompletno, dok se drugi apsorbuju sporo i delimično, a manji broj se i ne apsorbuje. Da bi se lek iz creva apsorbovao mora da se rastvori bilo u sićušnim kapljicama masti, bilo u vodenoj fazi crevnog sadržaja. Apsorpcija lekova se obavlja celom dužinom creva bez obzira na histološke i pH razlike u pojedinim njegovim delovima. Apsorpcija lekova iz creva je omogućena optimalnim pH, dobrom vaskularizacijom sluznice, njenom velikom apsorptivnom površinom i dobrom pokretljivošću crevnih resica. Pored toga, pendularni pokreti zida tankog creva i peristaltički pokreti doprinose mešanju leka sa crevnim sadržajem i njegov neposredni kontakt sa epitelom sluznice.

Lekovi se iz tankog creva mogu apsorbovati procesima difuzije, olakšane difuzije, aktivnim transportom i vezikularnim transportom (proces endo i egzo-citoze). Navedeni procesi apsorpcije su ustvari oblici transporta materija kroz ćelijsku membranu. Većina

lekova se apsorbuje procesom difuzije. Tada molekuli leka prvo ulaze u enterocite kroz membranu njihove apikalne površine, a zatim izlaze u međucelijsku tečnost kroz membranu na bazalnoj strani ovih ćelija. Apsorbovani lek zatim prelazi iz međucelijske tečnosti uglavnom u krv, a manjim delom i u limfu. Putem krvi (sistem V. porte) lekovi dospevaju u jetru, a preko limfe u veće limfne sudove, i na kraju preko ductusa thoracicus dospevaju u krv kranijalne šuplje vene.

Apsorpcija može da bude transcelularna i dešava se kroz enterocite. Samo liposolubilni lekovi se transcelularno mogu apsorbovati prostom difuzijom kroz lipidni dvosloj membrane ovih ćelija. Za transcelularnu apsorpciju hidrosolubilnih lekova, i lekova velike molekulske mase, neophodno je prisustvo jonskih kanala raznih vrsta proteinskih nosača (od kojih su neki vrlo specifični za određene lekove ili mikroelemente) ili receptora (za endo i egzocitoze) na membrani enterocita.

Prenosilački sistem je od značaja za apsorpciju malog broja lekova (neki šećeri, aminokiseline i dr.). U crevima se odvija i selektivna apsorpcija najčešće mikro i makro elemenata. Naime, iz smeše različitih mikroelemenata datih p.o. apsorbovaće se samo oni koji su organizmu trenutno potrebni. Tako, enterociti pri hipokalcemiji ili anemiji pojačano apsorbuju kalcijumove jone ili jone Fe^{2+} . Tom prilikom organizam ubrzano sintetiše i ugrađuje u enterocite nosače za ove jone tj. kalcijum-vezujuće proteine i transferin za gvožđe.

Iz creva se ne apsorbuju lekovi ili supstance koje se potpuno jonizuju u crevnoj tečnosti, a to su: aminoglikozidni antibiotici, kvaternerna jedinjenja na primer, antiholinergički spazmolitici (propantelin, skopolamin-butilbromid), ganglioblokatori (heksametonijum i mekamilamin), kao i vrlo veliki molekuli leka. Ponekad, pod izmenjenim uslovima, iz tankog creva se apsorbuju i vrlo veliki molekuli kao što su bakterijski toksini (trovanje botulinskim toksinom). Najverovatnije se ovaj toksin-makromolekul absorbuje procesom endocitoze.

Apsorpcija lekova preko sluznice debelog creva tj. rektuma postiže se posle aplikacije lekova u rektum. U rektum se aplikuju supozitorije i različiti tečni oblici lekova (lekoviti rastvori, emulzije, suspenzije u obliku klizme). Preko ovih oblika, najčešće se primenjuju analgoantipiretici, sedativi i opšti anestetici.

Apsorpcija lekova preko rektuma je dosta dobra, i skoro kompletna, pre svega, kod konja i malih životinja, pa se ovaj način aplikacije koristi za postizanje sistemskih apsorptivnih efekata primenjenih lekova, ali i za dobijanje lokalnog dejstva.

Znatan deo leka, koji se apsorbuje sa sluznice rektuma, dospeva u donju šuplju venu zaobilazeći jetru. Na ovaj način se izbegava metabolizam prvog prolaza i slabljenje efekta leka. Ipak, vrlo mali broj lekova se u veterinarskoj praksi primenjuje na ovaj način da bi se postigao sistemski efekat, što nije slučaj kod ljudi.

3.1.5. Apsorpcija lekova iz pluća

Lekovi se preko respiratorne membrane pluća (sastavljena od sedam slojeva) apsorbuju pasivnom difuzijom. Apsorpcija lekova iz pluća se obavlja kroz tanku membranu alveola koju čini epitel i endotel kapilara. Apsorpcija iz pluća je izuzetno brza i kompletna, slična onoj posle i.v. primene. Dobra apsorpcija je rezultat velike apsorptivne površine plućnih alveola, koja se kreće i preko 100 m^2 , bogate vaskularizacije pluća i visoke propustljivosti alveolarnog epitela. Ovim putem se apsorbuju: gasovi, pare i rastvori lekovitih supstanci u obliku aerosola. Inhalacija, odnosno postizanje koncentracije leka u krvi se može regulisati promenom učestalosti i dubine disanja, kao i dužinom udisanja lekova. Inhalacija se sprovodi pomoću posebnih aparata inhalatora, atomizera i nebulizatora.

Značajno za apsorpciju leka primenjenog u vidu aerosola je svakako veličina čestice. Čestice veće od 10-15 μm skoro u potpunosti zaostaju na sluznici nosa, usta ili u gornjim partijama respiratornog sistema. Samo čestice veličine od 1 do 5 μm dosežu do plućnog parenhima gde se vrši apsorpcija leka.

Ovaj način primene za postizanje apsorpcije lekova u plućima ređe se koristi u veterinarskoj praksi. Izuzetak su konji, male životinje i živina kojima se na ovaj način primenjuju isparljivi anestetici, adrenergički β_2 agonisti (klenbuterol), neki glikokortikoidi (betametazon), vakcine, neki antibiotici i mukolitici.

3.1.6. Apсорpcija lekova iz tkiva

Apsorpcija lekova iz tkiva se dešava posle potkožne ili intramuskularne primene. Iz *potkožnog tkiva* vodeni rastvori leka prvo difunduju kroz međucelijske prostore, pa kroz endotel kapilara u krvotok. Endotel kapilara je lipidna membrana sa velikim porama između endotelnih ćelija. Kroz ovu membranu prolaze svi hidrosolubilni i liposolubilni nejonizovani lekovi.

Iz *potkožnog tkiva* lekovi se relativno brzo i potpuno apsorbuju. Bogata kapilarna mreža subkutisa i intenzivna cirkulacija omogućavaju kompletnu apsorpciju. Smanjenje krvotoka u tkivu usporava brzinu i količinu apsorbovanog leka datog s.c. Ovo se dešava u toku cirkulatornog i septičkog šoka i kod hipotermije. Apсорpcija se može ubrzati dodavanjem enzima hijaluronidaze koja depolimerizuje međucelijsku tečnost i smanjuje viskoznost potkožnog tkiva, pa tako, olakšava difuziju leka do kapilara.

Apsorpcija leka se može i usporiti (produžiti), i to na nekoliko načina. Jedan od načina je i dodavanje adrenalina, ili nekog drugog vazokonstriktora rastvorima lekova. Oni prouzrokuju lokalnu ishemiju tkiva i usporavaju apsorpciju. Na primer, dodavanje adrenalina lokalnom anestetiku prokainu ili lidokainu.

Drugi način usporavanja apsorpcije je kada se aktivna supstanca primeni u obliku suspenzije, emulzije ili uljnog rastvora. Lekovita supstanca iz uljnog vehikuluma prvo mora da difuzijom dospe u tkivnu tečnost, a zatim da se apsorbuje.

Treći način usporavanja apsorpcije se postiže kada se injekcionim rastvorima dodaju supstance koje teško difunduju u tkiva (polivinil-pirolidon, protamin, želatin, dekstran i drugi makromolekuli). Ovim načinom se produžava dejstvo lekovima, koje inače kratko traje.

Apsorpcija lekova iz *mišića* je znatno brža od one iz subkutisa, jer je mišićno tkivo bolje vaskularizovano. Vodeni rastvori lekova obično se apsorbuju posle 20 do 30 minuta od intramuskularne aplikacije, pod uslovom da postoji normalna vaskularizacija. Utvrđeno je da isti lek primenjen u različite grupe mišića ima različito poluvreme apsorpcije, i razlika je veća od one dobijene posle s.c. i i.m. aplikacije, kod iste vrste životinja.

Poznato je da se jedna te ista lekovita supstanca tehnološkim postupcima može namerno da prevede u teško rastvorljiv oblik – so (trihidrat, sukcinat, fosfat), ili lako rastvorljiv oblik, hidrohlorid. Takvim postupkom se dobijaju suspenzije, teško rastvorljive farmaceutske formulacije za injekcionu aplikaciju. Ubrizgavanjem ovakvih oblika lekovitih supstanci duboko u mišić stvara se aktivni terapijski depo iz kojeg se aktivna supstanca postepeno oslobađa i apsorbuje, a terapijski efekat održava duži vremenski period. Ovakvim postupkom je dobijen prokain-benzilpenicilin, amoksicilin-trihidrat, tilmikozin-fosfat, koji su u odnosu na polazna jedinjenja benzilpenicilin, amoksicilin i tilmikozin slabo rastvorljiva u mišićnom tkivu, jer se nalaze u obliku mikrokristalne suspenzije. Aplikuju se duboko intramuskularno kao depo preparati, i imaju produženo delovanje („long acting preparations”).

Usporavanje apsorpcije takođe se sprovodi kod primene steroidnih hormona. To se najčešće postiže injekcijom estara ovih hormona sa slabim organskim kiselinama, kao što su: sirćetna, benzoeva, propionska, ili sa više masnim kiselinama, na primer, prednizolon-acetat. Mnogo duži efekat hormona, od nekoliko meseci postiže se implantacijom mikrokristala steroida u potkožno tkivo ili injekcijom.

3.1.7. Apsorpcija lekova kroz kožu

Stepen i brzina apsorpcije lekova kroz kožu su značajni, pre svega, za dermatološke preparate. Da li će se lek apsorbovati kroz kožu ili će delovati samo na njenu površinu zavisi od više faktora. Lekovi se mogu apsorbovati kroz kožu ako su rastvorljivi, i ako se mogu lako otpustiti iz vehikuluma da bi penetrirali kroz keratinski sloj i epidermis direktno u krvotok, ili kroz folikule dlake i lojne žlezde. Spoljašnji sloj kože predstavlja lipidnu membranu koja propušta samo liposolubilne supstance koje se apsorbuju procesom difuzije. Lekovi rastvorljivi u vodi, ili veliki molekuli se vrlo malo apsorbuju ili se ne apsorbuju. Apsorpciju ovakvih lekova onemogućava orožali sloj epitela koji ima malu količinu vode. Zbog toga, hidrosolubilni antiseptici deluju samo na površinu kože bez mogućnosti da penetriraju u dublje slojeve.

Brzina i stepen apsorpcije liposolubilnih lekova, namenjenih za primenu na koži, srazmerni su njihovoj koncentraciji i veličini površine sa kojom dolaze u dodir. Apsorpcija lekova sa mesta primene može se olakšati pospešivanjem lokalnog krvotoka (masažom i utrljavanjem masti ili krema). Lokalne promene na koži, kao što su ekcem, rane, razderotine i dr. olakšavaju apsorpciju leka, jer je dermis propustljiv za rastvorene lekove.

Apsorpcija leka kroz kožu zavisi i od farmaceutskog oblika u kojem je primenjen, kao i od vrste vehikuluma. Neki surfaktanti, dimetilsulfoksid (DMSO) i salicilna kiselina olakšavaju i ubrzavaju penetraciju lekova do dubljih slojeva kože. Salicilna kiselina, kao keratolitik prouzrokuje deepitelizaciju površine i omogućava apsorpciju supstanci koje se inače malo apsorbuju kroz intaktnu kožu. Kao što je napred navedeno, liposolubilni lekovi se dobro apsorbuju kroz kožu, ali su i pesticidi kao otrovi i organski rastvori takođe rastvorljivi u uljima i mastima, pa im ova osobina omogućava dobru apsorpciju i toksične efekte kod životinja.

Novinu u veterinarskoj praksi predstavlja uvođenje *lekovitih flastera* sa aktivnom supstancom koja se postepeno oslobađa i apsorbuje preko kože. U veterinarskoj praksi koriste se flasteri sa nitroglicerolom, opioidnim analgeticima, antidepresivima i metimazolom. Flasteri se postavljaju na prethodno obrijanoj koži, i uglavnom se primenjuju kod pasa, mačaka i konja. Ovi oblici lekova se često primenjuju u humanoj medicini.

3.1.8. Druga mesta apsorpcije lekova

Od lekova primenjenih na sluznice očekuje se lokalno, odnosno ograničeno dejstvo. U izvesnim uslovima, lek može da se apsorbuje sa mesta lokalne primene i da prouzrokuje sistemski efekat. Konjunktiva oka i treći očni kapak, sluznica nosa, epitel mlečnog kanala vimena, epitel sluznice mokraćne bešike, endometrijum, kao i druge sluznice ponašaju se kao lipidne membrane kroz koje se apsorbuju sve liposolubilne supstance koje onda prouzrokuju sistemsko, ili apsorptivno dejstvo.

3.2. NAČINI DAVANJA LEKOVA

Da bi lek postigao efektivnu koncentraciju na mestu dejstva potrebno je prvo da se unese u organizam, a zatim i da se apsorbuje. Cilj svake terapije je da se lek najbržim i najpodesnijim načinom aplikacije dopremi do patološkog procesa. Zbog toga, izbor načina davanja leka zavisi od više faktora:

- fizičkih i hemijskih osobina lekovite supstance,
- farmaceutskog oblika leka (injekcija, prašak, rastvor i dr.),
- hitnosti postizanja terapijskog efekta leka,
- prirode i lokalizacije bolesti,
- vrste, uzrasta i temperamenta životinje,
- stanja i ponašanja životinje (depresija, koma, uznemirenost, ekscitacija i dr.),
- od cene leka, i
- pogodnosti davanja leka za veterinara, vlasnika ili odgajivača životinja.

Lek može da dospe na obolelo mesto posle *lokalne aplikacije* (topikalna aplikacija) ili posle *sistemske aplikacije*.

Pod lokalnom aplikacijom leka podrazumeva se primena leka na obolele površine, obično na kožu i sluznice sa ciljem da se postigne *lokalni terapijski efekat*. Lokalni efekat može da se postigne i posle primene određenih vrsta lekova u želudac, creva, uterus i vime. Tako, antacidi, adsorbentna sredstva, neki sulfonamidi i neki antibiotici (aminoglikozidi, polimiksini) se vrlo malo apsorbuju iz organa u koje se aplikuju. U njima se postižu vrlo visoke koncentracije, i ostvaruju lokalni efekat koji je poželjan za lečenje infekcija ili bolesti ovih organa. Na ovaj način izbegava se i dejstvo lekova na druge organe i delove organizma. Lekovi od kojih se očekuje lokalno dejstvo aplikuju se u obliku masti, pasta, gelova, praškova, rastvora (na kožu, u oko, nos, uvo), suspenzija i emulzija putem injektora u vime (u mlečni kanal) ili u obliku pesara i tableta u uterus.

Nedostaci lokalne primene lekova, naročito na kožu i sluznice, su: kratko vreme zadržavanja na mestu primene (na primer prašak, rastvor) i česta pojava senzibilizacije, naročito posle duže primene.

Opšte ili sistemsko dejstvo leka je neophodno da se postigne u svim slučajevima kada je patološki proces udaljen od mesta aplikacije leka. Da bi lek postigao sistemsko dejstvo potrebo je da se apsorbuje sa mesta aplikacije i dospe u krvotok. Sistemsko ili opšte dejstvo leka se postiže kada se lek primeni enteralno i parenteralno. Međutim, ponekad sistemski efekti leka mogu da nastanu i posle njegove lokalne primene. Obično, to je slučaj kada se lek aplikuje na veću površinu oštećene i inflamirane kože i sluznice, kao na primer, na endometrijum i sluznici rektuma. Stepen i brzina apsorpcije leka iz ovih organa zavisi od fizičko-hemijskih osobina samog leka i farmaceutske formulacije. U principu, svaki način aplikacije leka ima svoje prednosti i nedostatke. Za izbor načina davanja leka važno je i poznavanje bioloških barijera kroz koje lek treba da prođe do mesta dejstva.

Postoje dva osnovna načina aplikacije lekova, a to su: *lokalni* i *sistemski*. Sistemski efekti se postižu posle enteralne primene lekova (primena i apsorpcija lekova preko digestivnog sistema, enteron – crevo), parenteralne primene lekova, i putem inhalacije. Efekti koji se postižu posle različitih načina aplikacije lekova prikazani su u tabeli 3–2.

3.2.1. Enteralna primena lekova

Enteralna primena lekova je davanje lekova preko digestivnog sistema. Obuhvata peroralno davanje (per os ili p.o.), per analno (rektalno) i intraruminalno.

Tabela 3–2.

Lokalni i sistemski način aplikacije lekova u cilju postizanja lokalnih i sistemskih (opštih) efekata

| Lokalna primena u cilju postizanja lokalnih (topikalnih) efekata | Sistemska primena u cilju postizanja sistemskih (opštih) efekata |
|--|---|
| Aplikacija na kožu i pristupačne sluznice | <i>Enteralna aplikacija</i> - Oralna aplikacija i aplikacija u anus i rektum |
| Aplikacija u prirodne otvore (usta, oko, uvo, nos, anus, mlečni kanal vimena, vaginu, uterus, mokraćna bešika) | <i>Parenteralna aplikacija</i> (intravenska, intramuskularna, intraperitonealna, supkutana. Perkutana aplikacija u pogodnom farmaceutskom obliku iz koga će se lek resorbovati u opštu cirkulaciju. |
| Lokalna injekcija (u zglob, u burzu, u rumen) | <i>Inhalacija</i> (aerosol, nebulizacija) |

3.2.1.1 Peroralna (oralna) aplikacija lekova

Peroralna aplikacija je primenjivanje lekova preko usta. Na ovaj način aplikuju se lekovi u obliku solucije, suspenzije, miksture, elektuarija, pasta, kapsula, tableta, praška, granula, bolusa i premiksa. Peroralna aplikacija lekova je najprirodniji i najjednostavniji način primenjivanja, i ne zahteva posebnu obučenosť (stručnosť) lica koje ga sprovodi. Lek može da primeni vlasnik životinje i odgajivač. Unošenje lekova preko usta ima za cilj da se oni apsorbuju iz digestivnog sistema preko sluznice, ili da ispoljavaju lokalno delovanje (medicinski ugaj, soli bizmuta i aminoglikozidni antibiotici).

Prednost peroralne aplikacije lekova nad parenteralnom sastoji se u tome što lekovi dati na ovaj način ne moraju prethodno da budu pripremljeni (sterilni, visoko prečišćeni), a neželjeni efekti su blaži. Međutim, postoji više razloga zbog kojih nije uvek moguće primeniti lek peroralno. Nije moguće primeniti lekove koji se razgrađuju (inaktivisu) pod dejstvom HCl i digestivnih enzima, lekove koji izrazito lokalno draže sluznicu i tako prouzrokuju povraćanje. Neka oboljenja gastrointestinalnog sistema praćena dijarejom i povraćanjem su često razlog da se lek ne primeni peroralno. Kontraindikovano je davanje lekova preko usta kod životinja bez svesti, kod tetanusa, kod stanja šoka, i kod patoloških procesa ili operativnih zahvata u usnoj duplji. Peroralna primena lekova se ne preporučuje kod hitnih stanja (efekat leka nastaje posle 1 do 3 sata), kod opstipacije i hipertermije, jer se kod ovih stanja želudac vrlo sporo prazni, pa je apsorpcija leka slaba i nedovoljna.

Rastvorljivost leka u digestivnom sistemu se povećava kada se primeni u obliku soli (natrijuma, hidrohlorida) i ukoliko su čestice leka minimalne veličine (mikronizacija leka). Rastvorljivost i brzina apsorpcije leka iz različitih farmaceutskih formulacija opada sledećim redosledom: vodeni lekoviti rastvori, emulzije, suspenzije, praškovi, kapsule i tablete. Peroralna primena leka u obliku tableta može da bude praćena znatno usporenom apsorpcijom zbog njenog sporog raspadanja. O apsorpciji lekova primenjenih p.o. vidi tekst pod 3.1.

3.2.1.2. Peranalna aplikacija (rektalna)

Peranalna aplikacija je primenjivanje lekova kroz anus u rektum u cilju postizanja sistemskog ili lokalnog efekta. Lek dat na ovaj način apsorbuje se kroz sluzokožu rektuma (poželjno je da se sadržaj rektuma isprazni) pa se zbog toga ovaj način davanja često naziva i *rektalna aplikacija*. Supozitorije i različiti tečni oblici lekova (rastvori, emulzije i suspenzije) mogu da se lako aplikuju na ovaj način, naročito kod malih životinja.

Lekoviti rastvori namenjeni za rektalnu aplikaciju pre primene, moraju obavezno da se temperiraju na temperaturi tela. Takav oblik leka naziva se lekovita klizma (Clismata medicata).

Neki lekovi primenjeni preko anusa (supozitorije) mogu da ispolje i lokalno delovanje. Na taj način leči se proktitis i drugi patološki procesi u rektumu.

Apsorbovani lekovi preko sluznice rektuma i usta dospevaju u cirkulaciju zaobilazeći jetru, što nije slučaj kod apsorpcije lekova iz ostalih delova digestivnog sistema kada lek preko vene porte dospeva u jetru.

3.2.2. Parenteralna aplikacija lekova

Ako se posle peroralne primene leka ne dobije zadovoljavajuća koncentracija leka u krvi, onda lek mora da se primeni parenteralno, odnosno ubrizgavanjem. Parenteralno se lekovi aplikuju intravenski, intramuskularno, intraperitonealno i supkutano. Preparati za parenteralnu primenu moraju da budu *apirojeni, sterilni* i sa podešenim *osmolaritetom i pH vrednostima krvi*. Parenteralna aplikacija omogućava leku sigurniji efekat i preciznije doziranje, što je prednost u odnosu na druge aplikacije. Ovakav način aplikacije primenjuje se uvek ako se lek ne može dati peroralno, i ako je neophodno brzo dejstvo leka. Posle paranteralne primene, efekat leka najsporije nastaje posle supkutane aplikacije, brže posle intramuskularne, a skoro trenutno posle intravenske aplikacije.

Intravenska aplikacija (i.v.)- Intravenski se unose samo vodeni rastvori lekova i suspenzije sa mikronizovanim česticama leka, a nikako uljni rastvori, lekovi koji prouzrokuju hemolizu i kalijumove soli. Intravenska aplikacija se koristi u sledećim slučajevima:

- kada treba dati veću količinu rastvora leka, krv ili plazmu,
- kada je potrebno postići brzo dejstvo – efekat leka (na primer, aplikacija dopamina kod kardiogenog šoka, kalcijum-boroglukonata kod postpartalne pareze krava),
- kada lek deluje lokalno nadražajno, pa se ne može aplikovati na bilo koji drugi način (soli kalcijuma, hloralhidrat, hipertonični rastvori),
- kada je neophodno vrlo precizno doziranje (na primer, primena tiobarbiturata u cilju izazivanja opšte anestezije),
- kada je neophodna spora intravenska infuzija leka, kap po kap (na primer, stimulatori srca, adrenalin, antihistaminici i dr.),
- kada je neophodno održavati stalnu koncentraciju leka u cirkulaciji preko infuzije (antibiotici, centralni analeptici i dr.).

Intravenska primena leka može da se sprovodi ubrizgavanjem prvo određene doze leka u obliku bolus injekcije, kako bi se što pre postigao efekat, a zatim infuzijom konstantne brzine (kap po kap) održavale efektivne koncentracije i kontrolisao efekat leka. Intravenska aplikacija leka se vrši u jugularnu venu kod konja, goveda, ovaca i koza. Kod svinja i kunića intravenska injekcija se ubrizgava u ušnu venu, a kod pasa i mačaka koriste se cefalična vena, safena i vena radialis. Korišćenje mlečne vene nije preporučljivo zbog opasnosti od stvaranja hematoma i moguće kontaminacije.

Parenteralnim načinom aplikacije se izbegava mukozna barijera, kao prva prepreka za apsorpciju. Intravenskom primenom se izbegava i endotelna barijera, pa je za postizanje terapijskog efekta na raspolaganju celokupna ubrizgana doza leka.

Ipak, intravenska primena predstavlja najopasniji injekcioni put davanja leka. Aplikacija leka, po pravilu, mora da se obavlja sporo, jer efekat nastupa vrlo brzo, približno u toku jednog cirkulacijskog vremena, odnosno posle vremena koje je potrebno da krv prođe celi krvotok. Najčešće, intravensko ubrizgavanje leka treba da traje od 15 do

30 sekundi, zavisno od veličine životinje. Brza intravenska aplikacija prouzrokuje „speed shock”, šok usled brzog ubrizgavanja. On nastaje kao posledica postizanja izrazito visoke koncentracije leka u krvi za kratko vreme od aplikacije. Visoka koncentracija leka dospeva do hemoreceptora u luku aorte i miokarda prouzrokujući hipotenziju i poremećaj respiracije. Tada životinja obično pada, ako je u stojećem stavu. Brza intravenska aplikacija se preporučuje prilikom izvođenja opšte anestezije, posebno aplikacije barbiturata. Njihovo sporo ubrizgavanje omogućava perifernu distribuciju u mastima, što dovodi do značajnog smanjenja koncentracije barbiturata u CNS-u i usporeno nastajanje opšte anestezije. Bržim ubrizgavanjem se za kratko vreme postiže potrebna koncentracija opšteg injekcionog anestetika u mozgu (na primer tiopenton) i anestezija brzo nastaje. Treba naglasiti da je terapijska doza ista u oba slučaja, ali da efekat zavisi samo od brzine ubrizgavanja te doze.

Anatomska blizina vena i arterija predstavlja opasnost od akcidentalne intraarterijske aplikacije, ponekad sa vrlo dramatičnim posledicama. Važi kao pravilo, da se pre injiciranja leka mora da aspirira krv u brizgalicu radi procene njene boje (venska, arterijska).

Intramuskularna aplikacija (i.m.).– Ovaj način aplikacije je ubrizgavanje leka u mišić. Intramuskularnom injekcijom mogu da se aplikuju vodeni rastvori leka, suspenzije i emulzije, što predstavlja prednost u odnosu na intravensku primenu. Lek treba ubrizgati direktno i duboko u mišić, a najpogodnije mesto za takvu aplikaciju kod konja je muskulatura vrata, a ponekad i triceps, kod goveda muskulatura vrata i glutealna muskulatura. Životinjama srednje veličine i malim lek se ubrizgava u semitendinozni i semimebranozni mišić, a svinja u muskulaturu vrata odmah iza uva.

Intramuskularne injekcije su uvek bolne. Ograničena je zapremina tečnosti koja može da se aplikuje na injekcionom mestu. U praksi često se, velikim životinjama, na jednom injekcionom mestu aplikuje maksimalno 15 do 20 ml, a malim životinjama 10 ml. Ukoliko je potrebno dati veću zapreminu leka, tada se ona deli i aplikuje na dva ili više mesta. Na ovaj način se povećava apsorptivna površina, ubrzava apsorpcija leka, i smanjuje lokalni pritisak na mišić tj. bol. Brzina apsorpcije leka zavisi od vaskularizacije područja u koje je lek ubrizgan, od farmaceutskog oblika leka (vodeni rastvor leka, uljni rastvor, suspenzija), od sastava vehikuluma (dodat vazokonstriktor, adrenalin), od koncentracije i količine leka na mestu aplikacije, od liposolubilnosti leka, pa čak i od toga da li životinja leži ili se kreće. Posle intramuskularne primene apsorpcija leka može da se poveća ako se injekciono mesto zagreva, masira ili vrše pokreti mišića, na primer pokretanje ekstremiteta kod malih životinja. Više o apsorpciji leka iz tkiva vidi 3.1.6.

Indikacije za intramuskularnu aplikaciju leka su:

- kada se lek nalazi u obliku suspenzije ili emulzije (na primer, prokain-penicilin G i dr.),
- kada se primenjuju depo-preparati (na primer, dekstranski preparati gvožđa, benzatin-penicilin G i dr.),
- kada je apsorpcija leka posle potkožne primene slaba i nedovoljna,
- kada treba postići relativno brzo nastajanje terapijskog efekta, i
- kada lekovi imaju relativno slabo lokalno nadražajno delovanje.

Supkutana aplikacija (s.c.).– Supkutana aplikacija je ubrizgavanje lekova ispod kože. Potkožna aplikacija se koristi kada se želi spora i produžena apsorpcija leka, iako je moguće da ona kod nekih lekova nije značajno sporija nego posle intramuskularne aplikacije (na primer, kod fenilbutazona i hlordiazepoksida). Rastvor leka za potkožnu aplikaciju, na mestu primene ne sme da deluje nadražajno i vazokonstriktorno. Treba da bude izotoničan i da mu pH odgovara telesnim tečnostima. Supkutano ubrizgani lek rastvara se u tkivnoj tečnosti pre ulaska u kapilare ili limfne sudove. Lipofilni lekovi

ulaze u ove sudove difuzijom, a hidrofilne supstance prolaze kroz relativno velike pore ili otvore između susednih ćelija u zidu kapilara ili limfnog suda.

Relativno velike hidrofilne molekule leka, primenjene supkutano, apsorbuju se isključivo limfnim putevima. Brzina apsorpcije leka može da se poveća masažom ili grejanjem mesta u koje je izvršena njegova aplikacija. Takođe, apsorpcija injekcionih rastvora može da se ubrza dodavanjem enzima hijaluronidaze. Ovaj enzim hidrolizuje polimere hijaluronske kiseline koji smanjuju i popunjavaju međućelijske prostore, a time se olakšava difuzija leka kroz tkiva.

Supkutana aplikacija leka može da se izvede na bilo kom delu površine tela gde je moguće napraviti nabor kože. Ipak, daleko najčešće, kod konja, koristi se srednji deo vrata i ispred lopatice. Kod goveda, ovaca i koza ispred i iza lopatice, kod svinja iza uva, a kod pasa i mačaka po lateralnim stranama grudnog koša i iza lopatice. Supkutane injekcije su često bolnije od intramuskularnih, jer je potkožno tkivo bogatije nervnim završetcima. U toku sprovođenja supkutane aplikacije leka treba izbegavati njegovo aplikovanje u masno tkivo koje je slabo vaskularizovano. Izuzetak predstavljaju sedativi i neuroleptici koji se u masnom tkivu kumuliraju, a onda sasvim sporo oslobađaju obezbeđujući dugotrajan efekat.

Ostali parenteralni načini aplikacije.–*Intradermalna aplikacija* se koristi prilikom izvođenja tuberkulinskog testa kod goveda ili u testovima identifikacije alergena.

Intraperitonealna aplikacija.– Ovaj način aplikacije je ubrizgavanje leka između parijentalnog i viscelarnog lista peritoneuma. On se koristi kod velikih životinja kada treba primeniti velike zapremine rastvora. Intraperitonealna primena leka je češća kod malih i mladih životinja kada je potrebno brzo postići terapijski efekat leka, a zbog oskudne muskulature i malih krvnih sudova lek nije moguće dati intramuskularno niti intravenski. Aplikacija leka se vrši lateralno od srednje linije abdomena sa tačkom uboda koja se nalazi na podjednako udaljenosti između ksifosternuma i pubisa. Ređe, intraperitonealna aplikacija može da se izvodi i u zadnju trećinu abdomena, ali postoji opasnost od povređivanja organa (najčešće mokraćna bešika). Absorpciona površina peritoneuma je velika, pa je i apsorpcija leka, posle ovakvog načina aplikacije vrlo brza. Kod velikih životinja intraperitonealna aplikacija se vrši u sublumbalnu jamu (gladna jama). Pri tome, vodi se računa da lek ne dospe u neki od organa trbušne duplje. Postoji mogućnost da se posle intraperitonealnog davanja razviju peritonealne adhezije.

Intrakardijalna ili intratorkalna aplikacija.– Primenom leka direktno u srce, na primer, adrenalina za pokretanje srčanog rada kod zastoja ili prilikom eutanazije kod malih životinja.

Epiduralna aplikacija.– Ponekad se izvodi kod krava tokom porođaja da bi se izbeglo napinjanje. Lokalni anestetik se ubrizgava između prvog i drugog kokcigealnog pršljena.

Intraartikularna i subkonjunktivalna aplikacija.– Prva se izvodi kada se antiinflamatorni lek aplikuje direktno u zglobovu kapsulu, a druga ispod konjunktive da bi se postigao sistemski efekat.

Sve parenteralne aplikacije izvode se pod strogo aseptičkim uslovima.

3.2.3. Lokalna spoljna aplikacija lekova

Lekovi primenjeni spolja na kožu i sluznice češće ispoljavaju samo lokalni efekat, ali je moguć i sistemski, nakon njihove apsorpcije. Apsorpcija je otežana sekrecijom lojnih žlezda i otežanim prodiranjem kroz keratinizovani epitel kože. Penetracija se može olakšati primenom posebnih lekova i farmaceutskih formulacija sa specifičnim podlogama za masti (surfaktanti, dimetilsulfoksid - DMSO).

Apsorpcija nekih ektoantiparazitika preko kože može da bude dovoljno velika da prouzrokuje simptome sistemskog trovanja, kao što je to, na primer, slučaj posle lokalne primene organofosfata kod goveda, ili piretroida kod mačaka. Lekovi primenjeni na oštećenu kožu znatno se brže apsorbuju.

Formulacije lekova za lokalnu primenu su: rastvor, emulzija, kapi za oči, uši i nos, prašak, mast, gel, pasta i aerosol.

3.2.4. Inhalacija

Gasoviti, lako isparljivi i mikropulverizovani lekovi unose se inhalacijom. Na isti način se mogu aplikovati i tečni preparati pretvoreni u maglu (aerosol).

Apsorpcija lekova iz pluća se odvija kroz tanku alveolarnu membranu koju čine epitel plućnih alveola i endotel kapilara. Dobra i brza pulmonalna apsorpcija nastaje zbog vrlo velike respiratorne površine plućnih alveola i bogate vaskularizacije pluća. Kroz pluća u jedinici vremena protekne ista količina krvi, kao kroz ceo ostali deo tela.

Poseban značaj za primenu aerosola ima veličina kapljice raspršenog rastvora. Samo kapljice čija je veličina manja od 1mm dospevaju do plućnih alveola, odakle se apsorbuju brzinom koja se postiže posle intravenske aplikacije. Veće kapljice se zadržavaju u raznim segmentima bronhijalnog stabla.

* *
*

Ukratko, bez obzira na način aplikacije, kada se lek posle primene treba da apsorbuje, tj. da uđe u krvotok, on mora da bude rastvorljiv u lipidima, ili u vodi ili u oba. Brzina apsorpcije zavisi od pH na apsorptivnoj površini, od pKa leka (negativnog logaritma konstante jonizacije), brzine raspadanja farmaceutskog preparata, koncentracije ili doze leka, od brzine protoka krvi kroz apsorptivne površine i anatomskog mesta aplikacije.

3.3. BIOLOŠKA RASPOLOŽIVOST LEKOVA (ISKORISTLJIVOST)

Biološka raspoloživost leka je maksimalna količina aktivne supstance koja se oslobodi iz lekovitog preparata i dospe u krv, odnosno do mesta delovanja. To je jedan od mnogih farmakokinetičkih parametara koji određuje odnos između doze leka i intenziteta njegovog dejstva. On se određuje kod preparata pripremljenih za peroralnu aplikaciju. Ovaj parametar se izražava u procentima od date doze leka i može da varira od nule do blizu 100%.

Farmaceutski oblik leka i tehnologija njegove pripreme mogu da imaju vrlo značajan uticaj na apsorpciju leka iz digestivnog sistema. To je razlog što biološka raspoloživost leka iz različitih preparata može znatno da varira, uprkos činjenici da svi oni sadrže istu lekovitu supstancu i istu dozu (to su paralelni preparati). Problemi prilikom primene preparata sa različitom biološkom raspoloživošću, prvo su se pojavili u humanoj medicini, a zatim i u veterinarskoj.

Značajne varijacije u biološkoj raspoloživosti lekova namenjenih za peroralnu primenu, izražene su između monogastričnih životinja i preživara. Tako na primer, ako se hloramfenikol primeni u obliku kapsula u istoj dozi (22 mg/kg) kod ponija, koza, svinja, pasa i mačaka površina ispod krive (AUC - Area Under the Curve), koja označava postignutu koncentraciju leka u krvi, široko varira između ovih vrsta životinja. Upoređivanjem relativnih površina ispod krive i stepena apsorpcije kod navedenih vrsta životinja, dolazi se do zaključka da je biološka raspoloživost najveća kod mačaka, a zatim

se smanjuje kod pasa, još više opada kod svinja, ponija i koza. Kod koza, hloramfenikol se brzo inaktivira u rumenu pod dejstvom mikroflora, pa je ovaj farmakokinetički faktor jednak nuli. Slično je i sa salicilatima, kardiotioničnim glikozidima i fenilbutazonom.

Međutim, poznato je da kod iste vrste životinja različiti lekovi primenjeni peroralno imaju vrlo različitu biološku raspoloživost. Tako, na primer, kod pasa biološka raspoloživost digoksina iznosi 80%, sulfadimetoksina 50%, lidokaina 15%, a propranolol od 2 do 17%. Problem ove vrste je zapažen i kod primene različitih preparata kompleksa dekstrana i gvožđa namenjenih za preveniranje i terapiju anemije prasadi, i drugih vrsta životinja. Zbog razlike u biološkoj raspoloživosti, lekovi mogu pokazati i razlike u terapijskoj efikasnosti.

Jedan od načina merenja biološke raspoloživosti leka posle peroralne primene je upoređivanje krivih koje pokazuju postignutu koncentraciju leka u odnosu na vreme posle aplikacije leka, i to krive posle intravenske primene (kada je biološka raspoloživost leka 100%) i krive posle peroralne primene. Površina ispod ovih krivih je kod najvećeg broja lekova različita. Što je površina ispod krive, dobijena posle p.o. primene manja, to je i biološka raspoloživost tog preparata manja. Deo doze koji se iskoristi, a označi se sa (F) može se izračunati na sledeći način:

$$F = \frac{\text{Površina ispod krive (oralni način aplikacije)}}{\text{Površina ispod krive (intravenski način aplikacije)}}$$

Najvažniji farmaceutski faktori koji se javljaju tokom proizvodnje preparata, a koji utiču na biološku raspoloživost su:

- stepen pritiska kojim se vrši kompresija tablete,
- vrsta osnovne mase koja se koristi za proizvodnju preparata, tj. ekscipijensa u koji se lek dodaje, i
- veličina čestice leka, koja utiče na brzina njegovog rastvaranja.

Terapijska bioekvivalencija.– Poznavanje biološke raspoloživosti je vrlo bitno za određivanje terapijske bioekvivalencije različitih preparata koji sadrže isti lek. Ovo je od posebno velikog značaja kod lekova sa malom terapijskom širinom, kao što su kardiotionični glikozidi, antikonvulzivni lekovi i antikoagulansi. Zbog toga što postoje razlike u terapijskoj bioekvivalenciji, čak i sama promena preparata (a ne leka) može znatno da promeni njegovu terapijsku efikasnost. Važno je znati da hemijska identičnost leka ne znači i terapijsku ekvivalentnost.

U vezi sa napred navedenim, odluku o izboru preparata veterinar može da donese samo na osnovu poznavanja farmakokinetičkih parametara leka, odnosno njegovih različitih preparata.

Metabolizam prvog prolaza.– Posle apsorpcije iz tankog creva, lek dospeva u portalnu venu i jetru. Izuzetak predstavljaju lekovi apsorbovani iz sluznice usta i rektuma. Mnogi lekovi se u visokom procentu razgrade u jetri već prilikom prvog prolaska kroz nju („first pass metabolism”). Takvi lekovi su: lidokain, propranolol, diazepam i dr. Biološka raspoloživost ovih lekova postaje izuzetno mala. Primera radi, biološka raspoloživost rastvora salicilamida posle peroralne primene kod pasa iznosi svega 22%, a kod tableta digoksina još manja, 18%.

Kod lekova sa metabolizmom prvog prolaza postoje vrlo velike razlike u veličini primenjene terapijske doze leka posle p.o., i parenteralne (na primer, i.v.) aplikacije. Peroralna terapijska doza, u takvim slučajevima, je 10 do 20, pa čak i 40 puta veća od intravenske doze leka. Ovako drastične razlike u dozama postoje, na primer, kod propranolola i verapamila.

Ostali faktori koji utiču na znatno povećanje doze leka posle peroralno primene su:

- razgradnja leka u kiseloj sredini želuca (na primer, benzil-penicilin),
- proteolitička razgradnja lekova sa polipeptidnim sastavom,
- stvaranje helata sa kalcijumom (na primer, tetraciklini),
- dejstvo penicilinaze iz *E. coli* koja razgrađuje mnoge vrste penicilina,
- delimična razgradnja mnogih lekova u crevnoj mukozii (hidroliza kod nitroglicerola, dekarboksilacija kod levodope, stvaranje sulfata kod izoprenalina).

3.4. DISTRIBUCIJA LEKOVA U ORGANIZMU

Distribucija (raspodela) lekova je proces koji se odvija posle apsorpcije. Potrebno je da lek napusti krvne sudove i dospe u tkiva i organe na koje deluje ali i na ceo organizam. Koncentracija leka u tkivima zavisi od sposobnosti leka da prođe kroz endotel kapilara i difunduje kroz membrane ćelija.

Značajno je istaći, da kad se lek apsorbuje (dospe u krvotok), dalje on može da se kreće na sledeće načine:

- može da ostane u cirkulaciji, ako ima veliki molekul (na primer, dekstran), i ako je vezan za albumine krvne plazme,
- može da prođe kroz endotel kapilara (slobodan oblik leka) i dospe u ekstracelularnu tečnost (na primer, streptomycin, bromidi i dr.), i
- može da prođe kroz ćelijsku membranu i da dospe u unutrašnjost ćelije (na primer, alkohol i dr.).

Analizirajući raspodelu leka kod različitih vrsta životinja jasno je da se ona razlikuje od vrste do vrste, i da pre svega zavisi od veličine primenjene doze, načina aplikacije, liposolubilnosti leka, stepena vezivanja za albumine plazme i brzine protoka krvi kroz tkiva i organe. Značajno je napomenuti da se liposolubilni lekovi i nejonizovani molekuli nalaze u slobodnom obliku i lako difunduju u cerebrospinalnu i sinovijalnu tečnost, očnu vodicu i mlečnu žlezdu.

Mnogi lekovi se nalaze u krvnoj plazmi delimično u slobodnom obliku, ali i vezani za njene proteine. Ova veza je reverzibilna i promenljiva od leka do leka. Farmakološki su aktivani samo slobodni molekuli leka. Poznato je inače, da se vezivanje leka za receptorne proteine manifestuje farmakološkim efektima. Nasuprot ovome, vezivanje leka za proteine plazme ne prouzrokuje bilo kakav vidljivi efekat, pa se zato naziva *nemo vezivanje*.

Postoji dinamička ravnoteža između vezane i slobodne frakcije leka. Kada slobodna frakcija leka napusti cirkulaciju, odnosno kada opadne njena koncentracija onda se izvesna količina leka oslobađa iz veze sa proteinom (albumini krvne plazme ili kiseli glikoprotein) da bi se ponovo uspostavila dinamička ravnoteža.

Ovako vezan lek za proteine plazme, na neki način, predstavlja depo iz koga se on postepeno oslobađa, i to u aktivnom obliku. U zavisnosti od sudbine slobodnog leka, ovaj depo može vrlo dugo da se održava (i do tri meseca). Daleko češće, ova veza leka za albumine samo usporava brzinu gubitka leka iz plazme. Vezivanje leka, takođe, smanjuje njegovu brzinu eliminacije preko bubrega, jer se u bubregu može da filtruje samo slobodni deo leka. Međutim, ako se lek izlučuje preko bubrega aktivnom sekrecijom, kao što je to na primer slučaj kod penicilina, onda vezivanje za proteine ne predstavlja zaštitu.

Odnos između slobodnog dela i vezanog dela leka zavisi od ukupne koncentracije leka, pa je moguća saturacija mesta za vezivanje na proteinima. Praktična posledica vezivanja leka za proteine plazme je što se aktivnost i toksičnost leka znatno povećavaju u hipoproteinemiji (hipoalbuminemiji) kod hronične bubrežne insuficijencije, odnosno povećava njegova slobodna frakcija. Dva leka mogu da imaju afinitet za ista mesta

vezivanja na proteinima, pa je moguće da lek sa jačim afinitetom istisne onaj sa slabijim. Upravo ovaj mehanizam je vrlo bitan u ispoljavanju nepoželjnih interakcija lekova. Antiinflamatorni lek, fenilbutazon, ovim mehanizmom pojačava dejstvo antikoagulansa dikumarola, pa su moguća krvavljenja.

Procenat vezivanja lekova za albumine krvne plazme kreće se od 1% (na primer, fenobarbiton), pa do preko 99% (na primer, fenilbutazon). Još neki primeri dati su u tabeli 3–3.

3.4.1. Mesta vezivanja i deponovanja lekova

Kako je napred već navedeno, kapilari krvnih sudova ne predstavljaju posebnu barijeru za prolazak leka iz krvi u tkivne tečnosti, pod uslovom da molekulska masa leka ne prelazi 60.000. Dekstran 70 sa molekulskom masom od 70.000 ne prolazi zidove kapilara. U većini slučajeva raspodela leka u organizmu je neravnomerna. U prvoj fazi, raspodela leka po pojedinim tkivima i organima više zavisi od brzine i jačine krvotoka u njima, nego od sposobnosti prolaska leka kroz kapilarni zid. Izuzetak čine mozak i placenta. U početnoj fazi, lek se vrlo brzo raspodeljuje u dobro vaskularizovana tkiva, kao što su: mozak, srce, pluća, bubrezi, jetra, želudac i creva, koja primaju 75% od minutnog volumena srca. Nasuprot ovome, mišići, koža i masno tkivo čine čak 70% telesne mase, a primaju samo 24% minutnog volumena srca. Sva ova slabo vaskularizovana tkiva u početku preuzimaju malu količinu leka.

Tabela 3–3.

Lekovi sa različitim afinitetom vezivanja za proteine plazme

| Lek | Farmakološki efekat | % vezivanja za proteine plazme |
|---------------|-------------------------|--------------------------------|
| Fenilbutazon | NSAIL | >99 |
| Dikumarol | antikoagulans | 98 |
| Propranolol | antiaritmik | 97 |
| Hlorpromazin | sedativ | 94 |
| Kloksacilin | antibiotik | 90 |
| Salicilati | NSAIL | 64 |
| Tetraciklin | antibiotik | 55 |
| Hloramfenikol | antibiotik | 39 |
| Ampicilin | antibiotik | 25 |
| Morfin | analgetik | 12 |
| Fenobarbiton | hipnotik, antiepileptik | 1 |

U drugoj fazi, lekovi se raspodeljuju i prema afinitetu za određena tkiva i organe. Tako, jod se nagomilava u tireoideji. Međutim, moguće je da organizam ne selekcioniše fiziološke od nefizioloških supstanci, pa se tako stroncijum-90 i olovo nagomilavaju u kostima na mestima gde se u fiziološkim uslovima vezuje kalcijum. Tetraciklini heliraju sa kalcijumom, pa se zbog toga deponuju u zubima i kostima, naročito mladih životinja.

Poseban farmakološki i toksikološki značaj ima raspodela i deponovanje lekova (barbiturati) i otrova u masnom tkivu. Primena organohlornih insekticida, kao lekova, predstavlja značajan problem zbog prisustva njihovih rezidua u tkivima, mesu i mleku tretiranih životinja. Zbog toga je njihova primena danas maksimalno ograničena, a u nekim zemljama i zabranjena.

Receptori lekova.– Značajan i praktično važan problem farmakokinetike je redistribucija (preraspodela) leka, pri čemu se lek prvo nagomilava u dobro vaskularizovanom tkivu, a u drugoj fazi prelazi u tkiva koja su manje vaskularizovana. Najbolji primer za redistribuciju leka je primena intravenskog opšteg anestetika tiopentona. Neposredno posle intravenske aplikacije, tiopenton se brzo raspodeljuje u mozak i skoro trenutno prouzrokuje opštu anesteziju. Međutim, odmah posle toga nastaje redistribucija tiopentona iz mozga u masno tkivo, zbog čega anestezija traje vrlo kratko. Da bi opšta anestezija dovoljno dugo trajala i bila dovoljno duboka, tiopenton mora da se postepeno ubrizgava (igla se zadržava u veni!). Ovo može da se radi sve dotle dok se ne postigne izjednačavanje koncentracije tiopentona u mozgu i masnom tkivu, a delimično i u drugim tkivima. Posle toga, dejstvo tiopentona može da traje satima. Svaka dalja njegova aplikacija predstavljala bi opasnost po život životinje, zbog moguće depresije respiratornog centra.

Redistribucija leka je interesantan farmakokinetički proces i zbog toga što predstavlja način kako se može završiti dejstvo nekog leka, a da se on još uvek nalazi u organizmu u nepromenjenom obliku.

3.4.2. Volumen distribucije

Svi lekovi nikada ne difunduju u sve telesne tečnosti. Volumen distribucije (V_d) za jedan određeni lek odnosi se na deo ukupne telesne tečnosti u koju lek može da dospe. Lekovi koji su velike molekule (na primer, dekstran) ne napuštaju plazmu i zadržavaju se u njoj. Takođe, i mnogi polarni lekovi (kvaternerne strukture) se zadržavaju u plazmi i ekstracelularnoj tečnosti, dok se lipofilni lekovi raspodeljuju po celokupnoj telesnoj tečnosti. Voda inače čini 70% telesne mase (bez masti), od čega dve trećine otpada na intracelularnu tečnost. Ekstracelularna tečnost se nalazi u tri kompartmenta: *plazma, intersticijalna tečnost i transcelularne tečnosti*.

Volumen distribucije je kvantitativan parametar za izračunavanje raspodele leka i predstavlja odnos između unete doze (D) i koncentracije (C) leka u plazmi ili krvi ($V_d = D/C$).

Volumen distribucije ne predstavlja neki realni volumen, već se mora shvatiti kao veličina tečnosti koja bi bila potrebna kad bi se lek ravnomerno raspoređivao po svim delovima tela. Međutim, to obično nije slučaj. Lekovi sa vrlo visokim volumenom distribucije imaju mnogo više koncentracije u ekstravaskularnom tkivu, nego u vaskularnom kompartmentu, što znači da se ovakvi lekovi *ne raspoređuju homogeno*. S druge strane, lekovi koji se potpuno zadržavaju u vaskularnom kompartmentu imaju izuzetno niske vrednosti V_d koja se ograničava samo na zapreminu krvi. Što je lek lipofilniji vrednost V_d je veća.

Transcelularne tečnosti su epitelom odvojene od intersticijalne tečnosti. U ovakve tečnosti spadaju: crevna tečnost, urinarni trakt, centralni nervni sistem, žlezde, zglobovi i telesne šupljine. Zapremina ovih tečnosti je obično mala (izuzev kod preživara i konja), ali su od posebnog značaja za distribuciju lekova koja se obavlja pomoću posebnih transportnih sistema ili kad postoje značajne razlike u vrednosti pH s jedne i druge strane epitela. Tako, na primer, rumen može da ekstrahuje sistemski primenjeni bazni lek iz ekstracelularne tečnosti. Značajna je razlika u V_d liposolubilnih lekova između monogastričnih vrsta i preživara. Posle parenteralne primene ovakvi lekovi difunduju u ruminalnu tečnost ili u sadržaj kolona konja gde mogu da budu zarobljeni, i predstavljaju „rezervoar” koji je deo njihove normalne distribucije, što nije slučaj kod pasa i mačaka.

Stepen do kojeg se primenjena doza leka može da razblaži zavisi od toga u koliko telesnih kompartmenta lek može da uđe.

3.4.3. Specijalizovane barijere

U organizmu postoje specijalizovane barijere za distribuciju lekova. Najvažnije među njima su *hemato-encefalna*, *placentalna* i sekretorni epitel.

Hematoencefalna barijera.– Ovo je barijera između plazme i ekstracelularnog prostora u mozgu. Postoji takođe barijera između krvi i cerebrospinalne tečnosti i nalazi se u horioidnom pleksusu. Smatra se da barijere imaju protektivnu funkciju, jer hranljive materije pomoću prenosnih mehanizama vrlo lako prolaze kroz ove barijere. U terapijskom pogledu postojanje ovih barijera je u mnogim slučajevima poželjno, jer tako lek deluje samo na periferne organe. Međutim, u oboljenju CNS-a (infekcija mozga i moždanih ovojnica) prirodne barijere otežavaju efikasnost primenjenih lekova.

Liposolubilni lekovi se difuzijom kroz zid kapilara eliminišu iz mozga i likvora. Hidrosolubilni lekovi prelaze iz mozga u cerebrospinalnu tečnost, a zatim u venski sistem odakle se eliminišu procesom filtracije kroz arahinoidne rupice ili aktivnim transportom u horioidnom pleksusu. Nerastvorljivi lekovi u lipidima (hidrosolubilni), kao i jonizovani lekovi vrlo malo, ili skoro uopšte ne prolaze kroz hematoencefalnu barijeru u mozak, ukoliko se ne prenose aktivnim transportom. Nasuprot ovome, liposolubilni lekovi (na primer, isparljivi opšti anestetici) vrlo lako i brzo distribuiraju u mozak. Kroz hematoencefalnu barijeru teško prodiru penicilini, jodidi i svi drugi lekovi koji ne difunduju u intracelularni kompartment.

Hematoencefalna barijera postoji zato što kapilari u mozgu ne sadrže pore, kao što je to slučaj sa kapilarima u ostalom delu tela. Endotelne ćelije su tesno povezane jedna sa drugom, i istovremeno obavijene glijalnim ćelijama. Kroz ovakvu hematoencefalnu barijeru u mozak mogu da difunduju samo liposolubilni lekovi. Ukoliko je hematoencefalna barijera inflamirana, ona reverzibilno postaje propustljiva za jonizovane lekove. Tako izmenjena hematoencefalna barijera propušta, u dovoljnoj količini, peniciline i streptomycin pa u mozgu ovi lekovi postižu terapijske koncentracije, za koje je, inače, intaktna hematoencefalna barijera nepropustljiva. Kod mladih organizama hematoencefalna barijera još uvek ne obavlja svoju funkciju kao što to čini kod odraslih organizama.

Placentalna barijera.–Liposolubilni lekovi vrlo lako prolaze kroz placentu. Zbog toga će liposolubilni opšti anestetici lako da prouzrokuju depresiju disanja kod novorođenih životinja.

Visoko jonizovani lekovi, kao i lekovi osetljivi na dejstvo enzima placente (na primer, oksitocin), ne mogu da difunduju kroz placentu. Nažalost, protektivni efekat placentalne barijere nije tako veliki kao kod hematoencefalne barijere, pa prilično veliki broj lekova prolazi kroz placentu i može da ošteti fetus ukoliko se gravidne životinje tretiraju lekovima, i to, kako u ranoj fazi graviditeta, tako i pri kraju graviditeta.

3.5. BIOTRANSFORMACIJA LEKOVA

Biotrasformacija i ekskrecija su dva osnovna mehanizma eliminacije leka iz organizma. Većina lekova se u organizmu hemijski menja procesom biotransformacije (ili metabolizovanja). Daleko najčešće, nastali metaboliti lekova su neaktivni i uglavnom se izlučuju preko bubrega. Ovo je jedan od osnovnih mehanizama koji utiču na jačinu i trajanje dejstva mnogih lekova. Ređe, ali je moguće, da se u toku biotransformacije lek pretvori u znatno aktivniji (toksičan) oblik. Ovaj tip metabolizovanja leka često se naziva *letalna sinteza* (na primer, od parationa nastaje toksičniji metabolit paraokson). Neki lekovi su u aplikovanom obliku vrlo malo aktivni ili skoro neaktivni, da bi se tokom metabolizovanja pretvorili u aktivne lekove. Takvi lekovi se nazivaju prekursori lekova (pro-drugs) (na primer, endoantiparazitik febantel je prekursor za albendazol).

Mesto biotransformacije.–Metabolizovanje lekova se vrši pod dejstvom enzimskih sistema koji se nalaze u celom organizmu. Međutim, jetra je daleko najvažniji organ u kome se odvijaju procesi biotransformacije lekova. Ostali organi u kojima se lek može pretvoriti u manje aktivni metabolit ili manje toksični oblik (otuda ime: *detoksikacija lekova*) su bubrezi, pluća, krv, creva i crevni sadržaj.

Najvažniji enzimi koji učestvuju u metabolizovanju lekova su mono-oksigenaze i glukuronil-transferaza. Oni su lokalizovani u membranama endoplazmatskog retikuluma hepatocita. Fragmentisana membrana, zajedno sa enzimima koje sadrži, može da se odvoji od ostalih delova ćelije postupkom diferencijalnog centrifugovanja homogenizovanog tkiva jetre. Enzimi se nalaze u sedimentu kao mikrozomna frakcija, pa se zbog toga nazivaju *mikrozomni enzimi jetre*.

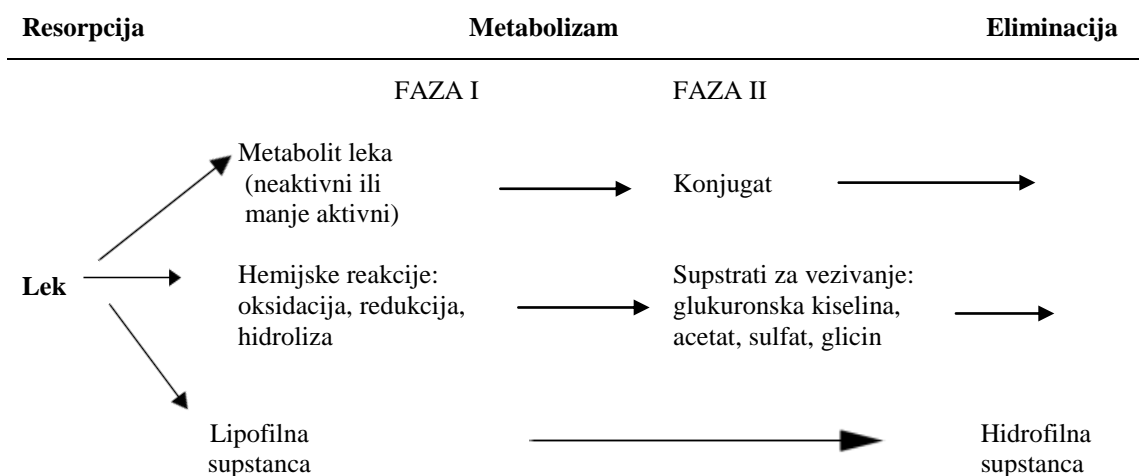
Reakcija biotransformacije: prva i druga faza.– Biotransformacija lekova se najčešće odvija u *dve faze*. U *prvoj fazi* lek se pretvara u manje aktivni ili potpuno neaktivni metabolit. Ovo se odigrava u toku jednostavnih hemijskih reakcija, kao što su: oksidacija, redukcija i hidroliza.

U *drugoj fazi* se neaktivni ili manje aktivni metaboliti leka vezuju (konjuguju) sa normalnim sastojcima organizma (endogenim sastojcima), kao što su: glukuronska kiselina, acetat, sulfat, glicin (i druge amino kiseline) i glutation. Svi konjugovani derivati su rastvorljivi u vodi i najčešće su neaktivni. Glavni cilj konjugacije lekova i jeste stvaranje hidrosolubilnih jedinjenja koja mogu da se izluče iz organizma preko urina ili žuči. Liposolubilne supstance se lako apsorbuju u bubrežima, i ne bi mogle da se izluče ukoliko nisu konjugovane i pretvorene u hidrosolubilno jedinjenje.

Po pravilu, konjugati su biološki neaktivni, iako od ovoga postoje izuzeci (na primer, konjugovani epoksidi zadržavaju svoju biološku aktivnost). Ipak, znatno češće, konjugati slabije prolaze kroz biološke membrane, manje se vezuju za proteine plazme, i manje se rastvaraju u depoima masti.

Promene leka u prvoj i drugoj fazi biotransformacije predstavljene su na slici 3-1.

Oksidacija.– Oksidacija je najčešća reakcija prve faze biotransformacije lekova i odvija se pomoću mikrozomnih monooksigenaza. Mikrozomna oksidacija je vrlo raznolika i može da se primeni na veliki broj lekova, pa se zbog toga enzimi koji vrše oksidaciju nazivaju mikrozomne monooksigenoze. Aktivnost ovih enzima zahteva molekularni kiseonik, citohrom 450, NADH (nikotinamid-adenin-dinukleotid) i NADPH (redukovani nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfat).



Slika 3.1. Promene leka u prvoj i drugoj fazi biotransformacije. Lek se može izlučiti samo ako se u toku biotransformacije iz lipofilne pretvori u hidrofilnu supstanciju

Najčešći tipovi reakcija oksidacije su alifatična oksidacija, aromatična hidroksilacija, N-dealkilacija, orto-dealkilacija, S-demetilacija, oksidativna deaminacija, N-oksidacija i N-hidroksilacija. Lekovi koji podležu svim ovim tipovima oksidacije prikazani su u tabeli 3-4.

Oksidativne reakcije nisu specifične za određeni lek, već obuhvataju veliki broj lekova, vrlo različite strukture. Po pravilu, lekovi koji podležu mikrozomnoj oksidaciji su liposolubilne supstance koje lako prodiru u endoplazmatski retikulum.

Tabela 3-4.

Reakcije koje se u organizmu odigravaju u toku prve i druge faze biotransformacije lekova

| Tip reakcije | Lekovi koji podležu tom tipu reakcije |
|-----------------------------|--|
| Prva faza | |
| <i>Oksidacija</i> | |
| Aromatična hidroksilacija | Propranolol, fenitoin, amfetamin, varfarin, etinil-estradiol |
| Alifatična hidroksilacija | Pentobarbiton, ibuprofen, meprobamat, digoksin |
| Oksidativna dealkilacija | Morfin, kodein, teofilin, aminopirin |
| S-oksidacija | Hlorpromazin, tioridazin |
| Deaminacija | Diazepam, amfetamin |
| Desulfuracija | Tiopenton, paration |
| Dehlorinacija | Ugljen-tetrahlorid |
| Amino-oksidacija | Adrenalin, noradrenalin |
| Dehidrogenacija | Etanol, hloral-hidrat |
| <i>Redukcija</i> | |
| Nitro-redukcije | Hloramfenikol, nitrobenzen |
| Karbonil-redukcije | Metadon, nalokson |
| <i>Hidrolize</i> | |
| Estri | Sukcinitil-holin, prokain, acetilholin |
| Amidi | Prokain-amid, lidokain, indometacin |
| Druga faza | |
| <i>Reakcije konjugacije</i> | |
| Glukuronidacija | Morfin, diazepam, sulfatiazol, meprobamat, digoksin |
| Acetilacija | Sulfonamidi, izoniazid, klonazepam |
| Konjugacija sa glicinom | Salicilna kiselina, benzoeva kiselina, nikotinska kiselina |
| Konjugacija sa sulfatom | Estron, metil-DOPA, hidroksi-kumarin |
| Metilacija | Dopamin, adrenalin, histamin, tiouracil |

Redukcija.—Lekovi koji sadrže nitro grupu (NO_2), kao što je hloramfenikol ili azo grupu (-N-N) redukuju se u odgovarajuće amine. Ovaj proces se odvija uz pomoć reduktaza koje se nalaze u mikrozomnim enzimima jetre, ali i u drugim organima. Hloramfenikolova nitro grupa se redukuje u amino grupu pomoću reduktaza mikroflora predželudaca. Iz tih razloga je kontraindikovana p.o. primena ovog antibiotika kod preživara, jer se dat na ovaj način inaktivise.

Sposobnost životinja da vrše redukciju azo-grupe dovela je do otkrića sulfonamida. Tako, azo-grupa je bila prisutna u jednoj boji pod imenom *prontosil* koja nije imala antibakterijsku aktivnost. Međutim, procesom biotransformacije ova neaktivna grupa se pretvorila u sulfonamid, sulfanilamid.

Ostale reakcije redukcije su dehalogenacija (zamena joda, hlora i broma vodonikom), zasićenje dvostrukih veza i konverzija aldehida u ketone i alkohole. Aldehidni opšti anestetik i hipnotik, hloral-hidrat redukcijom se pretvara u trihloretanol, a biotransformacija steroidnih hormona i lekova se skoro isključivo odigrava saturacijom dvostrukih veza i redukcijom keto-grupa. Procesom redukcije se biotransformišu nitroglicerol i drugi organski nitrati.

Hidroliza.–Hidrolizom se metabolišu lekovi koji sadrže estarsku i amidnu grupu. Ove grupe su prisutne u molekulima velikog broja raznovrsnih lekova, kao što su lokalni anestetici (prokain, kokain), narkotički analgetici (meperidin), estri holina (acetilholin), atropin i acetilsalicilna kiselina. Hidrolizu lekova vrše enzimi esteraze i amidaze. Acetilholin se pod dejstvom acetilholin-esteraze razgrađuje na holin i sirćetnu kiselinu, dok se suksametonijum razgrađuje pod dejstvom pseudo-holinesteraze. Lokalni anestetik, prokain se lako i brzo razgrađuje pod dejstvom esteraza iz plazme, dok se lokalni anestetik lidokain sporo razgrađuje pod dejstvom amidaze, koja se nalazi u jetri, ali ne pripada tipu mikrozomnih enzima.

Glukuronidacija.–U procesu konjugacije lekova sa glukuronskom kiselinom nastaju glukuronidi. Ovaj proces se najčešće odigrava u jetri, ali je moguć i u bubrezima, i zidu creva. Ovom procesu podležu lekovi koji u svojim molekulima sadrže hidroksilnu, karboksilnu, amino ili sulfhidrilnu grupu. Kod lekova ovakvog sastava glukuronidacija se obavlja direktno, tj. i bez procesa prve faze metabolizovanja, na primer, morfin, salicilna kiselina, fenol i dr. Daleko češće, glukuronidacija se odigrava kao druga faza metabolizovanja, kao što je to slučaj kod diazepama, fenacetina, hloral-hidrata i dr.

Glukuronidi se eliminišu preko urina ili preko žuči. Ostale reakcije druge faze metabolizovanja (acetilovanje, stvaranje sulfatnih estara i dr.) su pomenuti ranije.

3.5.1. Farmakološki značaj biotransformacije lekova

Proces biotransformacije može da ima za posledicu: *inaktivaciju leka, aktivaciju leka, promenu aktivnosti, detoksikaciju i letalnu sintezu.*

Metabolizovanje može da prouzrokuje gubitak farmakološke aktivnosti leka (inaktivacija). Metabolizovanjem u neaktivni oblik smanjuje se koncentracija aktivnog leka i njegova farmakološka aktivnost se smanjuje ili potpuno prestaje.

Aktivacija je tip biotransformacije kada se u toku metabolizovanja od neaktivnog leka stvara aktivni metabolit, tj. supstanca koja sigurno prouzrokuje farmakološke efekte. Ovakvi lekovi su *in vitro* neaktivni, ali se tek u organizmu metabolizovanjem pretvaraju u lekove. Tako, izvesne supstance mogu poslužiti kao prekursori za lekove (pro lekovi, prodrugs) koje se kao neaktivne pretvaraju u aktivne lekove. Tipični primeri aktivacije se dešavaju kod heksametilen-tetramina (pretvara se u formaldehid), hloralhidrata (pretvara se u trihloretanol), talampicilina (pretvara se u ampicilin), prontozila (pretvara se u sulfanilamid) i karfecilina (pretvara se u karbenicilin).

U toku biotransformacije moguće je da se jedan aktivan lek pretvori u drugi, takođe aktivan lek. Tako procesom oksidativne demetilacije aktivan kodein može da se pretvori u aktivan morfin. Ovaj proces promene aktivnosti je tip biotransformacije kada u toku metabolizovanja kodeina nastaje morfin koji u većoj meri zadržava aktivnost izvornog leka. Ovo se dešava i kod fenacetina koji se pretvara u paracetamol, kod izosorbid-dinitrata koji se pretvara u izosorbid-mononitrat.

Detoksikacija je proces inaktivacije otrova. Najbolji primer za ovaj tip biotransformacije je detoksikacija cijanida (snažni otrovi), koji se pomoću natrijum-tiosulfata prevode u netoksične tiocijanate (rodanide).

Letalna sinteza je tip biotransformacije kada se neaktivna ili malo toksična supstanca

može da preobrati u znatno toksičniju supstancu - otrov. Ovako se, na primer, organofosfatni insekticid paration u organizmu preobraća u znatno toksičniji paraokson. Metanol se u toku metabolizovanja pretvara u mravlju kiselinu koja (sama ili posredstvom svog metabolita) deluje toksično na očni nerv.

3.5.2. Faktori koji utiču na biotransformaciju

Faktori koji utiču na metabolizam lekova su brojni: indukcija i inhibicija mikrozomnih enzima jetre pod dejstvom drugih lekova, vrsta životinje, rasa, uzrast, pol životinje, patološka stanja, individualne varijacije i genetski faktori.

Indukcija mikrozomalnih enzima jetre.— Pojedini lekovi indukuju biosintezu mikrozomalnih enzima jetre i tako pojačavaju njenu metaboličku aktivnost. Pre svega, lekovi-induktori pojačavaju i ubrzavaju svoj sopstveni metabolizam (autoindukcija), ali i mikrozomalni metabolizam drugih lekova (heteroindukcija). Najpoznatiji induktori mikrozomalnih enzima su: barbiturati, fenilbutazon, rifampicin, kortikosteroidi i dr. (v. tabelu 3–5). Indukciju vrše i razne supstance iz spoljašnje sredine (insekticidi i dr.).

Indukcija enzima najverovatnije nastaje pojačanjem *de novo* sinteze enzimskih proteina. Indukcija nastala pod dejstvom lekova je reverzibilna. Ona traje nekoliko dana i nestaje takođe posle nekoliko dana od prestanka primene leka - induktora. Klinički značaj mogućeg nastajanja indukcije enzima je veliki. Pojačano metabolizovanje leka ima za posledicu slabljenje njegovog farmakološkog efekta pri ponovljenoj primeni i skraćivanje vremena njegovog trajanja. Na ovaj način se objašnjava mehanizam nastanka tolerancije prema barbituratima posle njihove duže primene u cilju izazivanja sedacije ili hipnotičkog efekta.

Istovremena primena dva leka, od kojih jedan sigurno deluje kao induktor mikrozomalnih enzima jetre, značajan je klinički problem. U takvim slučajevima dejstvo drugog leka se smanjuje, jer je njegova koncentracija u krvi ispod aktivnog praga. Tako, na primer, ako se antikoagulans dikumarol primeni istovremeno sa bilo kojim od snažnih induktora (barbiturati, grizeofulvin, rifampicin), metabolizam dikumarola se značajno ubrzava, i na taj način smanjuje mu se antikoagulantno dejstvo. U takvim slučajevima doza dikumarola mora da se poveća. Pri naglom prestanku davanja induktora, delovanje drugog leka (u našem primeru: dikumarola) može da se pojača do stepena pojave teških, pa i smrtonosnih neželjenih efekata (na primer, krvavljenje).

Inhibicija metabolizma.— Inhibicija metabolizovanja lekova nastaje kad dva ili više lekova deluju kompetitivno za isto mesto vezivanja na mikrozomalnim enzimima. Ako jedan lek ima veliki afinitet za mikrozomalne enzime, on je u stanju da potisne drugi (ili druge) lek sa mesta vezivanja i da inhibiše njegovo metabolisanje. Zbog toga je dejstvo onih lekova čiji je metabolizam inhibisan znatno pojačano i produženo. Ovaj mehanizam je vrlo bitan za interakcije lekova sa mogućim neželjenim efektima. Najpoznatiji lekovi koji deluju kao inhibitori mikrozomnih enzima jetre predstavljeni su u tabeli 3–5.

Vrsta životinje.— Između različitih vrsta životinja mogu da postoje značajne razlike u enzimima koji metabolizuju lekove. Kod mačaka je aktivnost glukuronil-transferaze znatno slabija nego kod drugih vrsta životinja. Zbog toga, svi lekovi kod kojih je glukuronidacija bitan mehanizam inaktivacije, biće znatno toksičniji za mačke (fenol, aspirin, hloramfenikol i dr.). S druge strane, hloramfenikol, iako zabranjen za sistemsku primenu, se u predželucima preživara redukuje, a time i inaktiviše, zbog čeka se p.o. ne primenjuje kod ovih vrsta životinja.

Nasuprot drugim vrstama životinja, kunić podnosi velike doze atropina, jer poseduje enzim atropinazu koji vrlo brzo, još u krvi, inaktiviše atropin. Sukcinitilholin je mišićni relaksans koji u znatno manjim dozama deluje kod pasa, ovaca i goveda nego kod konja,

svinja i mačaka. Ovaj lek se inače razgrađuje pod dejstvom pseudoholesteraze u krvi. Očigledno je da među pobrojanim vrstama postoje razlike u aktivnosti ovog enzima u krvi. Organofosfatni insekticidi, koji deluju kao ireverzibilni inhibitori holinesteraze, toksičniji su za insekte nego za sisare, jer je kod insekata slabija aktivnost holinesteraze nego kod sisara.

Tabela 3-5.
Najpoznatiji induktori i inhibitori metabolizma lekova

| Induktori | Lekovi čiji je metabolizam pojačan |
|---------------------------------------|--|
| Fenobarbiton (i drugi barbiturati) | Barbiturati, hloramfenikol, hlorpromazin, kortizol, kumarinski antikoagulansi, digoksin, estradiol, fenitoin, hinin, testosteron, fenilbutazon |
| Fenitoin | Kortizol, deksametazon, teofilin, digitoksin |
| Grizeofulvin | Varfarin |
| Rifampicin | Kumarinski antikoagulansi, metadon, glukokortikoidi, propranolol, hinidin |
| Inhibitori | Lekovi čiji je metabolizam usporen ili inhibisan |
| Hloramfenikol, izoniazid | Dikumarol, antipirin |
| Dikumarol | Fenitoin |
| Cimetidin | Diazepam, varfarin, hlordiazepoksid |
| Ketokonazol | Ciklosporin |
| Fenilbutazon | Fenitoin |

Rasa.– Razlike u metabolizovanju lekova mogu da postoje kod različitih rasa životinja unutar iste vrste. Tako, rasa konja (poni) ima slabiju aktivnost holinesteraze od drugih rasa konja.

Uzrast.– Kod mladih životinja (najčešće do tri nedelje starosti) postoji još uvek nedovoljno razvijen (nezreo) enzimski sistem za metabolizovanje lekova. Ova osobina mora da se uzima u obzir kod određivanja doze leka za mladunce. Povećana osetljivost prema lekovima postoji i kod starih životinja kod kojih je produkcija proteina, pa i enzima, značajno smanjena.

Pol.– Kod nekih lekova (i otrova) postoje razlike u metabolizovanju među polovima. Tako, insekticid paration je znatno toksičniji za ženke pasa i mačaka nego za mužjake.

Patološka stanja.– Više puta je već istaknuto da je jetra glavna laboratorija gde se vrši metabolizovanje lekova. Zbog toga, prirodno je očekivati da će kod svih oboljenja jetre metabolizovanje lekova biti znatno usporenije, ili čak onemogućeno. Eventualna primena lekova u slučajevima kad jetra nije u stanju da ih metaboliše, neminovno dovodi do njihove kumulacije i pojave teških ili smrtonosnih neželjenih efekata.

Genetski faktori.– Vrlo je moguće da se čak i u okviru iste rase i soja životinja nađu jedinke kod kojih postoje značajne razlike u brzini metabolizovanja lekova. Ove razlike se objašnjavaju genetskim faktorima. Oni najčešće postoje u genetski uslovljenim razlikama u aktivnosti enzima: pseudoholesteraze u krvi, enzima koji vrše acetilovanje lekova, odsustvo katalaze (enzima koji vrše razlaganje vodonik peroksida na kiseonik i vodu) i dr. Sigurno je da se genetski defekt može očekivati u bilo kojoj od metaboličkih reakcija leka. Mutacije gena mogu da dovedu do urođenih anomalija u metabolizmu koje se u praksi manifestuju njihovim izuzetno visokim koncentracijama u krvi, čak i posle primenjivanja uobičajenih terapijskih doza.

3.6. ELIMINACIJA LEKOVA IZ ORGANIZMA

Eliminacija lekova iz organizma ne obavlja se samo biotransformacijom, već i procesom izlučivanja (ekskrecija). Izlučivanje leka može da se obavlja u nepromenjenom obliku, ili posle prethodnog metabolizovanja. U principu, hidrosolubilni lekovi se lako eliminišu procesom biotransformacije, dok se polarni lekovi i lekovi sa slabom liposolubilnošću uglavnom eliminišu izlučivanjem. Bubrezi su najvažniji organi preko kojih se vrši izlučivanje lekova. Preko njih se izlučuju sve hidrosolubilne supstance (lekovi). Jetra je takođe važan organ preko koga se izlučuju uglavnom metabolizovane supstance, i to preko žuči. Lako isparljivi lekovi eliminišu se preko pluća. Male količine lekova izlučuju se preko mleka, pljuvačke i znoja. Neke supstance se ne metabolizuju, niti se eliminišu, već se trajno vezuju za neka tkiva u organizmu, što prouzrokuje njihovu kumulaciju i oštećenje tog tkiva. Svi pobrajani procesi imaju za cilj da se u plazmi smanji koncentracija slobodnog leka. Efikasnost kojom se postiže smanjivanje koncentracije leka u plazmi naziva se *klirens leka*.

Najvažniji procesi u eliminaciji lekova preko bubrega su: *glomerularna filtracija, tubularna reapsorpcija i tubularna sekrecija*.

Glomerularna filtracija.– Ako je lek hidrosolubiln i molekulske mase ispod 68.000, on se lako filtruje kroz porozne zidove glomerularnih kapilara i nalazi u glomerularnom ultrafiltratu. Deo leka koji je vezan za proteine plazme ne podleže procesu filtracije. Odnosno, vezivanje za proteine plazme onemogućava izlučivanje, čime se leku produžava dejstvo. Takođe, i kod oboljenja bubrega filtracija leka je otežana, pa je njegovo izlučivanje znatno usporeno. Tada postoji opasnost od kumulacije leka u organizmu životinja.

Tubularna reapsorpcija.– Kada se koncentracija liposolubilnog leka u glomerularnom ultrafiltratu značajno poveća, onda se lek reapsorbuje kroz zid tubula. U tom slučaju eliminacija ovakvih lekova preko bubrega je skoro nemoguća. Ovakvi lekovi bi se zadržali u organizmu životinje tokom celog života, kada ne bi bilo moguće da se biotransformišu i da se od liposolubilnog stvara hidrosolubilno jedinjenje. Hidrosolubilni i jonizovani molekuli leka se ne reapsorbuju u bubrežima i lako se izlučuju putem urina, tako da je njihova koncentracija u urinu 100 puta veća od one u plazmi.

Lekovi koji su po sastavu organske baze ili kiseline izlučuju se urinom samo u jonizovanom, tj. hidrosolubilnom obliku. Njihovo izlučivanje zavisi od pH urina, od stepena njihove jonizacije pri postojećem pH (pKa). Alkalni urin favorizuje izlučivanje slabo kiselih lekova (na primer, salicilata i barbiturata). Nasuprot tome, kiseli urin ubrzava eliminaciju lekova koji su slabe baze (na primer, amfetamin). Postupkom zakišeljavanja ili alkalinizacijom urina može se ubrzati izlučivanje nekih lekova (ili otrova). Ciljno zakišeljavanje urina postiže se primenjivanjem visokih doza vitamina C, dok se alkalinizacija vrši upotrebom natrijum hidrogen-karbonata.

Tubularna sekrecija.– U proksimalnom delu tubula postoje aktivni transportni sistemi koji prenose jonizovane baze i kiseline iz plazme u ultrafiltrat. Ovi sistemi su donekle nespecifični, jer prenose kako endogene supstance (na primer, mokraćnu kiselinu) tako i neke lekove (na primer, konjugate glukuronske kiseline, kvaternerna amonijumova jedinjenja, penicilin). Ceo proces tubularne sekrecije je vrlo efikasan jer omogućava da se na ovaj način mnogi lekovi vrlo brzo izluče iz organizma (na primer, penicilin za 2–3 sata).

Rastvorljivost lekova u ultrafiltratu.– Kao što je već istaknuto, u toku biotransformacije lekova stvaraju se hidrosolubilni metaboliti. Ipak, dešava se, da nastali metaboliti budu slabije rastvorljivi od datog osnovnog leka, pa postoji opasnost od njegove precipitacije u bubrežnim kanalićima.

Tako acetilovani metaboliti sulfonamida mogu da se kristalizuju u tubulima bubrega i prouzrokuju oštećenje bubrežne funkcije. Ovo može da se izbegne na dva načina: alkalizovanjem urina pomoću natrijum-hidrogenkarbonata (na taj način se povećava rastvorljivost acetilovanih sulfonamida) i istovremenom primenom *mešavine* sulfonamida u kojoj se nalazi najčešće dva ili tri sulfonamida u jednom preparatu. Na ovaj način se daje terapijska doza sulfonamida, ali je količina svakog od njih tri puta manja nego kada bi se primenjivao samostalno (na primer, aditivnog sinergizma). Primenjeni sulfonamidi rastvaraju se nezavisno jedan od drugog, dajući pri tome tri puta manju koncentraciju u mokraći, nego što bi ostvarila puna doza samo jednog sulfonamida.

Brzina krvotoka kroz bubrege utiče na brzinu eliminacije lekova preko njih. Kroz zdrave bubrege prolazi oko 25% minutnog volumena krvi. Oko 1/5 ovoga pretvori se u renalni ultrafiltrat, od čega se oko 99% reapsorbuje, dok zapreminu urina čini svega oko 1% ultrafiltrata.

Pod bubrežnim klirensom se podrazumeva zapremina plazme koja se aktivnošću bubrega oslobodi od leka u jedinici vremena. Vrednost renalnog klirensa (C) se može izračunati prema sledećoj formuli:

$$C = \frac{\text{Količina leka izlučenog u minutu}}{\text{Koncentracija leka u plazmi}} \quad (\text{ml/min})$$

Brzina glomerularne filtracije meri se određivanjem klirensa inulina, jer se ovaj peptid sasvim slobodno filtruje u glomerulima i u nepromenjenom obliku dospeva u urin. Ovaj proces je toliko efikasan i brz da se klirens inulina može izjednačiti sa brzinom glomerularne filtracije.

Upoređivanje klirensa inulina (C_{in}) sa klirensom određenog leka (C_f) mogu se dobiti podaci o mehanizmu eliminacije lekova u bubrezima. Ako je odnos $C_{in}/C_f = 1$, onda se lek izlučuje samo glomerularnom filtracijom i ne apsorbuje se u tubulima. Ako je ovaj količnik manji od jedinice, lek se ne izlučuje u dovoljnoj meri glomerularnom filtracijom ili se posle filtracije reapsorbuje u znatnom procentu. Ukoliko je količnik veći od jedinice to ukazuje da se lek aktivnom tubularnom sekrecijom luči u mokraći.

Izlučivanje lekova preko creva.— Značajan deo primenjene doze leka može da se izluči preko creva. Količina leka koja se nađe u fecesu životinje jednim delom predstavlja neapsorbovanu količinu leka, a drugim delom predstavlja deo leka izlučen preko creva. Izlučivanje može da se vrši kroz zid creva, preko sekrecije u crevu, putem žuči i aktivnim transportom kroz zid creva. Aktivnim transportom se izlučuju lekovi ili njihovi metaboliti. Taj proces se odvija celom dužinom creva i zavisi od liposolublnosti leka, stepena jonizacije leka (pKa), i pH gradijenta s jedne i druge strane zida creva. Neki lekovi se delom izlučuju i *preko pljuvačke*. Ogromna zapremina alkalne salive kod preživara predstavlja mogućnost za eliminaciju kiselih lekova.

Enterohepatična cirkulacija.— Deo leka koji preko žuči dospeva u tanko crevo, može da se ponovo apsorbuje iz njega, a zatim transportuje u jetru, odakle se preko žuči opet izlučuje u crevo. Ova entero-hepatična cirkulacija se može ponavljati nekoliko puta, pre nego što lek bude potpuno izlučen iz organizma.

Ovaj proces je važan i zbog toga što se njime može značajno da produži dejstvo leka. Tako, anticestodni lek, prazikvantel deluje kod pasa u toku nekoliko dana (sa sve manjim intenzitetom), jer podleže enterohepatičnoj cirkulaciji. Opioidni analgetik, etorfin, takođe podleže procesu enterohepatične cirkulacije. Zbog toga, moguć je i fatalni ishod životinje koja se već oporavila od neuroleptanalgezije izvedene etrofinom.

Poznato je da se neki lekovi uglavnom izlučuju putem žuči, a stepen njihovog izlučivanja, pre svega, zavisi od vrste životinja i veličine molekule leka. Kod pasa, živine

i pacova lekovi se sasvim dobro eliminišu na ovaj način, osrednje kod ovaca i mačaka, a slabo kod ljudi, majmuna i kunića. Lekovi male molekulske mase između 300 i 500 različito se izlučuju kod različitih vrsta životinja, dok se molekuli lekova veći od 500 (koji moraju da budu glukuronidi) uglavnom u jednakom stepenu izlučuju preko žuči kod svih vrsta životinja. Ponekad, koncentracija leka u žuči dostiže visok nivo, koji je i po nekoliko puta veći od onog u krvi. Ovo je značajno kada su u pitanju toksične supstance.

Izlučivanje lekova preko mleka.—Većina lekova, u manjem ili većem stepenu, mogu da se izlučuju preko mleka. Posle parenteralne primene, tetraciklin, fluorohinoloni, penicilin se u visokom stepenu izlučuju preko mleka, što je iskorišćeno u terapiji mastitisa u laktaciji kod krava. Upotreba mleka krava koje su lečene penicilinima može kod ljudi i životinja da prouzrokuje senzibilizaciju na peniciline. Zbog toga, postoji ograničenje (karenca) za upotrebu mleka krava tretiranih penicilinima, kod ljudi, odnosno životinja. Dužina vremena za koje se mleko krava ne sme da upotrebljava za ljudsku ishranu zavisi od vrste antibiotika i njegove formulacije u kojoj je primenjen.

Preko mleka mogu da izlučuju bazni liposolubilni lekovi jer mleko krava ima slabo kiselu reakciju ($\text{pH} = 6,5-6,9$), u odnosu na plazmu ($\text{pH} = 7,2-7,4$).

Izlučivanje preko pluća.—Pluća su glavni organ za izlučivanje para i gasova koji se koriste za opštu anesteziju. Ovim putem se mogu izlučiti sve druge liposolubilne isparljive supstance (na primer, neki organski rastvarači).

3.6.1. Kinetika eliminacije

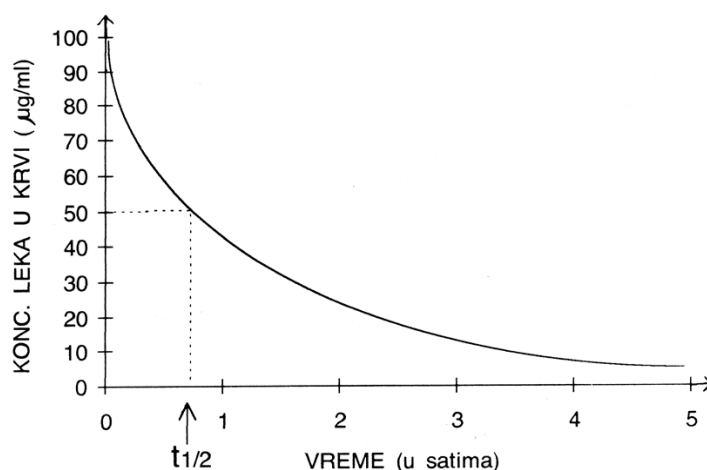
Brzina kojom se lek eliminiše iz organizma zavisi od aktivnosti enzima koji vrše metabolizovanje i od brzine izlučivanja. Kinetika eliminacije leka iz organizma se najbolje može utvrditi praćenjem opadanja koncentracije leka u krvi posle njegove intravenske primene. Na ovaj način se izbegava uticaj brzine apsorpcije leka na brzinu njegove eliminacije.

U principu, brzina eliminacije je direktno proporcionalna koncentraciji leka u krvi. Neposredno posle intravenske aplikacije, brzina eliminacije je najveća, ali se sa smanjenjem koncentracije leka u krvi smanjuje i brzina njegove eliminacije.

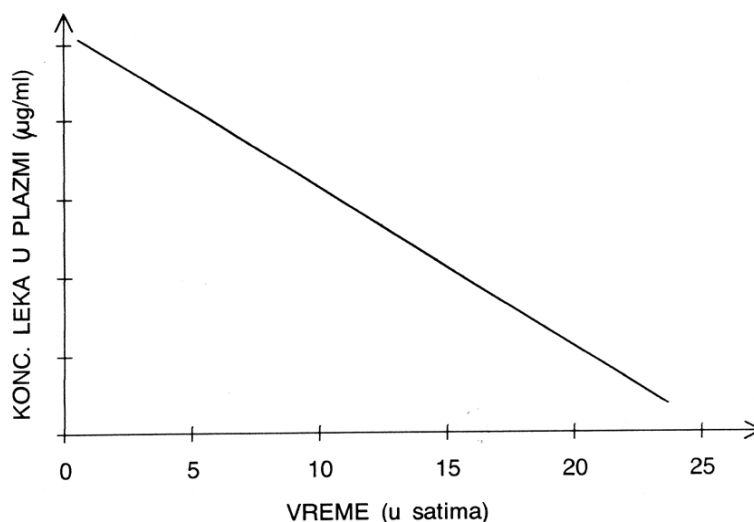
Eksponencijalna i linearna (konstantna) eliminacija.—U najvećem broju slučajeva lekovi se eliminišu eksponencijalno, tj. količina leka koja se eliminiše u jedinici vremena predstavlja konstantan procenat od količine leka koja je prisutna u organizmu. Ovo znači da se u jedinici vremena izlučuje isti procenat od postojeće koncentracije leka u krvi. Ako se u prvom satu eliminiše 50% leka prisutnog u organizmu, onda će se i u drugom satu eliminisati 50% od zaostale koncentracije, tj. 25% u trećem satu, 12,5% u četvrtom itd. To je takođe razlog da sa vremenom koncentracija leka u krvi opada sve sporije, što pokazuje i eksponencijalna kriva na slici 3–2.

U ređim slučajevima lekovi se izlučuju linearno (konstantno). U ovakvom procesu količina eliminisanog leka je ista u jedinici vremena, bez obzira kolika je njegova koncentracija u krvi i tkivima. Drugačije rečeno, visoka koncentracija leka u krvi ne znači da će njegova eliminacija biti brža. Ovako se, na primer, eliminiše etanol iz organizma i to konstantnom brzinom od 100 mg/kg/sat, bez obzira na visinu koncentracije etanola u krvi. Kriva kod ovog tipa eliminacije ima linearni karakter (slika 3–3).

Poluvreme eliminacije.—Brzina eliminacije leka obično se izražava poluvremenom eliminacije. Ovaj kinetički parametar se obeležava sa $t_{1/2}$. Poluvreme eliminacije je vremenski period za koji se početna koncentracija leka u plazmi smanji za 50%. Kao što se i može očekivati, ovaj parametar znatno varira između lekova i vrsta životinja, a može da iznosi manje od jednog sata, pa sve do nekoliko dana (tabela 3–6.).



Slika 3-2. Eksponencijalna kriva eliminacije lekova. Slika prikazuje i način izračunavanja $t_{1/2}$ za neki lek



Slika 3-3. Linearni tip eliminacije leka iz organizma. Eliminirana količina leka je uvek ista, bez obzira na postojeću koncentraciju u krvi

Poluvreme eliminacije je bitan farmakokinetički parametar za procenu dužine trajanja dejstva leka. Lekovi sa kratkim $t_{1/2}$ se brzo eliminišu, na primer penicilin (tabela 3–6.). Lekovi sa dugim $t_{1/2}$ se vezuju u tkivima i deponuju, odakle se sporo oslobađanju i sporo eliminišu, na primer ivermektin i fenobarbiton.

Poznavanje $t_{1/2}$ je vrlo bitno za određivanje učestalosti primene leka, kao i za određivanje konstantne terapijske koncentracije leka u krvi. Ako je interval primene leka kraći od $t_{1/2}$, lek sigurno podleže procesu kumulacije u organizmu. Kod dužeg intervala primene leka od $t_{1/2}$ terapijska koncentracija leka može da opadne ispod minimalne koncentracije leka potrebne za ispoljavanje farmakološke aktivnosti.

Učestalost primene leka treba da je takva da se njome postigne, a zatim održava željena terapijska koncentracija, odnosno stanje ravnoteže leka u organizmu. Utvrđenim intervalom se mora uvek nadoknađivati količina leka koja se u prethodnom periodu metabolizuje i izluči. Ravnoteža postoji kada se brzina ulaska leka u organizam podudara sa vremenom njegove eliminacije iz organizma. Da bi se ovo postiglo, neke lekove je dovoljno dati jedanput dnevno, dok se drugi moraju primenjivati više puta dnevno, na tačno određeno vreme (na primer, na 8 ili 12 sati).

Tabela 3–6.

Poluvreme eliminacije lekova kod domaćih životinja (u satima)

| Lek | Goveče | Svinja | Pas | Mačka |
|-----------------|--------|--------|-----|-------|
| Salicilati | 0,8 | 5,9 | 9 | 38 |
| Ivermektin | 60-72 | 35 | 44 | - |
| Sulfodimetoksin | 12 | 15 | 13 | 10 |
| Penicilin G | 0,7 | 1 | 0,5 | - |
| Oksitetraciklin | 9 | - | 6 | - |
| Kanamycin | 2 | - | 1 | - |
| Pentobarbiton | 0,8 | - | 4,5 | 4,9 |
| Fenobarbiton | 37 | - | 96 | 80 |

Kumulacija.–Kumulacija je postepeno povećanje koncentracije leka u krvi i tkivima, a nastaje posle ponovljane primene leka. Kumulacija će uvek nastati ukoliko se sledeća doza leka primeni pre isteka 4 poluvremena eliminacije. Prema tome, ako poluvreme eliminacije leka ($t_{1/2}$) iznosi 6 sati, onda interval doziranja može da iznosi 24 sata, kako bi se izbegla mogućnost kumulacije.

Svakodnevna primena lekova čije je poluvreme eliminacije duže od 24 sata, neminovno prouzrokuje kumulaciju koja je obično praćena neželjenim i toksičnim efektima, pa čak i smrću (primer, fenobarbiton). Međutim, kumulacija leka je ponekad opravdana, čak i neophodna, da bi se postigao terapijski efekt. Takav je slučaj sa kardiotioničkim glikozidima i sulfonamidima.

U racionalnoj farmakoterapiji neophodno je da se postigne, a zatim i održava ravnotežno stanje koncentracije leka u krvi, u kome je veličina doze koja se primenjuje, jednaka izlučenoj koncentraciji leka. Ponovljenim doziranjem održava se terapijska koncentracija sa relativno malim odstupanjima.

POGLAVLJE 4.

DEJSTVO LEKOVA NA ORGANIZAM (FARMAKODINAMIKA)

Lekovi su biološki aktivne supstance koje već u relativno malim koncentracijama deluju na organizam životinja menjajući fiziološke i biohemijske procese. Posledica tog delovanja su *efekti* leka. Pod efektima leka podrazumevaju se merljive promene u funkciji ćelija i organa koje nastaju usled međusobnog dejstva leka i određenih delova ćelije ili organa.

Poznavanje mehanizma delovanja lekova i njihovih efekata je izuzetno značajno za sprovođenje farmakoterapije, koja mora da bude efikasna i bezbedna.

4.1. VRSTE DEJSTVA I MEHANIZMI DELOVANJA LEKOVA

Prema mestu aplikacije lekova, njihova dejstva mogu da budu *lokalna* i *sistemska*.

Primarno dejstvo leka se manifestuje samo na određenom tkivu ili organu i vezano je za osnovne farmakodinamske karakteristike leka. Tako, na primer, antibiotici primarno deluju na određene vrste mikroorganizama, osetljivih na antibiotike.

Sekundarno dejstvo nastaje kao posledica primarnog dejstva. Tako, kardiotonički glikozidi primarnim dejstvom pojačavaju snagu srčanog mišića, a sekundarnim dejstvom ostvaruju diuretikički efekat, koji doprinosi rasterećenju oslabljenog miokarda.

Dalje, po nameni dejstva lekova mogu da budu *željena*, odnosno ona koja su važna za terapiju, i *neželjena* tj. ona koja prate terapijsku primenu lekova. Ponekad, ova neželjena dejstva mogu da budu veoma izražena. Željeno dejstvo antibiotika je da unište patogene bakterije, odnosno prouzrokovaoče infekcije. Međutim, njihovo neželjeno dejstvo je što u toku primene mogu da unište i saprofitsku mikrofloru u digestivnom sistemu. Ovo neželjeno dejstvo nastaje, kako posle peroralne, tako i posle parenteralne aplikacije antibiotika širokog antimikrobnog spektra dejstva (tetraciklini). Zbog uništavanja saprofitske mikroflora mogu da nastupe *superinfekcije* drugim bakterijama ili gljivicama, koje nisu osetljive na određeni antibiotik.

Specifičnost i selektivnost dejstva leka.– Neki lekovi deluju na sva tkiva i organske sisteme. Efekti ovakvih lekova ispoljavaju se skoro na ceo organizam. Češće, dejstvo lekova je specifično. Specifičnost dejstva nastaje kao posledica određene reakcije leka sa određenom osetljivom ćelijom ili osetljivim biološkim sistemom. Specifičnost dejstva zavisi od hemijskog sastava leka i karakteristike receptorskih mesta na ćelijama. Upravo, prema specifičnosti svojih dejstava lekovi su podeljeni u farmakodinamske grupe, što će biti prikazano u drugom delu ove knjige.

Selektivnost dejstva podrazumeva da lek deluje samo na jednu vrstu ćelija u organizmu ili jednu vrstu receptora, a da na druge, vrlo slične ćelije ili receptore, slabo deluje ili uopšte ne deluje. Ovo karakteristično selektivno dejstvo leka nastaje samo kada se lek primeni u malim dozama. Kada se lek primeni u visokoj dozi on gubi selektivnost i deluje i na druge ćelije i receptore. Dobar primer je selektivnost dejstva adrenomimetika klenbuterola koji ima visok stepen selektivnosti za β_2 adrenergičke receptore u glatkim mišićima bronhiola. Zbog te selektivnosti klenbuterol je indikovao za lečenje bronhospazma u respiratornim bolestima. Takođe, antibiotici i hemoterapeutici uništavaju prouzrokovaoče bolesti (bakterije, protozoe, patogene gljivice), a ne ošteteću ćelije domaćina. Ova selektivnost se zasniva na razlikama u metabolizmu između bakterija i ćelija makroorganizma. Od svih poznatih antibiotika, penicilini se najviše približavaju „magijskom hicu” tj. deluju selektivno samo na patogene prouzrokovaoče.

Dobar primer za selektivnost dejstva lekova je i primena opštih anestetika, posebno isparljivih tečnosti i gasova. Ovi lekovi prolazno i reverzibilno isključuju iz funkcije sve delove mozga od kojih zavisi budno stanje i svest, a da pri tome ne deluju ili slabije deluju na vitalne centre u produženoj kičmenoj moždini. Kada ne bi bilo tog redosleda u njihovom delovanju, odnosno te selektivnosti, primena opštih anestetika ne bi bila moguća. Međutim, ako se ovi lekovi primene u dovoljno visokim koncentracijama, njihova selektivnost izostaje tako da opšti anestetici mogu da deprimiraju i vitalne centre u produženoj kičmenoj moždini.

Mehanizmi delovanja lekova.—Po osnovnim mehanizmima svoga dejstva lekovi se mogu podeliti u dve grupe:

1. Prvu grupu čine lekovi koji svoje dejstvo ispoljavaju posredstvom specifičnih receptora koji postoje na ćelijama ili u njima, i
2. Drugu grupu čine lekovi koji deluju različitim mehanizmima, ali nezavisno od specifičnog receptora.

Daleko najveći broj lekova značajnih za terapiju deluju preko specifičnih receptora, tako da će ti mehanizmi prvo biti i opisani.

4.1.1. Mehanizmi delovanja lekova preko receptora

Receptor je osetljivo mesto sa kojim molekul leka reaguje, započinjući time lanac događaja koji se manifestuje kao efekt leka. Koncept receptora značajan je ne samo za farmakologiju, već i za mnoge druge biomedicinske discipline (imunologija, endokrinologija i molekularna biologija). Napredak nauke je omogućio da se receptori mogu da izoluju kao makromolekule posebnog tipa. Ovim je omogućeno precizno razumevanje molekularnih mehanizama lekova. Utvrđivanje broja receptora i određivanje njihovog afiniteta je usvojena i lako izvodljiva laboratorijska metoda.

Proučavanje receptora ima izuzetno veliki značaj za uvođenje novih lekova u terapiju. Njihov značaj za praksu sastoji se u sledećem:

- *Receptori određuju kvantitativne odnose između doze ili koncentracije leka, s jedne strane, i farmakoloških efekata, s druge strane.* Stepem vezivanja leka za receptor, uglavnom, određuje jačinu farmakološkog efekta. Ograničen broj receptora može da onemogući postizanje maksimalno mogućeg farmakološkog efekta.
- *Receptori su bitni za selektivnost dejstva lekova.* Veličina i oblik molekula leka, kao i njegov električni naboj, određuju u kojoj meri će se lek vezati za odgovarajući receptor. Ovo omogućava da se malim promenama u hemijskom sastavu poznatog leka može da dobije derivat leka sa jačim i selektivnijim delovanjem za specifični receptor.
- *Receptori su medijatori dejstva farmakoloških antagonista.* Mnogi lekovi, kao i endogene supstance, aktiviraju receptor pa se nazivaju *agonisti*. Vezivanje leka za makromolekul receptora prouzrokuje aktiviranje neke funkcije, odnosno farmakološki efekt. Nasuprot ovome, antagonisti se vezuju za farmakološke receptore, ali pri tom, ne menjaju njihovu funkciju već zauzimanjem aktivnih mesta na receptorima blokiraju dejstva agonista. Mnogi od vrlo korisnih lekova su ustvari farmakodinamski antagonisti (beta-blokatori, antiholinergici, antihistaminici i dr.).

Makromolekulska priroda receptora.— Nekada se o receptorima znalo samo da su to proteinske molekule čiji polipeptidi određuju neophodnu raznolikost, ali i specifičnost oblika i električnog naboja. Danas su već mnogi receptori biohemijski pročišćeni i ultrastrukturno proučeni. Najpoznatiji receptori su:

Regulatorni proteini.— Regulatorni proteini su receptori preko kojih se odvijaju dejstva mnogih endogenih supstanci, kao što su neurotransmiteri, hormoni i druge

biološki aktivne supstance. Preko regulatornih proteina, kao tipa receptora, ostvaruju se i dejstva mnogih korisnih lekova o kojima se govori u farmakologiji organskih sistema.

Enzimi su posebna klasa proteina i identifikovani su kao receptori na koje lekovi mogu deluju inhibitorno (što je češće), ili aktivirajući ih (što je ređe). Primer ovakvog receptora je enzim dihidrofolat-reduktaza za koji se vezuje citostatik metotreksat.

Transportni protein.— Transportni protein može da vrši ulogu receptora, kao što je to slučaj pri delovanju kardiotioničkih glikozida koji deluju preko Na^+/K^+ -ATP-aze. Ovaj membranski enzim ima veliki značaj za prenošenje Na^+ i K^+ kroz membranu miocita.

Strukturni protein.— Strukturni protein, kakav je na primer tubulin, receptor je za kolhicin.

Priroda veze između leka i receptora.— Da bi lek ispoljio svoje dejstvo, on prethodno mora da se veže za receptor. Pri tome se stvara kompleks *lek-receptor*. Veza između leka i receptora nastaje uz pomoć privlačnih sila: *jonske veze, kovalentne veze, vodonične veze, hidrofobne veze i Van der Waalsove sile*.

Jonska veza (elektrovalentna) predstavlja silu privlačenja između suprotno naelektrisanih jona. Mnogi lekovi su jonizovani pri fiziološkim vrednostima pH, tako da su jonske veze vrlo bitne za formiranje kompleksa lek-receptor. Na ovaj način se, na primer, vezuje tzv. katjonska glava acetilholina sa anjonskim delom receptora, kao i vezivanje heparina sa proteinima koji su bitni za koagulaciju krvi.

Kovalentna veza nastaje između dva atoma koji dele jedan zajednički elektronski par. Ova veza je oko 20 puta jača od jonske veze. Važno je istaći da je ovaj tip veze praktično ireverzibilan. Ovako se, na primer, vezuju organofosfati za enzim holinesterazu, prouzrokujući ireverzibilnu inhibiciju ovog enzima. Daleko najčešće, da bi lek delovao terapijski, veza između leka i receptora treba da bude reverzibilna.

Vodonična veza je ustvari most između dve elektronegativne grupe. Ova veza je po jačini mnogo slabija od kovalentne veze. Vodonik ima samo jedan elektron, pa može da napravi ili jonsku, ili kovalentnu vezu. Međutim, sam nukleus vodonika ima jedan proton (ovaj tip veze se naziva i protonska veza) koji zbog jake elektropozitivnosti može da veže kiseonik, azot ili fluor.

Hidrofobna veza funkcioniše kod nepolarizovanih molekula koji sadrže hidrofobne grupe i sa vodom stvaraju hidrofobnu vezu. Strukturna specifičnost nije bitna za ovaj tip veze. Ovom vezom se mogu spojiti jedinjenja vrlo različite strukture. Većina lekova sadrži nepolarizovane molekule, pa je tip hidrofobne veze od velikog značaja za farmakologiju.

Van der Waalsove sile imaju vrlo malu moć i deluju između dva neutralna atoma, i to samo na izuzetno malim rastojanjima. Ipak, ove sile mogu biti vrlo značajne za održavanje stabilnosti kompleksa lek-receptor.

Odbojne sile doprinose raskidanju veze lek-receptor. Ovakvu ulogu vrše dipolne odbojne sile čija je osnova odbijanje istih električnih naboja u raznim hemijskim grupama. Sterične smetnje nastaju zbog toga što se biološki aktivni izomer vezuje trodimenzionalno sa receptorom u tri tačke, dok se neaktivni izomer vezuje samo u dve tačke (na primer, adrenalin). Odbojna sila je i rigidnost molekule pojedinih lekova koji zbog toga ne mogu postići konformaciju sa receptorom.

4.1.2. Reakcija između leka i receptora

Reakcija između leka i receptora je reverzibilna. Vezivanje molekula leka za receptorni makromolekul prouzrokuje u receptoru promene koje daleko najčešće vode do farmakoloških efekata leka.

Šematski se reakcija između leka i receptora može predstaviti na sledeći način:



Izraz „stimulus” je u ovoj šemi sasvim uprošćeno prikazan. Međutim, danas se zna da je aktivacija receptora vrlo složen proces.

Sposobnost leka da se veže za receptor naziva se afinitet. Vezivanjem za receptor molekula leka prouzrokuje promene u makromolekulu, čime se pokreće niz reakcija u ćeliji koje imaju za cilj da prouzrokuju farmakološki efekat. Sposobnost leka da aktivira (stimuliše) receptor i prouzrokuje farmakološki efekat je efikasnost ili delotvornost.

Efekat leka se manifestuje depolarizacijom ćelijske membrane (praćeno promenom razdražljivosti ćelije), kontrakcijom ili relaksacijom mišića, pojačavanjem ili slabljenjem sekrecije, aktivacijom ili inhibicijom enzima, promenama u metabolizmu i drugo. Efekat leka se ponekad može da ispolji i na organu koji je udaljen od mesta gde lek primarno deluje na receptore. Ova veza između receptora i efektornog organa često se ostvaruje pomoću hemijskih medijatora, kao što su neurotransmiteri, hormoni, metaboliti i dr.

4.1.2.1. Kvantitativni odnos između doze i farmakološkog efekta

Bez obzira da li se ovaj odnos proučava u uslovima *in vitro* (farmakološkim modelima) ili na eksperimentalnoj životinji, sigurnije je da se efekat leka povećava proporcionalno veličini primenjene doze. Osnovne karakteristike ovog odnosa su već prikazane ranije. Međutim, potrebno je posebno naglasiti da se reakcija odnosa doze i efekta odigrava po zakonu aktivnih masa.

Odnos između doze (koncentracije) leka i njegovog efekta može se predstaviti hiperbolom prema sledećoj jednačini:

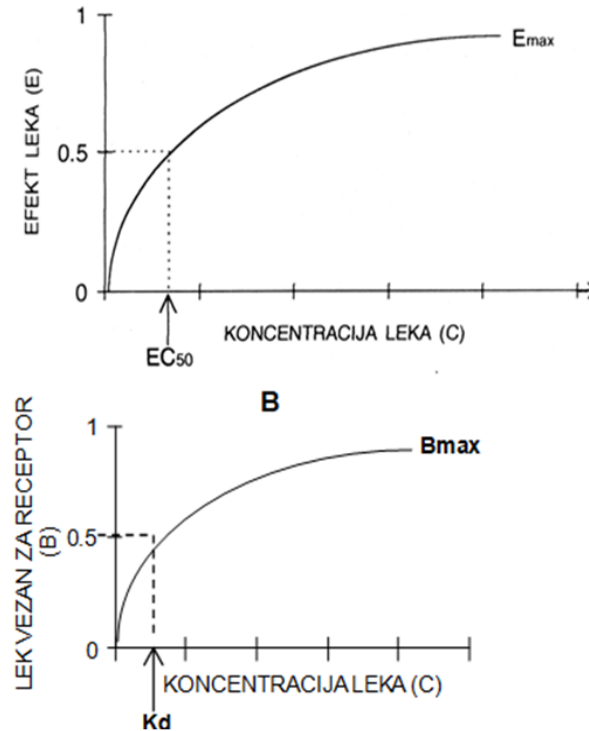
$$E = \frac{E_{\max} \cdot C}{C + EC_{50}}$$

u kojoj E predstavlja efekat leka koji prouzrokuje koncentracija C, E_{\max} je maksimalni odgovor koji lek može da prouzrokuje, a EC_{50} je koncentracija leka koja prouzrokuje 50% od maksimalno mogućeg efekta (slika 4–1.). Hiperbola, kojom se prikazuje odnos doze (koncentracija) leka i njegovog efekta vrlo je slična grafičkom prikazu zakona aktivnih masa, po kome se lako može predvideti vezivanje između dva molekula, ako postoji afinitet među njima. U našem slučaju to su lek i receptor. Lek se kao *agonist* vezuje za receptor. Pomoću primene radioaktivno obeleženih lekova (radioligandi), receptor se može vezati (okupirati) uz karakteristični afinitet. U ovom slučaju je moguće tačno odrediti broj receptora koji je vezan ligandom. Odnos između leka vezanog za receptor (B) i koncentracije nevezanog (slobodnog) leka može se predstaviti jednačinom:

$$B = \frac{B_{\max} \cdot C}{C + Kd}$$

u kojoj B_{\max} predstavlja ukupan broj receptornih aktivnih mesta, a Kd je ekvilibrijska disocijacijska konstanta i predstavlja koncentraciju slobodnog leka pri kojoj je postignuto vezivanje upola manje od maksimalno mogućeg (slika 4–1.).

Svi podaci predstavljeni na slici 4–1. mogu jednostavnim matematičkim postupkom da se pretvore u sigmoidnu krivu. Potrebno je samo podatke o koncentraciji leka naneti na logaritamsku skalu.



Slika 4.1. A. Odnos između koncentracije leka (C) i njegovog efekta (E). EC_{50} je koncentracija leka koja prouzrokuje 50% od maksimalno mogućeg efekta. E_{max} je maksimalno mogući efekt. B. Odnos između koncentracije leka i količine leka vezane za receptor. K_d je ekvilibrijumska disocijacijska konstanta i označava koncentraciju slobodnog leka pri kojoj je postignuto 50% vezivanja za receptore. B_{max} je maksimalan (ukupan) broj receptornih mesta. Upadljiva je sličnost između ova dva grafička prikaza

Sličnost ovih krivi pokazuje da ustvari efekt leka zavisi od broja okupiranih receptora. U mnogim slučajevima EC_{50} i K_d su identični, iako su od toga mogući izuzeci.

Posledice vezivanja leka za receptor.– Vezivanje leka za receptor može da prouzrokuje aktivaciju receptora, u kom slučaju lek deluje kao *agonist*. Međutim, moguće je da se lek veže za receptor i da zauzme aktivna mesta na njemu ali da ga ne aktivira, već samo sprečava pristup i delovanje agoniste. U takvim slučajevima lek deluje kao *antagonist* ili blokator. Naime, antagonist se često naziva i blokatorom jer je on u stanju da blokira određene receptore i spreči pristup i vezivanje fizioloških agonista za receptor (adrenalin, acetilholin, histamin, serotonin, dopamin i dr.). Njihovo dejstvo se upravo ispoljava blokadom određenih fizioloških funkcija koje su proizvod dejstva navedenih agonista.

Pored tipičnih punih agonista, kojima se postiže maksimalan farmakološki efekat postoje i parcijalni agonisti (delimični) koji postižu manje farmakološke efekte od punih, iako su svi receptori zauzeti (okupirani).

Parcijalni agonisti, ili parcijalni antagonisti, ili pojednostavljeno agonisti-antagonisti, su lekovi koji u manjim dozama (koncentracijama) deluju kao agonisti, dok u većim deluju kao antagonisti. Ovakvi lekovi često deluju kao agonisti, ali mogu da spreče i dejstvo drugog agoniste, pa poprimaju osobinu antagoniste, odnosno blokatora. Nije redak slučaj da lek pretežno deluje kao antagonist (i da se zbog toga koristi u terapiji), ali da istovremeno poseduje unutrašnju agonističku aktivnost, kao što je to slučaj sa nekim beta-blokatorima. Slično je i sa nalorfinom i pentazocinom koji su antagonisti opioidnih receptora. Međutim, ovi lekovi u malim dozama deluju i kao parcijalni agonisti na opioidnim receptorima i prouzrokuju analgeziju. Takođe i butorfanol je opioidni parcijalni agonist.

Ako lek posle vezivanja za receptore ne prouzrokuje bilo kakav stimulus niti efekat, govorimo o nemim receptorima (*nemom vezivanju*). Primer je vezivanje lekova za proteine krvne plazme, koje nije praćeno bilo kakvim farmakološkim efektima.

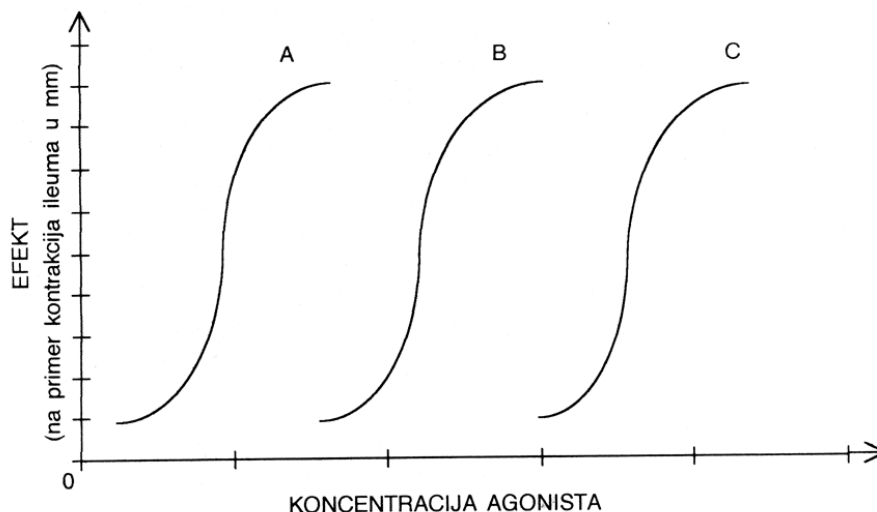
Internalizacija receptora.– Internalizacija receptora je proces pri kome stvoreni kompleks lek-receptor ulazi u unutrašnjost ćelije. Ulazak kompleksa lek-receptor u ćeliju odigrava se procesom ednocitoze. Tim putem lek se vezuje za receptor na površini ćelije, ali svoje delovanje ostvaruje u jedru ćelije. Zna se da upravo ovim mehanizmom deluje faktor rasta nervnih ćelija (NGF – Nerve Growth Factor), beta-agonisti na eritrocite i mnogi polipeptidi.

Pravi značaj procesa internalizacije receptora nije dovoljno poznat. Predpostavlja se da je ovaj proces bitan kod lekova koji imaju dva tipa dejstva: prvo kratkotrajno dejstvo koje nastaje delovanjem leka na površini ćelije, i drugo dugotrajno koje je posledica delovanja leka u unutrašnjosti ćelije.

Kompetitivni i nekompetitivni antagonizam.– Kompetitivni antagonizam nastaje kao posledica međusobne istovremene reakcije između agoniste i antagoniste na nivou receptora.

Kod ovog vida antagonizma agonista i antagonista se takmiče (konkurišu jedan drugom) za jedan te isti receptor. Obzirom da je kod ovog antagonizma veza između antagoniste i receptora reverzibilna moguće je dovoljno velikom dozom agoniste nadvladati dejstvo antagoniste i obrnuto. Krajnji rezultat reakcije između agoniste i antagoniste, koji bi se manifestovao izostajanjem efekta agoniste, značio bi dovoljno visoku koncentraciju antagoniste (blokatora) na receptoru i potiskivanje agoniste sa receptora.

Potiskivanje antagoniste sa receptora vrši se, dakle, 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 (slika 4–2).



Slika 4.2. Odnos doze i efekta u prisustvu rastućih koncentracija kompetitivnog antagoniste (na primer, acetilholina i atropina). Dozno-efektno linije su istog oblika, uvek su međusobno paralelne i u koordinatnom sistemu pomerene udesno. Linija (A) je dobijena samo pod dejstvom agonista (na primer acetilholina na izolovanom ileumu). Linija (B) je dobijena primenom većih koncentracija agonista u prisustvu male koncentracije kompetitivnog antagonista, dok je linija (C) dobijena u prisustvu još veće koncentracije antagonista. Zapaža se nadvladavanje dejstva kompetitivnog antagoniste

Postoji vrlo veliki broj primera za kompetitivni antagonizam. Primer, atropin kompetitivnim mehanizmima antagonizuje dejstvo muskarinskih holinomimetika, jer blokira muskarinske holinergičke receptore i onemogućava njihov efekat. Sličan primer je i sa difenhidraminom koji istim mehanizmom blokira histaminske H₁ receptore. Na taj način se onemogućava vezivanje histamina i izostajanje hipotenzije, jednog od brojnih efekata histamina.

Takođe, neuromišićni blokator d-tubokurarin kompetitivnim mehanizmom antagonizuje delovanje fiziološkog neurotransmitera acetilholina u završnoj motornoj ploči, prouzrokujući na taj način klinički korisnu relaksaciju skeletnih mišića. Međutim, ako neuromišićna blokada zahvati i dijafragmu, usled čega nastaje poremećaj disanja, tada se delovanje tubokurarina može da antagonizuje antiholinesteraznom supstancom neostigminom, koji će da prouzrokuje nagomilavanje acetilholina na završnoj motornoj ploči do takve koncentracije koja može da nadvlada delovanje tubokurarina. Ovo se u kliničkoj praksi manifestuje povećanjem tonusa muskulature dijafragme i poboljšanjem disanja.

Antimetaboliti su lekovi koji se vezuju za mesta na receptoru za koje se normalno vezuje fiziološki metabolit ili supstrat. Tako deluju neki citostatici, antibiotici i sulfonomadi. U ovakvim slučajevima, lek kao „falsifikat” zauzima mesto supstrata. Međutim, ovaj „falsifikat” nema fiziološku aktivnost kao fiziološki supstrat već samo antagonizuje njegovo delovanje. Na ovaj način, antimetaboliti sprečavaju preterano razmnožavanje malignih ćelija.

Nekompetitivni antagonizam nastaje kada se antagonist čvrsto, a ponekad ireverzibilno vezuje za receptor, tako da ga čak i vrlo visoke doze agoniste ne mogu da istisnu iz te veze. Daleko najčešće, nekompetitivni antagonist se kovalentno vezuje za receptor. Finiji mehanizam nastajanja ovog tipa antagonizma još nije dovoljno poznat. Ovakav tip antagonizma nastaje tokom delovanja miorelaksansa papaverina i adrenergičkog blokatora fenoksibenzamina. Obe supstance su nekompetitivni antagonisti. Papaverin, na primer, prouzrokuje relaksaciju glatkih mišića creva, koju ne može da nadvlada nijedna od dobro poznatih spazmogenih supstanci (acetilholin, histamin, serotonin, nikotin, vazopresin).

Fenoksibenzamin prouzrokuje nekompetitivnu ireverzibilnu blokadu adrenergičkih alfa-receptora i snažnu hipotenziju. Čak i vrlo visoke doze adrenergičkih agonista (noradrenalin, adrenalin) ne mogu da nadvladaju ovaj tip blokade. Dužina trajanja dejstva ovog tipa antagoniste ne zavisi više od brzine njegove eliminacije, već od efikasnosti regulacije sinteze novih receptora. Slično se dešava i sa acetilsalicilnom kiselinom (aspirinom) koja ireverzibilno inhibiše enzim tromboksan sintazu u trombocitima i tako sprečava njihovu agregaciju. Ovaj proces traje koliko i dužina života trombocita. Enzimska aktivnost može da se uspostavi tek pošto se stvore novi trombociti.

Ostale vrste antagonizma.– Postoje i druge vrste antagonizma među lekovima, ali se oni ne odigravaju posredstvom receptora. Tako, na primer, *hemijski antagonizam* je moguć između supstanci koje se vezuju jedna za drugu bez učešća nekog posebnog receptora. Ovako se, na primer, protamin-sulfat, jedan pozitivno naelektrisani protein, pri fiziološkim pH vrednostima, vezuje za izrazito elektronegativno naelektrisani heparin, poznati antikoagulans. Rezultat ovog vezivanja je blokada dejstva heparina.

U hemijskom antagonizmu antagonist se vezuje za lek (ili otrov) i pri tom daje 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 se odigrava u slučajevima kada fiziološki aktivne supstance, prisutne u organizmu, deluju suprotno jedna drugoj preko različitih farmakoloških receptora, koji su lokalizovani u istim organima. Tako, na primer, bronhokonstrikcija

izazvana prejakom aktivnošću holinergičkog nervnog sistema, odnosno oslobođenim acetilholinom, ili histaminom u toku alergijske reakcije, može da se antagonizuje primenom adrenalina. Fiziološki antagonizam se dešava između glikokortikoida i insulina. Iako ovi hormoni deluju preko potpuno različitih receptora, ipak, jedan drugome antagonizuju dejstva. Tako, insulin može da antagonizuje hiperglikemijsko delovanje glikokortikoida. Ekstremna bradikardija izazvana nagomilanim acetilholinom (kod trovanja sa inhibitorima holinesteraza) terapijski bi mogla da se otkloni izoprenalinom, kao agonistom adrenergičkih beta receptora. Međutim, u praksi se ovo ipak ne sprovodi, zbog potencijalne opasnosti za rad srca, već se izvodi primenom atropina, koji je kompetitivni antagonist holinergičkih supstanci.

Sinergizam.– Sinergizam je pojava kada dva leka deluju u istom smislu, odnosno istim mehanizmom i jedan drugome pojačavaju dejstvo. Zajednički terapijski efekt sinergista je najčešće jednak zbiru njihovih pojedinačnih terapijskih efekata (*aditivni sinergizam*). Ovo omogućuje da se pojedinačni lekovi daju u manjim dozama (u polovičnim ili trećinskim terapijskim) čime se izbegava pojava neželjenih reakcija, ali se obezbeđuje pun terapijski efekat. Ovakav tip sinergizma se postiže prilikom kombinovanja analgetika i antipiretika (analgo-antipiretici). Međutim, moguće je da je terapijski efekat dva sinergista veći od zbira njihovih pojedinačnih efekata, pa se onda govori o međusobnom potenciranju dva leka (*supraaditivni sinergizam* ili *potencirajući sinergizam*).

Na principu sinergizma zasniva se *kombinovana terapija*, kada se u cilju postizanja terapijskog efekta istovremeno primenjuju dve ili više aktivnih supstanci. Tako, na primer, terapija nekih bakterijskih infekcija mora da se izvodi 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.

Dokazano korisne sinergističke kombinacije lekova opravdavaju spravljanje gotovih preparata koji se nalaze u prometu, a koji sadrže dva ili više aktivna leka. Međutim, terapijska primena *gotovih kombinovanih preparata* predstavlja znatan problem za individualizaciju farmakoterapije, što je bitan uslov da ona bude racionalna. Optimalan prilaz terapiji je da farmakoterapeut, u zavisnosti od težine patološkog stanja, kombinuje lekove i podešava njihove doze. U gotovim preparatima doze upotrebljenih lekova su već fiksirane, pa je njihovo podešavanje nemoguće. Takođe, ukoliko se u toku primene kombinovanih preparata pojave neželjene reakcije, teško je utvrditi od koje komponente preparata oni potiču. U praksi mogu da se nađu preparati koji u svom sastavu sadrže nekoliko lekova. Ovo ne samo što nema naučnu osnovu, već predstavlja i mogućnost pojave neželjenih interakcija lekova.

Odnos između strukture i dejstva.– Molekul leka i njegov receptor funkcionišu po principu „ključ” – „brava”. Pravi ključ može da otključa samo pravu bravu, pravi lek može da aktivira samo pravi receptor.

Odnos između strukture leka i njegovog dejstva na receptore potvrđuje ovakvo shvatanje. Receptor može da se aktivira samo lekom određene hemijske strukture. Ponekad su dovoljne samo male strukturne promene u molekulu leka ili u prostornom rasporedu atoma, pa da se dejstvo leka znatno promeni. Ovo se najbolje može videti na primeru kateholamina (tabela 4–1).

Ako se uporedi hipertenzivni efekat između četiri kateholaminska derivata, onda se može videti da je noradrenalin najsnažniji vazokonstriktor, a da adrenalin u odnosu na noradrenalin deluje slabije. Vazokonstriktorno dejstvo feniletilamina je 20.000 puta slabije od noradrenalina, dok derivat izoprenalin čak gubi vazokonstriktornu aktivnost i postaje vazodilatator. Sva ova dejstva su rezultat relativno malih promena u strukturi molekule.

Tabela 4-1.
Odnos između strukture katecholamina i dejstva na receptore.

| Lek | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Presorna aktivnost (noradrenalin = 100) |
|---------------|----------------|----------------|-----------------------------------|--|
| Noradrenalin | OH | OH | H | 100 |
| Adrenalin | OH | OH | CH ₃ | 66 |
| Feniletilamin | H | H | H | 0,005 |
| Izoprenalin | OH | OH | CH(CH ₃) ₂ | Gubi presornu aktivnost i postaje vazodepresor |

Male izmene u strukturi molekula na mestima R₁, R₂, i R₃ prouzrokuju značajne kvantitativne i kvalitativne promene (supstitucijom izoprenalina grupe na mestu R₃ izoprenalin gubi presornu aktivnost i postaje vazodepresor)

U farmakologiji postoji vrlo ubedljivih primera za odnos između strukture leka i njegovog dejstva. Relativno male promene u strukturi opioidnog analgetika morfina daju lekove koji deluju kao antagonisti opioidnih receptora. Takav je slučaj sa naltreksonom i naloksonom. U nekim slučajevima, moguće je da neki novi derivati delimično zadrže agonističku aktivnost na opioidne receptore (takav slučaj je sa nalorfinom).

Detaljno proučavanje odnosa između strukture leka i dejstva leka daje mogućnost da se manipuliše sa poznatim molekulima u cilju dobijanja novih lekova, koji imaju poželjnije osobine za terapijsku primenu. Ovim se posebno bave hemičari u farmaceutskoj industriji.

4.1.2.2. Receptori i prenošenje transmembranskih signala

Istraživanja u toku poslednjih 15 godina otkrila su značajne detalje molekularnih procesa koji prenose ekstracelularne signale u intracelularne poruke koje kontrolišu funkciju ćelije. Receptori imaju značajnu ulogu u ovim procesima.

Ponekad, lek deluje direktno na efektorni protein, ali nekada se to dešava posredstvom posebnih intermedijarnih ćelijskih molekula. Moguće je da efektorni protein sintetiše i oslobađa neki novi molekul, kao signal, koji se zove *drugi glasnik*.

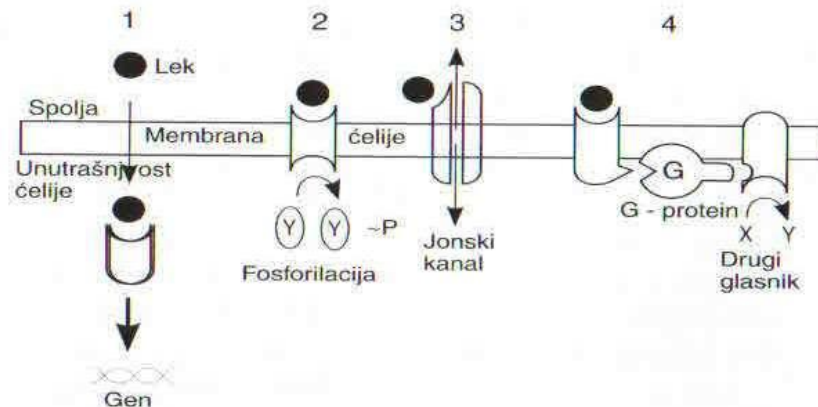
Dobro je proučeno pet mehanizama za transmembransko prenošenje signala i to su:

- Intracelularni receptori za liposolubilne lekove, koji prolaze kroz lipidnu membranu i deluju na intracelularni receptor.
- Transmembranski receptorni protein čija se intracelularna enzimska aktivnost reguliše pod dejstvom leka koji se vezuje za ekstracelularni deo proteina.
- Transmembranski receptor koji stimuliše tirozin kinazu. Ovaj tip receptora je polipeptid. Na ovaj način deluju neki hormoni i biološki aktivne supstance. Na primer, insulin.
- Transmembranski receptorni protein stimuliše signalni prenosni protein, poznat pod imenom G-protein, što sa svoje strane generiše sintezu intracelularnih drugih glasnika (slika 4–3.).
- Jonski kanali kao transmembranski receptori. Prenosnje transmembranskog signala se vrši povećanjem transmembranske sprovodljivosti za neki od jona, pa se tako menja električni potencijal membrane.

4.1.2.2.1. Intracelularni receptori za liposolubilne lekove

Više biološki aktivnih supstanci i lekova vrlo lako prolaze kroz lipidnu membranu i deluju na receptore u unutrašnjost ćelije. Jedna od takvih je biološki aktivna supstanca, azotni oksid (NO) koji u ćeliji stimuliše enzim guanilatnu ciklazu zbog čega se pojačava

sinteza cikličnog guanozin-monofosfata (cGMP). Na osnovu ovakvog delovanja NO je postao modulator mnogih fizioloških i patofizioloških procesa.



Slika 4.3. Četiri mehanizma transmembranskog prenošenja signala: 1. liposolubilni lek prolazi kroz plazmatsku membranu i u unutrašnjosti ćelije vrši ekspresiju gena; 2. Lek se vezuje za ekstracelularni deo jednog transmembranskog proteina (najčešće je to enzim), čime se aktivira enzimska aktivnost citoplazmatskog dela proteina; 3. Lek deluje otvarajući jonski kanal, i 4. Lek se vezuje za receptor na površini membrane, receptor okida aktivaciju G-proteina na citoplazmatskoj strani membrane, a ovo pojačava sintezu drugog glasnika u unutrašnjosti ćelije

U unutrašnjosti ćelije nalaze se receptori i za druge lipofilne lekove kao što su *glukokortikoidi*, *mineralokortikoidi*, *seksualni hormoni*, *vitamin D* i *hormon tireoideje*. Svi ovi lekovi stimulišu transkripciju gena u jedru ćelije vezujući se za specifične sekvence DNA koja se nalazi u blizini gena čija se ekspresija reguliše pod dejstvom leka. Molekularni mehanizmi funkcionisanja ovog receptora uglavnom su proučeni.

Posledice aktivacije ovih genskih receptora mogu da budu dvojake:

1. Svi lekovi i hormoni koji aktiviraju intracelularne receptore deluju posle latentnog perioda koji se obično kreće od 30 minuta do nekoliko sati, što odgovara vremenu koje je potrebno za sintezu novih proteina. Zbog toga, glikokortikoidi primenjeni u urgentnom stanju ne mogu da otklone simptome akutnog anafilaktičkog šoka, već efekat postižu posle dužeg latentnog perioda. Zbog nepoznavanja ovih mehanizama, u praksi se često neopravdano veruje u njihovu brzu efikasnost.

2. Dejstvo lekova i hormona koji aktiviraju genski receptor se može održavati satima i danima, čak i posle kompletne eliminacije leka iz organizma. Ovo produženo dejstvo se objašnjava sporim prometom enzima i drugih proteina koji su sintetisani pod dejstvom leka. Novosintetisani proteini ostaju aktivni još danima posle njihove sinteze.

4.1.2.2.2 Transmembranski receptorni proteini

Poznati su transmembranski receptorni proteini čija se intracelularna enzimska aktivnost reguliše pod dejstvom leka koji se vezuje za ekstracelularni deo proteina.

4.1.2.2.3. Transmembranski receptor koji stimuliše tirozin kinazu

Ovaj tip receptora su polipeptidi koji se sastoje od jednog ekstracelularnog dela za koji se vezuje hormon, i drugog citoplazmatskog enzimskog dela. Ovaj intracelularni deo može da bude proteinska tirozin kinaza, serin kinaza ili gvanilil ciklaza. Dva dela transmembranskog receptora su povezana jednim hidrofobnim segmentom koji prolazi kroz lipidni dvosloj plazmatske membrane.

Aktivacijom receptora deluju: *insulin*, *epidermalni faktor rasta (EGF)*, *trombocitni faktor rasta (PDGF)*, *atrijalni natriuretčki faktor*, i još neki hormoni.

Aktivacija receptora započinje vezivanjem hormona ili faktora rasta za

ekstracelularni deo transmembranskog enzima. Ovo prouzrokuje konformaciju molekula receptora, i aktivaciju enzimskog intracelularnog dela.

4.1.2.2.4. Receptori koji deluju preko jonskih kanala

Mnogi vrlo korisni lekovi deluju tako što blokiraju ili stimulišu delovanje endogenih neurotransmitera i modulatora koji regulišu protok jona kroz jonske kanale u plazmatskoj membrani. Endogene supstance koje deluju posredstvom receptora, a čija funkcija zavisi od jonskih kanala su: *acetilholin*, *gama aminobuterna kiselina (GABA)*, *ekscitatorne amino kiseline (glutamat, aspartat)* i dr.

Ovaj tip receptora prenosi signale kroz plazmatsku membranu tako što otvara jonski kanal za odgovarajući jon, menjajući na taj način potencijal membrane. Na primer, acetilholin prouzrokuje otvaranje jonskih kanala u nikotinskom holinergičkom receptoru, omogućavajući ulazak Na⁺ u ćeliju. Ove promene prouzrokuju depolarizaciju i pojavu lokalnog ekscitatornog postsinaptičkog potencijala (EPSP).

Prenošenje signala preko jonskih kanala je vrlo brzo i meri se milisekundama, što je bitno za brzo prenošenje informacija kroz sinapsu. Nasuprot ovome, ostali signalni mehanizmi su znatno sporiji i njihovo trajanje se meri sekundama, minutima, pa čak i časovima (na primer, kod hormona koji deluju preko gena).

Karakteristike jonskih kanala.– Svaka ekscitabilna ćelija u svojoj membrani sadrži ogroman broj kanalića sličnih porama. Kroz ove kanale protiču joni iz ekstracelularne tečnosti u ćeliju, i obrnuto. Jonski kanali propuštaju milione jona u sekundu, a pravac kretanja jona pre svega zavisi od koncentracijskog gradijenta. Kapacitet prenosa jona kroz jonske kanale je vrlo veliki. Na primer, kalcijumski kanal u svakoj sekundi može da propusti tri miliona jona.

Klasifikacija jonskih kanala se najčešće vrši prema brzini njihove aktivacije, pa se zato govori o *brzim* i *sporim kanalima*. Aktivacija brzih kanala se vrši za nekoliko milisekundi, dok je za aktivaciju sporih kanala potrebno nekoliko stotina milisekundi. Od brzih kanala najpoznatiji je natrijumski kanal. Spori kanali su heterogeni i među njima je najpoznatiji kalcijumski kanal.

Natrijumski kanal se praktično nalazi u svim ekscitabilnim ćelijama. Srčana ćelija sadrži 16 natrijumskih kanala po kvadratnom mikronu, u hromafilnoj ćeliji nadbubrega ima ih od 5 do 15, a u nodalnom nervnom tkivu čak 12.000 po kvadratnom mikronu. Otvaranje natrijumskog kanala vrši se pod dejstvom voltaže. Blokiranje natrijumskog kanala vrše neki otrovi, kao što su tetrodoksini (dobijen iz unutrašnjih organa ribe koja živi u japanskim morima, *Fugu-fish*) i saksitoksini (otrov iz morskih planktona). Najpoznatiji lekovi koji blokiraju natrijumski kanal sa unutrašnje strane membrane su lokalni anestetici i antiaritmici.

Kalcijumski kanali se nalaze u svakoj živoj ćeliji, počev od paramecijuma pa do čoveka. Kretanje kalcijuma kroz ove kanale učestvuje u mnogim fiziološkim procesima kao što su: prenos ekscitacije i kontrakcije, održavanje nervne aktivnosti i širenja impulsa, kao i prenos ekscitacije i sekrecije. Joni kalcijuma koji prolaze kroz jonske kanale imaju ulogu drugog glasnika. Blokatori kalcijumskih kanala su poznati lekovi, verapamil, nifedipin i diltiazem.

Kalijumski kanali su deset puta ređi od natrijumskih. Njihova aktivacija se vrši voltažom, a delimično i povišenjem koncentracije kalcijuma u citosolu. Aktivacija kalijumskih kanala prouzrokuje hiperpolarizaciju membrane, i relaksaciju glatkog mišića. Poznati su lekovi koji prouzrokuju vazodilataciju otvaranjem kalijumskih kanala (nikorandil, pinacidil).

Hloridni kanali omogućavaju ulazak hloridnog jona iz ekstracelularnog u intraneuralni ćelijski prostor. Upravo ovim procesom započinje inhibitorni postsinaptički potencijal (IPSP). Hloridni kanal je zajednički za GABA receptore i benzodiazepinske

lekove. Barbiturati pojačavaju afinitet GABA za njen receptor, ali istovremeno i direktno aktiviraju hloridni kanal. Svi lekovi koji aktiviraju hloridni kanal ispoljavaju značajna dejstva na centralni nervni sistem, na primer sedativi i antikonvulzivi.

4.1.2.2.5. G-proteini i drugi glasnici

Mnogi lekovi deluju tako što se vezuju za ekstracelularni receptor, ali posle toga u ćeliji prouzrokuju povećanje koncentracije nekog od drugih glasnika, kao što su: *ciklični adenozin-monofosfat (cAMP)*, *joni kalcijuma*, *fosfoinozitidi*. U ovom sistemu lek (ili neurotransmiter) na membrani samo ostavlja „poruku”, a izvršilac te poruke je neki od drugih glasnika koji se nalaze u unutrašnjosti ćelije.

Ovaj sistem prenošenja transmembranskih signala odvija se u tri faze:

1. Lek (ligand) se vezuje za receptor koji se nalazi na površini membrane,
2. Receptor zatim okida aktivaciju jednog G-proteina koji se nalazi na citoplazmatskoj strani membrane, i
3. Aktivirani G-protein menja aktivnost jednog efektnog elementa, obično nekog enzima ili jonskog kanala, posle čega se menja koncentracija intracelularnog drugog glasnika. Efektni enzim za cAMP je adenilna ciklaza, koja intracelularni ATP pretvara u cAMP. Odgovarajući G-protein, poznat kao G_s (stimulantni G-protein), stimuliše adenilnu ciklazu. Aktivaciju G_s -proteina može da vrši veliki broj hormona i neurotransmitera (tabela 4–2).

Molekularni mehanizmi u funkcionisanju G_s i drugih G-proteina obuhvataju vezivanje i hidrolizu GTP-a.

Porodica G-proteina je vrlo raznovrsna. Pored G_s proteina koji stimuliše adenilatnu ciklazu, poznat je i G_i (inhibitorni) koji inhibiše ovaj enzim. Osim toga, G_i u nekim ćelijama stimuliše fosfoinozidni sistem drugog glasnika i sudeluje u regulaciji kalcijumskih i kalijumskih jonskih kanala. Porodici G-proteina pripadaju i „transducini” koji posreduju u fototransdukciji u štapićima i čepićima retine.

Karakteristika funkcije G-proteina je značajno pojačanje signala koji se prenose. Jezikom elektronike G-proteini bi delovali kao pojačivači. Tako, na primer, noradrenalin se vezuje za receptor svega nekoliko sekundi. Međutim, aktivirani G-protein ostaje u funkciji oko deset sekundi, što predstavlja snažnu amplifikaciju početnog signala.

Godine 1994. je dodeljena Nobelova nagrada za medicinu dvojici naučnika (*A. G. Gilman i M. Rodbell*) za otkriće G-proteina. Upravo zbog toga će ovde biti navedeni i još neki detalji koji pokazuju svu kompleksnost funkcionisanja ovih proteina. Pre svega, svi G-proteini su strukturno vrlo slični, a cela porodica G-proteina je zbog svog izgleda nazvana „stepenasti receptori”. Ovo ime je dato zato što njihov polipeptidni lanac stepeničasto prolazi kroz membranu sedam puta. Svi stepeničasti receptori prenose signale na isti način. Agonisti za ove receptore se vezuju u jednom od džepova u transmembranskoj regiji. Ovo i još mnogo drugih najnovijih saznanja ubedljivo doprinose shvatanju da su receptori bitni činioci u mehanizmu delovanja lekova na živi organizam.

Drugi glasnici.—Drugi glasnici su supstance koje se nalaze u unutrašnjosti ćelije i koje učestvuju u realizaciji poruke transmembranskih signala. *Najbolje proučeni* drugi glasnici su: ciklični adenozin-monofosfat (cAMP), ciklični gvanozin-monofosfat (cGMP), kalcijum fosfoinozitidi.

Ciklični AMP.— Iz tabele 4–2. se može videti da cAMP posreduje u nastajanju dejstva većeg broj hormona. Tako, na primer, on posreduje u mobilizaciji deponovane energije (razgradnja glikogena u jetri ili triglicerida u masnim ćelijama pod dejstvom kateholamina), u konzervaciji vode u bubrezima pod dejstvom vazopresina, u održavanju homeostaze kalcijuma pod dejstvom paratireoidnog hormona, u povećanju snage i frekvencije srčanog rada (pod dejstvom kateholamina), reguliše produkciju seksualnih steroida nadbubrega, učestvuje u relaksaciji glatkih mišića, i u mnogim drugim

endokrinim i nervnim procesima. Većinu svojih efekata cAMP ostvaruje stimulacijom proteinskih kinaza. Čim prestane hormonski stimulus, dejstvo cAMP-a u ćeliji se završava, jer se on razgrađuje pod dejstvom enzima fosfodiesteraze. Inhibicija ovog enzima je osnovni mehanizam delovanja kofeina, teofilina i drugih metilksantina.

Tabela 4-2.

Endogene supstance, lekovi i njihovi drugi glasnici

| Lek ili endogena supstanca koja se vezuje za receptor | Drugi glasnik |
|---|-----------------------------------|
| Adrenokortikotropni hormon (ACTH) | cAMP |
| Acetilholin (muskarinski receptor) | Ca ²⁺ , fosfoinozitidi |
| Angiotenzin | Ca ²⁺ , fosfoinozitidi |
| Kateholamini (alfa ₁ -receptori) | Ca ²⁺ , fosfoinozitidi |
| Kateholamini (beta-receptori) | cAMP |
| Horionski gonadotropin | cAMP |
| FSH (hormon koji stimuliše folikule) | cAMP |
| Glukagon | cAMP |
| Histamin (H ₂ -receptori) | cAMP |
| Luteinizirajući hormon (LH) | cAMP |
| Paratireoidni hormon | cAMP |
| Prostaciklin | cAMP |
| 5-hidroksitriptamin (serotonin) (5-HT ₁ i 5-HT ₂ receptori) | Ca ²⁺ , fosfoinozitidi |
| Tirotropin | cAMP |
| Hormon koji oslobađa tirotropin | Ca ²⁺ , fosfoinozitidi |
| Vazopresin (V ₁ -receptori) | Ca ²⁺ , fosfoinozitidi |
| Vazopresin (V ₂ -receptori) | cAMP |

Kalcijum i fosfoinozitidi.— Neki hormoni neurotransmiteri i faktori rasta, koji započinju ovaj put transmembranskog prenošenja signala, vezuju se za receptore vezane sa G-proteinom, dok se drugi vezuju za tirozin-kinazni receptor. Početni proces u ovom mehanizmu prenošenja signala je stimulacija membranske fosfolipaze C (PLC) koja zatim specifično hidrolizuje jedno fosfolipidno jedinjenje iz plazmatske membrane, poznato pod imenom fosfatidil-inozitol-bifosfat (PIP₂). Iz PIP₂ nastaju dva druga glasnika: diacil-glicerol (DAG) i inozitol-trifosfat (IP₃). Prvi je ograničen na membranu u kojoj aktivira protein-kinazu C. Drugo jedinjenje (IP₃) je hidrosolubilno i difunduje kroz citoplazmu gde započinje oslobađanje kalcijuma iz unutrašnjih depoa. Oslobađeni kalcijum se vezuje za jedan poseban protein, *kalmodulin*, koji zatim reguliše aktivnost više enzima, uključujući kalcijum-zavisne proteinske kinaze.

Inozitol-trifosfat se brzo razgrađuje defosforilacijom, dok se diacil-glicerol pretvara u fosfolipide ili se deaciluje u arahidonsku kiselinu. Kalcijum se otklanja iz citoplazme pod dejstvom kalcijumske pumpe. U toku je istraživanje lekova koji bi delovali na inozitidni signalni sistem. Već je poznato da litijum svoje efekte ispoljava posredstvom ovog sistema.

Ciklični GMP.— Nasuprot cAMP-u, svuda prisutnom prenosioocu raznovrsnih poruka, ciklični GMP (cGMP) je u neku ruku „specijalizovani glasnik” sa tačno utvrđenim ulogama u prenošenju signala, i to samo u nekoliko tipova ćelija. U ovom mehanizmu prenošenja signala lek se vezuje za površinski receptor, čime se započinje aktivacija membranske gvanilatne ciklaze. Pod dejstvom ovog enzima pojačava se sinteza cGMP-a, koji zatim stimuliše cGMP-zavisne proteinske kinaze.

Povećanje koncentracije cGMP-a prouzrokuje relaksaciju glatkih mišića krvnih

sudova. Azotni oksid (NO) se generiše u vaskularnim endotelnim ćelijama pod dejstvom nekih lekova, kao što su na primer acetilholin i histamin. Po ulasku u ćeliju, NO aktivira citoplazmatsku guanilatnu ciklazu. Posredstvom NO-a deluje veći broj lekova, kao što su organski nitrati i molsidomin.

4.1.3. Promenljivost reakcije prema lekovima

Individualna osetljivost životinja prema dejstvu lekova može biti različita. Čak je moguće da jedna ista individua u različito vreme tretiranja pokazuje različitu osetljivost na dejstvo lekova. Ovde spadaju:

Idiosinkrazija.– To je pojava izrazito velike osetljivosti životinja prema lekovima, čak i kada se primene u vrlo malim dozama. Ovaj tip preosetljivosti se dešava i pri prvom kontaktu organizma s lekom, odnosno kada ne postoji senzibilizacija. Veruje se da ovaj tip preosetljivosti najverovatnije nastaje zbog genetskih razlika u metabolizovanju lekova.

Tolerancija.– Prilikom ponavljane primene leka često se zapaža progresivno slabljenje njegovog dejstva. Tolerancija je postepeno slabljenje intenziteta dejstva leka pri njegovoj ponovljenoj primeni. U ovakvim slučajevima, da bi lek imao istu efikasnost kao na početku lečenja neophodno je povećanje doze.

Mehanizmi nastajanja tolerancije su različiti. Oni su najčešće u vezi sa promenama u metabolizmu leka ili kvantitativnim promenama u receptorima. Tolerancija na barbiturate nastaje jer su oni induktori mikrozomalnih enzima jetre i ubrzavaju sopstveni metabolizam. Zbog indukcije enzima koji razgrađuju barbiturate, životinja podnosi sve veće i veće doze ovih lekova. Kod drugih lekova, na primer, nekih adrenergičkih agonista, tolerancija nastaje zbog promena u broju receptora. Broj receptora se menja zavisno od toga da li se tokom duže primene na receptorima nalazi agonist ili antagonist. *Nishodna regulacija receptora* podrazumeva progresivno smanjivanje broja receptora kada na njih dugo deluju *agonisti*. Nasuprot ovome, ako *antagonisti* dugo deluju na receptorima onda se progresivno povećava njihov broj i nastaje *ushodna regulacija receptora*. Prema tome, tolerancija je posledica nishodne regulacije receptora.

Tahifilaksija.– To je poseban oblik tolerancije koji se izuzetno brzo razvija. Dovoljna je primena samo dve-tri doze leka, pa da tolerancija bude skoro kompletna. Najpoznatiji primer za tahifilaksiju je brzo smanjivanje osetljivosti prema efedrinu. Vazokonstriktorno i hipertenzivno dejstvo efedrina može da bude vrlo korisno u terapiji, međutim, zbog razvoja tahifilaksije često izostaje njegov efekat, pa mu je primena ograničena. Efedrin svoje dejstvo ostvaruje posredstvom oslobođenih kateholamina iz njihovih depoa. On očigledno brzo prazni funkcionalno značajne depoe kateholamina, zbog čega njegovo hipertenzivno dejstvo slabi ili izostaje.

Stečena preosetljivost.– Posledica je antigenske senzibilizacije organizma prema leku. Ovaj tip preosetljivosti nastaje kod životinja koje su prethodno bile lečene lekom prema kome su kasnije postale preosetljive. Postojanje promenljivosti reakcija životinje prema leku, obavezuje farmakoterapeuta da promeni ili dozu ili lek.

4.2. MEHANIZMI DEJSTVA LEKOVA KOJI NE ZAVISE OD SPECIFIČNIH RECEPTORA

U odnosu na lekove koji deluju posredstvom specifičnih receptora, daleko je manji broj lekova čije dejstvo ne zavisi od receptora. Ovi lekovi deluju posredstvom svojih fizičkih i hemijskih osobina, kao i direktnom hemijskom reakcijom sa sastojcima organizma.

Lekovi čije dejstvo zavisi od njihovih fizičkih i hemijskih karakteristika.—Neki lekovi deluju promenom *osmotskog pritiska*. Na ovaj način se objašnjava laksantni efekt magnezijum-sulfata. Ovaj lek se posle p.o. primene ne apsorbuje iz digestivnog sistema, već za sebe vezuje vodu, u cilju održavanja izotoničnosti u lumenu creva. Veća količina vode razmekšava crevni sadržaj, ali istovremeno svojim volumenom stimuliše peristaltiku i prouzrokuje pražnjenje creva.

Istim mehanizmom deluju manitol i ureja, ali u tubulima bubrega, dovodeći do povećanja diureze (osmotski diuretici). Dekstran, takođe, deluje osmotskim mehanizmom, ali u krvnim sudovima. Osmotskim vezivanjem vode, dekstran povećava zapreminu cirkulišuće tečnosti, što je vrlo koristan efekat u terapiji hipovolemijskog šoka.

Adsorpcija je mehanizam delovanja leka pri kome on na svoju površinu adsorbuje (vezuje) razne otrove, uključujući i bakterijske toksine. Ovako deluje medicinski ugalj, kaolin, pektin, magnezijum-trisilikat, bizmutove soli i dr. Adsorbovani otrovi i toksini ne mogu se apsorbovati, i u vezanom (neaktivnom) obliku eliminišu se preko creva. Zbog toga se ova sredstva, a naročito medicinski ugalj koristi kao protivotrov kod alimentarnih trovanja.

Fizičkim mehanizmom deluju inhalacioni opšti anestetici.—Sve ove supstance su izrazito liposolubilne. One se nagomilavaju u membrani nervnih ćelija. Jačina anestetičke moći inhalacionih opštih anestetika direktno je proporcionalna njihovoj rastvorljivosti u lipidima. Postoje još najmanje tri teorije preko kojih se objašnjava delovanje opštih anestetika fizičkim mehanizmom. Svima njima je ipak zajedničko da nagomilavanje anestetika u membrani blokira sve funkcije koje se kroz nju ostvaruju, a time razdražljivost neurona.

Lekovi čije delovanje zavisi od hemijske reakcije između leka i drugih molekula.—U ovakvim slučajevima lek reaguje hemijski sa supstancom koja je sastojak tkiva, ili koja je slobodna u ekstracelularnoj tečnosti.

Kaustici precipitiraju proteine u tkivima i time prouzrokuju lizu i smrt ćelije.

Dezinficijensi ubijaju mikroorganizme delujući hemijski direktno na neki od sastojaka membrane. Ovakvo dejstvo imaju kiseline (borna kiselina), alkalije (natrijum hidroksid), oksidaciona sredstva (kalijum-permanganat), redukciona sredstva (sumpor-dioksid), sredstva koja precipitiraju proteine (fenol) i površinski aktivne supstance (sapuni i deterdženti).

Astrigensi precipitiraju proteine, ali samo na površini tkiva, kao na primer, taninska kiselina. Stvaranjem površinskog zaštitnog sloja, postiže se zaštita dubljih slojeva tkiva.

Neutralizacija je svaka hemijska reakcija između baza i kiselina. Antacidni lekovi svoj efekt u organizmu ostvaruju delujući ovim mehanizmom. Reakcija neutralizacije odigrava se kada se višak hlorovodonične kiseline u želucu vezuje (neutrališe) pomoću natrijum-hidrogenkarbonata ili bilo kog drugog antacidnog sredstva.

Helacija je poseban vid hemijske reakcije, odnosno vezivanja između leka i otrova. Produkti ovog vezivanja se nazivaju *helati* (od grčke reči *chela* = klešta). Helirajuće materije stvaraju komplekse sa metalima (uglavnom teškim), čime se sprečava mogućnost vezivanja metala za fiziološke supstance. Zbog ove osobine, helirajuće supstance se koriste u terapiji trovanja metalima. Idealne helirajuće supstance treba da imaju sledeće karakteristike: da su hidrosolubilne, da ne podležu metaboličkoj degradaciji, da stvaraju helate koji su malo ili nimalo toksični, da se lako eliminišu iz organizma, da lako prodiru do mesta gde je metal deponovan, da imaju mali afinitet za kalcijum (vrlo značajno!) i da imaju veliki afinitet za metale koje vezuju. Najpoznatije helirajuće supstance su: *dimerkaprol (BAL)*, *etilendiamin-tetrasirćetna kiselina (EDTA)*, *penicilamin i deferoksamin*.

POGLAVLJE 5.

INTERAKCIJA IZMEĐU LEKOVA

Svaka farmakoterapija u kojoj pacijent prima istovremeno više vrsta lekova može da dovede do nepredviđenih interakcija među njima. Posledice ovih interakcija mogu da budu smanjenje ili izostajanje terapijskog efekta, pojavljivanje težih neželjenih efekata, pa čak i letalni ishod.

Međutim, mnoga patološka stanja su često prava indikacija za primenu više lekova, jer se njihovom kombinacijom dobijaju bolji terapijski efekti nego kada bi se primenio samo jedan lek. Najbolji primer za moguću kombinovanu terapiju je primena antibiotika (na primer, penicilina i aminoglikozida) u cilju proširivanja antibakterijskog spektra delovanja, čime se „pokriva” veći broj patogenih mikroorganizama.

U praktičnoj farmakoterapiji koristi se veliki broj lekova, pa su mogućnosti pojave interakcije između lekova praktično neograničene, a mnoge su i potpuno nepoznate. Osnovno pravilo farmakoterapije je da *kombinovanje lekova treba izbegavati, osim kada je korist kombinacije apsolutno dokazana.*

Definicija interakcije.– Interakcija lekova je kvantitativna ili kvalitativna promena dejstva jednog leka pod uticajem drugog leka, kada se oni istovremeno primenjuju u organizmu životinja. Međutim, dejstvo lekova može da se promeni i pod uticajem faktora iz spoljašnje sredine, kao što su: prisustvo aditiva u hrani, vrsta hrane, atmosferski zagađivači i drugo. Definicija interakcije lekova, ipak nije jednostavna, jer se efekti lekova mogu da promene i pod uticajem farmakogenetskih faktora i patoloških stanja.

5.1. MEHANIZMI INTERAKCIJE IZMEĐU LEKOVA

Poznata su tri mehanizma interakcije između lekova: *farmaceutski* (fizičko-hemijski) odvija se izvan organizma životinje, i zove se *inkompatibilitet*. *Druga dva farmakokinetički i farmakodinamski* mehanizmi interakcije dešavaju se *in vivo* tj. u organizmu životinja.

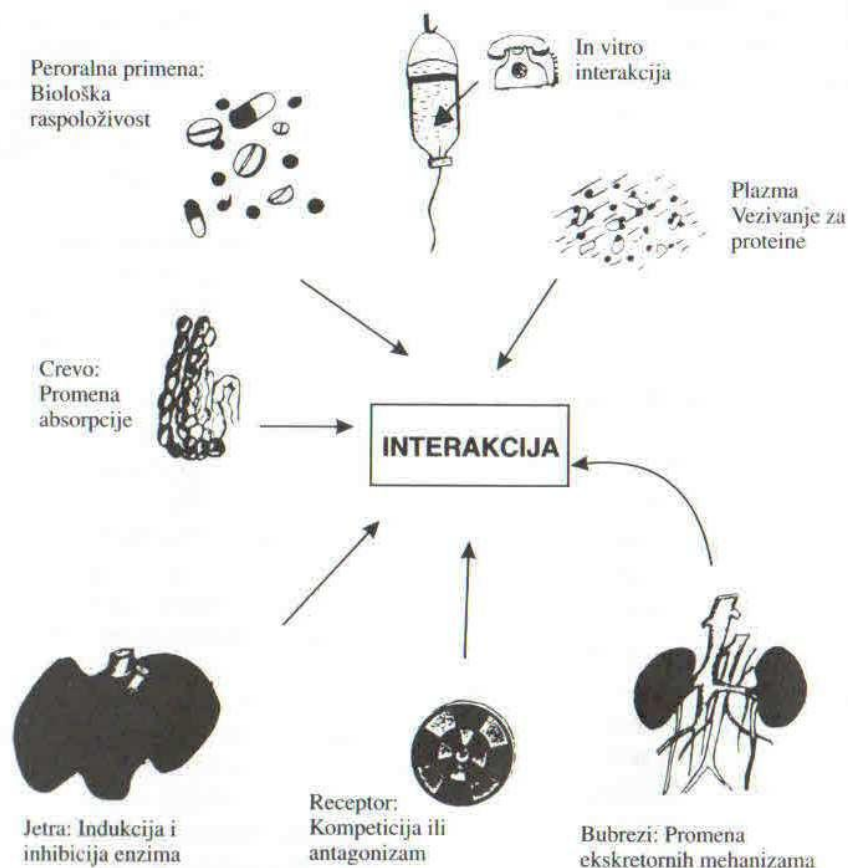
Farmaceutski mehanizmi interakcije.– Obuhvataju razne tipove fizičke i hemijske inkompatibilnosti među lekovima koji se nalaze u jednom farmaceutskom preparatu (u boci sa infuzionim rastvorom ili u istom špricu). Rezultat interakcije ovog tipa je hemijska ili fizička promena pomešanih lekova koji gube terapijsko dejstvo ili se pojačava njihova toksičnost.

Farmakokinetički mehanizam interakcije.– Odigrava se u slučajevima kada istovremeno dati lekovi menjaju jedan drugome farmakokinetičke karakteristike na nivou apsorpcije, raspodele, metabolizovanja i eliminacije, tako da se posle toga menja i koncentracija leka na mestu delovanja, što za posledicu ima bitnu promenu farmakoterapijskog dejstva leka.

Farmakodinamski mehanizmi interakcije.– Odvijaju se na mestu delovanja lekova, najčešće na farmakološkim receptorima. Posledica ove interakcije je znatno smanjenje ili znatno pojačanje dejstva leka od koga se očekuje terapijski efekat.

5.2. MESTA DEŠAVANJA INTERAKCIJE MEĐU LEKOVIMA

Interakcije među lekovima se najčešće odigravaju u organizmu životinja, ali su moguće i izvan njega. Sva ta mesta su prikazana na slici 5–1.



Slika 5-1. Mesta na kojim se može odigrati interakcija među lekovima. Izvan organizma je moguća interakcija samo u boci za infuziju tečnosti, a sve ostale interakcije se odigravaju u organizmu pacijenta (crevo jetra, bubrezi, receptori, proteini i plazma)

Izvan organizma životinje, interakcije između lekova se dešavaju u istom špricu, ili u boci za infuziju i poznate su kao *inkompatibilnost*. Posle istovremene p.o. primene dva ili više lekova jedan drugome mogu da menjaju biološku raspoloživost. Takođe, lekovi mogu jedan drugome da menjaju stepen i brzinu apsorpcije. U krvi je moguća interakcija lekova zbog njihove međusobne kompeticije na mestima za vezivanje na proteinima plazme. U jetri, lekovi jedan drugome mogu da ubrzaju ili uspore metabolizovanje. U bubrežima, moguća je interakcija, u smislu, ubrzavanja ili usporavanja eliminacije lekova. Na receptorima se interakcija manifestuje, ili kao *sinergizam*, ili *antagonizam*. Praktično, počev od farmaceutske formulacije leka, pa sve do njegovog izlučivanja iz organizma, ne postoji ni jedna faza u kojoj ne bi mogla da se odvijuje interakcija između lekova.

5.2.1. Interakcije lekova *in vitro*

Interakcija lekova *in vitro*, poznata je i kao *farmaceutska inkompatibilnost*. Inkompatibilnost najčešće nastaje za vreme ubrizgavanja lekova u infuzionu tečnost, ili mešanjem dva injekciona leka (ili više) u istom injekcionom špricu.

Pouzdanost se zna da su mnogi lekovi injicirani u rastvorima za intravensku infuziju skloni promenama. Zbog fizičkih i hemijskih reakcija između leka i infuzionih rastvora nastaju promene koje su često vidljive i golim okom. Najčešće pojava precipitata je zamućenje rastvora ili promena boje rastvora. Međutim, značajno je da su moguće interakcije i bez vidljivih promena u rastvoru, što predstavlja posebnu opasnost za

primenu. Ovaj tip interakcije zavisi od pH sredine, vremena izlaganja, dejstva svetlosti i elektrolita koji se nalaze u infuzionim tečnostima.

Druga vrlo značajna posledica mešanja leka sa infuzionim rastvorima je bitno *razblaživanje leka u velikoj zapremini ovih rastvora*. S obzirom da se zapremina infuzionog rastvora kreće od 500 ml do 1 litra, pa i više, i da se intravenska infuzija sprovodi u toku dužeg vremenskog perioda, za očekivati je da se posle intravenske infuzije u krvi postiču znatno niže koncentracije leka, nego posle intravenske bolus injekcije.

Kombinovanje dva ili više leka u istom špricu, takođe predstavlja opasnost od neželjene interakcije. Tako aminoglikozidni antibiotici i karbenicilin deluju izrazito sinergistički i često se opravdano kombinuju, ali se nikada ne smeju primenjivati u istom špricu, jer su hemijski inkompatibilni.

5.2.2. Interakcije lekova koje se odvijaju u organizmu životinje

U organizmu životinje mogu da nastanu interakcije među lekovima u fazama farmakokinetike i farmakodinamike. Farmakokinetičke interakcije nastaju u slučajevima kada dva leka mogu jedan drugom da promene apsorpciju, raspodelu, metabolizovanje i izlučivanje u tolikom stepenu da mogu značajno da smanje koncentraciju leka na mestu dejstva. Farmakodinamska intrerakcija među lekovima se odigrava na mestu njihovog delovanja u organima i tkivima, a daleko najčešće na samim receptorima.

5.2.2.1. Farmakokinetičke interakcije lekova

Interakcije lekova u toku apsorpcije.– Pasivna difuzija lekova kroz sluznicu gastrointestinalnog sistema zavisi od pH vrednosti mesta gde se vrši apsorpcija. Salicilati i druge slabe kiseline se brže apsorbuju pri niskim pH vrednostima, jer se tada više koncentracije leka nalaze u lako difuzibilnom, nejonizovanom i lipofilnom obliku. Ako se istovremeno sa njima primeni i neki od alkalnih lekova (natrijum - hidrogenkarbonat), on će pomeriti pH prema višim vrednostima, što će imati za posledicu znatno usporavanje apsorpcije ovih slabih kiselina.

Lekovi koji u svojoj molekuli sadrže kalcijum, aluminijum i magnezijum, kao i sami elementi, stvaraju hemijske komplekse sa tetraciklinima i znatno otežavaju njihovu apsorpciju, ali i apsorpciju tetraciklina. Zbog toga biološka raspoloživost tetraciklina datih p.o. može da se smanji čak i za 90%. Sličan tip interakcije postoji između tetraciklina i gvožđa, pa se apsorpcija oba leka znatno smanjuje ukoliko se primene istovremeno. Ove interakcije se donekle mogu da izbegnu ukoliko vremenski razmak između davanja tetraciklina i dvovalentnih jona najmanje iznosi 2 do 3 sata.

Sintetski antibakterijski lekovi, fluorohinoloni (enrofloksacin, norfloksacin, ciprofloksacin) stvaraju helatne komplekse sa lekovima koji sadrže aluminijum, zbog čega se apsorpcija ovih antibakterijskih lekova smanjuje za 50-90%, a time i njihovo antibakterijsko dejstvo.

Apsorpcija lekova iz potkožnog tkiva i preko sluznice može da se značajno uspori dodavanjem vazokonstriktornih supstanci. Na ovaj način se postiže pojačavanje i produženje dejstva, na primer lokalnim anestetičkim lekovima.

Prisustvo hrane u želucu može značajno da uspori apsorpciju lekova iz gastrointestinalnog sistema. S druge strane, neki lekovi mogu da smanje apsorpciju nekih sastojaka hrane. Primer je tečni parafin koji znatno otežava apsorpciju liposolubilnih vitamina (A, D, E, K) iz creva. Antibiotici koji uništavaju saprofitsku mikrofloru digestivnog sistema (tetraciklini i drugi antimikrobni lekovi širokog antibakterijskog

spektra) otežavaju sintezu dovoljnih količina vitamina K i tako prouzrokuju hipoprotrombinemiju.

Interakcije u toku vezivanja lekova za proteine.– Mnogi lekovi se posle apsorpcije u većem ili manjem stepenu vezuju za proteine plazme, posebno za albumine. Vrlo značajne promene nastaju u raspodeli lekova ako dva leka konkurišu za isto mesto vezivanja na proteinima. Zavisno od afiniteta, jedan lek može da istisne drugi lek i da mu poveća koncentraciju u krvi, a samim tim i da prouzrokuje dramatične promene u njegovoj kinetici. Da bi se razumeo ovaj tip interakcije, treba istaći da je lek biološki aktivan samo ako se nalazi u slobodnom (nevezanom) obliku. Zbog toga, svako istiskivanje visoko aktivnih i efikasnih lekova sa mesta vezivanja za albumine plazme može da prouzrokuje značajne promene u farmakološkim efektima.

Primer za ovaj tip interakcije je potenciranje dejstva antikoagulantnog leka varfarina pod uticajem fenilbutazona i oksifenilbutazona. Normalno se varfarin vezuje sa 98% za albumine plazme, a samo 2% ostaje u slobodnom obliku, od koga zavisi njegov terapijski antikoagulantni efekt. Ako se sa mesta vezivanja, primenom fenilbutazona, istisne još samo 2% varfarina, onda će se farmakološki efekt varfarina udvostručiti. Ovo je sasvim dovoljno da prouzrokuje izrazitu hipoprotrombinemiju koja može da prouzrokuje teško, pa i smrtonosno krvavljenje.

Kiseli lekovi kao što su: fenilbutazon, sulfonamidi, salicilati, barbiturati, penicilini, nalidiksinska kiselina, i rendgenska kontrastna sredstva, mogu sa mesta vezivanja za proteine da istisnu druge već vezane lekove. Neki antibiotici se u visokom stepenu vezuju za proteine plazme (kloksacilin i dikloksacilin), dok se drugi vrlo malo vezuju (oksitetraciklin, doksiciklin). Lekovi koji deluju na kardiovaskularni sistem (digitoksin, hinidin, propranolol) takođe se vezuju u visokom procentu.

Interakcije lekova u toku njihovog metabolizovanja u jetri.– Mnoge značajne interakcije među lekovima odigravaju se u toku njihovog metabolizovanja u jetri. U principu, lekovi mogu jedan drugome ili da ubrzavaju, ili da usporavaju metabolizovanje.

Indukcijom mikrozomalnih enzima, lekovi ubrzavaju kako svoje, tako i metabolizovanje drugih lekova koji se istovremeno primenjuju sa njima. Indukcija mikrozomalnih enzima obično nastaje posle 2–7 dana od početka primene lekova koji je izazivaju. Posle ovog perioda moguća je induksijska interakcija tih lekova, ali i drugih istovremeno primenjenih.

U humanoj medicini je poznato da se brzina metabolizovanja nekih lekova kod alkoholičara može da udvostruči, u poređenju sa osobama koje ne konzumiraju alkohol.

Alkohol je, inače, poznati induktor mikrozomalnih enzima jetre.

Kako za humanu, tako i za veterinarsku medicinu, značajno je saznanje da pesticidi mogu da utiču na metabolizovanje lekova. Mnogi pesticidi su induktori enzima jetre. Tako, na primer, metabolizovanje fenilbutazona je pojačano tokom 4 meseca posle jednokratnog izlaganja dejstvu poznatog insekticida, hlordana. Metabolizovanje NSAIL, aminofenazona je ubrzano kod životinja i ljudi koji su izlagani dejstvu insekticida, lindana. Nasuprot ovome, koncentracija insekticida u serumu može da se snizi pod dejstvom fenobarbitona i fenitoina.

Inhibicija enzima.–Mnogi lekovi inhibišu mikrozomalne enzime jetre, i na taj način mogu da produže biološko poluvreme drugih lekova čije metabolizovanje zavisi od ovih enzima. Ovaj tip interakcije je posebno opasan kod lekova koji imaju malu terapijsku širinu.

Nađeno je da virusne infekcije, BCG vakcina i interferon usporavaju metabolizovanje teofilina, fenitoina, aminofenazona i varfarina. Čak i jedna jedina intramuskularna injekcija interferona produžava klirens teofilina za preko 80%.

Interakcije lekova u toku njihovog izlučivanja preko bubrega.—Veliki broj lekova ili njihovih metabolita izlučuje se preko bubrega, pasivnom difuzijom ili aktivnom sekrecijom. Ovi procesi u velikoj meri zavise od pH urina, pa je za očekivati mogućnost interakcije između lekova kod promene pH.

Neki lekovi izrazito menjaju brzinu eliminacije drugih lekova koji se izlučuju aktivnom tubularnom sekrecijom. Tako, na primer, probenicid inhibira izlučivanje penicilina i cefalosporina u bubregu, čime se koncentracija ovih antibiotika u krvi može povećati i do 300%, u odnosu na koncentracije bez primene probenicida. Ova interakcija je terapijski korisna. Međutim, pošto je penicilin jeftin lek racionalnije je povećati njegove doze nego kombinovati sa probenicidom. To nije slučaj sa cefalosporinima koji spadaju u skupe lekove, pa je njihovo kombinovanje sa probenicidom sasvim opravdano.

Slabo kiseli lekovi brže se izlučuju u alkalnom urinu, dok slabo bazni u kiselom urinu. Slabo kiseli lekovi, kao što su: fenobarbiton, salicilati i drugi nesteroidni antiinflamatorni lekovi, nalidiksinska kiselina i neki sulfonamidi, brže se izlučuju putem urina sa visokim pH. Slabo bazni lekovi (petidin, morfin, prokain i antihistaminici) brže se izlučuju u urinu sa niskim pH. Suština ovih procesa je da kiseli urin favorizuje jonizaciju alkalnih lekova, dok alkalni urin favorizuje jonizaciju kiselih lekova. Svako pojačanje jonizovanja otežava reapsorpciju i ubrzava eliminaciju lekova.

Antibakterijsko dejstvo aminoglikozidnih antibiotika značajno se pojačava u alkalnom urinu. Tako, dejstvo gentamicina je 80 puta jače u alkalnom, nego u kiselom urinu, a streptomocina čak i 500 puta. Nasuprot ovome, antibakterijsko dejstvo tetraciklina, nalidiksinske kiseline i heksametilentetramina je višestruko jače u kiselom nego u alkalnom urinu. Menjanje pH urina sprovodi se aplikacijom velikih doza vitamina C (zakišeljavanje) ili natrijum-hidrogenkarbonata (alkalizacija).

5.2.2.2. Farmakodinamske interakcije lekova

Farmakodinamske interakcije lekova najčešće se odigravaju na receptorima na kojima ti lekovi deluju. Ranije je već opisano da se interakcija lekova na receptorima može da manifestuje ili kao sinergizam, ili kao antagonizam. Primena velikog broja kompetitivnih i nekompetitivnih lekova-antagonista (beta-blokatori, antihistaminici, antiholinergici, opioidni antagonisti i dr.) je terapijski izuzetno korisna. Međutim, istovremena primena nekih antibiotika može da ima za posledicu antagonizam, što predstavlja ozbiljnu profesionalnu grešku. Tako na primer, istovremena primena bakteriostatskih i baktericidnih lekova znatno umanjuje njihovu antibakterijsku aktivnost. Nasuprot ovome, međusobno kombinovanje samo bakteriostatskih ili samo baktericidnih lekova je opravdano, jer se na taj način pojačava antibakterijska aktivnost. Interakcija lekova je, ipak, moguća i kada oni deluju na sasvim različite receptore (fiziološki antagonizam, v. ranije).

U farmakodinamskoj interakciji je moguće da jedan lek deluje drugačijim mehanizmom i na drugom mestu u odnosu na drugi lek, a da pri tome prouzrokuje efekat koji može da promeni dejstvo drugog leka. Najbolji primer za ovo je istovremena primena diuretika i kardiotioničkih glikozida. Diuretici prouzrokuju hipokalijemiju koja značajno potencira neželjene efekte kardiotioničkih glikozida. Moguće interakcije između lekova, i njihove posledice su brojne, a napred navedeni primeri su samo deo najčešće opisanih interakcija. Svako uputstvo za upotrebu leka sadrži deo koji se odnosi na interakcije, a proizvođač gotovog leka je u obavezi da navede sve poznate interakcije aktivne supstance sa drugim lekovitim supstancama.

POGLAVLJE 6.

NEŽELJENE REAKCIJE NA LEKOVE

Može se sa sigurnošću da reći, da skoro svaki lek pored terapijskih efekata ima i neželjene reakcije. Kod nekih lekova one su blage i podnošljive za životinju, a kod drugih neželjene reakcije su teške, čak i opasne po život. Prema zakonu o lekovima i medicinskim sredstvima, *neželjena reakcija* na lek je „svaka štetna i nenamerno izazvana reakcija na lek koja se pojavila posle primene uobičajene doze leka kod ljudi ili životinja (u svrhu lečenja, sprečavanja bolesti, postavljanja dijagnoze ili promene fiziološke funkcije), ili pri primeni bilo koje doze leka u toku kliničkog ispitivanja”. Dok, *neželjeni događaj* je neželjeno iskustvo nastalo u periodu primene leka i za koje uzročno - posledična veza sa primenom leka ne mora da bude dokazana. Neželjeno iskustvo predstavlja bilo koji nenameravani i neželjeni znak (npr. abnormalni laboratorijski nalaz), simptom ili bolest, vremenski povezan sa primenom leka.

Neželjene reakcije na lek nastaju iako se poštuju uputstvom propisani: način aplikacije, interval i dužina davanja leka, ciljna vrsta životinje - kojoj je lek namenjen, indikacije, posebna upozorenja za ciljnu vrstu, kontraindikacije i dr. Mnoge neželjene reakcije leka su očekivane i predstavljaju deo celokupnog „farmakološkog profila leka”. Na primer, antiholinergici prouzrokuju relaksaciju glatkih mišića, ali pri tome prouzrokuju i druge očekivane neželjene reakcije (midrijaza, sedacija, tahikardija i dr.). Međutim, dešava se da se pojave neželjene reakcije koje nisu očekivane, odnosno nisu predviđene. Ovakve neželjene reakcije ne uklapaju se u tzv. „farmakološki profil leka”.

Rizik od nastajanja neželjenih reakcija je neizbežan i prati svaku terapiju. Neželjene reakcije češće se javljaju kod lekova čije je dejstvo neselektivno. U tom slučaju, lekovi deluju na više tipova farmakoloških receptora lokalizovanih u raznim obolelim, ali i zdravim organima u kojima lek, takođe, ispoljava svoje dejstvo, samo je ono tada sporedno i često nepoželjno. Pored navedenog uzroka, neželjena reakcija može da se javi i zbog promenjene farmakokinetike leka, koja nastaje kod oboljenja jetre i bubrega tretiranih životinja. Važan uzrok pojave neželjenih reakcija je i interakcija između lekova, greške veterinarara, tehničara, ali i vlasnika životinja koji primenjuju lekove. Takođe i posebne specifičnosti životinje kao što su alergija na lek, uzrast i graviditet mogu da budu razlog da se pojave neželjene reakcije.

U modernoj veterinarskoj farmakoterapiji značajna pažnja se posvećuje neželjenim reakcijama, jer je glavni princip lečenja *primum optime curare* – prvo optimalno lečiti, što znači da se pravilno sprovedenom terapijom obezbeđuje da nastale neželjene reakcije postanu podnošljive za životinju. Često, posle prekoračenja terapijskih doza lekova nastaju *toksični efekti*, koji su uvek nepoželjni.

Neželjene reakcije mogu da se podele u tri grupe:

- neželjene reakcije koje nastaju posle direktnog delovanja leka na receptore,
- one koje su posledica neočekivane reakcije organizma na lek, i
- indirektno neželjene reakcije.

6.1. DIREKTNE NEŽELJENE REAKCIJE

Bilo bi idealno kada bi se u terapiji mogao da koristi lek koji bi delovao samo na jedan tip receptora, i to samo na onaj u bolesnom organu.

Međutim, najveći broj lekova, koji pripadaju različitim terapijskim grupama, pored glavnog efekta (koji ih svrstava u određene grupe) često ispoljavaju druge efekte na više

organskih sistema. Tako, glavni efekat morfina je otklanjanje osećaja bola. Međutim, pored analgezije, morfin prouzrokuje još i sedaciju, smirivanje kašlja, depresiju respiratornog centra, povraćanje, povećanje tonusa glatke muskulature creva i zaustavljanje peristaltike. Bez obzira što se svi ovi prateći efekti morfina odigravaju preko istog opioidnog receptora kao i analgezija, oni se ipak u farmakoterapiji smatraju kao očekivane neželjene reakcije. Međutim, od svih pobrojanih efekata, depresija disanja najčešće nastaje posle prekoračenja terapijskih doza morfina, pa se smatra toksičnim efektom.

Višestruka dejstva nekih lekova, nastala delovanjem na više tipova receptora, na primer, antiholinergika, omogućuju farmakoterapeutu da izabere poželjni efekat. Antiholinergik skopolamin je spazmolitik ali i zaustavlja sekreciju pljuvačke i prouzrokuje sedaciju. Za otklanjanje spazma glatkih mišića gastrointestinalnog sistema koristi se samo spazmolitičko dejstvo, dok su ostala dejstva skopolamina neželjena. Razume se, primena leka je uvek praćena sa rizikom („ne treba se odreći ruže zato što se na njoj nalazi trnje”).

Najpoznatije direktne neželjene reakcije su: *tahifilaksija, tolerancija, zavisnost od lekova, mutageneza, karcinogeneza i teratogeneza.*

Tahifilaksija i tolerancija.– Opisane su u prethodnom poglavlju.

Zavisnost od lekova.– Odmah treba istaći da je ovo posebno veliki problem u humanoj medicini, dok se kod životinja ovo stanje može izazvati samo u eksperimentalne svrhe. Zavisnost od lekova karakterišu psihička i fizička zavisnost i tolerancija. Najviše tipova zavisnosti sadrže sve pobrojane tri karakteristike (na primer, morfinska zavisnost). Kod drugih lekova može da postoji samo jedna, ili dve od ovih karakteristika (na primer, kod kokaina samo psihička zavisnost). Najvažniji priznati tipovi zavisnosti su: opioidni, alkoholno-barbituratni, kokainski, amfetaminski, *Cannabis*, khat, isparljivi rastvarači i duvanski tip. O svemu se može detaljno pročitati u udžbenicima Farmakologije za humanu medicinu.

Mutageneza.– Izvesne hemijske supstance, uključujući i lekove, mogu da prouzrokuju mutaciju (permanentnu promenu) osnovne razvojne ćelije i da time promene naslednu osnovu (genotip) novorođene jedinke. Ovakve supstance se nazivaju mutagenima, a daleko najčešće mutacije nastaju zbog kidanja hromozoma.

Karcinogeneza.–Karcinogeneza je sposobnost lekova da prouzrokuju razvoj malignih neoplazmi. Osnovni mehanizam karcinogeneze je isti kao kod mutageneze i podrazumeva interakciju leka sa nekim kritičnim molekulom u ćeliji, najčešće sa nukleinskom kiselinom ili nekim značajnim proteinom.

Neke supstance nisu mutageni i karcinogeni same po sebi, ali to postaju tek posle metabolizovanja u organizmu. Najbolji primer za ovo je 1,2-benzantracen koji je inače prototip stabilne nereaktivne supstance. Međutim, u organizmu se ova supstanca pretvara u visoko aktivni epoksid koji deluje kao karcinogen.

Svi zakoni koji regulišu procedure registracije novih lekova u svim zemljama sveta, zahtevaju ispitivanje novih lekova na stepen mutagenosti i karcinogenosti. Ovaj tip istraživanja se izvodi na eksperimentalnim životinjama kojima se ispitivani lek aplikuje u toku dužeg vremenskog perioda. Zbog mogućih razlika u metabolizovanju lekova kod raznih specijesa, ekstrapolacija podataka o karcinogenosti, dobijenih na jednoj vrsti životinje na drugu vrstu, a pogotovo ekstrapolacija sa životinje na čoveka, može da bude nepouzdana i mora da se uvek vrši sa izvesnom rezervom.

Teratogeneza.–Teratogenost je osobina nekih lekova da prouzrokuju poremećaje u razvoju plodova i pojavu nakaznosti. Za razliku od mutageneze i karcinogeneze, teratogeneza ne zahteva interakciju sa genetskim materijalom.

Drastičan primer teratogeneze desio se sa lekom koji je bio poznat pod imenom

talidomid. Između 1958. i 1961. godine ovaj lek je korišćen u humanoj medicini kao sedativ. U tom istom vremenu rođeno je oko 10.000 beba sa raznim deformacijama od kojih je najpoznatija bila fokomelija (ruke u obliku fokinih peraja). Ovaj događaj je obavezao regulativne organe svih zemalja sveta za ispitivanje teratogenog potencijala tokom predkliničkih ispitivanja leka. Ona moraju da se izvode na dve životinjske vrste. S obzirom na ove činjenice, važi kao pravilo da se u ranom periodu graviditeta izbegava primena bilo kojih lekova, osim kada je život životinje ugrožen.

6.2. NEOČEKIVANE I NEPREDVIDLJIVE NEŽELJENE REAKCIJE

Najvažnije neočekivane i nepredvidljive neželjene reakcije su genetskog porekla i alergijske reakcije.

Neželjene reakcije genetskog porekla. – Farmakogenetika je grana farmakologije koja proučava genetske faktore koji regulišu individualnu reakciju prema lekovima. Promenjena reaktivnost životinje prema leku je posledica nasleđenih determinisanih promena u količini pojedinih enzima i drugih funkcionalnih proteina. Ove anomalije su latentne i ispoljavaju se u trenutku kada životinja dobije prvi put određeni lek.

Moguće je da kod nekih vrsta, rasa životinja, pa i individua postoji strukturno promenjeni enzim, kao što je to slučaj kod pseudoholinesteraze koja razlaže sukcinilholin. Ovakav izmenjeni enzim ne može da razgradi sukcinilholin pa je životinja izuzetno osetljiva i na male doze ovog leka. Sukcinilholin može u ovim slučajevima da prouzrokuje i letalni ishod koji nastaje zbog dugotrajne paralize respiratornih mišića.

Kod životinja sa nedostatkom enzima glukozo-6-fosfat-dihidrogenaze, sulfonamidi i antiprotozoalni lekovi prouzrokuju tešku hemolitičku anemiju. Nedostatak enzima katalaze u mnogim tkivima omogućava da vodonik-peroksid postane izrazito toksičan i prouzrokuje nekrozu tkiva. Isto tako, nedostatak enzima glutation-reduktaze ima za posledicu da sulfonamidi i nitrofurani prouzrokuju hemolitičku anemiju i pancitopeniju. Takođe, nedostatak enzima methemoglobin-reduktaze čini da sulfonamidi, analgetici i antimalarici prouzrokuju methemoglobinemiju, koja može da bude i smrtonosna.

Očigledno je da je farmakogenetika doprinela razumevanju većeg broja neželjenih reakcija lekova. Ipak, i danas se dešava da se neke od tih reakcija, u nedostatku pravog objašnjenja, jednostavno, svrstaju u idiosinkraziju.

Alergijske reakcije prema lekovima. – Alergijske reakcije su moguće pri ponovljenom unošenju lekova. Od neželjenih očekivanih reakcija, alergijske reakcije se razlikuju po tome što nastaju i posle unošenja izuzetno malih doza.

Senzibilizacija prema leku nastaje pri njegovom prvom unošenju u organizam. Ovo se uvek dešava posle primene lekova koji sadrže velike molekule, najčešće proteine, kao što je to slučaj kod vakcina, seruma i protein hormona (hormon rasteanja, FSH). Lekovi koji imaju malu molekulu, obično sami po sebi nisu u stanju da prouzrokuju stvaranje antitela. Međutim, to postaje moguće kada se ovi lekovi kao *hapteni* (poluantigeni) vežu za neki veliki molekul (protein) u krvi ili u tkivima. Šta se dalje dešava kod haptenske senzibilizacije prikazano je na slici 6–1.

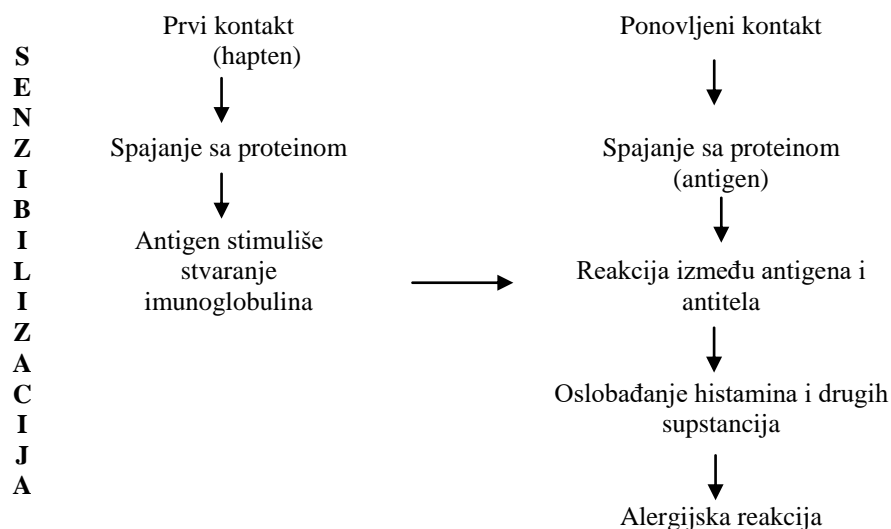
Antitela protiv lekova su imunoglobulini kojih ima više grupa. Manifestna alergija nastaje kada senzibilisana životinja sa visokim titrom antitela, ponovo dođe u kontakt sa antigenom ili haptenom koji je izazvao stvaranje specifičnih imunoglobulina. Tom prilikom se oslobađa histamin iz mastocita, koji zatim prouzrokuje različite tipove alergijskih reakcija (tabela 6–1).

Tabela 6-1.

Tipovi alergijskih reakcija prema lekovima i efekti koji se javljaju prilikom kontakta sa lekom

| Tip reakcije | Alergijske reakcije | Lekovi koji prouzrokuju reakciju |
|---|---|--|
| Rane reakcije (humoralne) | | |
| Tip I Anafilaktička reakcija (IgE) | Anafilaktički šok, konjunktivitis, rinitis, bronhijalna astma | Penicilini, lokalni anestetici, salicilati |
| Tip II Citotoksične reakcije (IgG) | Agranulocitoza, trombocitopenija, hemolitička anemija | Aminofenazon, barbiturati, penicilini, hloramfenikol |
| Tip III Imunokompleksne reakcije (IgG) Pozne reakcije (celularne) | Serumska bolest, lokalna Artusova reakcija | Peptidni hormoni, penicilini |
| Tip IV Senzibilisani T limfociti | Kontaktni dermatitis | Antibiotici, lokalni anestetici |

Senzibilizacija organizma je moguća pri svakom načinu aplikacije leka, ali je daleko najintenzivnija posle lokalne primene lekova. Osim toga, alergijske reakcije su češće posle parenteralne, nego posle peroralne primene, a posebno su česte posle primene parenteralnih depo-preparata. Veličina doze nije bitna za pojavu alergijske reakcije. Ona je moguća i posle izuzetno malih doza leka. Poznato je da čak i *tragovi* penicilina u mleku lečenih krava mogu da prouzrokuju senzibilizaciju prema svim penicilinima.



Slika 6–1. Mehanizam senzibilizacije. Levi deo slike prikazuje šta se dešava posle prvog kontakta sa lekom, a na desnoj strani slike su procesi koji se dešavaju posle ponovljenog kontakta sa haptentom

6.3. INDIREKTNE NEŽELJENE REAKCIJE

Indirektni neželjeni efekti nisu posledica direktnog delovanja molekula leka, već su sekundarno prouzrokovani nekim osnovnim dejstvom leka. Najbolji primer ovakvog tipa neželjenih reakcija je *poremećaj saprofitske mikroflore u gastrointestinalnom sistemu*. Ovo se često dešava posle upotrebe antibiotika širokog antibakterijskog spektra dejstva (tetraciklini, florfenikol). Neželjene reakcije su posebno česte kod odraslih herbivora.

Kod preživara se manifestuje gubitkom apetita, dijarejom, smanjenjem produkcije mleka, i na kraju dehidracijom organizma. Kod živine se ovo stanje manifestuje smanjenjem nosivosti. Zbog uništavanja mikroflore moguća je pojava avitaminoze K i B vitamina. Posebno težak problem, koji nastaje posle primene antibiotika širokog spektra, su superinfekcije stafilokokom, proteusom, pseudomonasom i kandidom. Ove superinfekcije se vrlo teško leče.

Indirektne neželjene reakcije su smanjenje imunske aktivnosti, kao i efekti koji nastaju posle uništavanja parazita, koji mogu da deluju hemijski i mehanički. Produkti raspadanja uginulih parazita prouzrokuju hiperpireksiju i senzibilizaciju organizma. Mehanički neželjene reakcije nastaju u slučajevima kada se masa uginulih parazita (na primer, askarida) posle tretiranja antihelminthicima pretvori u klube, koje opturira creva i prouzrokuje mehanički ileus.

6.4. PROGRAM PRAĆENJA NEŽELJENIH REAKCIJA

Dužnost svake veterinarske ustanove i svakog veterinara je da odmah kada primete neželjenu reakciju obavestavaju nacionalnu agenciju za lekove o novoj i neočekivanoj neželjenoj reakciji organizma na primenjeni lek, ali i na pojavu, uputstvom već registrovanene neželjene reakcije. Na ovaj način se prati frekvencija i procenat pojavljivanja neželjenih reakcija kod određenih vrsta i kategorija životinja, ali i kod ljudi.

Neke neželjene reakcije leka ne mogu se uočiti tokom kliničkog ispitivanja. U toku ovog ispitivanja zapažaju se uglavnom učestale neželjene reakcije koje se javljaju kod većeg procenta tretiranih životinja. Retke neželjene reakcije leka, pod uslovom da nisu dramatične, mogu da se otkriju tek posle njegove dugotrajne kliničke primene na izuzetno velikom broju životinja. Iz tih razloga, sasvim je opravdan proces identifikacije, praćenja i reagovanja na nove nalaze u pogledu rizika upotrebe leka. Ovaj proces se naziva *farmakovigilanca* i sprovodi se u svakoj zemlji u kojoj se obavlja promet lekova. Zakon o lekovima zemalja Evropske unije, ali i onih koje nisu članice, predviđa ovakve procese. Farmakovigilanca se sprovodi za veterinarske i humane lekove, a sama organizacija sprovođenja ovog procesa se razlikuje od zemlje do zemlje. Prema Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima (Sl. glanik R.S. broj 105/2017) ovaj posao obavlja Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, koju je osnovala Republika Srbija sa ciljem da obezbedi kvalitetne, efikasne, bezbedne i dostupne lekove i medicinska sredstva za veterinarsku i humanu upotrebu. Agencija organizuje i prati način prikupljanja i procenu neželjenih reakcija lekova i njihovih interakcija, organizuje obradu podataka i vrši procenu dobijenih podataka. Poslove prikupljanja, obrade, selekcije i pružanja podataka o neželjenim reakcijama lekova obavlja Nacionalni centar za praćenje neželjenih reakcija lekova koji je u sastavu agencije. Podaci i informacije o neželjenim reakcijama lekova unose se u bazu farmaceutskog informacionog sistema agencije, a ovi podaci su dostupni svim veterinarima i lekarima.

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) je organizovala internacionalni program za praćenje neželjenih reakcija za humane lekove, a Uprava za hranu i lekove (Food and Drugs Administration, FDA) i Direkcija za veterinarske lekove (Veterinary Medicines Directorate, VMD) ima program za praćenje neželjenih reakcija za veterinarske lekove. Države međusobno preko baze podataka razmenjuju informacije o neželjenim reakcijama za lekove, koji su klasifikovani i obeleženi slovno-brojčanim kodom prema prihvaćenoj jedinstvenoj ATC-vet klasifikaciji.

Drugi deo

SPECIJALNA FARMAKOLOGIJA

FARMAKOLOGIJA CENTRALNOG NERVNOG SISTEMA – UVOD

7.1. OSNOVNI PODACI O ORGANIZACIJI I FUNKCIJI CENTRALNOG NERVNOG SISTEMA

U cilju lakšeg razumevanja mehanizama i mesta delovanja lekova u centralnom nervnom sistemu, ovde će sasvim ukratko biti predstavljeni:

- ćelijska organizacija u centralnom nervnom sistemu, i
- moguća mesta delovanja lekova.

7.1.1. Ćelijska organizacija u CNS-u

Neuronski sistemi u centralnom nervnom sistemu dele se na hijerarhijske i difuzne sisteme.

Hijerarhijski sistem neuronske organizacije.– U hijerarhijskom sistemu neuronske organizacije uvek postoje dva tipa neurona: relejni neuroni i neuroni lokalnog kola. Nervni putevi u ovom sistemu se sastoje od velikih mijelinskih vlakana koja velikom brzinom sprovode akcione potencijale. Tipični predstavnici ovog tipa organizacije su sistemi za senzornu i motornu kontrolu. Lanac neurona obezbeđuje precizan tok informacija. Slaba strana ovog sistema je što ispadanje iz funkcije makar i jedne karike u lancu prenošenja prouzrokuje ispadanje iz funkcije celog sistema. Najpoznatiji transmiteri u ovom tipu organizacije su *glutamat i aspartat* (za ekscitatornu transmisiju), i *gama-aminobuterna kiselina (GABA) i glicin* (za inhibitornu transmisiju).

Sistemi difuzne neuronske organizacije.– Ovi sistemi kao transmitere koriste biogene amine (noradrenalin, dopamin, serotonin). Ćelijska tela ovog sistema se uvek nalaze u jednoj kompaktnoj ćelijskoj strukturi (na primer, *locus coeruleus* za noradrenergički sistem). Aksoni neurona su ovde vrlo tanki i nisu mijelizovani. Brzina sprovođenja u ovim aksonima je vrlo mala, svega 0,5 m/sec. Međutim, grananje ovih aksona je vrlo izraženo i oni mogu inervisati veliki broj funkcionalno različitih delova mozga. Iz terminalnih varikoziteta aksona se oslobađa neurotransmiter (na primer, noradrenalin) i „poput oblaka može zapljusnuti” više struktura, dakle delovati difuzno. Monoaminski tip informacije ne može se odnositi na topografski određenu strukturu, već na široke areje centralnog nervnog sistema. Ne iznenađuje što su ovi tipovi neuronske organizacije uključeni u održavanje globalnih funkcija, kao što su spavanje, budno stanje i apetit.

7.1.2. Moguća mesta delovanja lekova u centralnom nervnom sistemu

U ovom poglavlju će biti detaljnije opisani razni neurotransmiteri u centralnom nervnom sistemu. Svi lekovi koji deluju u centralnom nervnom sistemu u stvari modifikuju neki od procesa koji se odigravaju u neurohumoralnoj transmisiji. Mesta dejstva lekova su neki od sledećih procesa:

- propagacija akcionog potencijala u presinaptičkom nervnom vlaknu,
- biosinteza neurohumoralnog transmitera,
- deponovanje neurotransmitera u nervnim strukturama,
- metabolizovanje oslobođenog transmitera,
- proces oslobađanja transmitera,
- proces preuzimanja transmitera,

- proces razgradnje i biološke inaktivacije transmitera,
- delovanje transmitera na postsinaptički receptor, i
- promene aktivnosti jonskih kanala u postsinaptičkoj membrani.

O svim ovim procesima se govori u daljem tekstu, kao i uz svaki lek (ili grupu lekova) koji deluje na centralni nervni sistem.

7.1.3. Krvno – moždana barijera

Krvno-moždanu barijeru čini endotel kapilarne mreže u mozgu. Ova barijera lako propušta liposolubilne supstance, ali zato preklapanje endotelnih ćelija ne propušta visoko polarizovane hidrosolubilne supstance. Visoko liposolubilni lek brzo prolazi kroz krvno-moždanu barijeru i difunduje kroz epindim i *pia mater* u cerebrosposinalni likvor. Permeabilnost krvno-moždane barijere za neki lek je visoko značajna za postizanje visokih terapijskih koncentracija u mozgu, kao na primer posle primene opštih intravenskih i inhalacionih anestetika ili antiepileptičkih lekova. Zaštitna uloga krvno-moždane barijere se može izbeći ako se lek ubrizgava direktno u cerebrosposinalni likvor.

7.2. NEUROTRANSMITERI U CENTRALNOM NERVNOM SISTEMU

U centralnom nervnom sistemu (CNS) otkriven je veliki broj biološki aktivnih materija koje mogu da vrše ili vrše ulogu neurohumoralnih transmitera. Otkriće ovih supstanci pomoglo je razumevanju njihove fiziološke i patofiziološke uloge, ali je svakako doprinelo i razumevanju mehanizama delovanja lekova u centralnom nervnom sistemu. Broj supstanci koje vrše ulogu neurotransmitera ili neuromodulatora je veliki, a samo jedan njihov deo je prikazan u tabeli 7–1.

7.2.1. Kriterijumi za „ulogu” neurotransmitera u centralnom nervnom sistemu

Da bi se nekoj supstanci mogla pripisati uloga neurotransmitera u CNS-u, potrebno je da zadovoljava sledeće kriterijume:

- supstanca mora da bude prisutna u CNS-u,
- aplikacija ove supstance treba da prouzrokuje iste efekte koje prouzrokuje i električna stimulacija određenih struktura u CNS-u,
- mora se oslobađati iz odgovarajućih struktura u velikom mozgu,
- neuroni moraju da budu sposobni da je sintetišu iz određenih prekursora,
- u CNS-u moraju da postoje procesi kojima se transmitser inaktivise (enzimska razgradnja), odnosno otklanja sa mesta delovanja (preuzimanje), i
- dejstvo neurotransmitera može da se blokira specifičnim receptornim antagonistima.

Procesi neurotransmisije koji se odigravaju u CNS-u slični su onima koji postoje u perifernom nervnom sistemu. Ti procesi se odigravaju sledećim redom:

- nervni akcioni potencijal se propagira do nervnog završetka,
- neposredno posle toga oslobađa se neurohumoralni transmitser,
- neurotransmitser deluje na postsinaptičke (a verovatno i presinaptičke) receptore,
- dolazi do interakcije transmitera sa receptorom, što je praćeno ili promenom metabolizma u unutrašnjosti ćelije ili promenom permeabiliteta membrane za jone, i
- neurotransmitser se inaktivise razgradnjom ili procesom preuzimanja.

Tabela 7–1.
Aminokiseline i monoamini kao neurotransmiteri u centralnom nervnom sistemu i njihovi antagonisti

| Neurotransmitter | Mesto dejstva | Receptori i neki agonisti | Antagonisti | Glavne funkcije i dejstva |
|-----------------------------------|---|---|----------------------------------|---|
| Glutaminska kiselina | Interneuroni na svim nivoima | NMDA | Amino-fosfonvalerat, ketamin | Depolarizacija izazvana povećanom provodljivošću za natrijum |
| Asparaginska kiselina | Interneuroni na svim nivoima | | | -II- |
| Gama-aminobuterna kiselina (GABA) | Supraspinalni neuroni, glijalne ćelije | GABA _A , muscimol GABA _B , boklofen | 2-OH-saklofen | Hiperpolarizacija usled povećane provodljivosti za hloridni jon |
| Glicin | Spinalni interneuroni | Taurin, beta-alanin | Strihnin | -II- |
| Acetilholin | Svi nivoi mozga, ali i kičmene moždine (motonuroni) | Muskarinski (M ₁), muskarin Nikotinski, nikotin | Pirenzepin, atropin | Depolarizacija postsinaptičke membrane. Motorna kontrola skeletnih mišića, efekt buđenja, učenje. |
| Noradrenalin | Svi nivoi CNS | Alfa ₁ , fenil-efrin Alfa ₂ , klonidin Beta ₁ , izoprenalin, dobutamin Beta ₂ , salbutamol | Prazosin Johimbin Atenolol | Kontrola krvnog pritiska efekt buđenja, kontrola raspoloženja, lokomotorna aktivnost, telesna temperatura. |
| Dopamin | Svi nivoi CNS | D ₁ D ₂ , apomorfin | Fenotiazini, butirofenoni | Kontrola motorne aktivnosti, ponašanja, sekrecije prolaktina i povraćanja. |
| 5-Hidroksitriptamin (serotonin) | Mezoencefalon i pons, hipofiza | 5HT _{1A} , LSD 5HT ₂ , LSD 5HT ₃ , metil-5-HT | Mepergolin Ketanserin | Kontrola budnog stanja i spavanja, kontrola ponašanja, regulacija telesne temperature. |

Promene u prolasku jona kroz kanale u membrani nervnih ćelija prouzrokuju *depolarizaciju* (na primer stimulacija nikotinskih holinoceptora) ili *hiperpolarizaciju* (na primer stimulacija GABA-ergičkih receptora). Druga mogućnost je da oslobođeni transmitter, kao *prvi glasnik*, stimuliše odgovarajući enzim u membrani, te posle toga povećava se biosinteza *drugog glasnika* u unutrašnjosti ćelije, koji zatim može da promeni mnoge funkcije ciljnog organa (na primer, ciklični AMP).

7.2.2. Neurotransmiteri i mehanizmi delovanja lekova

Neurotransmiteri u CNS-u mogu da budu: *aminokiseline, monoamini i neuropeptidi*.

7.2.2.1. Ekscitatorne aminokiseline

Glutaminska kiselina i *asparaginska kiselina* su ekscitatorni neurotransmiteri u CNS-u. Obe kiseline su široko rasprostranjene u mozgu i kičmenoj moždini. Disocijativni

anestetik, ketamin, smanjuje ekscitatorne efekte glutaminske i asparaginske kiseline. Poznata su do sada tri vrste receptora preko kojih deluju ekscitatorne aminokiseline.

7.2.2.2. Inhibitorne aminokiseline

Gama-aminobuterna kiselina (GABA) i *glicin* su inhibitorni neurotransmiteri u CNS-u. GABA je glavni inhibitorni neurotransmiter na svim nivoima u mozgu. Mnogi lekovi deluju delimično ili potpuno preko GABA sistema. Tako na primer, barbiturati prouzrokuju sedaciju i anesteziju sličnim efektom kao što radi i GABA. Ovi lekovi olakšavaju vezivanje GABA-e za njen receptor.

Antikonvulzivni lekovi, benzodiazepini i neki antihelmintici (ivermektin) takođe deluju posredstvom sistema GABA-e. Pikrotoksin, leptazol i bikukulin blokiraju delovanje GABA-e u CNS-u različitim mehanizmima, prouzrokujući tako opštu stimulaciju CNS uz pojavu konvulzija.

Glicin se nalazi u kičmenoj moždini u malim inhibitornim neuronima. Ova aminokiselina je inhibitorni neurotransmiter u većini spinalnih neurona, uključujući i motorne neurone. Strihnin i brucin (alkaloidi iz *Strychnos nux vomica*) selektivno antagonizuju delovanje glicina i na taj način prouzrokuju opšte konvulzije.

7.2.2.3. Monoamini kao neurotransmiteri u centralnom nervnom sistemu

Najpoznatiji aminski neurotransmiteri u CNS-u su: *acetilholin*, *kateholamini* (*dopamin*, *noradrenalin*, *adrenalin*) i *5-hidroksitriptamin* (*serotonin*).

Acetilholin.–Acetilholin se nalazi u mnogim strukturama u CNS-u, a naročito u kori velikog mozga i bazalnim ganglijama. Inhibitori acetilholin-esteraze, koji prodiru u CNS, pojačavaju i produžuju delovanje acetilholina u mozgu. Ovako deluju organofosfati i fizostigmin, koji posle većih doza prouzrokuju konvulzije.

Neostigmin.–Neostigmin je takođe antiholinesterazni lek, ali ne prodire u CNS, pa prema tome i ne prouzrokuje stimulaciju CNS-a. Poznati su mnogi lekovi koji na holinergičkim receptorima deluju kao agonisti i antagonisti, prouzrokujući tako karakteristične efekte o kojima se govori u poglavlju 13 ove knjige.

Noradrenalin.–Kateholamini (*dopamin*, *noradrenalin*, *adrenalin*) nalaze se u CNS-u, ali neravnomerno raspoređeni. Noradrenergički neuroni su bitni za održavanje normalnog krvnog pritiska, kao i za regulaciju procesa ponašanja životinja.

Svi kateholamini stimulišu produkciju cikličnog adenzin-monofosfata (cAMP), koji zatim specifičnim mehanizmom pojačava aktivnost centralnih neurona.

Dopamin.–Dopamin je važan neurotransmiter u regulaciji povraćanja. I dopamin, i sve druge supstance koje deluju na isti receptor kao dopamin (na primer, apomorfin), prouzrokuju povraćanje.

Dopamin je prolaktin-inhibitorni faktor. Na isti način deluju i neki agonisti za dopaminske receptore u laktoforima prednjeg režnja hipofize (na primer, bromkriptin), zaustavljajući sekreciju prolaktina, a time i sekreciju mleka. Poznati su mnogi lekovi (na primer, fenotiazini) koji antagonizuju delovanje dopamina i tako stimulišu sekreciju prolaktina, prouzrokujući galaktoreju.

Reserpin i drugi alkaloidi iz biljke *Rauwolfia serpentina* prazne centralne depoe monoaminskih transmitera, prouzrokujući na taj način specifično umirenje. Poznata je zloupotreba ovih alkaloida kod konja kod kojih se, posebno kod nervoznih životinja, koriste „za skidanje oštrice” pre nego što se životinje podvrgnu procesima dresure.

Serotonin (5-hidroksitriptamin).–U centralnom nervnom sistemu serotonin igra ulogu u smenjivanju spavanja i budnog stanja. Poznat je veliki broj podtipova

serotoninskih receptora i njihovih antagonista (tabela 7–1).

Neuropeptidi kao neurotransmiteri i neuromodulatori.– U CNS je otkriveno preko 30 peptida za koje se veruje da mogu da imaju ulogu neurotransmitera i neuromodulatora. Najpoznatiji među njima su: *opioidni peptidi (enkefalini, beta-endorfin, dinorfin), angiotenzin II, vazopresin i supstanca P.*

Opioidni peptidi se nalaze u mnogim regijama CNS-a, u hipofizi, ali i u perifernom nervnom sistemu. Ovi peptidi deluju na opioidne receptore u CNS, i tako prouzrokuju analgeziju. Na iste ove receptore deluju i opioidni analgetici (morfin i drugi). Dugo vremena su opioidni peptidi u CNS-u bili poznati kao „endogeni morfini” ili „endorfini”. Ovi izrazi su danas napušteni, ali je ostala činjenica da organizam raspolaže endogenim supstancama sa analgetičkim delovanjem.

Supstanca P je prisutna u malim aferentnim vlaknima, kao i u više struktura u mozgu. Ova supstanca je verovatno senzorni transmitter, jer je uključena u transmisiju nociceptivnih informacija. Mnogi neuropeptidi su opisani u drugim poglavljima ove knjige.

Klasifikacija lekova sa centralnim delovanjem.–Većina lekova koja deluje direktno ili indirektno na CNS može se podeliti u dve velike grupe. Prvu grupu čine depresorna sredstva, tj. lekovi koji smanjuju funkcije CNS-a. U depresore CNS-a spadaju sledeće grupe lekova:

1. Opšti anestetici,
2. Sedativi i hipnotici,
3. Neuroleptici i antiepileptici,
4. Analgetici, i
5. Nesteridni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) - Analgo-antipiretici.

Drugu grupu čine ekscitansi CNS-a, tj. lekovi koji pojačavaju (stimulišu) funkcije ovog sistema. U ovu grupu spadaju centralni analeptici ili stimulansi CNS-a.

POGLAVLJE 8.

OPŠTI ANESTETICI

8.1. UVOD, PODELA OPŠTIH ANESTETIKA I PREMEDIKACIJA

Pod pojmom opšte anestezije podrazumeva se prolazno, reverzibilno smanjenje ili prestanak funkcija živih ćelija. Ovo znači da se mogu anestetisati sve žive ćelije, ali je njihova osetljivost (afinitet) različita prema dejstvu anestetika. Tako, na primer, nervne ćelije su izrazito osetljive, a mišićne, epitelne i druge ćelije manje, pa su pod dejstvom anestetika pojedini delovi CNS-a potpuno anestetisani, za razliku od drugih ćelija koje ne podležu ovom procesu.

Pojam anestezije, u kliničkom smislu, podrazumeva prolaznu reverzibilnu paralizu CNS-a. Ovo depresivno delovanje opštih anestetika na CNS odvija se sledećim redosledom: prvo nastaje anestezija kore velikog mozga, zatim bazalnih ganglija, malog mozga, kičmene moždine i na kraju produžene kičmene moždine.

Anestetička sredstva se dele na inhalaciona (pulmonalna) i parenteralna (ekstrapulmonalna), bazalna ili injekciona anestetička sredstva.

1. *Inhalaciona anestetička sredstva.* – Dele se u dve grupe:

a) lako isparljive anestetičke tečnosti (na primer, halotan, enfluran, metoksifluran, trihloretalen, etar, hloroform i dr.),

b) anestetičke gasove (azot suboksid – azot oksidul, ciklopropan i etilen).

2. *Parenteralna sredstva.* – U parenteralne ili intravenske („injekcione“) anestezije spadaju, na primer, barbiturati, ketamin, tiletamin, propofol, hloral-hidrat, alfaksalon i dr. U okviru ove parenteralne ili bazalne anestezije u veterinarskoj i humanoj medicini koriste se kombinacije neuroleptičkih lekova i jakih, opioidnih analgetika. Ovaj tip anestezije zove se *neuroleptanalgezija*. Međutim, ako se ovoj kombinaciji doda i još neki opšti anestetik, onda se ovaj tip anestezije zove *neuroleptanestezija*.

Preoperativna priprema. – U praksi se često sprovodi tzv. balansirana opšta anestezija u kojoj se, kod životinja i ljudi, prvo sprovede preoperativna medikamentozna priprema (premedikacija), pa se primeni intravenski anestetik za bazalnu anesteziju, a ova se zatim nastavi i produbi primenom anestetičkih para ili gasova u obliku inhalacije.

Preoperativna medikamentozna priprema korisna je jer omogućava lakši rad hirurgu (životinja je mirna i smanjena je opasnost da hirurg bude povređen), ublaženi su ili otklonjeni neželjeni efekti nekih anestetika, smanjena je količina anestetika potrebnog za postizanje „punog efekta“, a samim tim i mogućnost pojave toksičnih efekata. Za premedikaciju opšte anestezije najčešće se koriste: sedativi (fenotijazinski derivati, barbiturati, benzodiazepini i dr.), analgetici (morfin, petidin, fentanil i dr.) i holinolitici (atropin, skopolamin i dr.).

8.2. INHALACIONI ANESTETICI

Inhalaciona anestezija se postiže udisanjem para lako isparljivih tečnosti i gasova. Za izvođenje inhalacione anestezije lako isparljivim tečnostima najviše se koriste: *halotan*, *enfluran*, *izofluran*, *metoksifluran*, a od gasovitih sredstava najčešće se koristi *azot suboksid* (azotni oksidul). Etar, hloroform, trihloretalen i ciklopropan se veoma retko koriste.

Farmakokinetika. – Krajnji cilj primene inhalacionih anestetika je da se postigne njihova dovoljna koncentracija u centralnom nervnom sistemu. Ona zavisi od koncentracije leka u krvi, koja je direktna posledica parcijalnog pritiska anestetičkog leka

u alveolarnom vazduhu, odnosno u udahnutoj smeši gasova. Koncentracija gasa u tečnosti je direktno proporcionalna parcijalnom pritisku tog gasa u vazduhu (Henrijev zakon).

Faktori koji regulišu brzinu apsorpcije anestetika iz pluća su:

1. *Koncentracija anestetika* u mešavini gasova koju pacijent udiše. Što je ta koncentracija veća, apsorpcija je brža.

2. *Plućna ventilacija*. Ako je minutni volumen disanja veći, brže će se postići povećanje parcijalnog pritiska anestetičkog sredstva u alveolama, a time i brža apsorpcija.

3. *Brzina prolaska pare ili gasa* kroz alveolarnu membranu. Prisustvo emfizema i atelektaze značajno usporavaju prodiranje leka u krv.

4. *Rastvorljivost* opšteg anestetika u krvi. Etar ima vrlo dobru rastvorljivost u krvi, a ciklopropan slabu. Što je veća rastvorljivost anestetičkog sredstva, potrebne su veće količine anestetika da bi se povisio njegov parcijalni pritisak u krvi, zbog čega će nastajanje anestezije biti sporije. Ako je anestetik manje rastvorljiv u krvi, onda se brže postiže izjednačavanje parcijalnih pritisaka u alveolarnom vazduhu i krvi, pa anestezija brže nastaje.

5. *Minutni volumen srca* i plućne cirkulacije. Što je veći minutni volumen srca i intenzivnija plućna cirkulacija, anestezija brže nastaje.

6. *Razlika između parcijalnih pritisaka* anestetičkog sredstva u arterijskoj i venskoj krvi. Sa izjednačavanjem parcijalnih pritisaka anestetika između arterijske i venske krvi, sve više se smanjuje apsorpcija anestetika.

Eliminacija isparljivih i gasovitih anestetika se odigrava preko pluća. Svi faktori koji regulišu brzinu apsorpcije učestvuju i u procesu eliminacije, ali u obrnutom smeru. Kada se prestane sa davanjem anestetika, njegov parcijalni pritisak u plućima se smanjuje, što prouzrokuje brzu difuziju iz krvi u alveole, a zatim u ekspiratorni vazduh.

Mehanizam delovanja inhalacionih anestetika.—Svi inhalacioni anestetici podižu prag za električno pražnjenje neurona i tako smanjuju njihovu aktivnost. Zna se da svi opšti anestetici otežavaju ulazak natrijuma u ćeliju i time smanjuju akcioni potencijal. Nije još uvek dovoljno proučeno, ali je verovatno da ovo nastaje usled promene fizičko-hemijskih karakteristika ćelijske membrane i u njoj prisutnih jonskih kanala. Osobine idealnog inhalacionog anestetika su prikazane u tabeli 8–1.

Minimalna alveolarna koncentracija.—Određivanje odnosa između doze i efekta kod isparljivih i gasovitih opštih anestetika je posebno teško iz razloga što postizanje anestezije zavisi od koncentracije anestetika u mozgu, a tu koncentraciju je nemoguće meriti u kliničkim uslovima.

Ipak, postoji mogućnost da se dobije korisna procena anestetičke moći leka. Za vreme opšte anestezije parcijalni pritisak anestetika u mozgu je ravan onome u plućima, i to u trenutku kada je postignuto ravnotežno stanje. Prema tome, merenje alveolarne koncentracije leka u ravnotežnom stanju daje mogućnost za upoređivanje anestetičke moći isparljivih i gasovitih opštih anestetika. Minimalna alveolarna koncentracija anestetika (MAC) jeste koncentracija leka u disajnoj smeši (ili parcijalni pritisak anestetika u disajnoj smeši) pri kojoj postoji nepokretljivost u 50% pacijenata izloženih bolnoj draži, na primer, hirurškoj inciziji. Veličina MAC (u procentima) kod raznih anestetika prikazana je u tabeli 8–2.

8.2.1. Tok opšte anestezije

Cilj svake opšte anestezije je da se postigne analgezija, arefleksija i relaksacija skeletnih mišića. Ovo se postiže sa koncentracijama leka koje neće ugroziti funkcije disanja i krvotoka.

Tabela 8-1.
Karakteristike idealnog inhalacionog anestetika

| Karakteristika | Zahtevi |
|--|---|
| Fizička i hemijska svojstva | Stabilnost, nezapaljivost, neeksplozivnost, nereaktivnost, povoljna cena. |
| Farmakološke i farmakokinetičke karakteristike | Da ne deluje nadražajno, da nema opor miris i ukus, da brzo postiže ravnotežnu koncentraciju u plućima, da prouzrokuje prijatno uvođenje bez nadražaja, da omogućava laku kontrolu dubine anestezije, da oporavak od anestezije prođe bez povraćanja i ekscitacije. |
| Centralna dejstva | Odlična analgezija i relaksacija, uz minimalnu depresiju disanja. |
| Periferna dejstva | Da ne ispoljava značajne neželjene kardiovaskularne efekte, da nije toksičan za bubrege i jetru, da ne deluje na glatke mišiće, da njegovi metaboliti budu netoksični. |

Tabela 8-2.
Farmakološke i fizičko-hemijske karakteristike isparljivih anestetika

| Farmakološka ili fizičko-hemijska karakteristika | Halotan | Enfluran | Izofluran | Etar | Hloroform |
|--|----------------------------------|---------------|---------------|---|--|
| Minimalna alveolarna koncentracija (MAC u %) | 0,75-0,90 | 1,6-2,2 | 1,2 | 1,9-3,0 | 0,70 |
| Uvođenje u anesteziju | Brzo | Vrlo brzo | Vrlo brzo | Sporo | Brzo |
| Oporavljanje | Brzo | Brzo | Vrlo brzo | Sporo | Brzo |
| Zapaljivost | Ne | Ne | Ne | Da | Ne |
| Eksplozivnost | Ne | Ne | Ne | Da | Ne |
| Stabilnost | Sporo se razgrađuje na svetlosti | Vrlo stabilan | Vrlo stabilan | Razgrađuje se na svetlosti, toploti i vazduhu | Na svetlosti, toploti i vazduhu razgrađuje se u fozgen |

Uobičajeno je da se tok opšte inhalacione anestezije deli u tri (ponekad u četiri) stadijuma. Ovi stadijumi su jasno vidljivi samo kod inhalacionih anestetika, čije dejstvo sporo nastupa. Uvođenje premedikacije sedativima, kao i pronalazak novih inhalacionih anestetika sa boljim kinetičkim karakteristikama, učinili su da je deoba toka anestezije postala manje značajna.

Prvi stadijum (*stadijum voljnog razdraženja ili analgezije*).—Ovaj stadijum odgovara dejstvu anestetika na više kortikalne centre. Karakteriše se: otporom životinje na fizičko ograničenje (otimanje životinje), ubrzanim disanjem, a ponekad i zastojem u disanju. Mogući su defekacija i uriniranje. U toku ovog stadijuma zenice su normalne širine i reaguju na svetlost, puls je nešto ubrzan, svi refleksi su očuvani, tonus mišića postoji (v. sliku 8–1). Pri kraju ovog stadijuma životinja postaje manje razdražena, a prisutan je i izvestan stepen analgezije (odsustvo bola).

Drugi stadijum (*stadijum nevoljnog razdraženja ili delirijum*).—Ovaj stadijum nastaje zbog depresivnog delovanja anestetika na više motorne centre i počinje gubitkom svesti, a

završava se nastajanjem stadijuma hirurške anestezije (treći stadijum).

U ovom stadijumu može da se pojavi nevoljna motorna aktivnost, a skoro uvek životinje se oglase (pas laje, mačka frkće, konj njišti i itd). Može da se javi povraćanje, nevoljna defekacija i uriniranje. Disanje je često nepravilno, zenice se šire i ostaju tako tokom celog stadijuma, ali reaguju na svetlost. Tonus mišića je povećan, puls ubrzan a svi površni i duboki refleksi su očuvani (slika 8–1).

| Stadijumi opšte anestezije | DISANJE | | Velicina zenica | Aktivnost očnih jabučica | REFLEKSI | | | | | | Stomačni mišići |
|----------------------------|------------|-------------|-----------------|--------------------------|-----------|----------------|-------------|-------------|-------|--------------|------------------------|
| | Torakalno | Abdominalno | | | Kornealni | Konjunktivalni | Faringealni | Laringealni | Kožni | Peritonealni | |
| I Analgezija | | | | voljna | + | + | + | + | + | + | Normalni tonus |
| II Delirijum | | | | ++++ | + | + | + | + | + | + | Neinhibisana aktivnost |
| Hirurška anestezija | Stepen I | | | | + | - | + | + | + | + | Slaba opuštenost |
| | Stepen II | | | ukočene | - | - | - | - | - | - | Umerena opuštenost |
| | Stepen III | | | ukočene | - | - | - | - | - | - | Izražena opuštenost |
| | Stepen IV | | | ukočene | - | - | - | - | - | - | Izražena opuštenost |
| IV Paraliza (kolaps) | | | | ukočene | - | - | - | - | - | - | Ekstremna opuštenost |

Slika 8-1. Šematski prikaz stadijuma inhalacione anestezije (modifikovano prema L.S. Goodmanu i A. Gilmanu)

Treći stadijum (stadijum hirurške anestezije).– U ovom stadijumu anestetičko sredstvo deluje depresivno na kičmenu moždinu. Disanje je duboko i pravilno (kao u dubokom snu), zenice su sužene (kao za vreme prirodnog sna) i slabo reaguju na jaku svetlost.

Iz praktičnog razloga, tj. da bi nestajanje refleksa bolje bilo praćeno, ovaj stadijum je podeljen u četiri podstadijuma ili stupnja.

– U prvom stupnju ovog stadijuma životinja diše duboko i pravilno, postoje pokreti očnih jabučica, gubi se konjunktivalni i faringealni refleks (slika 8-1).

– U drugom stupnju očne jabučice su ukočene, disanje je pravilno. Postignuti su analgezija, arefleksija i relaksacija skeletne muskulature, što znači da se može izvršiti hirurški zahvat. Ostali refleksi prikazani su na slici 8–1. Na kraju ovog stupnja zenice počinju da se šire (paralitičko širenje).

– U trećem stupnju hirurške anestezije izraženo je abdominalno disanje. Ovo je rezultat paralize interkostalne muskulature. Očne jabučice su ukočene i konvergentne. Nestaje kornealni refleks kao i površinski i duboki refleksi (slika 8–1).

– Četvrti stupanj ovog stadijuma ustvari predstavlja prelazak u četvrti stadijum anestezije i zato ga treba redovno izbegavati (slika 8–1). U ovom stupnju opšti anestetik deluje depresivno na respiratorni i vazomotorni centar u produženoj kičmenoj moždini.

Četvrti stadijum (respiratorna paraliza).– U ovom stadijumu opšti anestetik deluje

depresivno na respiratorni i vazomotorni centar, tako da ovaj stadijum karakteriše prestanak disanja i vazomotorni kolaps. Ovaj stadijum nastaje samo ako se opšti anestetik predozira, tako da on i nije stadijum opšte inhalacione anestezije.

8.2.2. Farmakološke karakteristike pojedinih inhalacionih anestetika

8.2.2.1. Lako isparljive anestetičke tečnosti

Halotan (Fluotan).– Halotan je lako isparljiva tečnost, nije zapaljiva i retko prouzrokuje postoperativno povraćanje. Anestetička moć halotana je velika. Dovoljne su koncentracije od 2–3 Vol% da bi se izazvala opšta anestezija. Halotan ne deluje lokalno nadražajno i ostao je koristan opšti anestetik. Međutim, danas je halotan zamenjen bezbednijim anestheticima, kao što su izofluran i sevofluran.

Halotan ima tri krupna nedostatka:

- može da prouzrokuje hipotenziju, depresiju disanja i aritmiju srca (kardiotoksičan efekat),
- ne prouzrokuje dovoljno dobru relaksaciju skeletnih mišića, tako da se uz njega moraju primeniti i relaksantni lekovi.
- pri ponovljenom izlaganju dejstvu halotana moguća su teža oštećenja jetre. Značajan neželjeni efekat halotana je mogućnost pojave maligne hipertermije, naročito kod svinja rase landras i pietren, a završava se letalno u preko 70% slučajeva. Mehanizam nastajanja ove pojave nije još poznat.

Kontraindikacije.– Zbog moguće neželjene interakcije, halotan ne treba primenjivati kod životinja koje su neposredno pre operacije lečene aminoglikozidnim antibioticima ili blokatorima kalcijumskih kanala (verapamil, diltiazem, nifedipin). Kod životinja koje se leče fenobarbitonom, primena halotana može prouzrokovati oštećenje jetre („halotanski hepatitis”). Primena halotana kod životinja sa kardijopatijama i srčanom insuficijencijom, kao i kod gravidnih životinja je kontraindikovana.

Najvažnije farmakološke i fizičko-hemijske karakteristike isparljivih anestetika prikazane su u tabeli 8–2.

Enfluran.– Enfluran je bistra, nezapaljiva i stabilna tečnost kojom se konji i male životinje mogu uspavati za manje od 10 minuta sa koncentracijom od 4 Vol%. Za održavanje hirurške anestezije dovoljno je 1,5 do 3 Vol%. Korisni znaci za procenjivanje dubine anestezije su visina arterijskog krvnog pritiska, frekvencija srčanog rada i eventualni pokreti životinja za vreme hirurškog zahvata. Relaksacija skeletnih mišića je obično dovoljna za abdominalnu hirurgiju. Neželjeni efekti su srčane aritmije, depresija disanja, postoperativno drhtanje i povraćanje. Enfluran slično halotanu može da prouzrokuje hipertermiju.

Izofluran.– Izofluran je hemijski izomer enflurana, ali se od njega razlikuje po tome što mu efekat brže nastaje, jači je, ali kraće traje. Opšta anestezija nastaje već posle 5 minuta sa 3 Vol%, a održava se sa 1,5 do 2,5 Vol%. Za procenjivanje dubine anestezije koriste se isti znaci kao i kod enflurana. Izofluran se u poslednjih nekoliko godina dosta koristi u veterinarskoj anesteziologiji, i to pre svega, kod pasa, mačaka, konja i ptica. Po anestetičkoj moći, neželjenim efektima i granicama sigurnosti izofluran je, u odnosu na halotan, znatno bezbedniji anestetik po životinje i predstavlja lek izbora.

Metoksifluran.– Metoksifluran je bistra, nezapaljiva tečnost, sa mirisom na voće. On prouzrokuje dobru analgeziju i relaksaciju skeletnih mišića. Metoksifluran je izrazito snažan anestetik i manje se primenjuje od izoflurana i halotana jer je izrazito rastvorljiv u krvi, a to otežava podešavanje anestetičke koncentracije i rukovanje ovim anestetikom. Koristi se za anesteziju malih životinja (pas, mačka), konja, ptica i laboratorijskih

životinja. Može da prouzrokuje oštećenje funkcije bubrega, depresiju disanja i hipotenziju.

Noviji inhalacioni anestetici, desfluran i sevofluran su lako isparljive anestetičke tečnosti. Od pre desetak godina počinje njihova primena kod ljudi, a od pre nekoliko godina i u veterinarskoj medicini kod pasa, konja i svinja.

Desfluran.– Desfluran je po svojim osobinama vrlo sličan enfluranu i izofluranu, ali se od njih razlikuje po tome što brže prouzrokuje nastajanje anestezije, i što je znatno manje toksičan. On je slabiji anestetik u poređenju sa drugim lako isparljivim tečnostima. Njegova minimalna alveolarna koncentracija (MAC) za psa iznosi čak 7,2 Vol%. Ne prouzrokuje aritmiju koja je posledica senzibilizacije miokarda na dejstvo adrenalina, što se inače može zapaziti u toku anestezije izazvane izofluranom. Međutim, kao i ostali napred navedeni inhalacioni anestetici, tako i desfluran može da prouzrokuje depresiju centra za respiraciju, koja se produbljuje sa povećanjem koncentracije. Svinje su više osetljive od drugih vrsta životinja na dejstvo desflurana, tako da i niske koncentracije (1 do 1,5 Vol%) mogu prouzrokovati apneju i malignu hipertermiju.

Sevofluran.– Sevofluran je vrlo sličan metoksifluranu, ali je manje toksičan od njega. Nema aritmogeno, hepatotoksično, niti nefrotoksično dejstvo. Ima depresivno dejstvo na centar za termoregulaciju i respiraciju, povećava protok cerebrospinalne tečnosti kroz mozak, prouzrokuje vazodilataciju i hipotenziju. Koristi se kod različitih vrsta životinja kada je potrebno brzo uvođenje u anesteziju, i brzo oporavljanje od anestezije. Sevofluran je malo rastvorljiv u krvi (MAC je svega 0,6 Vol%), što mu obezbeđuje brzo delovanje i brzu eliminaciju iz pluća. Generalno, životinje dobro podnose preporučene koncentracije sevoflurana. Međutim, zbog brzog dejstva sevoflurana, neophodan je oprez u doziranju prilikom uvođenja u anesteziju, posebno kod starijih životinja.

Etar (dietil-etar).– Etar je lako isparljiva i zapaljiva tečnost koja se više od 100 godina koristi kao opšti inhalacioni anestetik. Dobre osobine etra su što se anestezija može postići udisanjem 6-8 Vol%, što ne prouzrokuje oštećenje vitalnih organa (bubregi, jetra, srce) i što prouzrokuje dobru relaksaciju skeletnih mišića. Loše osobine etra su: dejstvo mu nastupa relativno sporo, ima jako lokalno nadražajno dejstvo (opasnost od bronhopneumonije), prouzrokuje postoperativno povraćanje i zapaljiv je. Pobrojani nedostaci su dovoljan razlog što se etar danas skoro i ne koristi, izuzev kod eksperimentalnih životinja.

Ostali isparljivi anestetici.– Hloroform i trihloretlen su jaki opšti anestetici, ali su i vrlo toksični. Oba anestetika senzibilišu miokard na dejstvo kateholamina, pa često prouzrokuju poremećaje srčanog ritma koji se mogu završiti fibrilacijom komora i smrću. Uz ovo, obe supstance su i hepatotoksične. Danas su one zamenjene manje toksičnim novim inhalacionim anestheticima prikazanim u tabeli 8–2.

8.2.2.2. Anestetički gasovi

Azot suboksid (azotni oksidul).– Azot-suboksid (N₂O, „veseli gas“, „smejavec“) najmanje je toksičan od svih do danas poznatih opštih anestetičkih sredstava. Međutim, njegovo anestetičko dejstvo je slabo. Primenjuje se kao gasna mešavina koja sadrži najmanje 21% O₂ da bi se izbegao rizik od nastanka hipoksije. Čak i maksimalno dozvoljene koncentracije azot-suboksida ne mogu da postignu stadijum hirurške anestezije. Zbog toga se azot-suboksid primenjuje zajedno sa drugim inhalacionim ili injekcionim anestheticima. Azot-suboksid primenjivan u koncentraciji od 50 do 60% smanjuje osećaj bola, prouzrokuje sedaciju i smanjuje uznemirenost, ali ne utiče na svest.

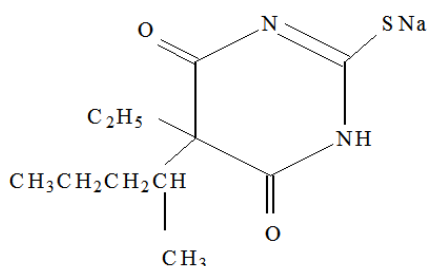
Udisanje nerazblaženog azot-suboksida prouzrokuje i cijanozu. Kod goveda azot-

suboksid difunduje u ruminalni gasni prostor. Ovim se značajno povećava i širi rumen. To je razlog da primenu ovog anestetika treba izbegavati kod odraslih preživara.

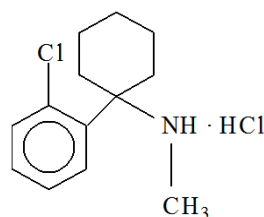
Ciklopropan.– Ciklopropan je snažan gasoviti anestetik, ali se zbog svoje toksičnosti i zapaljivosti skoro da i ne upotrebljava.

8.3. INTRAVENSKI ANESTETICI

U savremenoj veterinarskoj praksi daleko se češće primenjuju intravenski, od inhalacionih anestetika. Pored imena „intravenski”, koristi se i „injekcioni” anestetici, jer se neki od njih aplikuju i intravenski i intramuskularno. Najpoznatiji među njima su: *tiopenton-natrijum* (slika 8–2), *ketamin* (slika 8–3), *tiletamin*, *fenciklidin*, *pentobarbiton-natrijum*, *alfaksalon* i *alfadolon*, *etomidat*, *propofol*, *hloral-hidrat* i dr.



Slika 8-2. Tiopenton-natrijum



Slika 8-3. Ketamin

8.3.1. Osobine dobrog injekcionoga anestetika

Dobar injekcioni anestetik treba da ispunjava sledeće uslove:

- Treba da bude rastvorljiv u vodi i da ima dovoljno snažnu anestetičku aktivnost, tako da se opšta anestezija može da postigne sa relativno malim dozama i relativno malim zapreminama rastvora, čak i kod životinja velike telesne mase.
- Anestetik ne sme da ima lokalno nadražajno delovanje na tkiva u koja se ubizgava, a poželjno je da se iz tih tkiva brzo apsorbuje.
- Lek treba da bude dovoljno liposolubiln kako bi se osigurao njegov brz prolazak kroz krvno-moždanu barijeru, što u praksi znači brzo nastajanje anestezije.
- Izazivanje anestezije i oporavak treba da budu laki i bez pojave razdraženja i nekoordinisanih pokreta skeletne muskulature, čime se osigurava dobar kvalitet anestezije.
- Lek treba da ima dovoljno veliku terapijsku širinu, čime se izbegava opasnost od pojave neželjenih efekata, pa čak i eventualnog letalnog ishoda.
- Lek treba da je netoksičan za respiratorni i kardiovaskularni sistem, kao i za druge organske sisteme.
- Lek treba da se lako i brzo metaboliše kako bi se izbegli efekti moguće kumulacije. Ovo podrazumeva da i oporavljanje od anestezije treba da bude brzo.
- Lek treba da bude hemijski i farmakološki kompatibilan sa drugim lekovima i anestheticima koji se koriste tokom izvođenja opšte anestezije.
- Bilo bi dobro da postoji specifični antagonist za injekcioni anestetik, tako da se anestezija može prekidati po volji. Ovo do sada nije bilo moguće ostvariti.

Nijedan od postojećih injekcionih anestetika ne ispunjava sve ove uslove. Pa ipak, mnogi ispunjavaju neke uslove koji im omogućavaju racionalnu primenu u kliničkoj praksi.

8.3.2. Mehanizam delovanja

Tačan mehanizam kojim injekcioni anestetici deluju još uvek nije potpuno poznat. Za neke od njih (na primer, za barbiturate) zna se da olakšavaju i potenciraju GABA-ergičku inhibitorynu transmisiju u centralnom nervnom sistemu. Za barbiturate se takođe zna da inhibišu oksidaciju glukoze i piruvata, kao i da razdvajaju oksidaciju od fosforilacije („uncoupling action”).

8.3.3. Procenjivanje dubine injekcione anestezije i njene osnovne karakteristike

Procenjivanje dubine anestezije je relativno lako tokom primene inhalacionih anestetika (v. sliku 8-1). Malim povećanjem ili smanjenjem koncentracije anestetika u disajnoj smeši lako se i brzo može uticati na dubinu anestezije.

To nije slučaj sa injekcionim anestheticima, koji jednom ubrizgani u krv, u njoj ostaju dugo, sve dok se ne završi njihovo metabolizovanje. Ovo ne samo da otežava procenjivanje dubine anestezije već postoji i realna opasnost od predoziranja anestetika. Prvi, i najvažniji, znaci predoziranja su: zastoj disanja i poremećaji srčanog rada. Nisu poznati farmakodinamski antagonisti koji bi otklonili efekte predoziranja injekcionih anestetika.

Karakteristike opšte anestezije.– Opšta anestezija izazvana injekcionim anestheticima nastaje vrlo brzo, još u toku intravenske aplikacije. Brzina nastupanja anestezije ne zavisi samo od doze ubrizganog anestetika, već i od brzine njegove aplikacije. Ovo je od posebnog značaja za barbiturate. Ista doza leka, aplikovana sporo, prouzrokuje samo pospanost bez gubitka svesti, dok brza primena odmah prouzrokuje opštu anesteziju. Pri brznoj aplikaciji anestetika kritične koncentracije u CNS-u se brzo dostižu, dok se pri sporij aplikaciji lek raspoređuje u tkivima (posebno u masnom tkivu), pa u CNS-u anestetik ne dostiže ili sporo dostiže anestetičke aktivne koncentracije. Vrlo brza aplikacija prouzrokuje zastoj disanja i mogući letalni ishod.

Ostale karakteristike injekcionih opštih anestetika prikazane su u tabeli 8–3.

8.3.4. Prednosti i nedostaci injekcione anestezije

Prednosti:

- Injekciona anestezija se brzo, lako i jednostavno izvodi, odnosno nije potrebno koristiti posebnu opremu za to.
- Injekcionim anestetikom se životinja brzo uvodi u stadijum hirurške anestezije, te se tako zaobilaze prva dva ekscitatorna stadijuma koja nastaju tokom primene inhalacionih anestetika. Injekcionom anestezijom izostaje povraćanje, nekoordinisani pokreti životinje, vokalizacija i dr.
- Oporavak, odnosno buđenje iz injekcione anestezije je bez komplikacija (iritacija disajnih puteva).
- Može se primenjivati i kod malih, mladih, starih, iznurenih i bolesnih životinja, kao i kod izvođenja hirurških zahvata na glavi, što se ne može obaviti u toku inhalacione anestezije.
- U toku ove anestezije nema iritacije disajnih puteva (hipersalivacija, bronhosekrecija).

Nedostaci:

- Procenjivanje dubine anestezije ili koncentracije injekcionih anestetika posle intravenske ili intramuskularne aplikacije mnogo je teže, nego posle primene inhalacionih anestetika.

- Nedovoljno iskusan veterinar može lako da pogreši i da aplikuje mnogo veću dozu injekcionog anestetika od potrebne. Ukoliko se to dogodi, nemoguće je lek brzo eliminisati ili detoksikovati.
- Injekcioni anestetici, posebno barbiturati, primenjeni u preporučenim dozama ne obezbeđuju kompletnu relaksaciju abdominalne muskulature potrebne za izvođenje nekih hiruških intervencija, na primer, carskog reza.
- Barbiturati primenjeni intravenski, u svrhu izvođenja carskog reza, prouzrokuju depresiju respiratornog centra ploda, a u visokom procentu i uginuće.
- Injekcionu anesteziju barbituratima ne treba sprovoditi kod životinja sa smanjenom funkcijom jetre i bubrega, jer postoji mogućnost njihove kumulacije u organizmu. Kao posledica toga, nastaje njihovo produženo depresivno dejstvo, i moguća je pojava toksičnih efekata.

Tabela 8-3.

Uporedne karakteristike opštih injekcionih anestetika

| Svojstvo | Tiopenton | Pentobarbiton | Alfaksalon | Hloral-hidrat | Ketamin |
|------------------------------------|--|--|---|---|---|
| Specijes kod koga se koristi | Svi specijesi | Svi specijesi izuzev konja i goveda | Uglavnom mačka i majmun. Ekscitacija sprečava primenu kod konja. Ne koristi se kod pasa jer oslobađa histamin. | Konj, goveče, svinja. Sve ređe se koristi | Mačka, konj, goveče, svinja, ovca |
| Način primene | Intravenski | Intravenski | Intravenski, intramuskularno | Intravenski | Intravenski, intramuskularno |
| Hemijski sastav | Tiobarbiturat | Oksibarbiturat | Steroid | Alifatični alkaloid | Derivat fenciklidina |
| Trajanje dejstva | Kratko | Srednje dugo (pas, mačka). Kratko (konj, preživari) | Kratko | Srednje dugo | Kratko do srednje dugo |
| Relaksacija mišića | Dobra | Dobra | Dobra | Dobra | Slaba, tonus mišića čak može biti povećan |
| Neželjeni efekti Nadražaj tkiva | Nekroza | Jak nadražaj ali slabiji nego kod tiopentona | Mali ili odsutan | Nekroza | Bol posle intramuskularne primene |
| Mišićni tremor | Mogućan u toku oporavka | Mogućan u toku oporavka | Mogućan, kod konja izražen | Mogućan u toku oporavka | Tremor i za vreme anestezije, moguće konvulzije sa velikim dozama |
| Depresija disanja | Depresija disanja postoji i direktno je zavisna od dubine anestezije | | Slabije izražena nego kod barbiturata | Izražena | Slabije izražena nego posle barbiturata |

8.3.5. Indikacije za injekcione opšte anestetike

Injekcioni opšti anestetici se primenjuju u sledećim indikacijama:

– Uvodna (bazalna) opšta anestezija, koja se posle toga može nastaviti i produbiti drugim opštim anestheticima, kao na primer, halotanom ili azot- suboksidom (azotni oksidul).

–Kao kratkotrajna opšta anestezija u kojoj se izvode kratkotrajne hirurške intervencije ili razne dijagnostičke procedure.

Produženom sporom aplikacijom injekcionih anestetika, trajanje opšte anestezije se može dovoljno produbiti i produžiti da bi se omogućilo izvođenje težih hirurških intervencija.

8.3.6. Farmakološke karakteristike pojedinih injekcionih opštih anestetika

Barbiturati su jedna od najstarijih grupa depresora CNS-a, koja se u veterinarskoj medicini koristi za izazivanje injekcione anestezije. Ovi lekovi se, u zavisnosti od dužine delovanja, mogu podeliti na one sa dugim, srednje dugim, kratkim i ultrakratkim delovanjem, a prema hemijskoj strukturi molekule barbiturne kiseline na: *oksibarbiturate* i *tiobarbiturate* (v. tabelu 8–4)

Svi barbiturati su derivati barbiturne ili tiobarbiturne kiseline. U prometu se nalaze u obliku natrijumovih soli, lako rastvorljivih u vodi, pa se mogu aplikovati intravenski. Njihovi vodeni rastvori su alkalni (pH između 9 i 10).

Za izazivanje opšte injekcione anestezije kod životinja, pored barbiturata, primenjuju se i disocijativni opšti anestetici *fenciklidin* i njegovi srodnici (*ketamin* i *tiletamin*), *propofol*, *guaifenesin*, *hloral-hidrat* i steroidni anestetici (*alfaksalon* i *alfadolon*).

Tiopenton-natrijum i pentobarbiton-natrijum.–Oba ova leka su derivati barbiturne kiseline sa kratkim delovanjem. Rastvori su im jako alkalni, pa njihova eventualna paravenska ili supkutana aplikacija prouzrokuje nekrozu tkiva. Tiopenton i pentobarbiton se aplikuju isključivo intravenski.

Opšte anestetičko dejstvo oba leka, nastaje izuzetno brzo (v. tabelu 8-4). Pacijent prvo izgubi svest, zatim gubi sposobnost refleksnog reagovanja na spoljne draži, a potom nastaje i relaksacija skeletnih mišića, čime su stvoreni uslovi da se izvede hirurški ili dijagnostički zahvat.

Tiopenton i pentobarbiton se posle primene brzo raspodeljuju u sva tkiva, a posebno u CNS-u i u masnom tkivu na periferiji. To je razlog da se aktivne koncentracije u CNS-u brzo smanjuju, pa anestetičko dejstvo kratko traje. Međutim, izvesne koncentracije ovih lekova, čak i posle buđenja, postepeno se oslobađaju iz depoa u masnom tkivu, pa se kod životinje održava atonija skeletnih mišića i nesposobnost uspravnog držanja još izvesno vreme posle buđenja.

Oba barbiturata se koriste kod većine vrsta domaćih životinja, pasa, mačaka, ptica i laboratorijskih životinja za izazivanje opšte anestezije ili za uvođenje u ovu anesteziju koja se zatim produžava inhalacionim anestheticima ili neurolepticima. Trajanje opšte anestezije, izazvane pentobarbitonom, razlikuje se od vrste do vrste životinja, pa čak i između pojedinih životinja, a uslovljeno je različitim faktorima. Ipak, utvrđeno je da ovaj tip anestezije najkraće traje kod malih preživara (oko 30 minuta) i laboratorijskih životinja, nešto duže kod mačaka, još duže kod konja i svinja, a najduže kod pasa (oko 2 do 3 časa). Oporavak od anestezije može da bude relativno dug i da traje i po nekoliko sati (6 do 8 časova), pa čak i do jednog dana, a brzina vraćanja životinje u normalno stanje zavisi od brzine eliminacije anestetika, odnosno njegovog metabolizma.

Buđenje iz barbituratne anestezije je praćeno delirijumom ili uznemirenjem, koje se

manifestuje cviljenjem, lavežom (pas), njištanjem (konj), životinja pokušava da ustane ili hoda, a pokreti ekstremiteta i glave su izraženi. Ove manifestacije su naročito vidljive kod konja i pasa. Poremećeno ponašanje može se sprečiti ili smanjiti ako se na pola do jednog časa pre anestezije aplikuje sedativ i opioidni analgetik ili ako se istovremeno sa barbituratima aplikuju i neuroleptici, odnosno ako se sprovede tzv. neuroleptanestezija.

Tabela 8-4.
Klasifikacija barbiturata

| Barbiturat generički naziv | Hemijski sastav i dužina dejstva | Trajanje anestetičkog dejstva posle i.v. primene kod životinja |
|---------------------------------------|---|---|
| Fenobarbiton | oksibarbiturat, dugo | 4-8 časova |
| Barbiton | oksibarbiturat, dugo | 3-6 časova |
| Pentobarbiton | oksibarbiturat, kratko | 1-2 časa |
| Amobarbiton | oksibarbiturat, srednje dugo | - |
| Sekobarbiton | oksibarbiturat, ultra kratko | 10-30 minuta |
| Heksobarbiton | oksibarbiturat, ultra kratko | 5-10 minuta |
| Tiopenton | tiobarbiturat, kratko, ultra kratko | 0,5-1 časa |
| Metoheksiton | oksibarbiturat, ultra kratko | 5-10 minuta |

Najvažniji neželjeni efekti barbiturata su depresija i zastoj disanja, hipotenzija, oštećenje miokarda i iritacija tkiva. Mačke su posebno osetljive na dejstvo barbiturata, jer se oni sporo metabolišu i izlučuju kod ove vrste životinja.

Kod mačaka i pasa anestetisanih pentobarbitonom, eventualna parenteralna primena neomicina ili dihidrostreptomocina može da prouzrokuje kompletnu neuromišićnu paralizu sa apnejom i mogućim letalnim ishodom. To je razlog da se aminoglikozidni antibiotici ne smeju kombinovati sa barbiturnim anestetima.

Rizično je barbiturate primenjivati kod životinja sa smanjenom funkcijom jetre, bubrega, mršavih životinja, kod životinja u šoku i acidoze. Kod svih ovih stanja oporavak od anestezije je znatno produžen. Takođe, istovremena primena barbiturata sa glukozom ili hloramfenikolom može produžiti period oporavka životinje posle anestezije.

Barbiturati, a posebno tiobarbiturati (tiopenton) takođe mogu da prouzrokuju i prenadraženost CNS-a, koja je obično prouzrokovana sporom intravenskom aplikacijom leka. Da bi se ovo izbeglo, često se preporučuje brzo davanje jedne trećine do jedne polovine preporučene doze barbiturata, a preostalu (predviđenu) dozu treba aplikovati sporo do postizanja anestetičkog efekta. Barbiturati imaju mali terapijski indeks i prekoračenjem anestetičke doze nastaju toksični, a ne retko i letalni efekti.

Izgleda da se granica sigurnosti primene svih barbiturata nalazi približno između anestetičke doze i srednje letalne doze. Naime, da bi se postigla anestezija životinji je potrebno aplikovati barbiturat u dozi koja se kreće od 50 do 70% od LD₅₀.

Metoheksiton.— Ovaj oksibarbiturat sa ultrakratkim dejstvom ima dva puta jače anestetičko dejstvo od tiobarbiturata. U prometu se nalazi u obliku natrijumove soli i namenjen je za intravensku anesteziju mačaka i pasa. Primenjuje se u obliku 1% rastvora, a sporo aplikovanje metoheksitona prouzrokuje mišićni tremor. Da bi se izbegao ovaj neželjeni efekat anestetik se aplikuje u količini od 1 ml/sec. Kompletan oporavak od anestezije metoheksitonom nastaje posle 30 minuta, što predstavlja dva do tri puta kraće vreme od vremena potrebnog za oporavak od tiobarbiturne anestezije kod pasa i mačaka.

Konjima se ovaj barbiturat skoro isključivo daje za uvođenje u opštu anesteziju, koja se posle može produbiti inhalacionim anestetikom. On se kod konja izuzetno retko

samostalno primenjuje kao opšti injekcioni anestetik, jer je oporavak od anestezije praćen ekscitacijama. Zbog toga se premedikacija obavezno sprovodi sa nekim od neuroleptika (acepromazin, promazin) i analgetika (meperidin, morfin).

Metoheksiton prouzrokuje jaču depresiju respiratornog centra od tiobarbiturata. Kontraindikacije za primenu ovog barbiturata su: epilepsija i sumnja na epilepsiju, konvulzije nastale u toku trovanja strihninom, tetanusne konvulzije, kao i sva stanja sa povećanom prenadraženošću CNS-a.

Alfaksalon.– Alfaksalon je steroidni opšti anestetik. U svetu je registrovan za veterinarsku upotrebu, ali ne i kod nas. U kombinaciji sa jednim drugim steroidom, alfadolonom, alfaksalon postaje bolje rastvorljiv, a aplikuje se intravenski i intramuskularno. Iako je steroid po hemijskom sastavu, alfaksalon ne pokazuje bilo kakvu hormonsku aktivnost. Kombinacija alfaksalona i alfadolona ima veliku terapijsku širinu i u poređenju sa drugim injekcionim anestetima pokazuje minimalnu depresiju disanja.

Alfaksalon se primenjuje za opštu anesteziju mačaka. Ovaj lek je, međutim, kontraindikovano kod pasa jer kod njih prouzrokuje snažno oslobađanje histamina iz mastocita, što se manifestuje hipotenzijom, bronhospazmom, tahikardijom i abdominalnim bolom. Teorijski, svi ovi simptomi se mogu otkloniti ako se životinji aplikuje antihistaminik sa alfaksalom. Ova kombinacija je u praksi već isprobana i dala je dobre rezultate. Kod konja se u toku anestezije izazvane alfaksalom pojavljuju znaci ekscitacije (galopirajući pokreti), koji se ne mogu izbeći premedikacijom sedativa ili neuroleptika.

Trajanje dejstva kombinacije alfaksalona i alfadolona ne zavisi od preuzimanja u masnom tkivu. Biotransformacija ovih steroida se vrši u jetri, pa se metaboliti izlučuju putem žuči. Oporavak od anestezije kod mačaka traje oko dva sata.

Kombinacija alfaksalona i alfadolona je kompatibilna sa većinom gasovitih i isparljivih opštih anestetika. Međutim, njihova eventualna kombinacija sa intravenskim barbituratima je kontraindikovana, jer može prouzrokovati snažnu hipotenziju.

Sa izuzetkom konja, kombinacija alfaksalona i alfadolona prouzrokuje zadovoljavajuću opštu anesteziju kod velikih životinja, ali se ipak ona ne koristi zbog visoke cene preparata, i potrebe da se primene velike zapremine leka.

Ketamin.– Ketamin je sintetski organski derivat fenilcikloheksilamina. Pripada grupi disocijativnih opštih anestetika, jer istovremeno prouzrokuje i depresiju i stimulaciju CNS-a. Progresivno ubrizgavanje sve većih doza ketamina prouzrokuje prvo simptome razdraženja, zatim ataksije, katepsije (ukočenosti), opšte anestezije, posle koje su moguće konvulzije. U praksi su svi ovi simptomi mogući, kako posle malih, tako i posle velikih doza ovog leka. Po tome, ketamin se bitno razlikuje od ostalih injekcionih anestetika.

Dejstvo.– Ketamin je sličan drugim injekcionim anestetima, jer i on kao i drugi, prouzrokuje anesteziju i analgeziju. Međutim, od njih se razlikuje po tome što je tonus skeletnih mišića očuvan i što za vreme anestezije postoje spontani pokreti, ponekad i tremor mišića sa tonično-kloničnim pokretima. Postojanje ovih pokreta nikako ne znači da je anestezija površna. Zbog toga se anestezija ketaminom sprovodi tek posle premedikacije sa sedativima, ksilazinom ili benzodiazepinima.

Neki refleksi (faringealni, laringealni, palpebralni, kornealni) obično su očuvani, ali posle većih doza mogu i da izostanu. Očni kapci ostaju otvoreni za vreme anestezije, naročito kod mačaka. Disanje je dovoljno duboko i pravilno za vreme anestezije. Kod nekih vrsta životinja (mačka, svinja, ovca) ketamin menja karakter disanja u kome se respiracija sastoji iz serije kratkih faza u obliku trzaja.

Ketamin stimuliše simpatičke centre u mozgu, usled čega se na periferiji javljaju midrijaza, hiperglikemija, bronhodilatacija, hipersalivacija, tahikardija, povećan

vazomotorni tonus i minutni volumen srca. Arterijski krvni pritisak ostaje nepromenjen. Međutim, visoke doze ketamina deluju depresivno na miokard, a prouzrokuju i vazodilataciju.

Zbog ovih razlika između dejstva ketamina i drugih injekcionih anestetika, uobičajeni načini za procenjivanje dubine anestezije ne mogu se primeniti u anesteziji ketaminom (relaksacija mišića, dubina i karakter disanja, širina pupile i ostali refleksi oka). Umesto toga, dubina ketaminske anestezije se procenjuje samo reakcijom životinja na bolne draži i ručno manipulisanje.

Ketamin se primenjuje intramuskularno i intravenski i veoma se brzo raspodeljuje po svim tkivima i organima, a posebno dobro u masno tkivo, mozak, jetru i pluća. Ketamin se vezuje za albumine krvne plazme oko 50%. Kada je pH plazme ispod 7,4, ketamin se u manjem procentu vezuje, i obrnuto, sa porastom alkaliteta plazme povećava se procenat vezanog ketamina. Ovaj disocijativni anestetik se metaboliše u jetri i izlučuje preko urina. Poluvreme eliminacije ketamina posle intramuskularne i intravenske primene je oko 40 minuta za većinu vrsta životinja, a kod nekih oko 3 sata.

Oporavljanje od ketaminske anestezije.— Kod ljudi se u toku oporavljanja od disocijativne anestezije javljaju psihomotorni efekti. Međutim, nije poznato da li kod životinja postoje slični poremećaji, ali se ipak savetuje da se životinja u toku oporavljanja ne izlaže snažnoj senzornoj stimulaciji. To je, možda, razlog što se u veterinarskoj anesteziji ketamin koristi zajedno sa drugim lekovima koji deluju sedativno i prouzrokuju centralnu mišićnu relaksaciju, kao što su benzodiazepini i adrenergički alfa₂-agonisti. Ovakvim kombinacijama se postiže bolja anestezija, a posebno se olakšava oporavljanje od anestezije.

Razlike između specijesa.— Ketamin je prvo uveden u humanu medicinu, a posle pet godina i u veterinarsku, i to za opštu anesteziju mačaka. U Evropi, ketamin se primenjuje i kod pasa, konja, goveda, malih preživara, svinja, ptica i reptila. Mačka i majmun povoljno reaguju na ketamin, dok su neki glodari rezistentni i na ovaj lek i reaguju isključivo ekscitacijom. Konj takođe reaguje ekscitacijom, pa se eventualno sprovođenje anestezije ketaminom kod konja može izvršiti tek posle premedikacije sa nekim adrenergičkim alfa₂-agonistom (ksilazin, detomidin), benzodiazepinima ili fenotiazinskim derivatom. Osim kvalitativnih, postoje i kvantitativne razlike među životinjskim vrstama. Tako, za anesteziju svinje i ovce potrebno je dati ketamin u dozi od 20 mg/kg telesne mase, dok je za anesteziju konja i govečeta dovoljna deset puta manja doza, odnosno 2 mg/kg telesne mase.

Kontraindikacije.— Ketamin se ne preporučuje za izvođenje opšte anestezije kod carskog reza. Upotreba samog ketamina u abdominalnoj i ortopedskoj hirurgiji nije dovoljna, već se uz ketamin mora primeniti neki od opštih inhalacionih anestetika.

Kod životinja sa arterijskim aneurizmama, visokim arterijskim krvnim pritiskom i insuficijencijom srca, primena ketamina je kontraindikovana. Isto važi i za životinje sa insuficijencijom bubrega, povredom glave i povišenim pritiskom cerebrospinalne tečnosti. Kombinaciju ketamina i ksilazina treba izbegavati kod životinja sa smanjenom kardiopulmonalnom rezervom. Kombinacija ketamina sa acepromazinom kod pasa nije poželjna zbog opasnosti od hipotenzije i respiratorne depresije.

Tiletamin.— Tiletamin je po sastavu i dejstvu vrlo sličan ketaminu. Sam, ili u kombinaciji sa zolazepamom, tiletamin se primenjuje kao injekcioni anestetik kod pasa i mačaka. Kod pasa terapijska doza tiletamina kreće se od 6-13 mg/kg. Primenjuje se i.m., a efekat traje od 30-60 minuta. Kod mačaka terapijska doza ovog anestetika kreće se od 6-13 mg/kg, ima isto trajanje i primenjuje se i.m. Kod mačka je ovaj tip anestezije dovoljan za inciziju apscesa, stomatološke procedure, kastraciju i druge manje hirurške zahvate.

Etomidat.– Etomidat je derivat imidazola i brzo prouzrokuje anesteziju kod pasa i mačaka. Nekoliko puta ima jače anestetičko dejstvo od ketamina i barbiturata. Mehanizam anestetičkog dejstva je isti kao i kod barbiturata. Za razliku od barbiturata, ovaj opšti anestetik ima veću granicu sigurnosti i značajno manje neželjnih efekata, posebno na respiratorni i vazomotorni centar. Terapijski indeks etomidata kod pasa iznosi čak 16, što znači da toliko puta veća doza od uobičajne terapijske prouzrokuje letalitet, dok ovaj indeks za tiopenton iznosi svega 7.

Etomidat primenjen u vidu i.v. infuzije ili bolus inekcije brzo dostiže efektivne koncentracije u CNS-u, ali već posle 20 minuta redistribuiraju sa velikim volumenom raspodele u druga tkiva. Poluvreme eliminacije ovog anestetika iznosi 3 časa kod mačaka, što znači da se on relativno brzo izlučuje iz organizma, i to uglavnom u obliku metabolita preko žuči i urina. Ova brza eliminacija je prednost u odnosu na barbiturate, jer se posle primene etomidata životinje brže oporavljaju. Etomidat se koristi za uvodnu anesteziju, ali i sa sedativima i neurolepticima (koji se koriste u premedikaciji) za izazivanje opšte anestezije. Ovaj injekcioni anestetik se najčešće koristi kod pasa i mačaka, mada može da se koristi i kod svinja, ali u kombinaciji sa sedativom (midazolamom). Ovi podaci su rezultat kliničke primene etomidata u svetu u poslednjih desetak godina. Potrebno je mnogo veće kliničko anestetičko iskustvo da bi se sa sigurnošću ovaj anestetik smatrao lekom izbora kod ovih vrsta životinja.

Hloral-hidrat.– Hloral-hidrat je neselektivni depresor centralnog nervnog sistema. On je najstariji injekcioni anestetik (preko 100 godina) koji se još uvek koristi u veterinarskoj praksi. Male doze ovog leka prouzrokuju samo sedaciju, više doze bazalnu anesteziju, a visoke doze prouzrokuju opštu anesteziju.

Dejstvo hloral-hidrata nastaje sporo, jer je potrebno vreme da se ovaj prekursor leka pretvori u aktivnu supstancu (trihloretanol). Ovaj proces biotransformacije se odigrava u jetri. Prednosti hloral-hidrata nad ostalim injekcionim anestetikima su: što je jeftin i pouzdan anestetik, sa sporijim nastajanjem i blagim oporavkom od anestezije. Loše strane ovog leka su: neophodne velike zapremine, rastvori se moraju pripremiti sveži, ima vrlo snažno lokalno nadražajno dejstvo (opasnost od nekroze posle perivaskularne aplikacije!) i deprimira disanje i kardiovaskularni sistem. Oporavljanje od anestezije može da bude značajno produženo (1,5 do 2 časa). U veterinarskoj praksi hloral-hidrat se povremeno koristi kod konja i mačaka, ali ne i kod drugih vrsta životinja.

Propofol.– Propofol je po hemijskom sastavu alkifenol. Anestetik je novijeg datuma i prva klinička iskustva sa ovim anestetikom kod pasa, mačaka, konja i svinja dobijena su pre nekoliko godina. Po brzini nastajanja anestezije propofol je sličan intravenskim barbituratima, ali je oporavljanje od anestezije brže. Ovaj anestetik se u Evropi koristi za humanu i veterinarsku praksu, a u Americi samo za humanu. Propofol se koristi za bazalnu anesteziju ili za izvođenje anestezije, koja se može produbiti inhalacionim anestetikom. U ove svrhe primenjuje se u vidu bolus intravenske injekcije ili infuzije.

Međutim, opštu anesteziju je moguće postići i primenom samog propofola. U tom slučaju potrebna doza ovog anestetika se podeli tako da se jedna polovina aplikuje intravenskom infuzijom, a druga polovina u više bolus inekcija. Ovakvim režimom doziranja propofola kontinuirano se održava dubina anestezije i produžava njeno trajanje. Premedikacija sa neurolepticima ili drugim depresorima CNS-a smanjuje potrebnu dozu propofola za 25% ili više.

Farmakokinetika.– Posle intravenske primene propofol brzo distribuiraju u CNS. Iz CNS-a brzo se raspodeljuje u ostala tkiva sa visokim volumenom distribucije, jer je lipofilna supstanca. Propofol se jednim delom metabolizuje u jetri gde se konjuguje sa glukuronskom kiselinom i u tom obliku se izlučuje preko urina. Manji deo ovog anestetika metaboliše se i u plućima, što je slučaj kod mačaka.

Dejstva.—Propofol deluje na respiratorni centar, slično tiobarbituratima. Kod pasa propofol tokom uvođenja u anesteziju može da prouzrokuje prolaznu kratkotrajnu apneju. Takođe, može da izazove značajno dozno-zavisno sniženje srednjeg arterijskog krvnog pritiska. Ovaj neželjeni efekat je posledica vazodilatacije i slabosti srčanog mišića. Propofol se danas isključivo primenjuje kod malih životinja zbog visoke cene koštanja.

Guaifenesin.—Guaifenesin je depresor CNS-a koji se u veterinarskoj medicini koristi preko devet decenija. Lek je prvobitno primenjivan kao analgetik, antipiretik i ekspektorans. Danas se primenjuje zajedno sa barbituratima i drugim injekcionim anestetima kojima pojačava dejstvo. Guaifenesin je i neuro-mišićni relaksans sa centralnim delovanjem. On selektivno smanjuje ili blokira sprovođenje impulsa kroz kičmenu moždinu i mozak. Zbog ovog poslednjeg dejstva on se u Americi primenjuje isključivo kao miorelaksans kod konja, a sva svoja farmakološka dejstva ostvaruje posle intravenske primene. Često se kombinuje sa ksilazinom i ketaminom za postizanje opšte anestezije kod pasa i konja u trajanju i preko 2 sata bez pojave neželjenih efekata.

Indikacije.—Guaifenesin se primenjuje kao 5% rastvor u vidu infuzije kod konja, svinja, goveda i laboratorijskih životinja za izazivanje anestezije, relaksacije skeletnih mišića i za premedikaciju opšte anestezije.

8.4. NEUROLEPTANALGEZIJA

Kombinovanom primenom neuroleptika i analgetika postiže se stanje dobre analgezije uz očuvanu svest, poznato pod imenom *neuroleptanalgezija*. Ako se ovoj kombinaciji doda još i neki opšti anestetik, dobija se *neuroleptanestezija*.

U neuroleptanalgeziji se izvode manji hirurški zahvati kod životinja. Zbog visoke doze snažnih analgetika, neuroleptanalgezija je kontraindikovana kod mačaka. Kombinacije lekova koji se koriste u neuroleptanalgeziji prikazane su u tabeli 8–5. Neuroleptička komponenta u kombinaciji sprečava emetičko delovanje analgetika, ali značajno potencira njihove analgetičke efekte (na primer, kod psa).

Stanje neuroleptanalgezije se značajno razlikuje među raznim vrstama životinja. Dva ekstrema u ovom pogledu su konj i pas. Kod psa je deprimiran simpatički vazomotorni tonus, a dominira parasimpatikus, što se vidi po pojavi mioze, bradikardije, hipotenzije i relaksacije skeletnih mišića. Kod *konja* je tonus skeletne muskulature značajno povišen, naročito u prvih 10-15 minuta posle primene lekova. Kod konja postoji midrijaza, tahikardija, povećan hematokrit, hiperglikemija, metabolička acidoza i hiperkaliemija. *Svinja* se nalazi na sredini između ova dva ekstrema. Kod svinja nastaje hipotenzija, ali sa umerenom tahikardijom. Tonus skeletnih mišića se smanjuje kao i kod psa, ali su moguće mišićne fascikulacije, kao kod konja. Zbog toga se podaci o neuroleptanalgeziji kod jedne vrste životinja ne mogu automatski preneti na drugu. Čak vrlo bliski specijesi, na primer konj i magarac, pokazuju dijametralne razlike u pogledu ponašanja u toku neuroleptanalgezije.

Komercijalni preparati za izvođenje neuroleptanalgezije obično sadrže i parcijalni agonist-antagonist *diprenorfin* koji se ponekad koristi za otklanjanje dejstva analgetičke komponente u preparatu. Ovo se pre svega odnosi na eventualnu potrebu da se otkloni depresija disanja izazvana analgetikom. Kod konja i majmuna moguća je pojava ekscitacije, i posle nekoliko sati od neuroleptanalgezije. Ovo se tumači enterohepatičkom cirkulacijom analgetika etorfina. Njegov efekat može da se pojavi naknadno, u trenutku kada koncentracija antagoniste diprenorfina značajno opadne. U ovakvim slučajevima primena diprenorfina može da se ponovi.

Tabela 8-5.
Kombinacije lekova za neuroleptanalgeziju

| Kombinacija | Analgetička moć (morfin =1) | Neuroleptička moć (promazin =1) | Specijesi kod kojih se primenjuje |
|------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| 1. Etorfin + acepromazin | 1000 – 80.000 | 30 | Konj, majmun, goveče, ovca, svinja |
| 2. Etorfin + metotrimeprazin | 1000 – 80.000 | ? | Pas |
| 3. Fentanil + fluanison | 100 | 200 | Pas, primati, kunić, zamorac |
| 4. Fentanil + droperidol | 100 | 2000 | Pas, primati, kunić, zamorac |

8.5. BALANSIRANA ANESTEZIJA

U savremenoj veterinarskoj praksi se opšta anestezija izvodi kombinovanom primenom *više lekova*, koristeći optimalne karakteristike svakog ponaosob. Na taj način se postiže tzv. balansirana anestezija, u kojoj su stvoreni optimalni uslovi za rad hirurga, uz minimalne opasnosti po pacijenta. Balansirana anestezija podrazumeva preanestetičku medikaciju, odnosno primenu intravenskih, inhalacionih anestetika i relaksantnih lekova.

Preanestetička medikacija (premedikacija).– Ovaj postupak se sprovodi pre davanja anestetika, a u cilju lakšeg izvođenja opšte anestezije. U ovu svrhu, daju se lekovi koji će da obezbede lakše rukovanje sa životinjom, i tako smanje mogućnost povređivanja životinje i hirurga. Pored toga, premedikacija ima za cilj da smanji pojavu neželjenih efekata nekih inhalacionih anestetika, kao što su kašalj, povraćanje i bradikardija koji se javljaju posle anestezije.

Preanestetička medikacija ima za cilj da pojača dejstvo opštih anestetika. Primena sedativnih sredstava (ksilazin, benzodiazepini), neuroleptika (fenotiazini) i analgetika (morfin) pojačava dejstvo pulmonalnih anestetika (izofluran, halotan, azot-suboksid). Svi ovi lekovi se aplikuju pola do jedan čas pre započinjanja opšte anestezije.

Kao što se vidi, cilj primene više lekova je da se postigne *anestezija, analgezija, relaksacija skeletnih mišića i gubitak svesti*. Anestezija se postiže barbituratima, hloral-hidratom, izofluranom, propofolom, halotanom, metoksifluranom i dr. Za postizanje analgezije koriste se: morfin, meperidin, fentanil, ksilazin i ketamin. Relaksacija skeletnih mišića blažeg stepena dobija se primenom ksilazina, a srednji stepen relaksacije primenom halotana, barbiturata ili hloral-hidrata. Potpunu paralizu skeletnih mišića dobija se primenom tubokurarina, sukcinilholina, pankuronijuma ili guaifenesina.

Blokada nepoželjnih refleksa postiže se primenom atropina, skopolamina ili nekog od fenotiazinskih derivata. Blago otklanjanje svesti postiže se fenotiazinskim derivatima, ketaminom, fentanilom i droperidolom. Duboko besvesno stanje postiže se napred opisanim opštim anestheticima (halotan, enfluran, izofluran, metoksifluran, barbiturati, hloral-hidrat). Razume se, od svih pobrojanih lekova veterinar bira samo one koji su neophodni da bi se postigla dovoljno duboka i bezopasna opšta anestezija.

POGLAVLJE 9.

SEDATIVI, HIPNOTICI I NEUROLEPTICI

Sedativi su lekovi koji prouzrokuju umirenje. Pored umirenja prouzrokuju i pospanost, ali i smanjenu zainteresovanost životinje za okolinu.

Hipnotici su lekovi koji prouzrokuju spavanje. U zavisnosti od veličine primenjene doze, neki lekovi (na primer barbiturati) prouzrokuju sve stepene depresije centralnog nervnog sistema: Sedacija » Spavanje » Opšta anestezija » Koma » Smrt.

Neuroleptici su lekovi koji prouzrokuju specifičan oblik umirenja, sa znacima ukočenosti, pojačanim tonusom skeletne muskulature i nezainteresovanošću za okolinu („neuroleptički sindrom”). Kod ovog tipa umirenja svest životinje je potpuno očuvana, ali se ona nalazi u stanju kataleptičke imobilnosti - nepokretnosti. Neuroleptici za razliku od sedativa nikada ne prouzrokuju pospanost kod životinje. Zbog depresivnog dejstva na CNS, svi neuroleptici mogu da se koriste i kao sedativi, ali ne i kao hipnotici.

Depresori centralnog nervnog sistema, u principu, mogu da se koriste za otklanjanje konvulzija. Tako, na primer, konvulzije izazvane stimulansima centralnog nervnog sistema mogu da se zaustave intravenskom primenom barbiturata sa kratkim dejstvom ili lekovima iz neke druge grupe depresora, kao što su benzodiazepini. Međutim, antiepileptici su ipak lekovi prvog izbora u zaustavljanju epileptičke konvulzije.

Hemijska klasifikacija sedativa-hipnotika i neuroleptika, kao i pojedini lekovi u ovim grupama, prikazani su u tabeli 9–1.

Tabela 9–1.

Klasifikacija sedativa-hipnotika i neuroleptika

| Vrsta lekova | Klasifikacija po hemijskoj strukturi | Lekovi koji pripadaju klasifikacijskoj grupi |
|-------------------------------|---------------------------------------|---|
| Sedativi-hipnotici | Tiazini (alfa ₂ -agonisti) | Ksilazin, detomidin, medetomidin, klonidin, romifidin |
| | Benzodiazepini | Diazepam, hlordiazepoksid, zolazepam, klonazepam, midazolam, lorazepam |
| | Barbiturati | Fenobarbiton, barbiton, amobarbiton |
| Neuroleptici (trankvilajzeri) | Fenotiazini | Acepromazin, promazin, propiomazin, racepromazin, hlorpromazin, metotrimeprazin |
| | Butirofenoni | Fluanizon, droperidol, haloperidol, azaperon |
| | Tioksanteni | Hlorprotiksen |
| | Alkaloidi rauwolfije | Reserpin |

9.1. HEMIJSKI SASTAV I PODELA

Sedativi, hipnotici i neuroleptici se razlikuju po hemijskom sastavu, ali svima je zajednička osobina da prouzrokuju umirenje. Od ovih psihotropnih lekova značajnu ulogu u veterinarskoj medicini imaju alfa₂ adrenergički agonisti, fenotiazini i benzodiazepini, dok se butirofenoni i tioksanteni manje koriste.

9.1.1. Uporedna farmakološka dejstva sedativa, hipnotika i neuroleptika

Zajednička osobina svih sedativa, hipnotika i neuroleptika je da prouzrokuju umirenje, smanjenje lokomotorne aktivnosti i indiferentnost prema okolini. Telesna temperatura je, po pravilu, snižena, a kada se primene u premedikaciji za izvođenje opšte anesteziju, za 20–50% smanjuju potrebnu dozu injekcionog anestetika i pojavu njegovih neželjenih reakcija. Pa ipak, među njima mogu da postoje značajne razlike. Sedativi i hipnotici posle većih doza prouzrokuju dublji stepen sedacije i sna. Ovakvi efekti ne mogu nikada da se postignu sa neurolepticima, čak i kada se primene u visokim dozama, već se samo produžava trajanje depresivnog dejstva.

Osnovne razlike u farmakološkim efektima između sedativa–hipnotika i neuroleptika su rezultat različitih dejstva ovih lekova na centar za povraćanje i bol, konvulzije i tonus skeletnih mišića, što se manifestuje potpuno drugačijim kvalitetom efekata. Tako, neki sedativi (na primer, ksilazin) deluju stimulatивно na centar za povraćanje i prouzrokuju emetički efekat, dok neuroleptici potpuno suprotno od njih, sprečavaju nastajanje i zaustavljaju povraćanje (kvalitativno različit efekat). Takođe, sedativi iz grupe tiazina (ksilazin, detomidin) imaju analgetički efekat, a oni koji ga nemaju mogu da potenciraju analgetičko dejstvo analgetika, dok neuroleptici nemaju analgetičko dejstvo, ali su i oni sposobni da pojačaju dejstvo analgetika. Svi sedativi smanjuju tonus skeletnih mišića, što nije slučaj kod neuroleptika, koji naprotiv, povećavaju tonus.

Ostale sličnosti i razlike u farmakološkim dejstvima između sedativa-hipnotika, s jedne strane i neuroleptika s druge strane, prikazane su u tabeli 9–2.

Tabela 9–2.

Sličnosti i razlike u farmakološkim karakteristikama između sedativa-hipnotika i neuroleptika

| Dejstvo ili farmakološka karakteristika | Sedativi-hipnotici | Neuroleptici |
|--|--|---|
| Uslovni refleksi | Blokada | Blokada |
| Bezuslovni refleksi | Blokada | Nema efekta |
| Reakcija buđenja na senzornu stimulaciju | Deprimirana | Normalna ili čak prekomerna |
| Odnos doze i efekta | Predvidljiv – Strma kriva doza – odgovor | Manje predvidljiv – Zaravnjena kriva doza - odgovor |
| Efekti visokih doza | Gubitak svesti, anestezija, depresija disanja | Očuvana svest životinja u kataleptičkoj imobilnosti |
| Granice pouzdanosti | Visoke samo sa suphipnotičkim dozama | Visoke |
| Povraćanje | Nema efekta, ili čak stimulacija (ksilazin) | Snažna i specifična depresija povraćanja |
| Antikonvulzivno dejstvo | Svi su antikonvulzivi | Odsustvo antikonvulzivne aktivnosti |
| Relaksacija skeletne muskulature | Dobra | Izostaje ili pojačana |
| Analgetičko dejstvo | Kod većine nedostaje, izuzetak ksilazin | Nemaju analgetička svojstva, ali potenciraju dejstva opioidnih analgetika |
| Premedikacija za opštu anesteziju | Trajanje anestezije se ne menja | Trajanje anestezije se produžava |
| Neželjeni autonomni efekti | Blagi. Kod ksilazina hipertenzija i bradikardija | Hipotenzija zbog blokade alfa ₁ receptora, smanjenje telesne temperature |

9.2. SEDATIVI – HIPNOTICI

Najvažniji lekovi iz ove grupe su tiazini, benzodiazepini i barbiturati. Poseban značaj za veterinarsku praksu imaju tiazini.

9.2.1. Tiazini

Tiazini, kao alfa₂ adrenergički agonisti, već više od dve decenije uspešno se koriste u veterinarskoj medicini sa ciljem da obezbede: sedaciju, analgeziju i relaksaciju skeletne muskulature kod većine domaćih i eksperimentalnih životinja.

Ksilazin, detomidin, medetomidin i romifidin pripadaju ovoj grupi lekova. Klinička korist od ovih lekova, kao sedativa, potiče od njihove sposobnosti da stimulišu centralne alfa₂ adrenergičke receptore. Pored sedacije, ovi lekovi mogu da prouzrokuju relaksaciju glatkih mišića digestivnog sistema i smanjenje motiliteta, smanjenje salivacije i gastrične sekrecije, midrijazu i agregaciju trombocita. Svi ovi efekti se odigravaju posredstvom alfa₂-receptora, ali su oni neželjeni u toku terapijske primene ovih lekova.

9.2.1.1. Ksilazin

Ksilazin je prvi sintetisani tiazinski sedativ, analgetik i miorelaksans, namenjen za veterinarsku medicinu. Deluje kao agonista adrenergičkih alfa₂ receptora u centralnom nervnom sistemu. Ovim mehanizmom ksilazin smanjuje oslobađanje neurotransmitera noradrenalina i dopamina u CNS-u.

Dejstva ksilazina se mogu antagonizovati *idazoksanom* i *atipamezolom*, koji deluju kao alfa₂ adrenergički antagonisti. Ksilazin ima brojne farmakološke efekte slične morfinu, ali on ne može da zameni morfin, jer se analgezija i sedacija ne mogu antagonizovati opioidnim antagonistima, kao što su *nalokson* i *naltrekson*.

Dejstvo.– Ovaj tiazinski sedativ-hipnotik prouzrokuje relaksaciju skeletne muskulature koja nastaje kao posledica inhibicije intraneuralnih impulsa na nivou CNS-a. Ksilazin direktno stimuliše hemoreceptorne trigger zone aree postreme centra za povraćanje kod mačaka, a ponekad i kod pasa, i prouzrokuje povraćanje koje predstavlja neželjenu reakciju. Međutim, emetički efekat može da se iskoristi u terapijske svrhe tj. u lečenju alimentarnih intoksikacija kod pasa i mačaka. Nasuprot mačkama i psima, ksilazin ne prouzrokuje povraćanje kod drugih vrsta životinja.

Ksilazin ima promenljiv efekat na kardiovaskularni sistem. Kod većine vrsta životinja ksilazin prouzrokuje kvalitativno različite efekte koji se sastoje najpre od kratkotrajne hipertenzije, a zatim dugotrajne hipotenzije i bradikardije.

Ovi dijametralno suprotni efekti ksilazina na arterijski krvni pritisak očigledno su posledica njegovog dejstva na adrenergičke alfa₁ i alfa₂ receptore. Tako, na primer, kratkotrajna hipertenzija izazvana ksilazinom objašnjava se njegovim dejstvom na periferne adrenergičke receptore, dok je hipotenzivno dejstvo posledica dejstva na centralne adrenergičke alfa₂ receptore ili smanjenje adrenergičke aktivnosti u centralnom nervnom sistemu. Međutim, postoje i nalazi koji pokazuju da je hipotenzivno dejstvo ksilazina posledica smanjene kontraktilnosti miofibrila. Ksilazin, posle i.v. primene takođe, prouzrokuje prolazno smanjenje srčanog udarnog volumena.

Od farmakoloških dejstava ksilazin ispoljava i snažan analgetički efekat koji je po intenzitetu sličan onom kod opioidnih analgetika (butorfanol, pentazocin). Ksilazin može da ukloni bolove visceralnog porekla, a analgezija traje od 20 do 30 minuta, zavisno od vrste i intenziteta bola.

Ksilazin se primenjuje kod svih domaćih životinja, ali u različitim dozama. Konji su

najmanje osetljivi na dejstvo ksilazina, pa je doza za konja 10–20 puta veća od preporučene doze za goveče. Kod svinje doza ksilazina je 20–40 puta veća od one za goveda. Čak i tako velika doza ksilazina kod svinja ne postiže dobru sedaciju. Doza kod psa i mačke je slična kao kod konja, naravno računato na kilogram telesne mase.

Na osnovu opisanog doziranja, može se zaključiti da su goveda znatno osetljivija na dejstvo ksilazina, u odnosu na druge vrste domaćih životinja. Sedativna terapijska doza ksilazina kod goveda čini jednu desetinu do jedne dvadesetine preporučene terapijske doze za konja, psa i mačku. Ksilazin ima malu granicu sigurnosti kod goveda, tako da tri puta veća doza od preporučene (0,3 mg/kg) prouzrokuje letalitet kod 50% tretiranih životinja.

Način primene.– Ksilazin se koristi kao sedativ-hipnotik i analgetik kod konja i svih drugih domaćih životinja, izuzev kod svinja. Ovaj lek u izvesnom stepenu prouzrokuje centralnu relaksaciju skeletne muskulature, čime se smanjuje lokomotorna aktivnost.

Ksilazin se primenjuje sporo intravenski ili intramuskularno. Posle i.m. aplikacije ksilazin prouzrokuje slabu lokalnu iritaciju tkiva.

Farmakokinetika.– Posle i.m. primene brzo se apsorbuje ali nepotpuno, jer mu je biološka raspoloživost relativno mala i kreće se od 17 do 70% kod ovaca, 40 do 48% kod konja i 50 do 90% kod pasa.

Posle apsorpcije ksilazin brzo distribuiru u sva tkiva, a njegovo poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) kreće se od 30 minuta kod psa do 50 minuta kod konja. Ksilazin se vrlo brzo i skoro kompletno metaboliše u jetri, a posle dva do četiri sata od i.m. aplikacije eliminiše se putem urina. Samo 1 do 8% od primenjene doze ksilazina izluči se ovim putem u nepromenjenom obliku.

Sedativni ili hipnotički efekat ksilazina je dozno-zavisan, i obično traje 1 do 2 sata, a analgetički svega 20 do 30 minuta. Kompletan oporavak, odnosno prestanak dejstva ksilazina je promenljiv i pre svega zavisi od načina aplikacije. Tako, da bi se pas i mačka potpuno oporavili od dejstva ksilazina potrebno je da prođe 2 do 4, a kod konja 2 do 3 sata od njegove i.v. ili i.m. primene.

Indikacije.– Ksilazin se primenjuje za umirenje (ili izazivanje pospanosti) životinja koje su preterano uzbuđene zbog neke promene u njenoj neposrednoj okolini ili zbog neubičajenog rukovanja sa njom. Primenjuje se kod pasa, mačaka, konja, goveda, ptica i egzotičnih vrsta životinja.

Koristi se u premedikaciji opšte injekcione anestezije za otklanjanje bola kod hiruških i dijagnostičkih procedura koje kratko traju. Ovaj sedativ, zbog svog snažnog analgetičkog dejstva je indikovano i za lečenje crevnih kolika konja, ali ga treba oprezno primenjivati kod jakih kolika, jer može da izazove hipotenziju i pogorša ionako teško stanje slično šoku.

Takođe, ksilazin se koristi i za izazivanje povraćanja koje kod mačaka nastaje posle 3 do 5 minuta od i.m. primene u dozi od 1 mg/kg. Kod pasa povraćanje nastaje tek posle primene visokih doza ksilazina. Ksilazin može da se koristi i za izvođenje carskog reza kod kuja i mačaka bez opasnosti od pojave depresije respiracija kod štenadi i mačića.

Neželjene reakcije i kontraindikacije.– Neželjeni efekti ksilazina kod mačaka su hipotenzija i bradikardija, a povraćanje se javlja i kod mačaka i kod pasa. Kod nekih vrsta životinja, na primer kod konja, javlja se znojenje. Ksilazin je kontraindikovano u graviditetu, jer može da prouzrokuje prematurni porođaj, naročito u goveda.

Ksilazin prouzrokuje povećanu osetljivost miokarda na dejstvo kateholamina (noradrenalin, adrenalin, dopamin) i pojavu aritmija. Zbog toga, ksilazin treba primenjivati sa posebnim oprezom kod sledećih obolenja i stanja:

- oboljenja srca,
- hipotenzije i/ili šoka,
- oštećenja bubrega,

- oštećenja jetre, i
- epilepsije.

Takođe, ksilazin mora da se pažljivo primenjuje ako se daje istovremeno sa neurolepticima (trankvilajzerima) i injekcionim anestheticima (ketamin). U svim ovim slučajevima, zbog aditivnog sinergističkog depresivnog dejstva ovih lekova u kombinaciji, obavezno treba smanjiti uobičajenu preporučenu dozu ksilazina, a lekove aplikovati sporo intravenski. Kod preživara ksilazin smanjuje pokrete rumena i prouzrokuje atoniju, njegovu distenziju, što se manifestuje timpanijom.

Antagonisti alfa₂ adrenergičkih agonista.– Efekti alfa₂ adrenergičkih agonista, kao što su: ksilazin, detomidin, medetomidin, klonidin i noviji alfa₂ agonista romifidin mogu se antagonizovati specifičnim selektivnim alfa₂ antagonistima među kojima najveću selektivnost imaju idazoksan, atipamezol, slabiju od njih tolazolin, a najslabiju johimbina. Ovaj poslednji blokira i alfa₁ adrenergičke receptore, ali je dejstvo na alfa₂ receptore šezdeset puta jače.

Aplikacijom ovih specifičnijih alfa₂ adrenergičkih antagonista mogu se otkloniti sedativni i analgetički efekat navedenih alfa₂ agonista, pa se tako mogu ublažiti neželjeni efekti ovih lekova, koji obično nastaju posle primene viših doza.

Idazoksan i atipamezol 200 do 300 puta jače blokiraju alfa₂ receptore od johimbina i kao takvi sposobni su da skrate vreme oporavka od ksilazina, detomidina i drugih tiazinskih derivata. Brza intravenska primena ovih antagonista može da prouzrokuje snažnu hipotenziju, tahikardiju, pa i smrt životinje. Potrebno ih je sporo aplikovati, najbolje u obliku spore infuzije.

9.2.1.2. Detomidin

Detomidin je sedativ i hipnotik, a primenjuje se kod konja i goveda. On je značajno jači alfa₂-agonist od ksilazina i klonidina. Međutim, posle viših doza od terapijskih detomidin deluje i na alfa₁-adrenergičke receptore, što prouzrokuje razliku u farmakološkim efektima između ksilazina i detomidina.

Dejstvo.– Najvažniji farmakološki efekti detomidina su: sedacija i analgezija. Detomidin otklanja osećaj bola i kada se primeni u dozi koja prouzrokuje slab sedativni efekat. Analgetički efekat detomidina traje oko 60 minuta. Trajanje sedativnog efekta kod konja je oko 4 časa, što je znatno duže nego posle aplikacije ksilazina. Terapijska parenteralna doza detomidina kreće se od 10 do 20 µg/kg telesne mase.

Indikacije.– Detomidin je indikovano kod konja i goveda za izazivanje sedacije i analgezije. Ako se koristi u premedikaciji anestezije prouzrokovane ketaminom ili tiopentonom, tada se obično primenjuje u obliku „koktela” sa raznim opioidnim lekovima.

Neželjene reakcije.– Kod konja detomidin može da prouzrokuje blagu hipotermiju, hipertenziju, bradikardiju, depresiju disanja i pojačanu diurezu. Ređe se javljaju znojenje, prolazni tremor i hrkanje.

9.2.1.3. Medetomidin

Medetomidin je namenjen za primenu kod pasa, mačaka, konja, svinja, pa i kod egzotičnih i laboratorijskih životinja. I ovaj lek je alfa₂-agonist, ali u odnosu na ksilazin ima 20 puta jače dejstvo i oko 10 puta selektivnije deluje na alfa₂-adrenergičke receptore. Indikacije i neželjeni efekti su isti kao i kod drugih alfa₂-adrenergičkih agonista.

9.2.1.4. Romifidin

Romifidin je noviji sedativ iz grupe tiazina. Kao i svi alfa₂ adrenergički agonisti, romifidin deluje stimulatивно na ovaj tip receptora. Delujući na presinaptičke adrenergičke receptore, romifidin sprečava oslobađanje dopamina i noradrenalina iz adrenergičkih nervnih završetaka, pre svega u CNS-u, ali i na periferiji. Romifidin, pored sedativnog dejstva ima analgetičko i miorelaksantno (skeletalna i glatka muskulatura) i inhibira sekretornu aktivnost želuca i pljuvačnih žlezda.

Romifidin je snažan agonista adrenergičkih alfa₂ receptora. Delujući na adrenergičke alfa₂ receptore lokalizovane na periferiji (organi) romifidin prouzrokuje niz neželjenih efekata koji se manifestuju najpre vazokonstrikcijom i hipertenzijom, a zatim, hipertenzija vrlo brzo prelazi u hipotenziju, bradikardiju ili blaži stepen atrioventrikularnog bloka. Svi ovi neželjeni efekti su posledica aktivnosti holinergičkih nervnih vlakana i mogu da se spreče prethodnim davanjem holinolitika. Međutim, ne praktikuje se preventivna primena holinolitika jer i sami prouzrokuju neželjene efekte (smanjen motiliteta creva, inhibicija oslobađanja insulina i nastanak hiperglikemije, hipertenzija i midrijaza).

Romifidin, za razliku od ksilazina i detomidina, primenjen u dozi koja izaziva sedaciju ne prouzrokuje ataksiju kod konja i pasa. Njegov sedativni efekat značajno duže traje od analgetičkog.

Farmakokinetika. – Nema dovoljno podataka o farmakokinetici romifidina kod konja, jer se kod njih koristi od nedavno. Kod pasa i mačaka, romifidin se vrlo brzo apsorbuje posle i.m. aplikacije. Maksimalnu koncentraciju u krvi pasa dostiže posle 1 časa od aplikacije, a kod mačaka posle 0,5 časova. Biološka raspoloživost ovog sedativa posle i.m. primene je dobra, i kreće se oko 90 %. Romifidin se metabolize u jetri. Oko 80% od date doze romifidina izluči se preko urina, a 20 % preko fecesa. Poluvreme eliminacije romifidina kod psa je oko 2 časa, a kod mačke oko 6 časova.

Indikacije. – Romifidin je indikovano kod uznemirenih konja za njihovo smirenje ili za izazivanje sna, kao i za otklanjanje ili sprečavanje nastajanja osećaja bola. Primena romifidina omogućava lakše rukovanje s životinjom prilikom izvođenja bolnih dijagnostičkih procedura ili kliničkog pregleda. Lek je indikovano za izvođenje manjih hiruških intervencija, za premedikaciju opšte anestezije izazivane ketaminom ili tiopentonom, kao i za premedikaciju inhalacione anestezije.

Neželjeni i toksični efekti. – Romifidin najpre prouzrokuje bradikardiju, a zatim atrioventrikularni blok prvog i drugog stepena, i sinusnu aritmiju. Stepenu aritmogenog dejstva romifidina direktno je proporcionalan veličini primenjene doze. Kod pasa, romifidin, obično, prvo prouzrokuje kratkotrajnu hipertenziju (u trajanju od nekoliko minuta), koja zatim prelazi u hipotenziju. Mogući su i drugi neželjeni efekti, koji najčešće nastaju jedan čas posle aplikacije leka: znojenje, nakostrešenost dlake, hipersalivacija, podrhtavanje skeletne muskulature, uriniranje, otežano disanje, flatulencije i kolike. Romifidin kod nekih konja može da prouzrokuje neočekivanu ekscitaciju. Retko prouzrokuje anafilaktičku reakciju kod konja.

Romifidin kod pasa i mačaka može da prouzrokuje bradikardiju, aritmiju, hipotenziju, prolaznu hiperglikemiju, poremećaj telesne temperature (hipotermija ili hipertermija), što zavisi od temperature sredine u kojoj životinja boravi. Takođe, kod pasa može da prouzrokuje hipersalivaciju, ređe povraćanje koje je slabijeg inteziteta nego kod mačaka, ali ono može da traje do 24 časa od primene leka.

Pet puta veća doza romifidina od terapijske prouzrokuje kod konja bradikardiju, atrioventrikularni blok drugog stepena, apneju ili otežano disanje, duboku depresiju CNS-a, često uriniranje i znojenje. Osam do deset puta veća doza romifidina od terapijske, data

i.v. kod pasa, prouzrokuje simptome teškog trovanja.

Za otklanjanje simptoma predoziranja romifidina koristi se jednokratna aplikacija *atipamezola* u dozi od 0,03 do 0,08 mg/kg t.m. ili johimbina.

Kontraindikacije.– Romifidin se ne primenjuje kod konja, pasa i mačaka sa oboljenjima respiratornog sistema, jetre i bubrega, niti kod kolika konja. Ne daje se konjima preosetljivim na romifidin, kobilama u poslednjem mesecu graviditeta, a kujama i mačkama tokom graviditeta. Lek se ne primenjuje kod pasa sa poremećenom funkcijom pankreasa. Romifidin se kod konja sa poremećenim srčanim ritmom aplikuje vrlo oprezno.

Interakcije.– Romifidin se istovremeno ne primenjuje sa sulfonamidima u kombinaciji sa trimetoprimom, jer ova interakcija može da prouzrokuje fatalnu aritmiju. Ne primenjuje se sa drugim sedativima iz grupe tiazina, niti sa neurolepticima, jer ovi lekovi mogu da pojačaju hipotermiju koju prouzrokuje romifidin. Kada se romifidin primenjuje istovremeno sa injekcionim opštim anestheticima, opioidnim analgeticima i sedativima, njegova preporučena terapijska doza mora da se značajno smanji kako bi se izbegao rizik od pojave aritmije.

Doze i doziranje.– Konjima se romifidin isključivo aplikuje i.v. (infuzija) u dozi od 0,04 do 0,12 mg/kg t.m. Ovim dozama se postiže sedativni i analgetički efekat. Step sedacije i njeno trajanje, kao i intenzitet analgetičkog efekta dozno su i vremenski zavisni. Sedativni efekat (bez ataksije) nastaje posle 0,5 do 5 minuta i traje sledeća 2 do 4 časa, dok analgetički efekat traje znatno kraće. U premedikaciji, romifidin se primenjuje u dozi od 0,1 mg/kg, a sedativni efekat obično nastaje posle 2 do 4 minuta.

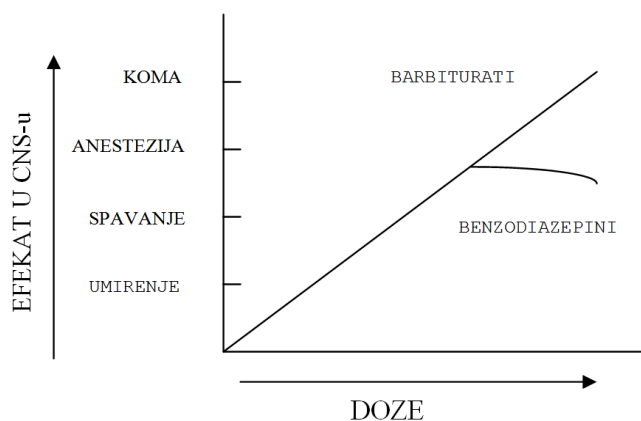
Psim se romifidin aplikuje i.v, i.m. ili s.c. u dozi od 0,04 do 0,12 mg/kg za postizanje sedativnog efekta ili za premedikaciju opšte anestezije. Ako se primeni i.v. sedacija obično nastaje posle 5 minuta, a posle i.m. ili s.c. primene posle 10 do 20 minuta, a traje do 0,5 h. Za postizanje analgetičkog efekta romifidin se kod pasa daje u dozi od 0,01 do 0,02 mg/kg, i.m. ili s.c. Mačke su manje osetljive na romifidin od pasa. Da bi se postigao sedativni efekat, mačka mora da dobije deset do dvadeset puta veću dozu ovog leka od psa. Terapijska doza romifidina kojom se postiže sedativni efekat kod mačke kreće se od 0,2 do 0,4 mg/kg, a primenjuje se i.v. ili i.m. Analgezija se postiže sa deset puta manjom dozom romifidina (0,02 do 0,04 mg/kg) od one kojom se prouzrokuje sedacija. Sedativni i analgetički efekat nastaju 5 minuta posle i.v. aplikacije romifidina, a 10 minuta posle i.m. Sedativni efekat traje oko 1 časa, a analgetički 20 do 30 minuta.

Trajanje sedacije izazvane romifidinom može da se skрати ako se pola sata posle njegove i.m. primene aplikuje *atipamezol*. Sedativni efekat romifidina dobijen sa dozom od 0,4 mg/kg može da se antagonizuje sa istom dozom (0,4 mg/kg) *atipamezola*, kompetitivnog antagoniste romifidina.

9.2.2. Benzodiazepini

Benzodiazepini prouzrokuju sedaciju, hipnotički, anksiolitički, antikonvulzivni efekat i relaksaciju skeletne muskulature. Kod njih i značajno povećanje doze, posle postizanja hipnotičkog efekta, ne prouzrokuje anesteziju, pa se njihova dozno-efektna linija posle postizanja sna zaravnjuje, što nije slučaj sa barbituratima (slika 9–1).

Zbog svojih mnogostrukih farmakoloških dejstava benzodiazepini se danas široko koriste u veterinarskoj praksi. Od velikog broja sintetisanih benzodiazepinskih derivata u veterinarskoj medicini koriste se samo nekoliko: *diazepam*, *zolazepam*, *lorazepam*, *midazolam*, *klonazepam*, *klorazepat*.



Slika 9-1. Razlike u dozno – efektim linijama između barbiturata i benzodiazepina. Kod barbiturata ovaj odnos je pravolinijski, a kod benzodiazepina posle postizanja spavanja linija se zaobljuje. Njima se ne postiže opšta anestezijska i koma kao sa barbituratima

Mehanizam delovanja.– Benzodiazepini olakšavaju i potenciraju inhibitorni efekat GABA-e na svim nivoima centralnog nervnog sistema, počev od kičmene moždine, preko hipotalamusa, hipokampusa, *substantia nigra*, pa do kore malog i velikog mozga.

Benzodiazepini i gama-amino-buterna kiselina imaju zajednički specifični receptor tj. zajednički supstrat za oba ova tipa receptora je hloridni kanal. Aktivacijom pomenutog receptora započinje i aktivacija hloridnog kanala. To omogućava ulazak hloridnog jona iz ekstracelularnog prostora u intraneuronski, čime započinje inhibitorni postsinaptički potencijal (IPSP). Barbiturati takođe olakšavaju dejstvo GABA-e, ali za razliku od benzodiazepina oni dejstvo ovog neurotransmitera više produžavaju nego što ga pojačavaju.

Farmakološka dejstva.– Benzodiazepini prouzrokuju sve stepene depresije CNS-a, izuzev opšte anestezijske, a stepen depresije je srazmeran veličini primenjene doze. Postizanjem sedacije, istovremeno se postiže i antianksiozni efekat (gubitak straha, otklanjanje uznemirenosti). Zbog toga, u kliničkoj primeni benzodiazepina teško je moguće razgraničiti njihov antianksiozni efekat od sedativnog. Takođe, ova grupa sedativa, zahvaljujući svom antianksioznom (anksiolitički) efektu, utiče na poremećeno ponašanje životinja tj. prouzrokuje „pripitomljavujući” efekat. Benzodiazepini prouzrokuju san, pa su odlični lekovi za premedikaciju opšte anestezijske.

Ovi lekovi prouzrokuju relaksaciju skeletne muskulature, a ona nastaje zbog njihovog inhibitornog delovanja na polisinaptičke reflekse u CNS-u. Visoke doze benzodiazepina deprimiraju neuromišićno prenošenje. Benzodiazepini nemaju značajnije dejstvo na kardiovaskularni i respiratorni sistem. Ponekad, naročito ako se daju u višim dozama, benzodiazepini mogu da prouzrokuju smanjenje arterijskog pritiska, ali bez uticaja na frekvencu srca i respiraciju. Benzodiazepini imaju i antikonvulzivni efekat, a o njemu biće više reči kod antiepileptičkih lekova.

Farmakokinetika.– Diazepam i klorazepat se najčešće koriste kod malih životinja, mada mogu da se primenjuju i kod konja, svinja i egzotičnih životinja. Oba ova leka prilično dobro se apsorbuju iz digestivnog sistema, posle p.o. primene. Biološka raspoloživost diazepam se kreće od 75 do 100%. Diazepam se kod pasa i mačaka vrlo brzo metaboliše, čak i u toku prvog prolaza kroz jetru. Zbog toga se diazepam primenjuje uglavnom intravenski, a ređe intramuskularno, jer je stepen apsorpcije posle ove aplikacije nepredvidiv.

Diazepam i klorazepat se metabolišu oko 50% u aktivni metabolit, nordiazepam (desmetildiazepam), a diazepam još i u oksazepam. Ovi metaboliti su za 25 do 30%

manje aktivni od samog diazepama i klorazepata. Poluvreme eliminacije diazepama je različito kod različitih vrsta životinja. Poluvreme eliminacije kod pasa je kratko i kreće se od 2 do 5 časova, mačaka od 15 do 20, a kod konja od 7 do 21 časova. To znači, da diazepam mora da se primenjuje kod pasa češće u toku dana (na 8 sati), kako bi se obezbedila terapijska koncentracija i farmakološki efekti. Međutim, češća primena diazepama kod pasa prouzrokuje toleranciju i slabljenje, posebno antikonvulzivnog efekta, što nije slučaj kod mačaka.

Indikacije.– Benzodiazepini se primenjuju u premedikaciji opšte anestezije, za otklanjanje ekscitatornih i halucinogenih efekata, na primer, injekcionog anestetika ketamina. Svojim relaksantnim delovanjem benzodiazepini otklanjaju povišen tonus skeletne muskulature (hipertonicitet) koji redovno prati anesteziju izazvanu ketaminom ili tiletaminom. Oni su indikovani za premedikaciju neuroleptanalgezije, a u cilju izazivanja miorelaksacije.

Posebna indikacija za primenu benzodiazepina je promenjeno ponašanje pasa i mačaka. Ova grupa lekova smanjuje anksioznost životinja (povećan strah, napetost, agresivnost). Kod pasa smanjuju strah od grmljavine i zvuka automobila, a kod mačaka strah od ljudi. Ipak, kod nekih životinja benzodiazepini, paradoksalno, nadražaju CNS i povećavaju hiperesteziju. Zapaženo je da diazepam kod hrtova može da prouzrokuje hiperesteziju, ataksiju i simptome nadražaja CNS-a, pa je njihova primena kontraindikovana kod ove rase pasa. Povećana prenadraženost posle diazepama zapažena je i kod mačaka. Diazepam skraćuje vreme pripitomljavanja divljih životinja, pa je indikovana u ovu svrhu. On takođe popravlja poremećen san kod pasa. Benzodiazepini povećavaju apetit, naročito kod mačaka.

Diazepam, klonazepam i klorazepat se primenjuju kod epilepsije pasa i mačaka, sa ciljem da zaustave napad epilepsije ili za tretman ovog stanja. Za zaustavljanje konvulzija (status epilepticus, tetanus, trovanje konvulzivnim otrovima) diazepam se primenjuje isključivo intravenski.

Neželjene reakcije.– Benzodiazepini primenjeni u terapijskim dozama retko prouzrokuju vidljive neželjene reakcije. Međutim, visoke doze ovih lekova prouzrokuju prekomernu sedaciju, koja je najčešći neželjeni efekat. Pored toga, javlja se ataksija, a kod nekih životinja i prenadraženost CNS-a koja se manifestuje podrhtavanjem mišića glave, vrata i grudi. Ovi efekti se najčešće viđaju kod konja posle i.v. primene benzodiazepina, i oni su prolaznog karaktera.

Doze i doziranje.– Doziranje benzodiazepina se generalno sprovodi individualno, odnosno do postizanja željenog efekta. Za prekidanje epileptičkog napada diazepam se primenjuje intravenski u obliku bolus injekcije u dozi od 0,5 do 2 mg/kg ili klonazepam u dozi od 0,05 do 0,2 mg/kg. Ukoliko ne dođe do smanjenja motorne aktivnosti, doza diazepama i klonazepama može se ponoviti do tri puta (interval od 2 do 5 minuta) pre nego što se primeni fenobarbiton, sa kojim se održava sedacija za duže vreme. Diazepam svoj sedativni efekat kod pasa i mačaka postiže posle trokratne (dnevne) p.o. primene u dozi od 1 mg/kg. Tokom jednonedeljne primene diazepama kod pasa može da se razvije tolerancija na antikonvulzivno dejstvo, tako da se ne preporučuje njegova dugotrajna primena.

Diazepam se sporije eliminiše iz organizma mačaka u odnosu na pse. Kod mačaka, za razliku od pasa, ne razvija se tolerancija na antikonvulzivno dejstvo diazepama. Diazepam takođe, ima relativno dugo poluvreme eliminacije i kod konja, i njegova antikonvulzivna doza za ždrebad kreće se od 5 do 20 mg/životinju, dok se konvulzivni napad konja može da zaustavi i.v. aplikacijom diazepama u dozi od 0,1 do 0,15 mg/kg.

Interakcija sa drugim lekovima.– Benzodiazepini se kombinuju sa fenotiazinima i barbituratima. Ovi lekovi primenjivani pre ili u toku opšte anestezije blokiraju neželjene

efekte navedenih grupa lekova. Benzodiazepini imaju visok afinitet vezivanja za albumine plazme (oko 85%). Moguća je njihova interakcija sa lekom koji ima još veći afinitet za albumine. Posledica toga je povećanje koncentracije slobodne frakcije benzodiazepina u plazmi, a time i produbljivanje depresivnog efekta.

Antagonisti benzodiazepina. – Kompetitivni antagonista benzodiazepinskih receptora, koji je našao primenu u klinici je flumazelin. On specifično blokira sve centralne efekte benzodiazepina. Primenjuje se u situacijama kad treba ubrzati oporavak životinje posle primene benzodiazepina u anestetičke svrhe. Flumazetil dat i.v. vrlo brzo deluje i brzo se metaboliše u jetri, pa mu je dejstvo kratkotrajno. Zbog toga, primenu flumazetila treba češće ponavljati u toku dana. U veterinarskoj kliničkoj praksi, za sada, primena flumazetila nije česta.

Zolazepam je benzodiazepin koji se koristi uz disocijativne anestetike, posebno uz tiletamin. Postoji komercijalni preparat u kome su ova dva leka kombinovana i registrovan je kod nas.

9.2.3. Barbiturati

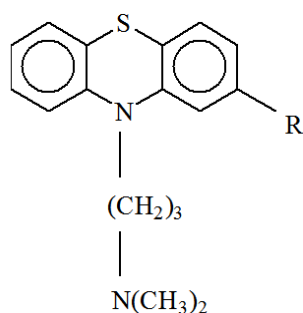
Barbiturati su dobro poznati lekovi sa sedativnim, hipnotičkim, opšte anestetičkim i antikonvulzivnim dejstvima. U veterinarskoj praksi se uglavnom koriste kao antikonvulzivi (antiepileptici) i injekcioni anestetici, pa su zbog toga tamo i opisani (v. poglavlje 8 i kasnije u ovom poglavlju).

U sedativne i hipnotičke svrhe najčešće se koristi fenobarbiton. On se uglavnom primenjuje peroralno, a izuzetno retko intravenski (u obliku natrijumove soli). Terapijska doza za psa kreće se od 30 do 300 mg, a za mačku od 15 do 60 mg. Za psa od 7 do 11 kg telesne mase uobičajena terapijska doza iznosi 15 mg, na svakih 6 časova.

9.3. NEUROLEPTICI – (trankvilajzeri, antipsihotici)

U neuroleptičke lekove spadaju derivati *fenotiazina* (promazin, acepromazin, metotrimeprazin), derivati *butirofenona* (azaperon, fluanizon, droperidol) i derivati *tioksantena* (hlorprotiksen). Ovi lekovi se u humanoj farmakologiji nazivaju i antipsihotici.

Osnovne farmakološke karakteristike neuroleptika i njihove razlike od sedativa-hipnotika prikazane su na slici 9-2.



| R-radikal | Lek |
|-------------------|--------------|
| H | Promazin |
| Cl | Hlorpromazin |
| COCH ₃ | Acepromazin |

Slika 9-2. Strukturne formule promazina i njegovih derivata

9.3.1. Fenotiazini

Mehanizam delovanja i farmakološki efekti.– Fenotiazini, kao i ostali neuroleptici, blokiraju dopaminske receptore u centralnom nervnom sistemu, pa se zbog toga ponekad nazivaju dopaminski antagonisti. Svi fenotiazini prouzrokuju *atropiniformne*, odnosno antiholinergičke efekte kao što su: suvoća usta, opstipacija, retencija urina i paraliza akomodacije.

Takođe, fenotiazini deluju *antiemetički*. Ovaj efekat je posledica inhibicije hemoreceptorne zona u produženoj kičmenoj moždini od kojih polazi refleks povraćanja. Tačnije rečeno, antiemetički efekat fenotiazina nastaje blokadom dopaminskih receptora u ovim zonama. Fenotiazini prouzrokuju *hipotermiju* u predelima umerene klime. Ovaj efekat ostvaruju blokirajući procese centralne termoregulacije.

Ova grupa lekova deluje i na endokrini sistem. Kako je napred navedeno, dopamin u hipofizi ima ulogu prolaktin-inhibitornog faktora, pa blokadom efekta dopamina fenotiazini prouzrokuju povećanje koncentracije prolaktina i *galaktoreju*. Poznato je pet tipova dopaminskih receptora: D₁, D₂, D₃, D₄ i D₅. Antipsihotičko delovanje, koje se koristi u humanoj medicini, je posledica blokade D₂ receptora. Hiperprolaktinemija koja nastaje posle primene fenotiazina ustvari je posledica izostajanja toničnog inhibitornog delovanja dopamina na oslobađanje prolaktina iz hipofize. Povećanje apetita (pojačano unošenje hrane) takođe nastaje usled blokade centralnih dopaminskih receptora.

Pored opisanih farmakoloških efekata svi fenotiazini prouzrokuju hipotenziju koja je od posebnog toksikološkog značaja u hipovolemijskim stanjima, a nastaje kao posledica blokade alfa-adrenergičkih receptora. Klinički su vrlo značajne varijacije u sedativnom efektu između životinja. Povećanje doze fenotiazina može produžiti trajanje sedacije, ali je ne produbljuje. Izrazito visoke doze prouzrokuju ili duboku depresiju, ili čak ekscitaciju. Visoke doze fenotiazina blokiraju oslobađanje FSH i LH, zbog čega je onemogućena ovulacija, a estrus je suprimiran.

Takođe, fenotiazini inhibiraju oslobađanje antidiuretičkog hormona, a mogu da inhibiraju i oslobađanje oksitocina. Ovi lekovi mogu da prouzrokuju hiperglikemiju i ona najverovatnije nastaje povećanim oslobađanjem adrenalina iz srži nadbubrežnih žlezda. Promazin i drugi fenotiazinski derivati imaju blago antihistaminsko i snažno alfa₁-antiadrenergičko dejstvo.

Interakcija sa drugim lekovima.–Fenotiazini stupaju u sinergističku interakciju sa svim lekovima koji deluju depresivno na centralni nervni sistem: opšti anestetici, sedativi-hipnotici i opioidni analgetici.

Farmakokinetika.–Većina fenotiazina se primenjuje samo kod pasa, mačaka i konja (acepromazin, promazin, hlorpromazin), a acepromazin se primenjuje još i kod goveda, ovaca i svinja. Aplikuju se i.v. ili i.m. jer im je stepen apsorpcije nepouzdan posle p.o. primene. Svi fenotiazini su lipofilni lekovi i vezuju se za ćelijske membrane i albumine preko 90%, a kumuliraju se u mozgu, plućima i drugim organima sa dobrom vaskularizacijom. Biotransformacija fenotiazina se odigrava u jetri, pri čemu nastaje više metabolita koji se eliminišu preko bubrega. Neki od ovih metabolita, na primer kod konja, izlučuju se u toku 3 dana. Kod pasa, trajanje dejstva promazina kreće se od 4 do 6 časova, zavisno od veličine doze.

Indikacije.–Fenotiazini se primenjuju u premedikaciji opšte anestezije svih vrsta domaćih životinja, ali je njihova primena kod goveda ograničena, jer mogu značajno da produže anesteziju. Indikovani su za smirivanje agresivnih životinja (pas, mačka, svinja), i za pripitomljavanje divljih i zoo životinja, za preveniranje i zaustavljanja povraćanja, za lakše rukovanje sa životinjama u toku bolnih dijagnostičkih procedura. Koriste se kao dodatna terapija kod agalaksije krmača koja predstavlja čest klinički problem posle

prašenja. Primena fenotiazina je indikovana u lečenju hipertermije i toplotnog udara.

Skoro, najčešće *acepromazin* se *primenjuje* kao preanestetik kod pasa, mačaka i konja. Kod pasa se ovaj lek može da primeni različitim načinima aplikacije (i.v., i. m., s. c. i p.o.). Terapijske doze kod pasa se kreću od 0,05 do 0,1 mg/kg. Doze kod mačaka su nešto veće i kreću se od 1,1 do 2,2 mg/kg. Kod konja se *acepromazin* aplikuje i.v. ili i. m. u dozama od 0,02 do 0,05 mg/kg.

Evropska agencija za procenu medicinskih preparata – EMA (Odbor za veterinarske lekove - CVMP) i Američka uprava za hranu i lekove (FDA) nije odobrila primenu *acepromazina* i *hlorpromazina* kod goveda, ovaca, koza, svinja i konja za izazivanje sedacije i neuroleptanalgezije zbog potencijalnog rizika od postojanja rezidua ovih lekova u mesu, mleku i njihovim proizvodima.

Neželjene reakcije.– Fenotiazini mogu da prouzrokuju distenziju rumena (meteorizam), a kod konja hiperesteziju i ekscitaciju. Akcidentalna intrakarotidna aplikacija fenotiazina prouzrokuje kolaps, tremor mišića, konvulzije i otežano disanje.

Značajna neželjena reakcija fenotiazina kod konja je prolapsus penisa. Ovaj efekat često ostaje i posle potpunog prestanka sedacije. Pored toga, *acepromazin* kod konja prouzrokuje prijavizam (preterana erekcija) sa edemom, što može da potraje nekoliko dana. Primena *acepromazina* kod priplodnih pastuva zbog ovakvih efekata je kontraindikovana. *Acepromazin* se ne primenjuje kod septičkog i kardiogenog šoka, kao i hipovolemijskog, jer snižava i tako nizak arterijski pritisak u ovim patološkim stanjima. Ne primenjuje se kod insuficijencije srca i drugih bolesti kardiovaskularnog sistema.

Preparati.– Lek izbora za veterinarsku praksu je *acepromazin*. Njegovo dejstvo je jače od dejstva *promazina*, a ima manje neželjenih efekata od *hlorpromazina*. Približan odnos jačine dejstva između *promazina*, *hlorpromazina* i *acepromazina* je 1:13:30. Uprkos tome, nema kvalitativne razlike u efektima između ovim lekovima. Oni se primenjuju p.o., a češće u vidu infuzije, i.v bolus injekcije ili i.m. Čak i posle takvog načina aplikacije, vreme do nasupanja farmakoloških efekata iznosi 10 do 20 minuta, a dejstvo lekova traje 4 do 8 časova.

Doziranje fenotiazina zavisi od načina aplikacije i indikacije, odnosno postizanja željenog farmakološkog efekta i vrste životinje kod koje se primenjuje. Za premedikaciju, na primer, *acepromazin* se primenjuje i.m. u dozi od 0,11 mg/kg kod pasa, dok se sedacija postiže sa dozom od 0,04 mg/kg kod iste vrste životinja. Preporučena terapijska antiemetička doza *acepromazina* iznosi 0,1 mg/kg kod pasa. Za otklanjanje intestinalne kolike konja, *acepromazin* se aplikuje i.v. u dozi od 0,066 mg/kg i često se kombinuje sa opioidnim analgetikom *meperidinom*, koji ima izražen spazmolitički efekat. Ova kombinacija lekova se naziva neuroleptanalgezija.

9.3.2. Butirofenoni

Butirofenoni su neuroleptici slični fenotiazinima, a za razliku od njih blokiraju serotoninske i alfa₂-adrenergičke receptore. Zbog manje selektivnog delovanja butirofenoni nemaju više neželjenih reakcija od fenotiazinskih derivata. Butirofenoni su jači neuroleptici od fenotiazina, ali se manje koriste u veterinarskoj praksi.

Od velikog broja butirofenonskih derivata u veterinarskoj praksi se koriste samo tri: *fluanizon*, *droperidol* i *azaperon*. Prva dva se nalaze u prometu, skoro, isključivo u kombinaciji sa opioidnim analgetikom *fentanilom*. Ova kombinacija se koristi za izazivanje neuroleptanalgezije. *Azaperon* se široko primenjuje kod svinja kod kojih obično predstavlja lek prvog izbora za izazivanje sedacije. Retko se koristi kod konja.

Dejstva.– Butirofenoni su vrlo snažni neuroleptici. Njihova potentnost je oko 300 puta veća od fenotiazinskih derivata kod pasa. Kod konja, *azaperon* prouzrokuje duboku

sedaciju kojoj može prethoditi značajna ekscitacija. To je razlog da se azaperon koristi vrlo malo kod konja.

Indikacije.– Azaperon je indikovano kod svinja za izazivanje sedacije u različite svrhe i smanjivanja borbenosti kod grupnog držanja svinja.

Male doze su dovoljne da smanje stres u toku transporta, da smanje uznemirenost u toku prašenja, i da spreče preopterećenje miokarda. Više doze produbljuju sedaciju. Azaperon se koristi još za: premedikaciji opšte anestezije i sprečavanje odbacivanja prasadi od strane krmače.

Kontraindikacije.– Svi butirofenoni blokiraju alfa-adrenergičke receptore, pa je primena adrenalina za vreme njihovog davanja kontraindikovana. Butirofenoni povećavaju koncentraciju prolaktina u plazmi blokirajući dopaminske receptore u hipotalamusu, od kojih inače zavisi sekrecija prolaktina. Prouzrokuju galaktoreju kao neželjenu reakciju.

Neželjene reakcije.– Najneprijatniji neželjeni efekat azaperona, kad se koristi za sprečavanje borbenosti životinja, jeste protruzija penisa.

ANTIEPILEPTICI I LEKOVI KOJI UTIČU NA PONAŠANJE ŽIVOTINJA

10.1. ANTIEPILEPTICI

Epilepsiju karakterišu poremećaj svesti, promenjeni EEG i motorni poremećaji (tonično-klonični grčevi i trzaji). Bolest se manifestuje napadima. U veterinarskoj medicini epilepsija najčešće nastaje kod pasa i mačaka, sa incidencijom od oko 0,5%. Kod drugih vrsta životinja ova bolest se retko dijagnostikuje. Kod pasa se epilepsija viđa u obliku generalizovanih toničko-kloničkih grčeva, što se može smatrati ekvivalentom *grand mal* epilepsije (velika epilepsija) kod ljudi. Nije poznato da li se i „absence” napadi (*petit mal*, mala epilepsija) mogu javiti kod pasa, iako je sigurno da se može javiti mioklonička epilepsija, ali se obično ne leči. Kontrola epilepsije pasa je moguća samo u 60 do 70% slučajeva. Po pravilu, samo se generalizovani toničko-klonički napadi leče. Fokalni tip epilepsije se takođe može lečiti, ali su rezultati nedovoljno ubedljivi.

Uzrok epileptičkog napada je snažna sinhronizacija neuronske aktivnosti. Ova aktivnost započinje u manjoj ili većoj grupi neurona (fokus) čiji je membranski potencijal vrlo nestabilan, pa pod određenim uslovima (alkaloza, poremećaj jonske ravnoteže) postaju vrlo aktivni. Epilepsija može da nastane zbog smanjenja inhibitornih mehanizama u CNS-u (smanjena aktivnost GABA-e, noradrenalina) ili zbog pojačanja ekscitatornih procesa.

Epilepsija i poremećaji neurohumoralne transmisije.– GABA je glavni inhibitorni neurotransmiter nekorteksa i hipokampusa. Ona deluje preko GABA_A i GABA_B receptora. Gabergički neuroni mogu da učestvuju u kontroli epileptiformne aktivnosti. Ovi neuroni su bitni za supresiju lokalnih pražnjenja, kao i za sprečavanje zahvatanja susednih neurona paroksizmalnim pražnjenjima, koja su uzrok epileptičkih napada.

Takođe, i sniženje noradrenergičke aktivnosti u velikom mozgu favorizuje započinjanje i širenje epileptičkih napada, dok povišenje sadržaja endogenog noradrenalina u mozgu snažno inhibira nastajanje epilepsije. Dve ekscitatorne aminokiseline, glutamat i aspartat, deluju na NMDA receptore (N-metil-D-aspartat) prouzrokujući brzu ekscitaciju. Ekscitatorne aminokiseline prouzrokuju sinhronizaciju električke aktivnosti, koja je neophodna za početak epileptičkog napada. Adenozin, preko svojih adenozinskih A₁ receptora, smanjuje oslobađanje glutamata, a time i električku aktivnost neophodnu za pojavu napada.

Mehanizam delovanja antiepileptika.– Antiepileptici su simptomatski lekovi, tj. oni zaustavljaju ili odlažu napade epilepsije, ali ne mogu da odstrane postojeći fokus. Glavni mehanizmi preko kojih ovi lekovi deluju su:

- pojačanje inhibitornih i smanjenje ekscitatornih procesa u CNS-u. Tako, fenobarbiton i benzodiazepini pojačavaju inhibitorne procese tako što aktiviraju GABA receptore.
- stabilizacija membrane neurona (na primer fenobarbiton) dovodi do povišenja praga prema konvulzivnoj aktivnosti, i sprečavanju širenja ove aktivnosti u razne delove mozga. Skup više procesa prouzrokuje smanjeni ulazak natrijuma u aksone i somu neurona i ulazak kalcijuma u dendrite.
- povećanje sadržaja GABA-e, inhibitornog neurotransmitera (tako deluje natrijum-valproat).

Farmakokinetika antiepileptičkih lekova.–Terapijska doza kod većine antiepileptika varira od životinje do životinje (unutar iste rase) i mora da se utvrditi za svaku životinju.

Doza leka ne zavisi samo od učestalosti i jačine napada, već i od propratne sedacije ovih lekova koja predstavlja neželjeni efekat. Zbog neizbežne indukcije enzima jetre, doza antiepileptika mora da se povećava tokom lečenja.

Kad se postigne potpuno zaustavljanje napada epilepsije i taj efekat održava u toku 6 meseci, posle toga je moguće postepeno smanjivati dozu do eventualnog potpunog ukidanja terapije. Ovi uslovi važe kako za psa, tako i za mačku. Većina antiepileptika se malo vezuje za albumine plazme (oko 50%) izuzev fenitoina, benzodiazepina i valproinske kiseline (oko 90%). Biotransformacija antiepileptika se uglavnom odigrava u jetri, a eliminacija iz plazme je relativno spora.

Najpoznatiji antiepileptici su *fenobarbiton*, *primidon*, *fenitoin*, *trimetadion*, *valproinska kiselina*, *karbamazepin*, *etosuksimid*, *diazepam* i *klonazepam*.

10.1.1. Fenobarbiton

Fenobarbiton je derivat barbiturne kiseline koja se dugo koristi kao antiepileptik. Fenobarbiton je i danas lek izbora za kontrolu epilepsije kod pasa i mačaka. Ovaj antiepileptik je generalizovani neselektivni depresor centralnog nervnog sistema. Njegovo delovanje sporo nastaje, ali dugo traje. Zbog toga, on je nepogodan za izazivanje opšte anestezije, ali je pogodan za terapiju epilepsije.

Fenobarbiton je vrlo snažan induktor mikrozomalnih enzima jetre. Produžena peroralna primena ovog leka prouzrokuje skraćanje njegovog biološkog poluvremena, i nastajanje tzv. *metaboličke tolerancije*. Ipak, ovo ne ograničava terapijsku primenu fenobarbitona jer je njegovo poluvreme eliminacije dugo, a kreće se od 70 do 100 časova kod čoveka, 64 kod psa, 32 časa kod bigl-pasa, a oko 40 časova kod mačke. Biološka raspoloživost fenobarbitona posle p.o. primene kod psa iznosi 91%.

U terapiji epilepsije fenobarbiton se primenjuje peroralno, jednom do dva puta dnevno. Smanjenje incidencije, i jačine napada postiže se kod dve trećine lečenih pasa. Normalno se oko 75% leka metabolizuje, a ostatak se izluči urinom u nepromenjenom obliku. Alkalizacija fiziološki kisele mokraće kod pasa, ubrzava izlučivanje i procenat (oko 50%) izlučenog nemetabolisanog fenobarbitona. Alkalizacija se koristi u slučajevima akcidentalnog predoziranja fenobarbitona, a preterana depresija CNS-a tretira se doksapramom. Indukcijom enzima jetre, fenobarbiton može da prouzrokuje metaboličku toleranciju prema drugim lekovima, koji se istovremeno koriste u toku lečenja epilepsije.

Početna p.o. doza fenobarbitona za terapiju epilepsije kod pasa i mačaka kreće se od 4 do 6 mg/kg i primenjuju se na 12 sati. Za terapiju neonatalnih konvulzija kod ždrebad, primenjuje se fenobarbiton u početnoj dozi od 20 mg/kg (i.v.), a terapijski efekat održava se dozom od 9 mg/kg na svakih 8 časova.

Neželjene reakcije fenobarbitona kod pasa su: polifagija, polidipsija, poliurija, umor, slabost zadnjih ekstremiteta i ataksija. Ovi efekti se mogu održavati za celo vreme terapije. Visoke doze fenobarbitona mogu da budu hepatotoksične.

10.1.2. Primidon

Primidon je analog fenobarbitona. Primidon se u organizmu preobraća u fenobarbiton. Nije neočekivano da su fenobarbiton i primidon ekvipotentni antiepileptici. Primidon je efikasan u kontroli epilepsije pasa, dok je za mačke toksičan, i ne preporučuje se primena. On se dobro apsorbuje posle p.o. primene i ne koristi se za zaustavljanje napada epilepsije.

Neželjeni efekti primidona su identični sa onim koji se javljaju u toku terapije

fenobarbitonom, izuzev propratne sedacije koja je znatno slabija od one kod fenobarbitona. Ponekad, primidon može da prouzrokuje i nistagmus, nauzeju i jače oštećenje jetre. Ovaj antiepileptik ne daje se istovremeno sa hloramfenikolom, jakim induktorom mikrozomalnih enzima jetre, niti sa drugim depresorima CNS-a.

Preporučena terapijska doza primidona za psa se kreće od 30 do 55 mg/kg/dan, odnosno 5 do 15 mg/kg na 8 sati. Pošto primidon prouzrokuje indukciju enzima jetre, odnosno toleranciju, dozu ovog leka treba postepeno povećavati u toku terapije epilepsije.

10.1.3. Fenitoin

Fenitoin prouzrokuje više farmakoloških efekata. On izaziva stabilizaciju ćelijske membrane i tako prouzrokuje lokalnu anesteziju. Ima antiaritmijsko i antikonvulzivno dejstvo. Fenitoin ne prouzrokuje sedaciju što mu daje prednost nad fenobarbitonom u lečenju epilepsije. Fenitoin se primenjuje u terapiji status epilepticus. Status epilepticus je „pojava tri ili više epileptičkih napada u toku 30 minuta, bez uspostavljanja svesnog stanja između napada”. Lečenje statusa epileptikusa treba da se započne što je moguće pre, jer ako traje duže od jednog časa, redovno prouzrokuje ireverzibilna oštećenja mozga. Za razliku od fenobarbitona, fenitoin nije opšti antikonvulzivni lek, pa se ne koristi za zaustavljanje konvulzija nastalih u toku trovanja konvulzivnim lekovima ili za zaustavljanje tetanične konvulzije.

Fenitoin se primenjuje p.o i i.v. Biološko poluvreme eliminacije fenitoina kod mačaka se kreće od 24 do 108 časova, a kod psa svega 2 do 6 časova, posle p.o. ili i.v. aplikacije. Biološka raspoloživost fenitoina posle p.o. primene je niska (40%) kod pasa.

Terapijska doza fenitoina za pse kreće se od 6,6 do 11 mg/kg i primenjuje se p.o. na svakih 8 časova. Pošto se biološko poluvreme fenitoina kod pasa značajno smanjuje posle primene tokom 7 do 9 dana, može se ukazati potreba da se pojedinačna doza značajno poveća, pa čak i do 30 mg/kg. Terapijska doza fenitoina za konje se kreće od 3 do 8 mg/kg i primenjuje se p.o. na svakih 8 časova.

Fenitoin ne treba kombinovati sa fenobarbitonom, jer zbog njihove interakcije značajno se skraćuje poluvreme eliminacije fenitoina. Ovaj antiepileptik, primenjen u višim dozama od terapijskih kod pasa prouzrokuje prolaznu inkordinaciju pokreta, polifagiju, polidipsiju, poliuriju i gubitak u telesnoj masi, dok kod mačaka fenitoin prouzrokuje povraćanje.

10.1.4. Valproinska kiselina i natrijum valproat

Valproinska kiselina i natrijum- valproat povećavaju koncentraciju GABA-e u CNS-u, pojačavajući inhibitorne mehanizme u kojima GABA učestvuje kao transmiter. Dobro se apsorbuje iz digestivnog trakta. Poluvreme eliminacije ovog antiepileptika kod mačke kreće se od 5 do 8, a kod pasa od 1 do 7 časova. Biološka raspoloživost leka iznosi 85%. Valproinska kiselina i natrijum-valproat vrlo lako prolaze kroz hematoencefalnu barijeru, postizujući brzo terapijske koncentracije. Zbog toga se oba leka koriste za lečenje generalizovanih napada epilepsije.

Nije zapažena pojava metaboličke tolerancije, čak ni posle dvonedeljne kontinuirane primene. Zbog kratkog poluvremena eliminacije, valproinska kiselina i natrijum- valproat nisu pogodni za rutinsku primenu u terapiji epilepsije kod pasa. Valproinska kiselina može da se kombinuje sa ostalim antiepilepticima, najčešće sa fenobarbitonom, ali su iskustva sa ovom kombinacijom i drugim još uvek mala.

10.1.5. Karbamazepin

Karbamazepin je dragocen i nezamenljiv lek u terapiji *grand mal* epilepsije kod ljudi. Međutim, kod pasa se brzo izlučuje i njegova primena ne obezbeđuje dovoljnu koncentraciju za sprovođenje kliničke efikasnosti i zato se ne koristi.

10.1.6. Diazepam

Diazepam, kao i ostali benzodiazepini, olakšava i potencira GABA-ergičku neurohumoralnu transmisiju u CNS-u. Ovaj efekat je izražen na svim nivoima CNS. Potenciranjem dejstva GABA-e, smanjuje se pražnjenje kritičnih neurona u mnogim regijama mozga.

Kako za GABA-u, tako i za benzodiazepine postoje specifični receptori u CNS-u. Zajednički supstrat za oba tipa receptora je hloridni kanal. Ulazak hloridnog jona u intraneuralni prostor započinje inhibitorne postsinaptičke potencijale. Na opisanim receptorima benzodiazepini deluju kao *agonisti*.

Postoje velike razlike između različitih specijesa u pogledu biološkog poluvremena eliminacije diazepama. Kod mačke poluvreme eliminacije kreće se od 15 do 20 časova, kod psa od 2 do 5 časova, a kod čoveka samo 1 do 3 časa. Zbog brzog metabolizovanja diazepama, biološka raspoloživost posle p.o. primene iznosi svega 2%. Terapijski efekat zavisi od desmetil-metabolita diazepama.

Slabljenje antikonvulzivnog dejstva diazepama nastaje već u prvoj nedelji terapije kod pasa, pa zbog toga ovaj benzodiazepin nije podesan za duže tretiranje epilepsije. Najvažnija indikacija za diazepam je status epilepticus kod pasa, gde se mora primeniti isključivo intravenski. Neželjeni efekti pri takvom načinu primene su retki. Kod mačke se diazepam koristi za terapiju toničko-kloničkih napada.

10.1.7. Klonazepam

Klonazepam je relativno nov benzodiazepin, i on je značajno jači antikonvulzivni lek od diazepama. Poluvreme eliminacije klonazepama kod psa kreće se od 1 do 6 časova. Nasuprot diazepamu, klonazepam verovatno ne prouzrokuje metaboličku toleranciju. Čak je moguće da se, posle duže upotrebe, poluvreme eliminacije ovog leka produžava. Klonazepam dobro i brzo prodire u centralni nervni sistem. Najvažnija indikacija je terapija statusa epilepticusa kod pasa. Tada se on primenjuje intravenski u dozi od 0,05 do 0,2 mg/kg. Inače, ovaj antiepileptik, kao i diazepam, ne preporučuju se za duže lečenje epilepsije.

10.1.8. Klorazepat

Ovaj benzodiazepin se primenjuje sam ili u kombinaciji sa fenobarbitonom za dugotrajnu kontrolu epilepsije kod pasa. Zbog međusobne sinergističke depresivne interakcije između ova dva leka na CNS potrebno je prilagoditi doze.

Neželjene reakcije benzodiazepina. – Sedacija i ataksija su direktni neželjeni efekti ovih benzodiazepina. Ponekad posle primene ovih lekova može da nastane i kvalitativno suprotan efekat od prekomerne sedacije, a to je hiperaktivnost.

10.1.9. Pentobarbiton

Pentobarbiton je dobro poznati injekcioni opšti anestetik. Zbog mogućnosti depresije disanja, neželjenih efekata na kardiovaskularni sistem, kao i zbog kratkotrajnog dejstva,

pentobarbiton se retko koristi u terapiji epilepsije. Međutim, ako drugog leka nema, pentobarbiton se može koristiti i.v. za zaustavljanje napada statusa epileptikusa.

10.2. LEKOVI KOJI MENJAJU PONAŠANJE ŽIVOTINJA

Ni do danas nisu u potpunosti razjašnjeni mehanizmi nastajanja promjenjenog ili poremećenog ponašanja kod ljudi i životinja. Poznato je da neurotransmiteri i neuromodulatori, kao što su: biogeni amini (serotonin-5-HT, histamin), monoamini (acetilholin), kateholamini (dopamin, noradrenalin, adrenalin) utiču na ponašanje životinja.

Poremećena sinteza i/ili oslobađanje ekscitatornih ili inhibitornih neurotransmitera ima za posledicu njihov deficit ili višak u CNS-u, što sve zajedno prouzrokuje promjenjeno ponašanje ili patološke oblike ponašanja životinja. Poremećeno ponašanje može da bude emocionalne prirode i obuhvata anksioznost, preterani strah i fobiju. Takođe, poremećeno ponašanje se ogleda i u promjenjenoj reaktivnosti životinja koja može da bude povećana – hiperreaktivnost (manija, agresivnost) ili smanjena – hiporeaktivnost (apatija, depresija). Zapaženi su i opsesivno-kompulsivni poremećaji ponašanja (samopovređivanje, preusmeravanje aktivnosti i dr.).

Mnogi lekovi koji deluju posredstvom navedenih medijatora mogu da menjaju fiziološko ponašanje životinja. Promjenjeno fiziološko (uobičajeno) ponašanje životinja može da nastane posle primene lekova koji su prevashodno namenjeni za terapiju drugih sistema organa, ali deluju i na CNS. Pojava ovakvih efekata je neizbežna, jer oni prate terapiju i često su neželjeni.

Lečenje patoloških oblika ponašanja životinja predstavlja relativno novo polje u veterinarskoj farmakoterapiji, pa je razumljivo što su iskustva u primeni ovih lekova nedovoljna. Većina lekova, koji se koriste u ove svrhe, odobreni su samo za primenu kod ljudi. Ekstrapolacija dobijenih farmakoloških efekata sa ljudi na životinje može da ima za posledicu pojavu teških neželjenih reakcija, ali i izostajanje željenog efekta. Primena ovih lekova je opravdana samo onda kada je korist značajno veća od rizika primene ovakvih lekova. Racionalan tretman poremećaja sastoji se od istovremene primene medikamentozne terapije i drugih tehničkih procedura, kao što su treninzi – dresure. Ovo poslednje ima za cilj da se učenjem brže promeni izmenjeno ponašanje. Za uspešno lečenje, svakako, bitno je i postavljanje tačne dijagnoze poremećenog ponašanja, jer su neki poremećaji naslednog karaktera i svojstveni su određenoj rasi životinja (preterani strah, hiperreaktivnost i dr.).

Medikamentozna terapija obuhvata primenu većeg broja lekova različite hemijske strukture koji treba da modifikuju neuobičajeno ponašanje, najčešće kod pasa i mačaka. U ovu svrhu koriste se: neuroleptici, anksiolitici, sedativi, antikonvulzivi i antidepresivi. Takođe, i drugi lekovi koji deluju na CNS ili druge sisteme organa, kao što su antihistaminici, opioidni agonisti i antagonisti, beta adrenergički blokatori i gestageni mogu da se koriste u lečenju poremećaja ponašanja kod pasa i mačaka.

Pregled lekova koji se primenjuju u lečenju poremećenog ponašanja dat je u tabeli 10–1. Primena ovih lekova, pre svega treba da olakša i ubrza normalizovanje poremećenog stanja životinja, a ne da bude isključiva, odnosno jedina medikamentozna terapija.

10.2.1. Neuroleptici

Neuroleptici, kao što su fenotiazini, butirofenoni i tioksanteni, pored brojnih već napred navedenih farmakoloških efekata, prouzrokuju specifičan oblik sedacije.

Tabela 10-1.
Lekovi koji menjaju ponašanje pasa i mačaka

| Lek | Grupa i farmakološko dejstvo | Doze (mg/kg) | Aplikacija | Interval (h) |
|---------------------|--------------------------------------|----------------|---------------------|-------------------------------|
| Acepromazin | fenotiazin sedativ | 1-2 | p.o. | 8 |
| | | 0,05-0,1 | i.v., i.m. | 8 |
| Alprazolam | benzodiazepin anksiolitik | 0,01-0,1 (P) | p.o. | po potrebi |
| | | 0,125-0,25 (M) | p.o. | 12 |
| Amitripilin | TCA | 1-4,4 (P) | p.o. | 12-24 |
| | | 0,5-2 (M) | p.o. | 12-24 |
| Buspiron | azaperon selektivni anksiolitik | 2,5-10 (P) | p.o. | 24 |
| | | 0,5-1 (P, M) | p.o. | 8-12 |
| Klonazaepam | benzodiazepin anksiolitik | 1-10 (P) | p.o. | 6-24 |
| | | 0,5-1,5 (P) | p.o. | |
| Klorazepat | benzodiazepin anksiolitik | 0,5-1 (P) | p.o. | 12-24 |
| Karbamazepin | antikonvulziv | 400-1600 | p.o. | podeljeno na 8 ili 12 sati |
| Klomipramin | TCA | 1-3 (P) | p.o. | 12-24 |
| | | 0,5 (M) | p.o. | 24 |
| Dekstrometamfetamin | stimulans | 2,5-5 | p.o. | 12-24 |
| Diazepam | benzodiazepin anksiolitik | 0,25-1 | p.o. | 6-12 |
| Fluoksetin | SSI antidepresiv | 1 (P) | p.o. | 12-24 |
| | | 0,5-1 (M) | p.o. | 24 |
| Haloperidol | butirofenon neuroleptik | 1-4 (P) | p.o. | 12 |
| Hidrokodeon | opioidni agonist | 0,25 (P) | p.o. | 8 |
| | | 0,25-1 (M) | p.o. | 8-12 |
| Hidroksizin | H ₁ -antihistaminik | 2,2 | p.o. | 8 |
| Imipramin | TCA | 2,2-4,4 | p.o. | 12-24 |
| Medroksiprogesteron | progestin | 11 | i.m., s.c. | 3-6 meseci |
| Nalokson | opioidni antagonist | 11-22 | i.v., s.c., i.m. | |
| Naltrekson | opioidni antagonist | 1-4 | p.o. | 12-24 |
| Nortriptilin | TCA | 1-2 (P) | p.o. | 12 |
| Paroksetin | SSI | 1 | p.o. | 24 |
| Pindolol | beta adrenergički blokator | 0,124-0,25 | p.o. | 24 |
| Propranolol | neslektivni adrenergički blokator | 0,5-2 | p.o. | 8 |

Značenje: **P**- pas; **M**- mačka; **TCA**- triciklični antidepresiv; **SSI**- selektivni serotoninški inhibitor

Fenotiazini (promazin, acepromazin, hlorpromazin), iako slabiji neuroleptici od butirofenona i tioksantena, prouzrokuju jaču sedaciju i anksiolitički efekat, u odnosu na butirofenone i tioksantene. Fenotiazini smanjuju spontanu aktivnost i reakciju na spoljne draži, pa životinja izgleda potpuno nezainteresovana za spoljašnju okolinu (neuroleptički sindrom). Visoke doze fenotiazina prouzrokuju kataleptičku imobilnost koja je naročito zapažena kod mačaka. Mehanizam nastajanja ovog specifičnog umirenja fenotiazinima objašnjen je u poglavlju 9. ovog udžbenika. Umirenje je praćeno povećanjem tonusa skeletne muskulature, pa je moguće životinju postaviti u nefiziološki položaj iz kojeg se ona ne vraća svojom voljom.

Fenotiazini ponekad mogu da prouzrokuju paradoksalno, kvalitativno različit efekat od uobičajenog, tj. prenadraženost CNS-a koja se manifestuje pojavom slabijih tonično-kloničnih napada sličnim onim kod epilepsije. Ovi efekti su nepoželjni i ekstrapiramidalnog su porekla, a rezultat su neselektivnog dejstva ove grupe neuroleptika.

Butirofenoni (*haloperidol* i *azaperon*) su jači neuroleptici sa slabijim sedativnim dejstvom i manjim brojem pratećih neželjenih reakcija na druge organske sisteme. Jačina i trajanje neuroleptičkog sindroma, između pojedinih predstavnika neuroleptika, su različiti, a ove karakteristike zavise od njihove biološke raspoloživosti, stepena lipofilnosti, vezivanja za proteine plazme i stepena kumulacije u tkivima.

Neželjene reakcije.– Pored neželjenih efekata od strane kardiovaskularnog sistema, vegetativnog i endokrinog, koji su opisani u predhodnom poglavlju, fenotiazinski derivati (naročito acepromazin) mogu kod vrlo osetljivih životinja da prouzrokuju napred opisane ekstrapiramidalne efekte praćene preteranom uznemirenošću do ekscitacije. Zbog toga se acepromazin vrlo oprezno primenjuje, od samog početka pa sve do kraja terapije. Primenom neuroleptika smanjuje se mogućnost učenja kod životinja, jer su one sedirane i nezainteresovane, pa se ova terapija poremećaja ponašanja ne može da sprovodi istovremeno sa treninzima.

Indikacije.– Fenotiazini i butirofenoni se koriste za lečenje poremećene reaktivnosti životinja koja se ogleda u prekomernoj, povremenoj ili kontinuiranoj agresivnosti pasa i mačaka. Koriste se za smirivanje životinja i otklanjanje „paničnog” povremenog neopravdanog straha ili fobije.

10.2.2. Anksiolitici

Benzodiazepini su lekovi sa primarnim anksiolitičkim dejstvom. Pored umanjena ili otklanjanja straha, ovi lekovi prouzrokuju smirivanje ili san kod životinja, što zavisi od veličine primenjene doze. Najznačajniji predstavnici ove grupe lekova, koji se koriste kod pasa i mačaka su: diazepam, klonazepam, klorazepat i alprazolam. Navedeni benzodiazepini postižu anksiolitički efekat tek kada se primene u dozama koje su veće od onih koje prouzrokuju umirenje. Sedacija izazvana benzodiazepina je praćena ataksijom i relaksacijom skeletne muskulature. Benzodiazepini imaju i antikonvulzivno dejstvo. Ovaj farmakološki efekat i relaksacija muskulature su centralnog porekla.

Duža primena benzodiazepina prouzrokuje slabljenje antikonvulzivnog i anksiolitičkog dejstva, odnosno nastaje tolerancija. Ona se donekle može izbeći kraćim obustavljanjem primene ovih lekova. U periodu prekidanja dolazi do „oporavljanja”, odnosno do povećanja osetljivosti benzodiazepinskih receptora i ispoljavanja efekata. Zbog toga, preporučuje se povremeno prekidanje terapije benzodiazepinima u trajanju od nekoliko dana, a zatim njeno nastavljanje sa minimalnim efektivnim dozama. Poluvreme eliminacije većine benzodiazepina kod pasa i mačaka je relativno kratko, ali depresivan efekat može da traje dugo jer se neki od njih u procesu metabolisanja preobraćaju u aktivne metabolite.

Neželjene reakcije.– Kod mačaka se češće javljaju neželjeni efekti u odnosu na pse u toku primene benzodiazepina, naročito diazepama. Diazepam može da ima hepatotoksično dejstvo i da prouzrokuje akutne toksične efekte kod mačaka. Ovo stanje je praćeno anoreksijom, letargijom, povraćanjem i hipertermijom, a veruje se da je posledica idiosinkrazije. Hepatotoksičan efekat diazepama, kod preosetljivih mačaka, obično se zapaža posle 5 do 11 dana od početka terapije.

Benzodiazepini (pogotovo diazepam) slično fenotiazinima, mogu kod nekih mačaka da prouzrokuju uznemirenost, anksioznost, pa i druge emocionalne poremećaje. Moguća je hiperreaktivnosti do pojave agresivnosti. Zbog ovakvih efekata preporučuje se oprez kod primene benzodiazepina, a vlasnicima ili odgajivačima životinja treba skrenuti pažnju na mogućnost njihove pojave. Međutim, drugi benzodiazepini kao što su alprazolam i klonazepam ne pokazuju ovakve neželjene reakcije, pa zbog toga predstavljaju lekove prvog izbora u terapiji promenjenog ili poremećenog ponašanja pasa i mačaka.

Značajan neželjeni efekat benzodiazepina, koji se javlja u toku terapije anksioznosti, je prekomerna sedacija pa i san. Ovi neželjeni efekti se ne mogu izbeći, i otežavaju procese učenja i vraćanja na uobičajeno ponašanje. Značajno je napomenuti da je primena benzodiazepina kontraindikovana kod pasa i mačaka čija agresivnost nije posledica stanja ugroženosti.

Indikacije.– Pre svega, benzodiazepini se primenjuju kod pasa i mačaka za lečenje emocionalnih poremećaja, kao što su: pojačan (nefiziološki) strah, anksioznost (preterani strah) i fobija. Pored toga, ova grupa lekova je indikovana i za lečenje promenjene ili poremećene reaktivnosti, kao što su hiperreaktivnost na spoljašnje draži i izazvana (isprovocirana) agresivnost. Benzodiazepini su i antikonvulzivi – antiepileptici pa se koriste za prekidanje konvulzija različitog porekla ili za odlaganje napada epilepsije.

10.2.2.1. Azapironi

Predstavnik ove nedavno sintetisane grupe anksiolitika je *buspiron*. Buspiron, za razliku od benzodiazepina, ne prouzrokuje sedaciju već isključivo antianksiozni efekat. Zbog tog farmakološkog dejstva buspiron je svrstan u *anksioselektivne lekove*. Ovaj azapiron deluje tako što blokira serotoninske-5HT₁ receptore. Buspiron ne prouzrokuje relaksaciju skeletne muskulature, niti ima antikonvulzivno dejstvo.

Neželjene reakcije.– Ovaj selektivni anksiolitik može da prouzrokuje povećanu reaktivnost, pa čak i agresivnost kod mačaka u odnosu na druge mačke, vlasnika ili odgajivača. Zapažena je i agitacija (preterana uznemirenost) i afektno ponašanje, samopovređivanje i tahikardija. Suprotno ovom efektu, buspiron može povremeno kod mačaka da prouzrokuje povećan prijateljski naklon prema vlasniku ili drugim mačkama.

Indikacije.– Buspiron je indikovano kod pasa i mačaka za lečenje poremećenog ponašanja – povećana reaktivnost (agresivnost, hiperreaktivnost), zatim kod opsesivno-kompulsivnih poremećaja (samopovređivanje, preterana vokalizacija, preusmeravanje uobičajene aktivnosti na drugu aktivnost koja nije svojstvena vrsti), kao i kod emocionalnih poremećaja (anksioznost, preteran strah, fobija i dr.).

10.2.3. Antidepresivi

Antidepresivi obuhvataju nekoliko grupa lekova različite hemijske strukture. Svima njima je zajedničko da su korisni u lečenju depresije, odnosno stanja koje karakteriše smanjena reaktivnost, smanjeno raspoloženje i anoreksija. Efekat ovih lekova se ogleda u smanjenju emocionalnih doživljaja (smanjena anksioznost, fobija), što ima za posledicu

otklanjanje straha i poboljšanje raspoloženja. Najvažniji antidepresivni lekovi su: triciklični antidepresivi (TCA), inhibitori monoamino-oksidge (MAO) i ostali antidepresivi.

Prema jednoj hipotezi, depresija nastaje zbog deficita noradrenalina na funkcionalno značajnim centralnim adrenergičkim receptorima. Nasuprot ovome, kod patološke agresivnosti postoji višak noradrenalina na istim receptorima. Prema drugoj hipotezi nedostatak triptofana, prekursora za sintezu serotonina u CNS-u, prouzrokuje depresiju. Očito, da ovi monoamini (aminska hipoteza) imaju značajnu ulogu u nastajanju depresije, jer je na osnovu ove hipoteze razvijen i uveden u terapiju depresije, naročito kod ljudi, veliki broj korisnih lekova. Svi oni primarno deluju na deponovanje, metabolisanje ili preuzimanje noradrenalina i serotonina.

10.2.3.1. Triciklični antidepresivi

Triciklični antidepresivi su po hemijskoj strukturi slični fenotiazinima. Najvažniji predstavnici ove grupe, koji se koriste kod pasa i mačaka su: *amitriptilin*, *klomipramin*, *despiramin*, *doksepin* i *fluoksetin*.

Triciklični antidepresivi deluju inhibitorno na preuzimanje kateholamina i 5-HT-a u nervne završetke u velikom mozgu. Ovaj proces je poznat kao prekidačaminske neurotransmisije. Ovaj prekid procesa preuzimanja, omogućava da se amini duže zadržavaju na receptorima pa im se tako dejstvo produžava. Triciklični antidepresivi prevashodno blokiraju preuzimanje noradrenalina, dok novije generacije ove grupe antidepresiva prevashodno inhibišu preuzimanje 5-HT-a (klomipramin). Efekat blokade preuzimanja kateholamina nastaje odmah po započinjanju terapije, ali se željeni terapijski efekti zapažaju tek posle dve do tri nedelje od početka lečenja. Izuzetak predstavlja amitriptilin koji ove efekte postiže već 3 do 5 dana od primene.

Triciklični antidepresivi ispoljavaju antiholinergička dejstva (sušenje nosa i usta, opstipacija i retencija urina). Amitriptilin ima najizraženije antiholinergičko dejstvo kod pasa i mačaka. Na kardiovaskularni sistem deluje tako što povećava dejstvo cirkulišućih kateholamina, što za posledicu ima poremećen srčani ritam (tahikardija ili aritmija). Izgleda da triciklični antidepresivi deluju direktno na srčani mišić prouzrokujući njegovu depresiju i slabost. Kod pasa se kao neželjeni efekti mogu zapaziti letargija, anoreksija, dijareja i režanje.

Indikacije.– Triciklični antidepresivi se primenjuju kod promenjene ili poremećene reaktivnosti, kao što je depresija pasa i mačaka. Indikovani su i kod poremećaja ponašanja svrstanih u opsesivno-kompulsivne poremećaje i kod anksioznosti.

Kontraindikacije.– Ne primenjuju se kod životinja sa poremećenim metabolizmom, bolesti srca, bolesti jetre, hipertireoidizma i ekscitacija. Ovi lekovi se ne primenjuju istovremeno sa sedativima, a ne treba ih primenjivati ni u kombinaciji sa drugim lekovima koji deluju na CNS, kao što su inhibitori MAO.

10.2.3.2. Inhibitori monoaminooksidge

Enzim MAO, koji se nalazi u CNS-u, adrenergičkim nervnim završecima i još nekim organima, ima ulogu da razgrađuje kateholamine i 5-HT. Zbog toga, lekovi koji inhibiraju ovaj enzim prouzrokujuće nagomilavanje ovih biogenih amina u svim delovima organizma u kojima se normalno nalaze. Najvažniji predstavnik ove grupe, koji se koristi kod pasa je *selegilin*. Ovaj antidepresiv, zbog nagomilavanja biogenih amina u velikom mozgu, prouzrokuje povećanje motorne aktivnosti i smanjuje emocionalne poremećaje (smanjuje depresiju, strah, konvulziju, fobiju). Selegilin ima neuroprotektivno dejstvo, jer

aktivira superoksid dismutazu i katalazu, enzime koji čiste slobodne kiseonikove radikale i tako antagonizuje dejstvo egzogenih neurotoksičnih supstanci. Zbog ovog centralnog zaštitnog efekta, selegilin je indikovano kod poremećaja ponašanja nastalih kao posledica oštećenja mozga, najčešće kod starih pasa. Veruje se da popravljaju oslabljeno pamćenje (poboljšava proces učenja kod starih pasa), poboljšavaju koordinaciju i prekida poremećen ciklus spavanja i budnog stanja.

Selektivni inhibitori MAO se primenjuju sa relativno većom sigurnošću. Međutim, teška i moguća fatalna interakcija nastaje kada se ova grupa lekova koristi istovremeno, tj. u kombinaciji sa drugim antidepresivima, naročito sa selektivnim inhibitorima preuzimanja serotonina.

10.2.3.3. Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina

Ova grupa antidepresiva sa predstavnikom *fluoksetinom* inhibiše preuzimanje serotonina u nervne završetke. Fluoksetin je efikasan u lečenju depresije, kao i drugih poremećaja reaktivnosti i emocionalnih poremećaja pasa. Koristi se uspešno za lečenje psihogene alopecije mačaka i agresivnosti kod pasa. Od neželjenih efekata kod pasa zapaženi su: anoreksija, letargija i hiperreaktivnost, a u nekim slučajevima polidipsija i dijareja.

ANALGETICI I ANTIHISTAMINICI

ANALGETICI

Analgetici su lekovi koji otklanjaju osećaj bola, pri potpuno očuvanoj svesti. Mnogi centralni depresori smanjuju osećaj bola, ali pri tome prouzrokuju izrazitu opštu depresiju CNS-a, čak do opšte anestezije. U smislu gornje definicije, takvi lekovi se ne svrstavaju u analgetike. Analgetici se dele u dve velike grupe.

1. Opioidni analgetici, u koje spadaju:

- a) alkaloidi opijuma i njihovi polusintetski derivati (morfin, kodein, diacetil-morfin /heroin/ i dr.) i
- b) sintetski analgetici (petidin (meperidin), metadon, pentazocin, fentanil, etorfin i dr.).

2. Antipiretički analgetici ili nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), u koje spadaju:

- *Derivati karboksilne kiseline u koje spadaju predstavnici:*

- a) salicilne kiseline – salicilati (acetilsalicilna kiselina - aspirin, Na-salicilat),
- b) sirćetne kiseline (diklofenak),
- c) propionske kiseline (ketoprofen, naproksen, karprofen i dr.),
- d) antranilne kiseline (meklofenaminska kiselina i dr.),
- e) nikotinske kiseline (fluniksin).

- *Derivati enolinske kiseline u koje spadaju:*

- a) pirazoloni (fenilbutazon, dipiron - metamizol, ramifenazon),
- b) oksikami (piroksikam, meloksikam),
- c) koksibi (derakoksib, firokoksib).

Opioidni analgetici otklanjaju najjače bolove kod: opekotina, fraktura, malignih procesa, dok NSAIL otklanjaju bolove manjeg intenziteta (u mišićima, zglobovima i tetivama).

Opioidni receptori i endogeni opioidi. – Opioidni receptori se nalaze samo u nervnim strukturama i to kako u mozgu, tako i u drugim nervnim strukturama organa (gastrointestinalni sistem, srce, bubrezi, pankreas, masno tkivo, limfociti, nadbubrežne žlezde i dr.) Endogeni opioidi, kao što su enkefalini, beta-endorfini i dinorfini specifično se vezuju za opioidni receptor i prouzrokuju analgeziju. Ovo je istovremeno i dokaz o specifičnosti opioidnih receptora.

U centralnom nervnom sistemu postoje četiri tipa opioidnih receptora (μ), (κ), (δ) i (σ). μ receptori su ravnomerno raspoređeni dužinom cele neurosovine, a najviše su koncentrisani u kaudatusu, neokorteksu, hipokampusu i amigdali. Ovi receptori imaju značajnu ulogu u bolu (analgeziji), u respiratornim i kardiovaskularnim funkcijama, peristaltici, ishrani, raspoloženju, termoregulaciji, sekreciji hormona i regulaciji imunoloških odgovora. κ receptori se prevashodno nalaze u kori mozga u nucleus accumbens-u. Ovi receptori su bitni za sedaciju, regulaciju diureze, ishrane i neuroendokrine sekrecije. δ receptori se nalaze u CNS-u, posebno u bulbus olfactorius, neokorteksu, kaudatusu i nucleus accumbens-u. Ovi receptori imaju ulogu u analgeziji, motilitetu gastrointestinalnog sistema, raspoloženju, ponašanju i regulaciji kardiovaskularnog sistema.

Na navedenim opioidnim receptorima opioidi mogu delovati kao *agonisti*, *antagonisti* i *parcijalni agonisti*. Opioidni receptori se mogu blokirati *naloksonom* i *naltreksonom*.

Endogeni opioidi.– Endogeni opioidi su biološki aktivni peptidi koji se nalaze u CNS-u i na periferiji (srži nadbubrega i nervnim pleksusima želuca i creva), a ispoljavaju slično dejstvo kao morfin zbog čega se inače zovu endogeni morfinski ili endorfinski. Do sada su poznate tri klase endogenih opioida: enkefalini (*metionin-enkefalin* i *leucin-enkefalin*), endorfinski (*beta-endorfin*) i dinorfinski.

Da opioidni agonisti i endogeni opioidi imaju iste farmakološke receptore za koje se vezuju pokazuje i činjenica da opioidni antagonist naloksan poništava podjednako i dejstvo agoniste morfina i dejstva endogenih polipetida. Posle ponovljene primene endogenih opioida nastaje tolerancija, na isti način kao kod ponovljene primene morfina. Opioidi selektivno inhibišu oslobađanje acetilholina, noradrenalina, dopamina, serotonina i supstance P.

11.1. OPIOIDNI ANALGETICI

Zasecanjem nezrelih čaura maka (*Papaver somniferum*) dobija se mlečno beli sok, koji se zatim suši. Osušena masa ove biljke pretvara se u prah i braonkastu gumastu masu *opijum*. Oko 25% težine opijuma sačinjavaju alkaloidi, a ostali deo otpada na inertne materije. U opijumu se nalaze više alkaloida (oko 24), a najvažniji su: *morfin*, *kodein*, *papaverin* i *noskapin*. Morfin sačinjava 10% od ukupne težine opijuma. Najvažniji alkaloidi opijuma, njihov hemijski sastav i sadržaj prikazani su u tabeli 11-1.

Tabela 11-1.

Najvažniji alkaloidi iz opijuma, njihov hemijski sastav i koncentracije

| Alkaloid | Hemijski sastav | Sadržaj (%) |
|-----------|-----------------------------|-------------|
| Morfin | Fenantrenski derivat | 10 |
| Kodein | Fenantrenski derivat | 0,5 |
| Papaverin | Benzilizohinolinski derivat | 1 |
| Noskapin | Benzilizohinolinski derivat | 6 |

11.1.1. Morfin

Morfin je prototip svih opioidnih analgetika. Po hemijskom sastavu, morfin je fenantrenski derivat i sadrži dve vrlo reaktivne hidroksilne grupe (fenolna i alkoholna), koje se lako supstituišu. Na ovaj način može se dobiti vrlo veliki broj morfinskih derivata koji se od njega mogu razlikovati kvalitativno i kvantitativno. Na primer, *kodein* je metilmorfin. U poređenju sa morfinom, kodein je slabiji analgetik, ali jači stimulator kičmene moždine. Supstituisanjem dve acetilne grupe u morfinu dobija se *diacetil-morfin* (poznat kao heroin).

Farmakokinetika.–Morfin se dobro apsorbuje posle p.o., s.c. i i.m. aplikacije. Dejstva morfina nastaju već posle 2 do 10 minuta, a dostižu maksimum posle 0,5 do 1 časa. Efekat morfina traje nekoliko časova (kod konja i do 24 časa). Poluvreme eliminacije morfina je najduže kod mačaka (oko 3 časa) u odnosu na druge vrste kod kojih je znatno kraće.

Morfin se najvećim delom biotransformiše u jetri, procesom konjugacije sa glukuronskom kiselinom. Metabolizovanje svih opioida, pa i morfina je usporeno kod mačaka zbog nedostatka enzima glukoronil- transferaze. Zbog toga je i poluvreme eliminacije morfina znatno duže kod njih, nego kod drugih vrsta životinja. Morfin se kod većine vrsta životinja, izuzev kod mačaka izlučuje preko bubrega, i to oko 50% od date

doze, a samo malim delom putem žuči. Daleko najčešće, morfin se primenjuje kod pasa, ali se u manjim dozama može primeniti kod konja, mačaka i svinja.

Prema većini farmakoloških efekata opioida, životinje i ljudi brzo razvijaju toleranciju, što je prikazano u tabeli 11–2.

Tabela 11–2.

Stepen razvoja tolerancije prema raznim efektima opioidnih analgetika

| Visok stepen tolerancije | Umeren stepen tolerancije | Minimalna ili odsutna tolerancija |
|--------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Analgezija | Bradikardija | Mioza |
| Euforija | | Opstipacija |
| Disforija | | Konvulzije |
| Sedacija | | |
| Depresija disanja | | |
| Nauzeja i povraćanje | | |
| Supresija kašlja | | |
| Antidiureza | | |

Farmakološka dejstva opijata.– Opioidni analgetici (morfin) najvažnija dejstva ispoljavaju u CNS-u i na glatkoj muskulaturi digestivnog sistema. Međutim, oni deluju i na kardiovaskularni, urinarni i respiratorni sistem, centar za povraćanje, centar za kašalj, centar za termoregulaciju i dr.

Dejstva na centralni nervni sistem.–Morfin na neke delove CNS-a deluje depresivno, dok na druge ekscitatorno. Ovo za posledicu ima kvalitativno različito delovanje morfina kod iste jedinice (zavisno od doze) ili češće kod različitih vrsta životinja. Tako, kod pasa, majmuna, kunića, ptica i čoveka morfin primenjen parenteralno deluje umirujuće (depresivno), dok kod mačaka, konja, koza, ovaca, svinja i goveda može da prouzrokuje stimulaciju CNS-a (uznemirenost do ekscitacija). Ove razlike u delovanju morfiina na ponašanje različitih vrsta životinja najverovatnije nastaju zbog nejednake distribucije opioida u CNS-u i njihovog vezivanja u različitim delovima mozga za različite receptore (opioide, dopaminske, alfa adrenergičke), koji pokazuju različitu osetljivost. Izgleda da ekscitacija CNS-a ili „felinomanija” prouzrokovana morfinom kod mačaka je posledica poremećene funkcije centralnog dopaminergičkog i noradrenergičkog sistema, kao i depresivnog dejstva morfina na oslobađanje GABA-e iz interneurona. Da je to tako pokazuje podatak da se ekscitatorno dejstvo morfina može da spreči primenom blokatora centralnih dopaminskih receptora – neurolepticima. Ipak, treba naglasiti da većina opioidnih analgetika prouzrokuje ekscitaciju CNS-a kod ovaca, koza, goveda i konja, samo ako se primene u većim dozama od onih koje se preporučuju za postizanje analgezije.

Analgezija.– Najvažniji farmakološki efekat morfina zbog koga se on uglavnom koristi u terapiji je analgezija. Morfin zaustavlja izrazito jake bolove ne prouzrokujući opštu depresiju CNS-a i gubitak svesti, kao što deluju opšti anestetici. U toku analgetičkog delovanja morfina ne menja se prag za percepciju dodira, mirisa i sluha. Tačan mehanizam analgetičkog delovanja morfina još nije poznat, ali se zna da u njemu učestvuju bar tri činilaca.

Morfin povećava prag za percepciju bola.– Ovaj podatak je od posebnog značaja i može se dokazati ako se morfin daje pre pojave bola, na primer, pre hirurške intervencije, odnosno u premedikaciji opšte anestezije.

Morfin menja tip emocionalne reakcije prema bolu.– Ovo je bitno za humanu

medicinu, jer je morfin u stanju da umanju psihičko doživljavanje bola. Naime, uzrok koji je prouzrokovao bol i dalje postoji posle primene morfina, samo osoba nema strah od bola i ne reaguje panično.

Morfin deluje sedativno.– Kod pasa, majmuna, kunića, pacova, ptica i čoveka morfin prouzrokuje sedaciju (umirenje). Dovoljno visoke doze prouzrokuju i san, a poznato je da je u dubokom snu povišen prag za percepciju bola. Potrebno je znati da je veličina doze morfina proporcionalna jačini bola. Što je bol jači, potrebno je dati veću dozu morfina da bi se bol otklonio. Kod većine vrsta životinja za otklanjanje bola, morfin se primenjuje s.c. ili i.m. u dozi od 0,2 do 1 mg/kg. Kada se morfin primeni s.c. analgezija obično nastaje posle 30 do 45 minuta, i traje od 1 do 3 časa.

Dejstvo na respiratorni sistem.– Morfin prouzrokuje depresiju disanja, jer smanjuje osetljivost centra za respiraciju prema ugljendioksidu. Stepem depresije disanja se povećava sa povećanjem doze morfina. Visoke doze morfina prouzrokuju bronhokonstrikciju i Cheyne-Stockesovo disanje.

Dejstvo na centar za povraćanje.– Morfin prouzrokuje povraćanje tako što stimuliše osetljive hemioreceptorne zone za povraćanje u produženoj kičmenoj moždini. Jači emetički efekat od morfina ima njegov derivat apomorfina, koji ovaj efekat postiže stimulišući dopaminske receptore. Morfin ne može da prouzrokuje povraćanje kod svinja i živine. Psi su osetljiviji na emetičko dejstvo morfina i apomorfina u odnosu na mačke, pa je za postizanje ovog efekta kod pasa potrebno dati znatno manju dozu morfina nego kod mačke.

Dejstvo na centar za kašalj.–Morfin, kao i svi ostali opioidni analgetici, je snažan inhibitor refleksa kašlja, pa se primenjuje za suzbijanje suvog – neproduktivnog kašlja. U ovu svrhu, morfin se koristi samo kod životinja kod kojih prethodna primena kodeina nije bila efikasna.

Dejstvo na gastrointestinalni sistem.–Morfin deluje na gastrointestinalni sistem na dva načina. Prvo, morfin deluje stimulatивно na opioidne μ i delta receptore u mienteričnom pleksusu gastrointestinalnog sistema dovodeći do inhibicije motiliteta glatke muskulature ovog sistema, tj. on deluje opstipantno. Drugo, morfin povećava tonus glatkih mišića creva prouzrokujući dugotrajnu *spazmodičku kontrakciju* i depresiju propulzivne peristaltičke aktivnosti. Ovaj spazmogeni efekat morfina je posledica njegovog direktnog delovanja na glatke mišiće creva, pri čemu su zahvaćeni i sfinkteri. Sve je ovo razlog za usporeno pražnjenje želuca, inhibiciju peristaltike i nastanak opstipacije.

Ovaj analgetik prouzrokuje kontrakciju glatkih mišića žučnih puteva i povećava intrabilijarni pritisak. Prema tome, primena morfina kod žučne i renalne kolike, koje su praćene jakim bolom, nije opravdana, iako je moguće da bol prestane usled snažnog centralnog analgetičkog dejstva morfina. Daleko je bolje ove bolove otkloniti istovremenom kombinovanom primenom opioidnog analgetika i spazmolitika.

Dejstvo na urinarni sistem.– Morfin pojačava tonus glatkih mišića mokraćne bešike i spazam sfinktera, što za posledicu ima retenciju mokraće. Primenjen u terapijskoj dozi može da smanji diurezu do 10%, u odnosu na normalne vrednosti, jer povećava oslobađanje antidiuretičkog hormona.

Dejstvo na kardiovaskularni sistem.– Morfin prouzrokuje koronarnu vazodilataciju, smanjenje protoka krvi u koronarnim krvnim sudovima i slabu hipotenziju. Ovaj hipotenzivni efekat morfina je najverovatnije posledica depresivnog dejstva na vazomotorni centar, kao i pojačanog oslobađanja histamina iz depona. Morfin je moćan histamino liberator, naročito kod pasa, a može da prouzrokuje svrab i bronhokonstrikciju.

Ostala dejstva.– Morfin svojim centralnim delovanjem prouzrokuje različite efekte na oku kod raznih vrsta životinja. Kod majmuna, mačaka, ovaca i konja morfin

prouzrokuje midrijazu, dok kod pasa, pacova, zečeva i ljudi nastaje mioza, a zenica je veličine „glave čiode”. Ovaj nalaz na oku predstavlja patognomoničan znak trovanja opioidnim analgeticima kod ljudi. Svi ovi efekti morfina nastaju posle aplikacije većih doza od terapijskih. Dejstvo morfina na termoregulaciju se razlikuje kod različitih vrsta životinja. Prouzrokuje hipotermiju kod pasa, zečeva i majmuna, dok se hipertermija obično viđa kod mačaka, koza, goveda i konja.

Dejstvo opioidnih agonista, parcijalnih agonista i antagonista na opioidne receptore prikazano je u tabeli 11–3.

Tabela 11–3.
Prikaz dejstva opioidnih agonista, parcijalnih agonista i antagonista na opioidne mi, delta i kapa receptore

| Lek | Tipovi receptora | | |
|-------------|------------------|------|---------------|
| | Mi | Kapa | Delta |
| Morfin | + | + | + |
| Fentanil | +++ | + | + |
| Pentazocin | – | + | Nema podataka |
| Butorfanol | – | + | Nema podataka |
| Buprenorfin | Parc. agonist | – | Nema podataka |
| Nalokson | – | – | – |

+ = agonist, – = antagonist

Indikacije.–Morfin je indikovano za suzbijanje izrazito jakih bolova. On se primenjuje u premedikaciji opšte anestezije, za izazivanje neuroleptanalgezije (kombinacija sa neurolepticima), u post anestetičkom periodu za otklanjanje bolova posle hirurške intervencije, kod pasa, mačaka, konja i svinja. Morfin je indikovano i za zaustavljanje neinfektivne dijareje.

Neželjeni i toksični efekti.– U toku primene morfina, ili drugih opioidnih analgetika nastaju neželjeni efekti, koji su posledica dejstva na CNS i gastrointestinalni sistem. Kod mačaka, morfin prouzrokuje ekscitacija CNS-a, a više doze depresiju disanja (apnoja), nauzeju i povraćanje i opstipaciju. Prouzrokuje atoniju predželudaca, retenciju urina, hipotenziju, bronhokonstrikciju, urtikariju i svrab.

Toksični efekti morfina nastaju najčešće zbog predoziranja ovog leka, a glavni simptom ovog trovanja je duboka depresija disanja sa cijanozom. Lečenje trovanja morfinom obavlja se primenom *naloksone*, kompetitivnog antagoniste morfina.

Kontraindikacije.– Morfin treba oprezno primenjivati kod akutne uremije i toksikemije. Ne primenjuje se za suzbijanje konvulzija izazvanih strihninom, kod tetanusa i epilepsije. Zbog svog ekscitatornog delovanja na kičmenu moždinu može pogoršati stanje. Morfin se ne daje kod životinja sa hipotermijom, jer on inače prouzrokuje hipotermiju. Ne primenjuje se kod životinja sa povredama glave, jer su takva stanja praćena povišenim intrakranijalnim pritiskom, a i sam morfin prouzrokuje ovakav efekat. Emfizem pluća je stanje kod kojeg je kontraindikovana primena svih opioidnih depresivnih lekova, pa i morfina.

11.1.2. Kodein

Kodein je metilmorfin, i po farmakološkim dejstvima je sličan morfinu. Međutim, njegova dejstva su znatno slabija od dejstva morfina. Kodein se vrlo brzo metaboliše kod pasa i ljudi posle i.m. primene. Relativno brzo se izlučuje preko urina u obliku

glukoronata, dok je njegovo metabolizovanje i eliminacija posle p.o. primene znatno sporija. Polovina od primenjene doze kodeina eliminiše se tokom 6 časova, a kompletno eliminiše nakon 24 časa od aplikacije.

Kodein je oko deset puta slabiji analgetik od morfina, zbog čega se i ne koristi za otklanjanje bola. Značajan je podatak da se kod konja, što nije slučaj kod pasa i ljudi, izvestan deo kodeina tokom biotransformacije u jetri, demetiluje i preobraća u morfin.

Kod kodeina, kao i morfina posle duže terapije nastaje tolerancija, tj. slabljenje njegovog dejstva, što zahteva povećanje doze. Visoke doze kodeina ili njegovo produženo davanje prouzrokuje opstipaciju i druge neželjene efekte, identične efektima morfina. U veterinarskoj medicini kodein se koristi za zaustavljanje kašlja, delujući na centar za kašalj.

11.1.3. Sintetski i polusintetski opioidi

Veći broj opioidnih analgetika dobijen je sintetskim putem, a neki polusintetskim postupkom iz alkaloida opijuma. Najpoznatiji sintetski opioidi su: *hidromorfin*, *oksimorfin*, *metadon*, *meperidin*, *fentanil*, *pentazocin* i *butorfanol*. Najpoznatiji polusintetski opioidi su: *etorfin*, *buprenorfin* i *dekstrometorfan*.

Hidromorfin, oksimorfin, etorfin i fentanil su opioidni analgetici sa vrlo snažnim analgetičkim delovanjem i služe za suzbijanje najjačih bolova.

Metadon.– Metadon je sintetski opioid čiji su farmakološki efekti slični morfinu. Jačina analgetičkog dejstva metadona jednaka je jačini dejstva morfina. Kao i morfin, metadon zaustavlja kašalj. Njegovi neželjeni efekti su slični efektima morfina. Primenjuje se kod konja i pasa. Postoje komercijalni preparati u kojima je metadon kombinovan sa nekim od lekova iz grupe fenotiazina i antiholinergika.

Meperidin.– Meperidin (petidin) je sintetski opioidni analgetik sa slabijim analgetičkim dejstvom od morfina (tabela 11–4.). Osim toga, njegovo dejstvo kraće traje od dejstva morfina. Za razliku od morfina, meperidin deluje spazmolitički na glatku muskulaturu. U poređenju sa morfinom, meperidin znatno ređe prouzrokuje depresiju centara za disanje i kašalj. Zbog tih osobina, meperidin je bezbedniji od morfina za primenu kod životinja.

Meperidin se najčešće primenjuje i.m. Njegova apsorpcija je promenljiva, u zavisnosti od vrste životinje. U visokom stepenu se inaktivise u jetri, tj. već posle prvog prolaza kroz nju. Meperidin ima nisku biološku raspoloživost, naročito posle p.o. primene. Ovakav način primene se ne preporučuje zbog visoke cene terapije kod velikih životinja. Poluvreme eliminacije meperidina je oko 1 sat, mada se njegov analgetički efekat održava tokom 2 do 4 sata. Meperidin se izlučuje preko urina i to uglavnom u obliku metabolita (normeperidin, parahidroksimeperidin). Oba ova metabolita imaju znatno manji analgetički efekat od mepiridina, a više neželjenih efekata.

Meperidin se zbog izraženog spazmolitičkog dejstva intestinalne, bronhijalne i glatke muskulature urogenitalnog sistema koristi u terapiji intestinalnih kolika konja i dijareja, renalnih kolika pasa, kao i u premedikaciji kod mačaka, pasa, svinja i konja. Meperidin prouzrokuje bronhokonstrikciju, hipotenziju i bradikardiju posle i.m. aplikacije kod pasa. Veruje se da su ovi efekti posledica oslobađanja histamina. Meperidin ređe prouzrokuje ekscitaciju od morfina kod mačaka, u kliničkim uslovima. Mada ovaj efekat može da zavisi od veličine primenjene doze.

Fentanil.– Fentanil je pun opioidni agonist i deluje na *mi*, *kapa* i *delta* opioidne receptore. Njegova jačina analgetičkog dejstva je oko 10 puta veća u odnosu na morfin. Fentanil, zbog svoje veće liposolubilnosti brže, ali kraće deluju u odnosu na morfin. Ovaj analgetik ima neznatno dejstvo na kardiovaskularni sistem (hipotenzija, bradikardija), i to

samo posle primene vrlo visokih doza. Slično morfinu, fentanil može da prouzrokuje depresiju disanja. U veterinarskoj praksi fentanil se najčešće primenjuje zajedno sa droperidolom i fluanizonom (butirofenoni) za izazivanje balansirane opšte anestezije i neuroleptanalgezije kod pasa, ili sa ksilazinom kod konja.

Etorfin.– Etorfin je polusintetski opioidni analgetik sa izrazito snažnim analgetičkim dejstvom. Njegova analgetička moć je oko 10.000 puta jača u odnosu na morfin. Za sada, primena ovog opioidnog agoniste je odobrena kod malih, divljih životinja i konja, jer su nedovoljni podaci o mogućim reziduama ovog analgetika i njegovih metabolita, o eliminaciji iz organizma domaćih životinja namenjenih za ishranu ljudi. Potrebna je izuzetna predostrožnost od moguće akcidentalne aplikacije, jer u toku primene etorfina vrlo male doze (30 do 120 µg) mogu da budu letalne za čoveka. One prouzrokuju respiratornu paralizu – komu i smrt.

Uparedne farmakološke karakteristike najvažnijih opioidnih analgetika prikazane su u tabeli 11-4.

Tabela 11-4.
Uparedne farmakološke karakteristike najpoznatijih opioidnih analgetika

| Ime leka | Analgetička moć* | Trajanje dejstva (h) | Maksimalna efikasnost |
|---------------------|------------------|----------------------|-----------------------|
| Morfin | 1 | 4-5 | Visoka |
| Hidromorfin | 5 | 3-5 | Visoka |
| Metadon | 1 | 4-6 | Visoka |
| Oksimorfin | 10 | – | Visoka |
| Meperidin (Petidin) | 0,1-0,16 | 2-4 | Visoka |
| Fentanil | 10 | 1-1,5 | Visoka |
| Etorfin | 10.000 | 0,5-2 | Visoka |
| Pentazocin | 0,2-0,3 | 3-4 | Umerena |
| Buprenorfin | 33 | 4-8 | Visoka |
| Butorfanol | 5 | 3-4 | Visoka |
| Kodein | 0,1-0,2 | 3-4 | Niska |

*odnos ekvivalentnih analog. doza u odnosu na morfin; Morfin = 1

11.2. OPIOIDNI ANTAGONISTI

Najvažniji opioidni antagonisti su *nalokson* i *naltrekson*. Ovi lekovi se sa visokim afinitetom vezuju za opioidne „mi” receptore, i tako antagonizuju dejstva opioidnih agonista, na ovim receptorima. Opioidni antagonisti deluju kompetitivnim mehanizmom i skoro trenutno prekidaju sve depresivne efekte opioida, uključujući i depresiju disanja.

Indikacije.– Kod pasa i mačaka terapijska doza naloksona antagonizuje depresiju respiracije izazvanu sa 15 do 20 puta većim dozama opioida. Nalokson ne antagonizuje anestetičko delovanje halotana i barbiturata, a ne menja ni dejstva neuroleptika.

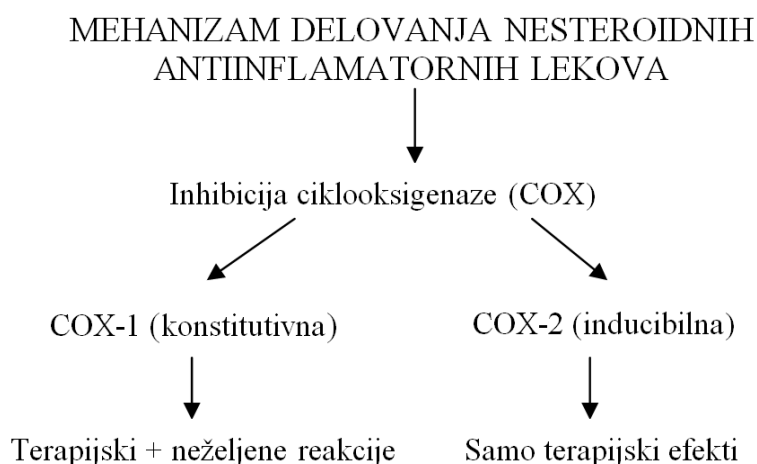
U neuroleptanalgeziji izazvanoj primenom kombinacije droperidola i fentanila, nalokson antagonizuje depresiju disanja izazvanu fentanilom, ne menjajući dejstva droperidola.

Doze i način primene.– Nalokson se primenjuje intravenski kod pasa u dozi od 0,04 mg/kg. Ova doza može da se ponovi u intervalima od 3 minuta dok se ne postigne kompletno antagonizovanje dejstva opioidnih analgetika.

11.3. NESTEROIDNI ANTIINFLAMATORNI LEKOVI – NSAIL (ANTIPIRETIČKI ANALGETICI)

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi snižavaju povišenu telesnu temperaturu i suzbijaju bolove manjeg intenziteta. Nasuprot opioidima, ovi lekovi ne deluju na izrazito jake bolove. NSAIL suzbijaju bolove koji potiču iz zglobova i mišića i zubobolju, a kod ljudi i glavobolju. Svi lekovi iz ove grupe imaju izrazit antiinflamatorni efekat i antiagregacijski, a samo izvesni NSAIL imaju spazmolitičko i urikozuričko dejstvo.

Postoje dve velike grupe antipiretičkih analgetika koji su derivati karboksilne i enolinske kiseline (v. sliku 11–1). Najsnažniji do danas poznati antiinflamatorni lekovi su glukokortikoidi, ali se o njima govori na drugom mestu.



Slika 11-1. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi deluju na oba izo-oblika ciklooksigenaze (COX-1 i COX-2). COX-1 je konstitutivni enzim, prisutan u tkivima zahvaćenim zapaljenjem, ali i u digestivnom sistemu. COX-2 je inducibilni enzim i nalazi se samo u tkivima koja su zahvaćena zapaljenjem. Lek koji bi delovao na COX-2 ne bi prouzrokovao neželjene efekte u gastrointestinalnom sistemu

Inhibicija aktivnosti ciklooksigenaze.– Ciklooksigenaza (COX) je bitan enzim u sintezi prostaglandina. Ona omogućava pretvaranje arahidonske kiseline u derivate prostaglandina. COX postoji u dva izooblika: COX-1 i COX-2. Ciklooksigenaza-1 je konstitutivni oblik enzima, i prisutan je u krvnim sudovima, želucu i bubrezima. Nasuprot ovome izooblik COX-2 je indukovani enzim u uslovima zapaljenja pod dejstvom citokina i drugih medijatora. Zbog toga je aktivnost ovog oblika enzima izražena u svim tkivima koja su zahvaćena zapaljenjem.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi se kovalentno vezuju, kako za COX-1 tako i za COX-2. Prema dejstvu NSAIL posebno su osetljive ciklooksigenaze u trombocitima. Njihovom inhibicijom se postiže antiagregacijski efekat. Pod dejstvom aspirina, na primer, inhibicija COX traje za sve vreme života trombocita (8–11 dana), dok mnogi drugi NSAIL (na primer, diklofenak) deluju kao reverzibilni kompetitivni inhibitor COX u trombocitima. Većina NSAIL deluje neselektivno, kako na COX-1, tako i na COX-2. Savremena istraživanja i uvođenje novih NSAIL imaju za cilj da se sintetiše supstanca koja će pokazivati veću selektivnost prema COX-2. Takvi lekovi ne bi imali neželjene ulcerogene efekte, ali bi delovali na onaj oblik enzima koji je eksprimiran u tkivima koja su zahvaćena zapaljenjem, tj. COX-2 (slika 11-1).

11.3.1. Salicilati

Salicilati su derivati salicilne kiseline. Najpoznatiji među njima su: *acetilsalicilna kiselina (aspirin)*, *natrijum salicilat*, *metil salicilat* i *bizmut subsalicilat*. *Natrijum salicilat* se često koristi kao antipiretik u veterinarskoj praksi. *Acetilsalicilna kiselina* i *natrijum-salicilat* se primenjuje peroralno. *Metil salicilat* je sastojak raznih farmaceutskih preparata sa rubefacijentnim dejstvom koji se primenjuju isključivo lokalno na kožu. Međutim, metil salicilat se u manjoj meri može da apsorbuje preko kože i izluči preko urina. Nalaz ove supstance u urinu trkačkih konja nije dozvoljen (doping sredstvo).

Mehanizam delovanja.– Antipiretičko, analgetičko i antiinflamatorno delovanje salicilata objašnjava se njihovim delovanjem na metabolizam prostaglandina. Poznato je da prostaglandini imaju značajnu medijatorsku ulogu u nastajanju hiperpireksije, u razvoju procesa zapaljenja i u senzitivizaciji nervnih završetaka prema algezičkom dejstvu bradikinina i histamina. Salicilati inhibišu biosintezu prostaglandina, pa prema tome smanjuju njihovo delovanje u patološkim stanjima.

Farmakokinetika.– Natrijum salicilat i acetilsalicilna kiselina se primenjuju peroralno u različitim farmaceutskim oblicima. Njihova apsorpcija iz gastrointestinalnog trakta je brza, ali se maksimalne koncentracije u krvi kod različitih vrsta životinja postižu za različito vreme posle primene. Kisela sredina želuca povećava nejonizovani oblik salicilata i ubrzava apsorpciju. Kod primenjivanja visokih doza salicilata, u mukozni želuca se postiže visoka koncentracija što za posledicu ima oštećenje mukozne barijere. Slobodni salicilati se u znatnom procentu vezuju za proteine plazme (od 50 do 70%). Salicilati brzo i lako distribuiraju u ekstracelularne prostore uključujući sinovijalnu tečnost, pljuvačku i mleko.

Biotransformacija salicilata se vrši u jetri, gde se konjuguju sa glukuronskom kiselinom i glicinom. Ovi metaboliti, kao i deo slobodnih salicilata, izlučuju se urinom. Alkalni urin favorizuje brzinu eliminacije salicilata, dok kiseli urin favorizuje njihovu reapsorpciju u tubulima i usporava eliminaciju. Na taj način održava se visoka koncentracija salicilata u krvi. Alkalizovanje mokraće je terapijska procedura neophodna u lečenju intoksikacije salicilatima. Poluvreme eliminacije salicilata (acetilsalicilna kiselina) posle p.o. primene razlikuje se između pojedinih vrsta životinja. Tako, kod konja ovo vreme se kreće od 1 do 3 časa, svinja oko 6 časova, pasa oko 8 časova, a kod mačaka čak od 22 do 45 časova, zavisno od primenjene doze.

Farmakološka dejstva

Antipiretičko delovanje.– Povišenje telesne temperature nastaje pod dejstvom pirogena koje oslobađaju bakterijski endotoksini. Jedan od njih je *interleukin-2*, koji se oslobađa iz neutrofila. Oslobođeni pirogeni u hipotalamusu indukuju sintezu prostaglandina E. Pod njegovim dejstvom se pojačava produkcija toplote, a koče mehanizmi odavanja toplote. Antipiretički efekat nastaje usled inhibicije *ciklooksigenaze* u hipotalamusu i smanjene produkcije prostaglandina. Kao posledica toga, nastaje smanjenje produkcije toplote, ali je još od većeg značaja što se povećava odavanje toplote (periferna vazodilatacija, znojenje, dahtanje). Salicilati ne deluju na fiziološku telesnu temperaturu.

Analgezija.– Salicilati smanjuju bolove blagog do umerenog intenziteta (burzitis, artralgije, mijalgije, zubobolja, glavobolja). Ovaj efekat nastaje usled kočenja metabolizma prostaglandina, pre svega, usled antiinflamatornog efekta. Analgezija svakako nastaje i usled sposobnosti salicilata da smanjuju senzitivizaciju prema algezičkom delovanju bradikinina i histamina, koji se inače u velikom stepenu oslobađaju u toku procesa zapaljenja.

Antiinflamatorno delovanje.–Inhibicijom ciklooksigenaze i zaustavljanjem biosinteze prostaglandina, salicilati stišavaju ili potpuno zaustavljaju proinflamatorno delovanje prostaglandina, posebno prostaglandina E₂ i prostaciklina. Proces zapaljenja je, inače, mnogo kompleksniji pa je jasno da salicilati antagonizuju samo one procese u zapaljenju koji zavise od prostaglandina. Dejstvo salicilata je vidljivo po smanjenju vazodilatacije i smanjenju povećane permeabilnosti krvnih sudova. Na ovaj način se smanjuje edem i sprečava učešće posebnih ćelija u procesu zapaljenja. Efektu doprinosi i inhibicija hijaluronidaze, enzima koji razgrađuje hijaluronsku kiselinu i omogućava lakše širenje patološkog procesa.

Terapijske indikacije

Hiperpireksija.– Salicilati smanjuju povišenu telesnu temperaturu.

Bolovi.– Bolovi u mišićima, kostima i tetivama kod trkačkih ili radnih konja mogu se efikasno zaustaviti salicilatima. Ovo može čak pomoći da životinja izdrži poseban napor (trka, rad), ali se primena leka samo u ove svrhe može smatrati nehumanom.

Zapaljenski procesi.– Zapaljenski procesi (burzitis, artritis, laminitis, posthirurški ili traumatski edem) mogu se efikasno zaustaviti salicilatima i drugim nesteroidnim antiinflamatornim lekovima.

Povećana koagulacija krvi.– Salicilati primenjeni u malim dozama imaju antitrombogeno dejstvo i primenjuju se za preveniranje tromboemboličnih stanja kod kardiomiopatija mačaka. Uobičajene terapijske doze aspirina su: za psa 10 do 25 mg/kg na svakih 8 do 12 časova, a kod mačke 10 do 25 mg/kg na svakih 24 do 48 časova.

Neželjene reakcije.– Nadražaj sluznice želuca uz eventualno krvavljenje i ulceracije sluznice, nastaje zbog gubitka modulatorne funkcije prostaglandina E u procesu sekrecije HCl. Zna se da prostaglandini pomažu sekreciju zaštitnog mukusa, kako u želucu tako i u crevima. Inhibicijom sinteze prostaglandina sprečava se sekrecija zaštitnog mukusa. Zbog toga se javljaju simptomi nadražaja sluznice i krvavljenje. Opisane neželjene reakcije mogu da prouzrokuju svi predstavnici NSAIL, ali se one razlikuju po stepenu svoje ulcerogene aktivnosti. Kod nekih je ova aktivnost mala, kod drugih umerena ili jako izražena (tabela 11–5).

Ulceracije nastaju kako na sluznici želuca, tako i na sluznici creva (duodenuma i kolona). Ulceracije ne nastaju samo posle p.o. primene NSAIL, već i posle njihove parenteralne aplikacije. Indometacin je, na primer, čak toksičniji posle intravenske, nego posle p.o. primene. Ulcerogena aktivnost NSAIL je različita kod pojedinih vrsta životinja. Indometacin i ibuprofen su vrlo toksični kod pasa, ali oni sasvim dobro podnose aspirin, fenilbutazon i meloksikam.

Tabela 11–5.

Klasifikacija NSAIL prema stepenu ulcerogene aktivnosti u digestivnom sistemu

| Ulcerogena aktivnost | | |
|-----------------------------|----------------|----------------------|
| Slaba | Umerena | Jako izražena |
| Azapropazon | Ibuprofen | Diklofenak |
| Sulindak | Naproksen | Aspirin |
| Fenklofenak | Fenilbutazon | Indometacin |
| | Flurbiprofen | Ketoprofen |

Prostaglandini učestvuju u većem broju fizioloških funkcija u bubregu, među kojima su najvažnije regulacija krvotoka i glomerularna filtracija. Inhibicija sinteze prostaglandina u bubrezima može da prouzrokuje ishemiju bubrega i akutnu renalnu insuficijenciju, posebno kod životinja kod kojih već postoje poremećaji funkcije bubrega.

Klinički se neželjeni efekti NSAIL manifestuju kao: smanjenje glomerularne filtracije, akutna renalna insuficijencija, intersticijalni nefritis i papilarna nekroza. Posebnom riziku su izložene životinje kod kojih je smanjen volumen krvi (hipovolemija), koje imaju dijabetes, srčanu insuficijenciju i kod kojih već postoji insuficijencija bubrega.

Salicilati primenjeni u toku dužeg vremena prouzrokuju produženo vreme koagulacije, alergiju, hepatotoksičan efekat, i depresivno ili nadražajno dejstvo na CNS. Toksične doze salicilata prouzrokuju inicijalnu alkalozu, posle koje nastaje acidoza, cirkulatorni kolaps, hiperpireksija, konvulzije, povraćanje, koma i smrt. Ovi toksični efekti salicilata su naročito vidljivi kod mačaka, a nastaju usled nedostatka *glukuronil transferaze* i nemogućnosti metabolizovanja. Međutim, pravilnim doziranjem i poštovanjem propisanog režima doziranja, toksični efekti salicilata se mogu izbeći. Inače, trovanje salicilatima leči se i.v. aplikacijom natrijum-hidrogenkarbonata kojim se koriguje nastala acidoza i istovremeno povećava njihovo izlučivanje preko bubrega.

Kontraindikacije.–Salicilati se ne primenjuju kod peptičnog ulkusa i ulceracija creva, insuficijencije bubrega, poremećene funkcije jetre, neposredno pred hiruršku intervenciju (nedelju dana pre), u graviditetu i kod životinja alergičnih na salicilate.

11.3.2. Paracetamol

Paracetamol (acetaminofen) i *fenacetin* su nenarkotički analgetici. Paracetamol je metabolit fenacetina, i češće se primenjuje u kliničkoj praksi u odnosu na fenacetin. Ovi lekovi ispoljavaju samo antipiretičko i analgetičko delovanje. Ovi efekti nastaju usled inhibicije ciklooksigenaze u CNS-u. Međutim, ova dva leka nemaju antiinflamatorno delovanje i ne prouzrokuju nadražaj na sluznicu gastrointestinalnog sistema, kao neželjeno dejstvo.

Indikacije.– Bolovi slabijeg intenziteta i hipertermija su jedine indikacije za primenu ovih lekova. Terapijski se koristi uglavnom paracetamol, jer fenacetin češće prouzrokuje methemoglobinemiju. Međutim, terapijske, a češće visoke doze paracetamola mogu da prouzrokuju oštećenje funkcije jetre, naročito kod mačaka. Ovo oštećenje je reverzibilne prirode. Kao antidot u trovanju paracetamolom koristi se askorbinska kiselina i acetilcistei kao antioksidans. Acetilcistein je donor SH grupa koje omogućavaju neutralizaciju toksičnih efekata paracetamola na jetru.

11.3.3. Pirazoloni

Najvažniji derivati pirazolona su *aminofenazon*, *metamizol* (noraminofenazon, dipiron), *ramifenazon* (izopirin) i *fenilbutazon*. U toku njihove primene može da se razvije agranulocitoza, pa je njihova primena sve ređa, a u nekim zemljama i zabranjena kod ljudi. Međutim, u veterinarskoj praksi agranulocitoza nije priznata kao problem u terapiji pirazolonskim derivatima, pa se ovi lekovi i danas koriste. Najpoznatiji i najčešće primenjivani pirazolonski derivati u veterinarskoj praksi su: *fenilbutazon*, *ramifenazon* i *metamizol*.

Fenilbutazon.– Osnovni mehanizam delovanja fenilbutazona je isti kao i kod drugih NSAIL, tj. i on inhibiše enzim COX i na taj način blokira produkciju prostaglandina. Međutim, pored ovog mehanizma fenilbutazon „čisti” kiseonikove slobodne radikale. Ovo dvostruko delovanje je, možda, razlog što fenilbutazon ima jači antiinflamatorni efekat od salicilata. Nasuprot ovome, fenilbutazon je slabiji analgetik od salicilata.

Biološka raspoloživost preparata fenilbutazona namenjenih za p.o. primenu je 60% kod preživara, a nešto veća kod konja. Ovaj ovaj farmakokinetički parametar je znatno veći (90 do 95%) za parenteralne preparate fenilbutazona kod goveda i konja.

Fenilbutazon se skoro kompletno metaboliše u jetri, a samo 2% od primenjene doze se eliminiše u neizmenjenom obliku preko urina. Poznata su dva značajna metabolita fenilbutazona, od kojih je *oksifenilbutazon* manje aktivan od izvornog leka, a drugi, *hidroksifenilbutazon* je potpuno neaktivan.

Farmakokinetika ovog leka se znatno razlikuje između ljudi i životinja. Poluvreme eliminacije leka u plazmi životinja iznosi svega nekoliko časova, dok je kod čoveka 72 časa. Lek se u visokom stepenu vezuje za proteine plazme (čak 96 do 99%) i može da istisne neke druge lekove koji su već vezani za proteine plazme (na primer, varfarin). Zbog ovakvog tipa interakcije mogu da se pojave toksični simptomi.

Fenilbutazon se uglavnom primenjuje kod konja, mada može i kod goveda, svinja i pasa. Kod mačaka, čak i terapijske doze ovog leka prouzrokuju toksične efekte, pa se ne preporučuje kod ove vrste. Konjima se fenilbutazon daje p.o. (tablete, pasta, gel) ili i.v. Njegova biološka raspoloživost je znatno veća posle peroralne, nego posle i.m. primene, zbog čega se uglavnom primenjuje p.o. Fenilbutazon ima relativno mali terapijski indeks kod konja, u poređenju sa drugim NSAIL (fluniksin-meglumin i ketapofen). Fenilbutazon prouzrokuje značajnije neželjene i toksične efekte, naročito u gastrointestinalnom sistemu i bubrezima.

Fenilbutazon i njegovi derivati (na primer, *sulfinpirazon*) povećavaju izlučivanje mokraćne kiseline. Ovo urikozuričko dejstvo se koristi u terapiji gihta. Indikacije za primenu ovog NSAIL su zapaljive lezije u mišićima, kostima i zglobovima kod konja, goveda i pasa. Visoke doze fenilbutazona se primenjuju i.v. za lečenje kolika konja. Fenilbutazon, kao i drugi NSAIL spada u doping sredstva. Nalaz fenilbutazona u urinu trkačkih konja doveo je do uvođenja tzv. „pravila od 8 dana”. Vremenski period od 8 dana je minimalno vreme za koje se fenilbutazon potpuno eliminiše i dobija negativan nalaz u urinu. Fenilbutazon se aplikuje i.m. kod pasa u dozi od 15 mg/kg, na svakih 8 do 12 časova, a i.v. u dozi 2 mg/kg, dok se doza za konje kreće od 2 do 4 mg/kg. Terapija traje dva do tri, a najviše pet dana.

Neželjene reakcije.– Posle duže primene fenilbutazon kod konja izaziva edeme, erozije bukalne mukoze, ulceracije u crevima, nekrozu hepaticne vene, oštećenje bubrega, krvne diskrazije (trombocitopenija, anemija, leukopenija). Neželjeni efekti, obično nisu dozno zavisni. Kod pasa fenilbutazon prouzrokuje povraćanje, hemoragije u gastrointestinalnom sistemu, stazu žuči i oštećenje bubrega. Iritacija gastrointestinalnog sistema, može da se spreči primenom *mizoprostola*.

Intramuskularna i supkutana aplikacija fenilbutazona prouzrokuju jak lokalni nadražajni efekat, i treba ih izbegavati.

Kontraindikacije.– Ne primenjuje se kod mačaka, niti kod ostalih vrsta životinja kod kojih postoji oštećenje jetre, srca i bubrega, kod poremećaja hematopoeze, ulceracija sluznice želuca i creva.

Metamizol (noraminofenazon).– Slično ostalim derivatima pirazolona, metamizol ima antipiretičko, analgetičko i antiinflamatorno dejstvo. Pored ovih farmakoloških dejstava kod malih i velikih životinja, metamizol otklanja spazam glatke muskulature gastrointestinalnog sistema. Mehanizam njegovog spazmolitičkog dejstva nije dovoljno razjašnjen. Međutim, prema nekim podacima, ovaj lek ne utiče na motilitet niti otklanja spazam creva kod pasa i mačaka prouzrokovan nervnom stimulacijom, holinomimeticima, gangliostimulatorima i morfinom, ali vrlo uspešno otklanja spazam prouzrokovan bradikininom. Metamizol se koristi za otklanjanje intestinalnih kolika kod konja, bilo sam ili u kombinaciji sa holinoliticima (spazmoliticima).

Ovaj lek se primenjuje p.o. i parenteralno. Njegova apsorpcija iz gastrointestinalnog sistema je brza i kompletna. Efekat metamizola nastaje posle 10 do 20 minuta, a traje 1 do 2 časa posle s.c. aplikacije. Metaboliše se u jetri i u obliku metabolita izlučuje se preko urina.

Dugotrajno davanje metamizola kod konja, svinja, goveda i pasa prouzrokuje agranulocitozu, pa je potrebno praćenje krvne slike u toku terapije. Ova patološka pojava najverovatnije nastaje kao posledica preosetljivosti životinje prema ovom leku. Pojava leukopenije i granulocitopenije su prvi znaci ovakvog poremećaja, pa terapiju treba odmah prekinuti. Pored ovoga, toksične doze metamizola prouzrokuju prenadraženost CNS-a kod životinja. Uporedna dejstva NSAIL koji su od posebnog interesa za veterinarsku farmakoterapiju prikazana su u tabeli 11–6.

Tabela 11–6.

Uporedna dejstva NSAIL lekova koji su od posebnog interesa za veterinarsku farmakoterapiju. Za upoređenje su uključeni još sulfinpirazon i glukokortikoidi.

| Lek | Analgezija | Antipiretički efekat | Antiinflamatorni efekat | Urikozurički efekat |
|--------------------------|------------|----------------------|-------------------------|---------------------|
| Acetilsalicilna kiselina | + | + | + | ± |
| Paracetamol | + | + | 0 | 0 |
| Fenilbutazon | 0 | ± | + | + |
| Metamizol | + | + | + | nepoznato |
| Meklofenamat | 0 | + | + | |
| Naproksen | 0 | + | + | |
| Fluniksin-meglumin | + | + | + | |
| Sulfinpirazon | 0 | 0 | 0 | + |
| Glukokortikoidi | 0 | 0 | + | nepoznato |

+ = izraženo dejstvo; ± = umereno dejstvo; 0 = nema dejstva

11.3.4. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi – derivati karboksilne kiseline

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) su raznorodni, ali svi su oni derivati karboksilne i enolinske kiseline. Najvažniji predstavnici su prikazani na slici 11–2. Od velikog broja NSAIL samo nekoliko je pripremljeno i registrovano za upotrebu u veterinarskoj medicini u svetu, i kod nas: *naproksen*, *ketoprofen*, *ibuprofen*, *fluniksin-meglumin*, *diklofenak*, *indometacin* i *meklofenaminska kiselina*.

Antiinflamatorno delovanje.–Svi napred navedeni lekovi smanjuju ili zaustavljaju akutno ili hronično zapaljenje tkiva nastalo pod dejstvom mikroorganizama, hemijskih materija ili fizičkih draži. Svako akutno zapaljenje tkiva praćeno je znacima povećane toplote, crvenila, bola, otoka i gubitka funkcije. Antiinflamatorni lekovi otklanjaju ove simptome, ne delujući na uzrok zapaljenja, tj. oni inhibiraju stvaranje, dejstvo ili oslobađanje jednog ili više medijatora zapaljenja, pa deluju simptomatski. Medijatori zapaljenja i mesta produkcije prikazani su u tabeli 11–7.

Naime, novija istraživanja pokazuju da se molekul azot monoksid (NO), pored endotela, oslobađa i iz makrofaga, hondrocita i drugih vrsta ćelija. Ovaj slobodni nestabilni radikal u malim količinama (fiziološkim) nastaje pod dejstvom konstitutivne NO-sintaze (cNOS) i ima značajnu ulogu u održavanju vazodilatacije krvnih sudova, odnosno u fiziološkom regulisanju krvnog pritiska. Mnogo veće količine NO nastaju u inflamiranom tkivu pod dejstvom citokina (na primer interleukin 1) koji prouzrokuju ekspresiju inducibilne NO-sintaze (iNOS). Oslobođeni NO iz makrofaga tokom zapaljenja prouzrokuje dilataciju arteriola i venula, i promene u hrskavici zglobova. Antiinflamatorni lekovi deluju i tako što inhibišu inducibilnu NO-sintazu, pa prema tome i povećanu produkciju ovog zapaljenskog medijatora, kao i drugih napred navedenih medijatora.

Tabela 11–7.
Medijatori zapaljenja i mesta oslobađanja

| Medijator | Hemijski sastav | Poreklo | Mehanizam nastajanja |
|---|-------------------------------|---|---|
| Histamin | Amin | Mastociti | Oslobođen u oštećenim tkivima ili u imunološkim reakcijama |
| Bradikinin | Peptid | Plazma | – |
| Komplement C3a, C3b, C5a | Peptidi | Plazma | Aktivacija komplementa pomoću enzima C3 ili preko drugog puta |
| Prostaglandini (PGE ₂ , PGD ₂ , PGI ₂) | Nezasićene masne kiseline | Fosfolipidi ćelijske membrane | Nastaju iz arahidonske kiseline oslobođeni iz ćelijske membrane |
| Leukotrijeni (LTB ₄ , LTC ₄ , LTD ₄ , LTD ₄) | Nezasićene masne kiseline | Fosfolipidi ćelijske membrane | Nastaju iz arahidonske kiseline oslobođeni iz ćelijske membrane |
| Trombocitni aktivirajući faktor (PAF) | Glicerol-fosfolipid | Fosfolipidi ćelijske membrane | Nastaju iz fosfolipida ćelijske membrane |
| Neuropeptidi (supstanca P, kalcijum-gen-zavisni peptid (CGRP)) | Peptidi | Završeci nervnih vlakana | Oslobađaju se stimulacijom nerva |
| Azotni oksid (NO) | Slobodni radikal gas | Makrofagi, hondrociti, fibroblasti, endotelne ćelije | Stvaranje u ćelijama pod dejstvom citokina i drugih stimulusa |
| Citokini (interleukini, faktor nekroze tumora) | Peptidi | Makrofagi, limfociti, fibroblasti, hondrociti, eozinofili | Stvaranje u toku inflamatornih stimulusa |
| Neutralne proteaze | Peptidi | Neutrofili | Oslobađanje aktivacijom neutrofila |
| Vodonik-peroksid i superoksid | Kiseonikovi slobodni radikali | Neutrofili, hondrociti, makrofagi | Oslobađanje aktivacijom ćelija |

Naproksen.– Naproksen je derivat propionske kiseline i ima analgetičko, antipiretičko i antiinflamatorno dejstvo. Za veterinarsku primenu ovaj lek je pripremljen u obliku granula koje se daju peroralno konjima i u obliku tableta za pse. Biološka raspoloživost naproksena, pripremljenog u obliku preparata za peroralnu primenu, kod konja je oko 50%, a kod pasa 70 do 100%. Maksimalna koncentracija se dostiže za 2 do 3 časa od primene. Konji relativno dobro podnose ovaj lek. Utvrđeno je da tri puta veća doza od terapijske, primenjivana tokom 6 nedelja ne prouzrokuje neželjene i toksične efekte kod konja. Naproksen je efikasniji od fenilbutazona u lečenju miozitisa i zapaljivih procesa mekih tkiva. U poređenju sa aspirinom, naproksen je oko 20 puta jači inhibitor ciklooksigenaze.

Njegovo poluvreme eliminacije je oko 6 časova, što zahteva da se primeni dva puta dnevno. Naproksen kod pasa ima znatno duže poluvreme eliminacije u odnosu na ovaj farmakokinetički parametar kod konja i ono se kreće od 45 do 92 časova. Ovako dugo poluvreme eliminacije kod pasa je rezultat produžene enterohepatične cirkulacije i visokog afiniteta za albumine plazme (oko 99%). Zbog toga se naproksen primenjuje jednom dnevno ili na 48 časova kod pasa. Psi su osetljiviji od konja na dejstvo naproksena, a od neželjenih efekata najčešće se zapažaju promene u gastrointestinalnom sistemu i krvavljenje. Ovi neželjeni efekti naproksena i drugih NSAID u gastrointestinalnom sistemu pasa, mogu da se izbegnu davanjem mizoprostola, koji je

stabilan derivat prostaglandina E₁. Na ovaj način mogu da se izbegnu toksični, čak i letalni efekti naproksena koji se viđaju kod pasa koji dobijaju terapijsku dozu naproksena. Za sada, ovaj lek nije registrovan u našoj zemlji već se koristi iz humane palete. Najvažnija indikacija za naproksen je miozitis kod konja i pasa. Kompletno lečenje traje 5 do 6 dana, za koje vreme se potpuno povlači patološki proces i prestaju bolovi.

Fluniksin-meglumin.– Fluniksin je derivat nikotinske kiseline. Ima oko četiri puta jače analgetičko i antiinflamatorno dejstvo od fenilbutazona, ali ima i antipiretičko dejstvo. Upotrebljava se za otklanjanje jakih bolova visceralnog porekla. Pripremljen je u obliku preparata za i.m. i i.v. primenu kod goveda i svinja, u obliku granula i paste kod konja, i tableta kod pasa. Poluvreme eliminacije je kratko i iznosi svega 3 časa kod konja i pasa, a kod goveda oko 8 časova. Fluniksin meglumin se primenjuje jednom dnevno, a terapija traje maksimalno pet dana. Ovaj NSAIL se posle p.o. i i.m. primene vrlo brzo apsorbuje i maksimalnu koncentraciju u krvi konja postiže posle pola sata od aplikacije. Koncentracija se održava tokom 12 časova, a farmakološki efekti i do 1,5 dan od primene. Najveći deo terapijske doze fluniksin-meglumina date p.o. se izluči preko urina kod konja.

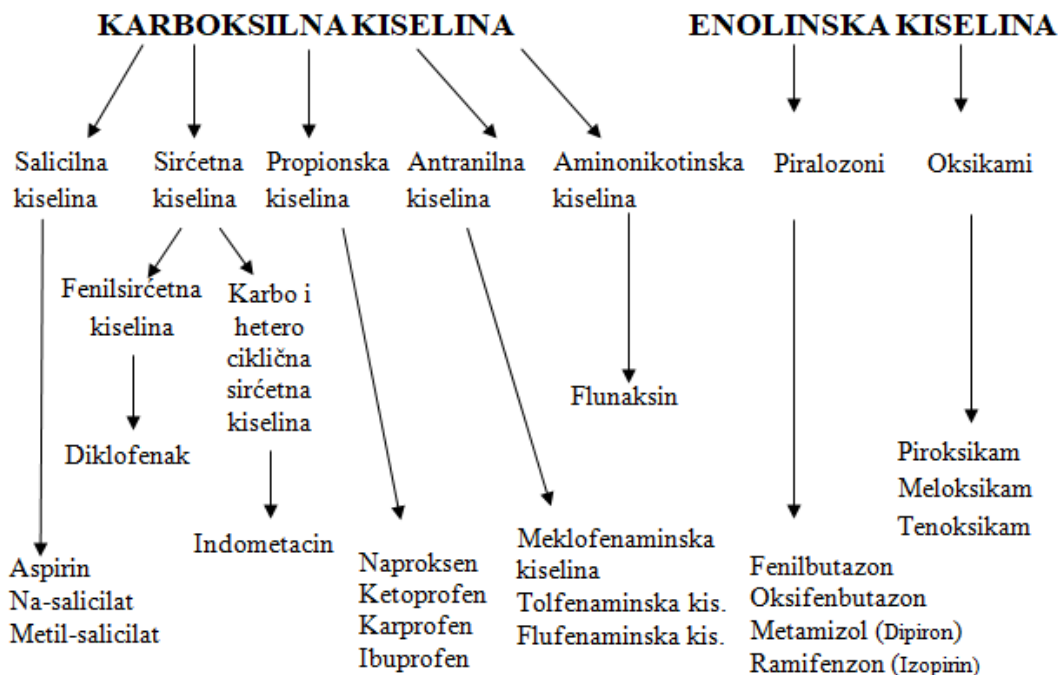
Zbog svog snažnog analgetičkog i antiinflamatornog dejstva fluniksin je lek izbora u terapiji zapaljenja lokomotornog aparata konja, goveda i pasa. Indikovano je i za lečenje kolika konja i pokazuje visoku efikasnost već posle jednokratne i.v. primene. Pored toga, fluniksin se koristi za lečenje, a prevashodno preveniranje nastajanja septičkog-endotoksičnog šoka prouzrokovanog endotoksinima gram negativnih bakterija kod životinja. U ovakvim stanjima, fluniksin povećava procenat preživljavanja životinja, inhibišući enzim ciklooksigenazu i NO-sintazu. Preventivno davanje fluniksina, u endotoksičnom šoku, ima za cilj da spreči nastajanje smanjenja reaktivnosti kardiovaskularnog sistema na dejstvo kateholamina i, posledično, pojavu ireverzibilne hipotenzije. Fluniksin se primenjuje kao dodatak terapiji akutnog mastitisa krava, za sprečavanje endotoksemije prouzrokovane gram negativnim bakterijama, kao i u terapiji akutnog plućnog emfizema (umesto glukokortikoida koji imaju značajne neželjene efekte).

Fluniksin, u poređenju sa fenilbutazonom, ima značajno veću granicu sigurnosti primene kod konja. Kod ove vrste životinja, fluniksin retko prouzrokuje toksične efekte. Vrednost ovog leka kao dodatka standardnoj antibiotskoj terapiji bakterijskih infekcija, potvrđena je u više kliničkih ispitivanja kod svih navedenih vrsta životinja.

Indikacije.– Fluniksin se primenjuje kod goveda, konja, svinja i pasa za lečenje inflamacije i suzbijanja bola u toku dijareje, kolitisa, respiratornih bolesti, akutnih koliformnih mastitisa sa endotoksičnim šokom, agalaksije, laminitisa, artritisa, za preveniranje ili lečenje kardiogenog i septičkog šoka i hiperpireksije.

Neželjeni i toksični efekti.–Fluniksin može da prouzrokuje anafilaktoidnu reakciju u konja i goveda, koja nastaje naročito posle i.v. primene. Dalje, moguća je pojava lokalnog nadražajnog efekta kod konja posle i.m. primene. Kod pasa, fluniksina može da prouzrokuje povraćanje i dijareju. Dvostruko duža p.o. ili parenteralna primena fluniksina, u 3 do 5 puta većoj dozi od terapijske, prouzrokuje toksične efekte kod konja i pasa. Najčešće nastaju erozije i ulceracije u digestivnom sistemu, hipoprotrombinemija i promene u krvnoj slici. Ovi neželjeni i toksični efekti se ne javljaju ako se lek primeni u terapijskoj dozi, jedanput dnevno, i lečenje ne traje duže od 5 dana.

Kontraindikacije.–Ne primenjuje se kod konja i goveda alergičnih na ovaj lek, kod oboljenja jetre, bubrega, ulceracija intestinalnog trakta i bolesti hematopoetskog sistema. Kontraindikovano ga je davati mačkama.



Slika 11–2. Klasifikovanje nesteroidnih antiinflamatornih lekova prema njihovom osnovnom hemijskom sastavu

Meklofenaminska kiselina.–Meklofenaminska kiselina je derivat antranilne kiseline i ima jače antiinflamatorno dejstvo od fenilbutazona. Ovaj lek se kod konja pripremljena je u obliku granula. Poluvreme eliminacije iznosi 2,5 časa.

Meklofenamat-natrijum je bolje rastvorljiv u vodi od kiseline. Posle peroralne i i.v. primene kod teladi i konja meklofenamat i kiselina pokazuju dvofaznu maksimalnu koncentraciju. Prva maksimalna koncentracija meklofenamata u krvi zabeležena je već posle pola časa, a drugi maksimum posle 4 do 6 časova od aplikacije. Ovo sekundarno povećanje koncentracije je rezultat enterohepatičke cirkulacije. Bez obzira na ovako kratako poluvreme eliminacije leka, farmakološki efekti se održavaju tokom 2 do 4 dana. Od ukupno date doze meklofenaminske kiseline samo 15% se izluči preko urina, a značajni deo putem žuči.

O kliničkoj efikasnosti i sigurnosti primene meklofenaminske kiseline i meklofenamat natrijuma ima malo podataka, ali se ovi NSAIL mogu da primenjuju u terapiji akutnih i hroničnih oboljenja kostiju i zglobova (osteoartritis, laminitis). Najteži neželjeni efekat meklofenaminske kiseline je dijareja, ponekad toliko jaka da se mora obustaviti primena leka.

Indometacin.–Indometacin je derivat indol sirćetne kiseline sa vrlo snažnim antiinflamatornim, a slabijim analgetičkim i antipiretičkim dejstvom. Ovaj lek je naj snažniji do danas poznati inhibitor enzima ciklooksigenaze. Primenjuje se u humanoj medicini za terapiju reumatoidnog artritisa, a još nisu pripremljeni preparati za veterinarsku upotrebu.

Indometacin se pokazao izuzetno toksičnim za pse i mačke. Primenjen u dozi od 2 do 5 mg/kg tokom 7 dana prouzrokuje fatalno oštećenje jetre, hemoragije, melenu i ulceracije želuca kod 60% tretiranih pasa. Svi ovi toksični efekti indometacina jasno ukazuju da je njegova primena kontraindikovana kod pasa i mačaka.

Diklofenak-natrijum.–Diklofenak-natrijum je derivat fenil-sirćetne kiseline i jedan od naj snažnijih inhibitora COX-a. Kod nas nije registrovan za veterinarsku upotrebu.

Ovaj lek je indikovano za i.m. primenu kod konja (posebno sportskih), pasa i mačaka. Primena diklofenaka se ne preporučuje kod goveda i svinja. Indikacije su iste kao i kod ostalih NSAID, a preporučena terapijska doza za sve vrste životinja je 2,5 mg/kg.

Od posebnog terapijskog značaja je da se diklofenak distribuira u sinovijalnu tečnost obolelih zglobova. Eliminacija diklofenaka iz sinovijalne tečnosti je znatno sporija nego iz krvi. Inhibicija sinteze prostaglandina u sinovijalnoj tečnosti je veća od one u krvi. Ovaj mehanizam delovanja i farmakokinetika diklofenaka obezbeđuje mu hondroprotektivni efekat kod osteoartritisa. Neželjeni efekti diklofenaka kod ciljnih vrsta životinja su isti kao i kod većine drugih NSAID.

Meloksikam i piroksikam.— Oba ova leka su derivati enolinske kiseline, odnosno oksikama i imaju izražen antiinflamatorni efekat. Antieksudativno delovanje meloksikama i piroksikama je jače od diklofenaka, indometacina i naproksena. Meloksikam je snažan inhibitor inducibilne COX-2. Ima tri puta jače inhibitorno delovanje od indometacina i oko 92 puta jače od piroksikama. Ovi oksikami imaju i antipiretičko i analgetičko dejstvo. Meloksikam ima jače analgetičko dejstvo od piroksikama i diklofenaka, i to pre svega, na bol koji je posledica zapaljenja.

Piroksikam se za sada primenjuje samo kod pasa i to peroralno. Dat na ovaj način brzo se i kompletno apsorbuje, a biološka raspoloživost piroksikama posle p.o primene je 100%. Piroksikam ima relativno dugo poluvreme eliminacije (40 do 45 časova), pa se kod pasa primenjuje u intervalu od 48 časova (terapijska doza daje se svaki treći dan). Psi dobro podnose piroksikam i meloksikam kada se primenjuju u terapijskim dozama. Međutim, kada se oba leka aplikuju u 3 do 5 puta većoj dozi od terapijske, i to jednom dnevno, prouzrokuju oštećenje bubrega i erozije u gastrointestinalnom sistemu.

Meloksikam je registrovan za veterinarsku primenu u obliku suspenzije za peroralnu i parenteralnu aplikaciju. Psima se meloksikam daje isključivo p.o. u dozi od 0,1 mg/kg, jedanput dnevno. Povoljan terapijski efekat nastaje posle 3 do 4 dana od početka lečenja. Ukoliko se izlečenje ne postigne ni posle desetodnevnog tretmana, dalju primenu leka treba obustaviti. Lek je indikovano kod pasa za otklanjanje bola i zapaljenja koji prate akutna i hronična mišićno-skeletna oboljenja: diskopatija, spondiloza, artropatija i povrede mekih tkiva.

Meloksikam je indikovano i kod goveda, konja i svinja, a primenjuje se i.v., i.m. ili s.c. u dozi od 0,4 do 0,6 mg/kg telesne mase, jedanput dnevno. Meloksikam je namenjen za otklanjanje bola, inflamacije i hiperpireksije, simptoma, koji prate akutnu respiratornu infekciju. Takođe, koristi se kao simptomatska terapija, u lečenju akutnih mastitisa, i za tretiranje akutnih i hroničnih oboljenja mišićno-skeletnog sistema.

Posle apsorpcije, meloksikam se u visokom stepenu (oko 99%) vezuje za albumine plazme. Njegovo poluvreme eliminacije kod goveda je oko 26 časova i ne zavisi od načina aplikacije. Posebno je značajno da meloksikam dostiže visoku koncentraciju baš u inflamiranim tkivima. Ova selektivnost mu daje prednost u odnosu na druge NSAID u terapiji akutnih i hroničnih zapaljenskih procesa. Meloksikam snažnije i selektivnije deluje na COX-2, iako deluje i na COX-1. Selektivno dejstvo meloksikama na COX-2 ima za posledicu bolju podnošljivost leka, odnosno smanjivanje učestalosti pojave neželjenih reakcija u toku terapije.

Neželjeni i toksični efekti.— Meloksikam ima manje ulcerogeno dejstvo u odnosu na piroksikam i druge NSAID. Naime, zna se da ovaj ulcerogeni efekat nastaje zbog blokade sinteze prostaglandina E_2 i I_2 , koji su fiziološki inhibitori sekrecije HCl-a u želucu.

Visoke doze meloksikama i piroksikama, naročito posle duže primene, mogu da prouzrokuju anoreksiju, dijareju, krvne diskrazije, melenu, gubitak u telesnoj masi, petihijalna krvavljenja i erozije sluznice usne duplje i digestivnog sistema. Primenu ovih lekova treba prekinuti ukoliko se pojavi melena.

Ketoprofen.– Ketoprofen je derivat propionske kiseline i primenjuje se kod goveda, konja, svinja, pasa i mačaka. Posедуje antiinflamatorno, analgetičko i antipiretičko dejstvo. Ketoprofen je inhibitor ciklooksigenaze ali i bradikina, pa spada u grupu snažnih analgetika. Analgezija prouzrokovana ketoprofenom je slična onoj koja nastaje posle primene sintetskih opioidnih analgetika. Analgetički efekat ketoprofena je 50 do 100 puta jači od analgetičkog dejstva fenilbutazona, a njegovi neželjeni efekti su znatno manje izraženi.

Ketoprofen se primenjuje peroralno i parenteralno kod pasa i mačaka, a parenteralno kod konja, goveda i svinja. Maksimalnu koncentraciju u krvi ketoprofen postiže posle 1 časa od p.o. primene i 0,5 časa posle i.v. primene, što govori o vrlo brzom i kompletnom apsorpciji ketoprofena posle p.o. davanja. Ovaj NSAID se oko 99% vezuje za albumine plazme, a eliminiše preko urina u obliku neaktivnih metabolita konjugovanih sa glukuronskom kiselinom. Metabolizovanje ketoprofena se odvija u jetri.

Ketoprofen se koristi za otklanjanje zapaljenja, hiperpireksije i bola u mišićno-skeletnom sistemu goveda, konja, svinja, pasa i mačaka. Takođe, ketoprofen se uspešno primenjuje za preveniranje nastajanja septičkog šoka, jer snažno blokira sintezu inducibilne ciklooksigenaze, pa i razvijanje endotoksičnog šoka. Primenjuje se kao simptomatska terapija kod mastitisa, respiratornih infekcija, u terapiji puerperalne pareze krava posle partusa, smanjenja otoka vimena posle teljenja, a sve u cilju otklanjanja bola, inflamacije i hiperpireksije.

Ketoprofen je manje toksičan od fenilbutazona, naproksena i ibuprofena za konje i predstavlja lek prvog izbora. Međutim, i ovaj NSAID ima potencijalni ulcerogeni efekat i prouzrokuje erozije i ulceracije na želucu i crevima, kao i oštećenje bubrega kod tretiranih konja, pasa i mačaka. Konji bez znakova intoksikacije podnose petostruko veću dozu ketoprofena od terapijske. Ketoprofen dat i.m. kod konja prouzrokuje lokalni nadražajni efekat (otok, povećana toplota), kao i pojačano znojenje.

Toksični efekti.– Ketoprofen primenjen u 15 do 20 puta većoj dozi od terapijske prouzrokuje toksične efekte kod konja koji se sastoje od laminitisa, inapetence, depresije i ikterusa sa ascitesom. Kontraindikovana je primena ketoprofena zajedno sa drugim NSAID.

Antiinflamatorni lekovi kao dodatak primarnoj etiološkoj terapiji.– Već je istaknuto da antiinflamatorni lekovi imaju nesumnjivo dokazane korisne efekte u terapiji oboljenja mekih tkiva, kostiju i zglobova. Međutim, ovi lekovi se sa uspehom koriste kao dodatak primarnoj antibakterijskoj i antišok terapiji. Ovo je razumljivo kada se zna da oni ograničavaju oslobađanje mnogih medijatora zapaljenja, inhibišu agregaciju trombocita, „čiste” kiseonikove slobodne radikale, a sve to pomaže preživljavanje životinja koje su već na primarnoj terapiji. Razume se, alternativna terapija NSAID su glukokortikoidi. Često se u preparatima, namenjenim za otklanjanje inflamacije, nalazi kombinacija NSAID i glukokortikoida. Na ovaj način se pored osnovnih farmakoloških efekata koje daju NSAID postižu i drugi efekti, na primer, antitoksični (glukokortikoidi).

Karenca.– Meso lečenih goveda i svinja nije za ljudsku upotrebu 4 dana od i.m. aplikacije leka, a mleko se koristi bez ograničenja.

Derakoksib.– Derakoksib je derivat pirazola. Pripada grupi koksiba. Registrovan je u Evropi i Americi za primenu kod pasa i mačaka, ali ne i kod nas. Derakoksib je selektivni inhibitor enzima COX-2. Njegovo delovanje se zasniva na inhibiciji sinteze prostaglandina, medijatora zapaljenja, bola i hiperpireksije. Zbog selektivnog delovanja derakoksib ima jako antiinflamatorno, jako analgetičko i antipiretičko dejstvo. Dokazan je i njegov hondroprotektivni efekat. Kada se primenjuje u terapijskoj dozi ispoljava malo neželjenih efekata, koji se uglavnom ispoljavaju u gastrointestinalnom sistemu. Međutim, postoje podaci da derakoksib može da prouzrokuje neželjene reakcije na kardiovaskularni

sistem i bubrezima.

Farmakokinetika.– Derakoksib se primenjuje samo p.o., i to kod pasa i mačaka. Biološka raspoloživost derakoksiba premašuje 90%. Njegovu raspoloživost može da poveća prisustvo hrane u želucu. Maksimalnu koncentraciju u serumu postiže 2 časa posle primene. U vrlo visokom stepenu (90%) se vezuje za albumine krvne plazme. Delimično se metaboliše u jetri. Metaboliti i nepromenjeni deo derakoksiba uglavnom se izlučuju preko fecesa, a manjim delom i preko urina. Poluvreme eliminacije derakoksiba kod pasa je oko 3 časa, a posle primene većih doza od terapijskih može da se produži i na 19 časova.

Indikacije.– Derakoksib, kao snažan analgetik i antiinflamatorni lek, koristi se za otklanjanje bolova (traumatski, post-operativni, inflamatorni) kod osteoartritisa, tendinitisa, burzitisa, kao simptomatska terapija kod inflamacija različitog porekla, i kod hiperpireksije.

Neželjeni i toksični efekti.– Psi i mačke dobro podnose primenu derakoksiba u terapijskoj dozi i za preporučeno vreme trajanja terapije. Slično drugim NSAIL, derakoksib tokom duže primene kod preosetljivih jedinki prouzrokuje neželjene efekte u gastrointestinalnom sistemu (anoreksija, povraćanje, dijareja, melena i hematemeza), u bubrezima (poliurija i hematurija), na hematopoetskom sistemu (anemija i trombocitopenija), jetri (povećana aktivnost enzima jetre i promena ukupnih proteina), u CNS-u (bezvoljnost, slabost i podrhtavanje) i na kardiovaskularnom i respiratornom sistemu (bradikardija, tahipnoja i kašalj). Moguća je i alergijska reakcija na derakoksib koja je praćena groznicom, otokom lica, urtikarijom i dermatitisom.

Ustanovljeno je da tri puta veća doza derakoksiba od maksimalne terapijske (2 mg/kg) primenjivana tokom dve nedelje ne prouzrokuje toksične efekte kod pasa. Takođe, 10, 25 i 50 puta veće doze derakoksiba od terapijske primenjivane tokom 10 dana ne prouzrokuju poremećaj funkcije organskih sistema. Međutin, zapaženo je povraćanje i melena. Kod mačaka nastaje učestalo i iscrpljujuće povraćanje.

Doze i doziranje.– Derakoksib se primenjuje u terapijskoj dozi od 1 do 2 mg/kg p.o, jednom dnevno. Ovom dozom može da se otkloni bol i zapaljenje koštanog sistema i organa. Lek se primenjuje svakodnevno tokom 10 dana. U slučaju da se lek koristi za otklanjanje bolova jakog intenziteta (postoperativni bol, fraktura) primenjuje se dvostruko veća doza derakoksiba (2 do 4 mg/kg) od preporučene, jednom dnevno i najduže 7 dana.

Firokoksib.–Slično prethodnom, firokoksib je selektivni inhibitor ciklooksigenaze-2. Oko 350 puta je selektivniji za izoenzim COX-2 u odnosu na COX-1. Evropska agencija za procenu medicinskih proizvoda registrovala ga je 2005. za primenu kod konja i pasa, a kod nas firokoksib je registrovan pre par godina za primenu samo kod pasa. Kod pasa se primenjuje p.o. u obliku tableta za žvakanje, a kod konja u obliku paste ili i.v. injekcije. Ima malu lokalnu i sistemsku toksičnost zbog čega ga psi i konji vrlo dobro podnose. Ovaj selektivni COX-2 inhibitor koristi se isključivo u veterinarskoj medicini.

Farmakokinetika.– Stepem i brzina apsorpcije firokoksiba iz digestivnog sistema su vrlo promenljivi kod pasa. Biološka raspoloživost firokoksiba iz tableta za žvakanje je dosta niska, oko 38 %. Hrana ne utiče na stepem apsorpcije, ali je produžava. Maksimalnu koncentraciju u krvi firokoksib dostiže posle 1 časa ako se primenjuje na prazan želudac, i posle 5 časova kada se daje na pun želudac (posle ili u toku hranjenja). Vrlo dobro distribuira po organima i tkivima tretiranih pasa. Firokoksib, kao jaka organska kiselina, ima visoki afinitet za albumine krvne plazme za koje se vezuje oko 96%. Metaboliše se u jetri procesima dealkilacije i glukuronidacije. Izlučuje se uglavnom preko žuči i fecesa i podleže enterohepatičkoj cirkulaciji. Poluvreme eliminacije firokoksiba kod pasa kreće se od 6 do 8 časova.

Kod konja, firokoksib se u visokom stepenu oslobađa iz paste (80%) za p.o. primenu

i brzo apsorbuje. Firokoksib postiže maksimalnu koncentraciju u krvi od 4 do 12 časova od primene. Kod konja, kao i kod pasa, firokoksib se u visokom stepenu vezuje za albumine krvne plazme (98%). Metaboliše se u jetri, uglavnom procesom glukuronidacije, a nastali metaboliti izlučuju se putem urina. Poluvreme eliminacije firokoksiba kod konja je dosta dugo i kreće se od 30 do 40 časova.

Indikacije.—Firokoksib se koristi za otklanjanje zapaljenja, bola različite etiologije (inflamatorni, postoperativni, traumatski), snižavanje povišene telesne temperature i lečenja reumatskih oboljenja. Najvažnija indikacija za primenu firokoksiba je lečenje reumatskih oboljenja pasa i konja. Lečenje ima za cilj da ublaži ili otkloni bol, poveća pokretljivost zglobova i uspori napredovanje bolesti. Bolest se dodatno leči lokalnom ili intraartikularnom aplikacijom glikokortikoida. Reumatoidni artritis se uglavnom javlja kod starijih pasa i konja, a etiologija bolesti ni do danas nije razjašnjena. Osnovni simptomi osteoartritisa su bolovi koji se pojačavaju pri kretanju i opterećenju, a smanjuju posle odmora. Zglob je ograničenih pokreta ili je ukočen. Ovo je posledica oštećenja zglobnih površina i formiranja osteofita.

Neželjeni i toksični efekti.—Firokoksib je uveden u veterinarsku kliničku praksu tek pre nekoliko godina, pa su neželjene reakcije kod pasa i konja još uvek nedovoljno poznate. Ustanovljeno je povraćanje i smanjen apetit u oko 4% lečenih pasa. Moguća je pojava dijareje, poremećaj funkcije jetre i bubrega. Dijareja nastaje kod oko 2% lečenih konja, a ekscitacija kod <1%. Firokoksib ne prouzrokuje ulceracije na sluznici usne duplje, niti na želucu kada se primeni u pet puta većoj dozi od terapijske.

Doze i doziranje.—Psima se firokoksib daje isključivo p.o. u dozi od 5 mg/kg, jednom dnevno, najčešće tokom 14 dana. Daje se na prazan želudac ili posle hranjenja. Konjima se firokoksib daje p.o. u terapijskoj dozi od 0,1 mg/kg. Lek se daje jednom dnevno tokom 14 uzastopnih dana. Firokoksib može da se primeni i i.v. u vidu bolus injekcije ili infuzije, jednom dnevno u dozi od 0,008 mg/kg t.m. konja. Terapija se sprovodi tokom dva uzastopna dana, a nastavlja oralnom primenom ovog leka tokom 14 uzastopnih dana.

Tepoksalin.—Tepoksalin je novi NSAIL, derivat pirazola i hidrosaminske kiseline. Registrovan je 2007 godine u Evropi i odobren za primenu isključivo kod pasa. Kod nas nije registrovan. Ovaj lek, antiinflamatorno, analgetičko i antipiretičko dejstvo postiže tako što istovremeno inhibira aktivnost ciklooksigenaze i lipoksigenaze. Inhibišući aktivnost COX-1 i COX-2, tepoksalin sprečava biosintezu prostaglandina i njihove patofiziološke efekte (hipernocicepcija, hiperpireksija i inflamacija), a inhibišući aktivnost lipoksigenaze smanjuje sintezu i oslobađanje leukotriena, uključujući i leukotrien B-4. Sprečavanjem produkcije LTB-4, tepoksalin sprečava zapaljenje sluznice gastrointestinalnog sistema koje bi bilo izazvano ovim medijatorom i inhibicijom COX-1. Tepoksalin sprečava sintezu leukotrijena, glavnih proinflamatornih medijatora zapaljenja kostiju i zglobova i tako smanjuje ili otklanja simptome osteoartritisa kod pasa.

Farmakokinetika.—Tepoksalin se lako i kompletno apsorbuje posle p.o. primene kod pasa. Prisustvo hrane u želucu povećava biološku raspoloživost tepoksalina. Tepoksalin dostiže maksimalnu koncentraciju u krvi posle 2 do 3 časa od aplikacije. U vrlo visokom stepenu se metaboliše u nekoliko metabolita, od kojih je aktivan samo tepoksalin-pirazolska kiselina. Tepoksalin i njegov aktivni metabolit se oko 99% vezuju za albumine krvne plazme. Poluvreme eliminacije tepoksalina iznosi 2 časa, a aktivnog metabolita oko 13 časova. Izvorno jedinjenje i njegov metabolit eliminišu se preko fecesa, a samo 1% od primenjene doze preko urina pasa.

Indikacije.—Tepoksalin se koristi za otklanjanje bola i inflamacije kod inflamatorno-degenerativnih i reumatskih oboljenja koštanog sistema pasa, a pre svega za lečenje osteoartritisa.

Neželjeni i toksični efekti.—Tepoksalin prouzrokuje gubitak apetita, dijareju,

povraćanje, bezvoljnost i enteritis. Ukoliko se lek primenjuje za vreme ili neposredno posle hranjenja, smanjuje se učestalost pojave povraćanja. Kod nekih pasa tepoksalin može da prouzrokuje i alergiju.

Kontraindikacije.– Ne primenjuje se kod pasa sa poznatom preosetljivošću na tepoksalin. Oprezno se koristi kod pasa sa poremećenom funkcijom kardiovaskularnog, urinarnog sistema i kod oboljenja jetre. Lek se ne daje ni kod erozivnog gastritisa, ulkusa želuca i duodenuma, kod krvavljenja i hipotenzije. Tepoksalin se ne daje psima telesne mase ispod 3 kg, niti psima mlađim od šest meseci. Sa posebnim oprezom tepoksalin se koristi tokom graviditeta i laktacije, jer ne postoje pouzdani podaci o uticaju ovog leka na reproduktivne organe i laktaciju.

Interakcije.– Lek se ne primenjuje istovremeno sa drugim NSAIL niti sa glukokortikoidima, nefrotoksičnim lekovima i diureticima.

Doze i doziranje.–Tepoksalin se primenjuje isključivo kod pasa, u obliku tableta. Terapijska doza tepoksalina je 10 mg/kg, a primenjuje se jednom dnevno. Dužina primene leka zavisi od brzine smirivanja kliničkih simptoma oboljenja, i njegove podnošljivosti kod pasa. Terapija najčešće traje od 10 do 14 dana. Ukoliko je životinja dobro podnela lek tretman može da se ponovi. Tokom terapije potrebno je povremeno kontrolisati biohemijske parametre funkcije jetre i bubrega.

11.4. HISTAMIN I ANTIHISTAMINICI

Histamin je biogeni amin i fiziološka supstanca široko rasprostranjena u životinjama i biljkama, a u značajnim količinama se nalazi u nekim hranivima (na primer, u silaži). Fiziološka uloga histamina još uvek nije pouzdano utvrđena, ali je poznato da njegovo dejstvo može da bude različito kod različitih vrsta životinja. Za sada se zna da histamin kod više vrsta životinja reguliše mikrocirkulaciju, da je medijator u sekreciji HCl, da ima anaboličko dejstvo u rastenju i zarašćivanju rana, i da je medijator u percepciji bola i svraba. Pouzdano je utvrđeno da je histamin medijator u *anafilaksi* i *alergiji*, *inflamaciji*, *bolu* i *neurotransmisiji*.

Biosinteza i metabolizovanje histamina.– Histamin nastaje dekarboksilacijom aminokiseline histidina pod dejstvom enzima histidin-dekarboksilaze u organizmu. Ova reakcija se odigrava u ćelijama mukoze gastrointestinalnog sistema, ali i u mnogim drugim ćelijama. Značajna činjenica je da se histamin sintetiše u crevima pod dejstvom bakterija.

Metabolizovanje histamina se obavlja na dva načina. Dobrim delom histamin koji se nalazi u zidu creva i jetri dezaminiše se pod dejstvom *histaminaze*. Manjim delom histamin se prvo metiluje u metil-histamin, a zatim se preobraća u imidazol-sirćetnu kiselininu i druge imidazolske derivate koji se izlučuju urinom.

Mehanizam delovanja.– Sva dejstva histamina se odvijaju preko specifičnih histaminskih receptora. Poznata su četiri tipa ovih receptora:

H₁ – *histaminski receptori* nalaze se u endotelnim i glatkomišićnim ćelijama. Preko ovog tipa receptora histamin prouzrokuje kontrakciju glatkih mišića, hipotenziju i ekstravazaciju.

H₂ – *histaminski receptori* nalaze se u mukozi želuca, miokardu i u nekim ćelijama koje učestvuju u imunitetu. Najvažniji efekat, koji se postiže preko ovog tipa receptora je sekrecija HCl u želucu i tahikardija.

H₃ – *histaminski receptori* nalaze se u plućima i nekim regijama centralnog nervnog sistema. U plućima ovi receptori vrše modulaciju ekscitatorne neurotransmisije pod dejstvom histamina.

H₄ – *histaminski receptori* nalaze se u hematopoetskim ćelijama i imaju funkciju u neurotransmisiji, odnosno imunomodulaciji.

H₁ – antihistaminici blokiraju sve efekte histamina koji se odigravaju preko H₁-receptora. H₂-antihistaminici blokiraju sve efekte histamina na H₂-receptore. Za sada, nema registrovanih selektivnih H₃ i H₄ –antagonista. Mali broj selektivnih antagonista H₃ receptora u drugoj je fazi kliničkih ispitivanja.

Dejstva histamina. – Histamin prouzrokuje kontrakciju glatkih mišića creva, bronhija i uterusa. Kod ovaca, histamin prouzrokuje relaksaciju bronhija, što je tipičan primer specifičnosti ove vrste na dejstvo histamina. Na nekim mestima histamin prouzrokuje kontrakciju glatkih mišića krvnog suda (na primer, hepatične vene psa ili plućne arteriole mačke). Međutim, u oba ova specijesa histamin relaksira male vene i arterije. Upravo ova vazodilatacija zajedno sa ekstravazacijom tečnosti je uzrok hipotenzije, hemokoncentracije i tahikardije. Histaminska vazodilatacija, bar jednim delom, nastaje zbog oslobađanja azot monoksida (NO) iz endotelnih i mišićnih ćelija krvnih sudova.

Histamin svojim direktnim delovanjem na miokard prouzrokuje povećanu kontraktilnost mišića i tahikardiju. Ovi efekti najčešće su posledica stimulacije H₂ receptora. Dalje, ovaj biogeni amin prouzrokuje kontrakciju glatkih mišića digestivnog sistema i povećan motilitet creva. Na bronhije, histamin deluje bronhokonstriktorno, a ovaj efekat može da se blokira H₁ – antihistaminicima.

Histamin vrlo snažno stimuliše sekreciju HCl kod monogastričnih životinja. Pojačanje sekrecije nastaje zbog stimulacije H₂ – receptora koji se nalaze u parijetalnim ćelijama želuca. Aktivacija ovih receptora je udružena sa povećanjem aktivnosti adenilatne-ciklaze, povećanjem koncentracije cAMP-a i povećanjem koncentracije intracelularnog kalcijuma.

Oslobađanje histamina. – Histamin se oslobađa iz mastocitnih granula. Ovo se dešava posle mehaničke povrede tkiva, reakcije antigen-antitelo, kao i posle aktivacije fosfolipaze A. Oslobađanje je moguće i procesom egzocitoze uz prisustvo kalcijuma. Mnogi lekovi i supstance baznih osobina oslobađaju histamin, a takve su: morfin, kodein, meperidin, kurare, tubokurarin, sukcinilholin, dekstran, polivinil-pirolidon, atropin, penicilini, tetraciklini, polipeptidni antibiotici i dr. To čine i mnogi toksini iz biljaka i iz insekata, pa čak i neke komponente za formulisanje leka (na primer, kremofor kod pasa). Sve supstance koje oslobađaju histamin poznate su pod nazivom „histaminoliberatori”. Svi efekti histaminoliberatora su, u stvari, posledica delovanja oslobođenog histamina.

Antagonizovanje dejstva histamina. – Poznata su tri načina za suzbijanje dejstva histamina:

- antihistaminicima, odnosno lekovima koji blokiraju histaminske receptore,
- lekovima koji inhibišu oslobađanje histamina, na primer, kromolin, ketotifen i dr.,
- fiziološkim antagonistima, lekovima koji ispoljavaju suprotna dejstva od histamina, ali ne deluju na histaminske receptore. Takav je adrenalin.

11.4.1. H₁-antihistaminici

Antihistaminici-H₁ kompetitivnim mehanizmom blokiraju dejstva histamina na H₁-receptorima. Osnovni mehanizam ovog antagonizma je kompeticija, što znači da će se za suzbijanje dejstva veće koncentracije oslobođenog histamina primeniti veće doze antihistaminika i obrnuto. Značajno je napomenuti da ovi lekovi, sami po sebi, ne deluju suprotno od histamina, pa zbog toga ne mogu korigovati promenu (leziju ili efekt) koja je nastala pod dejstvom histamina. Nasuprot antihistaminicima, kateholamini (adrenalin), kao fiziološki antagonisti deluju na adrenergičke receptore, imaju sposobnost da koriguju promenu izazvanu histaminom. Sličan efekat pokazuju i metilksantini.

Dejstva. – Klinički najvažnija dejstva H₁ – antihistaminika:

– *antagonizovanje dejstava histamina* preko H₁-receptora, a odnosi se na dejstvo egzogeno aplikovanog histamina i dejstvo histamina oslobođenog u toku alergije i anafilakse,

– *depresija centralnog nervnog sistema*, manifestuje se sedacijom, ataksijom i antiemetičkim efektom kod bolesti putovanja (kinetoze).

Sva napred navedena dejstva histamina, izuzev dejstva na sekreciju HCl, mogu se blokirati H₁-antihistaminicima. Zbog toga se ovi blokatori koriste u terapiji alergije i anafilakse. Depresija CNS-a nastaje i tokom primene terapijskih doza H₁ antihistaminika. Oni prouzrokuju sedaciju i deluju inhibitory na centar za povraćanja (antiemetički efekat).

Pored ovih dejstava, H₁-antihistaminici ispoljavaju *antiholinergičko, antiserotoninsko i lokalno anestetičko delovanje*. Antiholinergičko dejstvo manifestuje se: suvom i toplom njuškom ili nosnog ogledala, suvih i toplih usta, midrijazom, poremećenim vidnim poljem, tahikardijom i hipotenzijom. Lokalno anestetičko dejstvo je vidljivo posle njihove lokalne primene, jer pokazuju antiprurigijski efekat (smanjuju osećaj svraba).

Farmakokinetika. – Antihistaminici-H₁ se primenjuju kod monogastričnih životinja, samo p.o., a kod preživara i konja parenteralno. Posle p.o. primene efekat je vidljiv za 20 do 45 minuta i traje od 3 do 12 časova. Preživarima i konjima se antihistaminici daju s.c. ili i.m., a ređe i.v., jer posle ove primene češće nastaje stimulacija CNS-a i drugi neželjeni efekti. Ravnomerno se raspodeljuju po organizmu, uključujući i centralni nervni sistem. Metabolizovanje antihistaminika vrši se u jetri, i uglavnom se izlučuju preko urina.

Indikacije. – Najvažnije indikacije za primenu H₁ antihistaminika su: alergijska stanja sa kongestijom i edemima, anafilaktičke reakcije, pruritus (kod urtikarije), serumska alergija, ubodi insekata, bronhijalna astma i acetonemija preživara.

H₁-antihistaminici se mogu primeniti u stanjima razaranja tkiva, na primer, kod akutnog septičkog i gangrenoznog mastitisa, septičkog metritisa, zaostale placentae i graviditetne toksemije. U svim ovim stanjima oslobađaju se visoke koncentracije histamina.

Njihovo centralno depresivno dejstvo se koristi za izazivanje sedacije, suzbijanje kašlja i preveniranje povraćanja kod kinetoze pasa i mačaka.

Dejstvo H₁ antihistaminika je simptomatskog karaktera, tj. oni ne utiču na uzrok patološkog procesa, niti mogu da spreče pojavu alergijske i anafilaktičke reakcije.

H₁ antihistaminici samo delimično mogu da antagonizuju hipotenziju prouzrokovanu histaminom. Hipotenzija nastaje i zbog stimulacije histaminskih H₂ receptora u glatkim mišićima krvnih sudova, koja se ne može blokirati H₁ antihistaminicima.

Anafilaktičke reakcije se leče kombinovanom primenom adrenalina, H₁-antihistaminika i glukokortikoida, i to upravo ovim redom. Adrenalin popravljaja lezije koje su već nastale pod dejstvom histamina, antihistaminici blokiraju dejstva histamina, a glukokortikoidi delom sprečavaju oslobađanje histamina. Na žalost, u praksi se često terapija ovog teškog stanja sprovodi obrnutim redom. Dejstvo glukokortikoida nastupa tek posle jednog ili više časova od primene, dok dejstvo adrenalina nastaje skoro trenutno, a to je baš ono što je neophodno kod anafilaktičkog šoka.

Neželjene reakcije. – Antihistaminici H₁ primenjeni u terapijskim dozama prouzrokuju sedaciju i ataksiju. Pored efekata na centralni nervni sistem, H₁-antihistaminici, često, prouzrokuju i neželjene efekte od strane gastrointestinalnog sistema (anoreksija, opstipacija i nauzeja). Ovi efekti se češće viđaju kod monogastričnih životinja. Ova grupa lekova kod svih vrsta životinja prouzrokuje atropiniformna (holinoliticka) dejstva (smanjena sekrecija HCl-a, midrijaza, tahikardija, smanjena sekrecija egzokrinih žlezda –

pljuvačnih, gastričnih). Visoke doze, posle i.v. aplikacije prouzrokuju produženu ekscitaciju, konvulzije, hiperpireksiju, pa čak i smrt. Ovi lekovi imaju i teratogeno dejstvo. Paradoksalno, ali antihistaminici mogu da prouzrokuju alergijske reakcije, naročito posle lokalne primene na koži i sluznicama. Zbog mogućeg teratogenog efekta, koji je ustanovljen na laboratorijskim životinjama, antihistaminike treba oprezno primenjivati u toku graviditeta kod ciljnih vrsta životinja.

Terapija trovanja H₁-antihistaminicima.– Znaci intoksikacije H₁-antihistaminikom, terfenadinom, zapaženi su kod pasa koji su jednokratno p.o. unosili 4 do 360 puta veću dozu od terapijske. Simptomi trovanja nastaju unutar 10 minuta, a u nekim slučajevima i posle 24 časa od ingestije leka. Vreme ispoljavanja simptoma trovanja nije u korelaciji sa veličinom unete doze. Terapija trovanja antihistaminicima je isključivo simptomatska. Sastoji se od ispiranja želuca, davanja medicinskog uglja, laksativa, ubrzavanja eliminacije aplikacijom većih zapremina rastvora za rehidraciju (fiziološki rastvor NaCl, fiziološki rastvor glukoze), davanja sedativa ili antikonvulzivnih lekova.

Predstavnici H₁-antihistaminika (blokatori H₁ receptora)- Antihistaminici H₁ su lekovi raznorodne hemijske strukture i podeljeni su u šest različitih klasa (etilendiamini, etanolamini, alkilamini, piperazini, fenotiazini i piperidini). Svi se oni međusobno razlikuju po jačini antagonističkog dejstva, odnosno afiniteta za ove specifične receptore, lipofilnosti i mogućim neželjenim dejstvima. U veterinarskoj praksi se koristi veći broj H₁-antihistaminika iz napred navedenih hemijskih klasa. U tabeli 11–8. dat je pregled H₁-antihistaminika, način njihove aplikacije i terapijske doze kod velikih i malih životinja.

Difenhidramin deluje jače od antazolina. Dejstvo mu brže nastaje i duže traje. Pogodan je za izazivanje sedacije i suzbijanje povraćanja tokom putovanja. Doza za male životinje kreće se od 1 do 2 mg/kg, a za velike životinje od 0,5 do 1 mg/kg.

Mepiramin deluje kraće od difenhidramina, a sedativno dejstvo je slabije.

Hlorfeniramin je snažan antihistaminik sa slabijim sedativnim dejstvom od difenhidramina. Doza za psa kreće se od 0,5 do 2 mg/kg, na svakih 12 časova.

Prometazin ima najizraženije depresivno dejstvo na CNS. Vrlo je efikasan u preveniranju kinetoza kod pasa. Terapijske doze za konja i goveče kreću se od 0,2 do 1 mg/kg, a primenjuje se i.m. na svakih 24 časa.

Tripelenamin je antihistaminik sa umerenim i relativno kratkotrajnim dejstvom. Terapijska i.v. doza za konja i goveče kreće se od 1 do 2 mg/kg, a i.m. primenjuje se na 8 časova. Ne sme se prekoračiti maksimalna doza od 240 mg po životinji.

Klemastin se primenjuje p.o. u dozi od 0,5 do 1 mg/kg kod malih životinja.

Hidroksizin je pripremljen samo za male životinje i primenjuje se p.o. u dozi 2 mg/kg na 8 časova.

Trimeprazin se daje p.o. u dozi od 0,5 do 2 mg/kg na 12 časova malim životinjama.

Terfenadin je registrovan samo za male životinje i primenjuje se p.o. u dozi od 1 do 2 mg/kg na 12 časova.

Astemizol se primenjuje p.o. u dozi od 2,5 do 10 mg/kg, dva puta dnevno kod malih životinja.

Dimenhidrinat se primenjuje p.o., s.c. i i.m. u dozi od 1 do 1,5 mg/kg, kod malih i velikih životinja.

11.4.2. H₂-antihistaminici

Sekrecija HCl se odigrava pod uticajem histaminskih H₂-receptora. Najpoznatiji H₂-antihistaminici su *cimetidin*, *ranitidin*, *famotidin* i *nizatidin*. Svi ovi lekovi kompetitivnim mehanizmom blokiraju H₂ receptore u sluznici želuca i smanjuju sekreciju HCl-a i pepsina u patološkim stanjima, kao što su duodenalni i gastrični ulkus. Oni se međusobno

razlikuju po jačini inhibitornog dejstva HCl-a i pepsina, po dužini trajanja dejstva i mestu delovanja.

Cimetidin je najstariji H₂ blokator, najduže se primenjuje u veterinarskoj praksi, a najslabiji je po svom delovanju. Cimetidin se vrlo brzo resorbuje posle p.o. primene. Njegova biološka raspoloživost, kod pasa kreće se oko 70%. Eliminise se putem urina, uglavnom u neizmenjenom obliku.

Tabela 11-8.
H₁-antihistaminici i njihova primena kod velikih i malih životinja

| Lek | Životinje doze (mg/kg t.m.) | Aplikacija |
|---|-----------------------------|---------------------------------------|
| Difenhidramin | vž: 0,5-1 mž: 1-2 | i.v., s.c., i.m. p.o., i.v. na 12h |
| Tripelenamin | vž: 1-2 mž: 1-1,5 | i.m., i.v., s.c. na 8h p.o. na 8h |
| Hlorfeniramin | mž: 0,5-2 | p.o. na 12h |
| Dimenhidrinat | vž; mž: 1-1,5 | p.o., i.m. |
| Prometazin | vž; mž: 0,2-1 | i.m., i.v. na 24h |
| Klemastin | mž: 0,5-1 vž: 1,5-2 | p.o. na 12h p.o. na 24h |
| Hidroksizin | mž: 2 | p.o. na 8h |
| Trimeprazin | mž: 0,5-2 | p.o. na 12h |
| Astemizol | mž: 2,5-10 | p.o. na 12h |
| Terfenadin | mž: 1-2 | p.o. na 24h |
| Amitriptilin (antagonist 5-HT receptora) | mž: 1-2 | p.o. na 12h |

Značenje: vž (velike životinje – goveče, konj) mž (male životinje – pas, mačka)

Ranitidin je 5 do 12 puta jači blokator histaminskih H₂ receptora od cimetidina. Ima manju biološku raspoloživost (oko 50%) od cimetidina posle p.o. primene. Prisustvo hrane u želucu ne smanjuje stepen apsorpcije ovog leka. Posle apsorpcije, ranitidin se u vrlo malom stepenu (oko 15%) vezuje za albumine plazme. Dve trećine primenjene doze ranitidina eliminiše se putem žuči. Ranitidin, takođe ima i prokinetička svojstva i može da se koristi za podsticanje pražnjenja sadržaja želuca i creva. Ranitidin ostvaruje prokinetičko dejstvo inhibišući enzim acetilholinesterazu.

Evropska agencija za lekove (EMA) je preporučila suspenziju svih lekova sa ranitidinom u zemljama Evropske unije (EU) zbog prisustva niskih nivoa nečistoće N-nitrozodimetilamin (NDMA). NDMA je klasifikovan kao verovatni kancerogen za ljude na osnovu studija na životinjama (EMA/231394/2020).

Famotidin ima vrlo malu biološku raspoloživost posle p.o. primene (oko 35%) i ona je najmanja u odnosu na sve ostale antagoniste histaminskih H₂ receptora, što znači da se famotidin slabo apsorbuje iz digestivnog sistema. Ima veoma dugo dejstvo i spada u potentne blokatore H₂ receptora. Primenjuje se kod pasa: p.o., s.c., i.m. i i.v. jedanput do dva puta dnevno (na 12 do 24 h) u terapijskoj dozi od 0,5 do 1 mg/kg. Famotidin je oko 32 puta jači od cimetidina i ima najduže delovanje.

Nizatidin, za razliku od famotidina, se vrlo brzo i kompletno apsorbira posle p.o. primene. Dokazano je da je nizatidin najjači specifični blokator histaminskih H₂ receptora.

Indikacije.– Histaminski H₂ antagonisti se primenju kod svih bolesti prouzrokovanih hiperaciditetom kod pasa i konja. Indikovani su u terapiji uremičnog gastritisa pasa, duodenalnog i gastričnog ulkusa, za lečenje erozivnog gastritisa prouzrokovanog stresom, za preveniranje i lečenje erozija i ulkusa izazvanih ulcerogenim lekovima (NSAIL), za lečenje ezofagitisa i insuficijencije egzokrinog pankreasa.

Neželjeni efekti retko nastaju, čak i kada se ovi antagonisti primene u relativno visokim dozama. Ponekad, kod starijih pasa, blokatori H₂ receptora mogu da prouzrokuju slabu dijareju, povraćanje, trombocitopeniju i konfuziju.

11.4.3. Natrijum-kromoglikat

Natrijum-kromoglikat (kromolin) je sintetski derivat kelina, jednog od aktivnih principa dobijenog iz ploda mediteranske biljke *Ammi visnaga*. Ovaj lek sprečava oslobađanje histamina i drugih medijatora iz senzibilisanih mastocita. On to čini stabilizacijom membrane mastocita i onemogućavanjem ulaska kalcijuma u unutrašnjost ove ćelije, čime započinje oslobađanje histamina.

Kromolin se primenjuje inhalacijom, i to u obliku *aerosola*. Ovaj lek se inače ne apsorbira iz creva.

Indikacije.– Jedina opravdana indikacija za primenu kromolina je preveniranje alergijskih oboljenja respiratornog sistema konja (alergijski bronhitis, bronhijalna astma, hronična opstruktivna plućna bolest-COPD). Dnevna doza natrijum-kromoglikata, primenjivana u obliku aerosola kod konja iznosi 80 mg. Tretman se ponavlja tokom četiri uzastopna dana. Profilaktički tretman inhaliranim natrijum-kromoglikatom je efikasan metod za kontrolu kliničkih znakova COPD kod konja.

EKSCITANSI CENTRALNOG NERVOG SISTEMA

Poznat je veći broj hemijskih supstanci, lekova i otrova, koji nespecifičnim mehanizmom prouzrokuju nadražaj CNS. Lekovi koji stimulišu CNS, po mestu delovanja mogu da se podele na *kortikalne* i *medularne*.

Kortikalni ekscitansi su: *metilksantini* i *adrenergički agonisti* (*amfetamin*, *dekstroamfetamin* i *efedrin*). Osim kore CNS-a, ovi lekovi stimulišu i retikularni aktivacioni sistem (RAS) u mozgu i na taj način indirektno stimulišu koru velikog mozga.

Medularni ekscitansi su: *pentazol* (pentetrazol), *niketamid* (niketilamid), *pikrotoksin*, *bemegrid* i *doksapram*. Svi ovi lekovi u terapijskim dozama pretežno stimulišu medularne centre, pre svega respiratorni i vazomotorni. Međutim, visoke doze ovih lekova prouzrokuju opšti nadražaj CNS-a i pojavu konvulzija.

Cela ova grupa lekova se ponekad naziva i *centralni analeptici*, jer imaju sposobnost da antagonizuju delovanje depresora CNS-a, dakle mogu da prouzrokuju efekat buđenja (analepsija = buđenje).

12.1. METILKSANTINI

Metilksantini (kofein, teofilin, teobromin) su dobro poznati sastojci popularnih napitaka, kao što su kafa, čaj, kakao, koka kola. U malim dozama ovi napici prouzrokuju slab nadražaj CNS-a, a više doze pojavu konvulzija. U veterinarskoj praksi poznata su trovanja velikih životinja koje su hranjene kakao-mahunama, kao i kod pasa hranjenih čokoladom.

Mehanizam delovanja.— Prvo, metilksantini inhibišu enzim fosfodiesterazu koja inače razgrađuje ciklični adenzin-monofosfat (cAMP), i tako povećavaju njegovu koncentraciju u ćeliji. Na ovaj način će biti pojačani svi farmakološki efekti koji zavise od količine cAMP-a u ćeliji. Ciklični adenzin-monofosfat je ustvari intracelularni glasnik koji stimulise adrenergičke beta receptore, i na taj način prouzrokuje sve efekte koji nastaju njihovom stimulacijom. Pored toga, metilksantini *blokiraju receptor za adenzin* i tako antagonizuju delovanje endogenog adenzina (v. tabelu 12–1). Dalje, metilksantini aktiviraju depoe kalcijuma u sarkoplazmatičkom retikulumu.

Farmakološka dejstva.— Metilksantini stimulišu sve delove mozga, ali najviše senzorni deo kore. To se manifestuje u vidu povećane budnosti, povećane mentalne sposobnosti i otklanjanja umora. Kofein, a nešto manje teofilin, direktno stimulišu depresirani respiratorni, vagusni i vazomotorni centar.

Osim na CNS, metilksantini deluju na srce, glatke mišiće i bubrege. Oni u izvesnoj meri, stimulišu miokard i tako pojačavaju snagu i frekvenciju kontrakcija srca. Metilksantini direktnim dejstvom na glatke mišiće perifernih krvnih sudova prouzrokuju relaksaciju, odnosno hipotenziju. Međutim, svojim centralnim nadražajnim delovanjem oni prouzrokuju vazokonstrikciju i hipertenziju. Konačan farmakološki efekat zavisi od toga koje će delovanje da prevagne. Metilksantini dilatiraju bubrežne arteriole, povećavaju protok krvi kroz bubrege i tako deluju diuretiki. Osim toga, ovi lekovi smanjuju reapsorpciju natrijuma i vode, a time takođe doprinose i diuretičkom efektu.

Indikacije.— Analeptičko delovanje metilksantina se koristi kod predoziranja opštih anestetika (i drugih depresora CNS-a, kao i u neonatalnoj asfiksiji). Svi metilksantini, a naročito aminofilin, koriste se za otklanjanje bronhokonstrikcije i za lečenje blažih oblika hronične srčane insuficijencije. Kofein, teofilin i aminofilin mogu da se koriste kao

diuretici i u otklanjanju edema različite etiologije.

Neželjene reakcije.– Svi metilksantini moraju da se primenjuju sporo i.v. Brza primena ovih leokova može da prouzrokuje hipotenziju, ekstrasistole i aritmiju.

Konji su osetljiviji od drugih vrsta životinja na dejstvo viših doza metilksantina, naročito teofilina. Posle primene metilksantina u višim dozama od terapijskih nastaju simptomi prenadraženosti CNS-a: hiperestezija sa tremorom i konvulzijama, koje su u početku epileptiformne, a kasnije tonične, znojenje, polipnoja, tahikardija i vazomotorni kolaps. Opisani simptomi mogu da se otklone primenom sedativa (benzodiazepini, ksilazin), kao i zakiseljavanjem urina visokim dozama vitamina C i amonijum-hloridom, kako bi se ubrzala eliminacija metilksantina iz organizma.

Tabela 12–1.

Antagonističko delovanje metilksantina na efekte adenzina

| Dejstva metilksantina | Dejstva adenzina |
|--|--|
| Stimulacija CNS-a | Depresija CNS-a |
| Pojačanje kontraktilnosti miokarda i ubrzanje srčanog rada | Smanjenje snage srčane kontrakcije i usporenje frekvencije |
| Inhibicija bronhokonstrikcije u reakcijama preosetljivosti | Povećano oslobađanje histamina i bronhokonstrikcija |
| Povećanje protoka krvi u bubrezima | Smanjenje protoka krvi u bubrezima |
| Povećanje lipolize u masnom tkivu | Inhibicija lipolize u masnom tkivu |
| Povećanje oslobađanja kateholamina | Inhibicija oslobađanja kateholamina |

Kofein.– Kofein direktno utiče na povećanje koncentracije kalcijuma u ćeliji. Takođe, prouzrokuje hiperpolarizaciju ćelijske membrane i tako indirektno utiče na efekte intracelularnog kalcijuma. Značajan mehanizam dejstva kofeina je blokada adenzinskih receptora, pa samim tim i efekata koji nastaju njihovom stimulacijom. Antagonističko dejstvo metilksantina, pa i kofeina na dejstvo adenzina prikazano je u tabeli 12–1.

Kofein stimuliše koru velikog mozga, i tradicionalno smatra da je on najsnažniji stimulans CNS-a. Međutim, dejstva teofilina su više izražena i potencijalno su opasnija. Kofein primenjen u višim dozama od terapijskih stimuliše i produženu kičmenu moždinu i tako pobuđuje respiratorni i vazomotorni centar. Stimulacijom vazomotornog centra kofein prouzrokuje vazokonstrikciju i povišenje arterijskog krvnog pritiska. Međutim, kofein istovremeno direktnim delovanjem na periferne krvne sudove prouzrokuje vazodilataciju i hipotenziju. Ovaj poslednji efekat je obično više izražen od centralnog delovanja. Na srce kofein deluje kao slab stimulator srčanog rada, delujući na beta adrenergičke receptore, i kao slab koronarni vazodilatator.

Na glatku muskulaturu svih sistema organa kofein deluje tako što prouzrokuje relaksaciju (izuzev glatkih mišića cerebralnih krvnih sudova). Terapijski je najznačajnija relaksacija glatke muskulature bronhiola, koja dovodi do bronhodilatacije. Visoke doze kofeina prouzrokuju vrlo izraženu sinusnu tahikardiju uz povremenu pojavu ekstrasistola i aritmija. Kofein je diuretik i ovaj efekat ostvaruje pojačavajući krvotok u bubrezima i istovremeno sprečavajući tubularnu reapsorpciju natrijuma. Dalje, ovaj metilksantinski derivat stimuliše respiratorni centar, a efekat je naročito izražen ako je disanje, odnosno centar prethodno bio deprimiran, na primer opštim anestetecima i opioidnim analgeticima. Osnovni mehanizam nastajanja ovog efekta je povećanje osetljivosti respiratornog centra prema ugljen-dioksidu, kao fiziološkom stimulusu ovog centra.

Značajan je nalaz da kofein povećava radni kapacitet skeletnih mišića, pa se zbog tog, kao i prethodnih svojih dejstava, smatra doping sredstvom kod životinja koje se

takmiče. Iz ovih razloga primena kofeina, kao i drugih metilksantina mora da se izostaviti najmanje 10 dana pred trku (karenca).

Farmakokinetika.– Kofein se sasvim dobro apsorbuje posle peroralne, parenteralne i rektalne aplikacije. Posle i.m. primene, a za kraće vreme posle i.v., maksimalne koncentracije kofeina mogu se postići već posle 30 minuta. Kofein se ravnomerno raspodeljuje po svim telesnim tečnostima i tkivima, a značajno je da kofein lako prolazi kroz hematoencefalnu i placentalnu barijeru. Visoki procenat kafeina vezuje se za albumine krvne plazme. Ovaj metilksantinski derivat se skoro kompletno metaboliše u nekoliko aktivnih metabolita. Kofein se kod konja i mladih životinja metaboliše u teofilin i teobromin, a moguć je i obrnut proces. Poluvreme eliminacije kofeina kreće se od 3 do 7 časova, ali se ono može značajno produžiti, čak, na 3 dana kod oboljenja jetre, kod mladih životinja, insuficijencije miokarda, i akutne plućne kongestije. Kofein se uglavnom izlučuje preko urina, a značajne količine kofeina i teofilina i preko znoja i pljuvačke.

Indikacije.– Najvažnija indikacija za primenu kofeina je opšta depresija CNS-a, depresija CNS-a prouzrokovana hipnoticima i opštim anestheticima. Kofein može da se koristi u terapiji hronične srčane insuficijencije, kao diuretik, kod asfiksije novorođenčadi, kod kolapsnih stanja (cirkulatorni kolaps), stanja umora, fizičkog napora i kod alergijskih stanja. Kofein se takođe primenjuje i kod stanja iscrpljenosti u toku raznih bolesti s ciljem da poveća snagu skeletnih mišića, vitalnost i pokretljivost životinja.

Neželjene reakcije.– Kofein ima relativno veliku granicu sigurnosti, tako da primena terapijskih doza ne prouzrokuje bilo kakve neželjene reakcije. Visoke doze kofeina prouzrokuju neželjene efekte koji se manifestuju u CNS-u i kardiovaskularnom sistemu. Najvažniji neželjeni-toksični efekti kofeina su tremor, konvulzije, povraćanje, hipotenzija, ekstrasistole, aritmija i kolaps.

Brza intravenska primena metilksantina prouzrokuje hipotenziju i kolapsno stanje. Posle s.c. davanja kofeina i drugih metilksantina, naročito kod konja, mogu da prouzrokuju lokalni nadražaj efekat i edem, zbog čega se preporučuje njegovo prethodno razblaživanje vodom za injekcije. Toksični efekti kofeina na CNS-u mogu se uspešno otkloniti depresorima ovog sistema (barbiturati, benzodiazepini).

Aminofilin.– Aminofilin je rastvorljiva forma teofilina u rastvaraču etilen-diaminu (teofilin-etilendiamin). Ima kratko, ali snažno diuretičko dejstvo. Ono je značajno jače od diuretičkog dejstva kofeina. Povećava protok krvi kroz koronarne krvne sudove i snagu miokarda (pozitivno inotropno dejstvo). Za razliku od kofeina, aminofilin je jači antagonist adenozijskih receptora (A_1 i A_2) i brže otklanja negativno dejstvo medijatora adenzina na organske sisteme (vidi tabelu 12–1.). U humanoj medicini, aminofilin efikasno otklanja depresiju CNS-a prouzrokovanu benzodiazepinima i koristi se u terapiji intoksikacije ovim sedativima.

Konji u odnosu na pse su znatno osetljiviji na dejstvo terapijskih doza aminofilina i drugih metilksantina. Od neželjenih efekata mogu se zapaziti: teturanje, tremor, hiperestezija, pojačano znojenje, polipnoja, tahikardija, hipotenzija i kolaps. Svi ovi efekti uglavnom se viđaju posle intravenske primene metilksantina.

Dekstroamfetamin i efedrin.– Amfetamin i njegov desnogiri izomer dekstroamfetamin su po strukturi i dejstvu slični ostalim simpatikomimetskim (adrenergičkim) lekovima. Mehanizam njihovog stimulativnog delovanja zasniva se na inhibiciji ponovnog preuzimanja monoamina i direktnog stimulisanja oslobađanja dopamina i noradrenalina. Oba adrenomimetika primenjena u terapijskim dozama mogu da stimulišu respiratorni centar u produženoj moždini. Jačina analeptičkog dejstva ovih lekova je slična analeptičkoj moći medularnih stimulanasa, kakav je na primer, pentetrazol. Amfetamin i dekstroamfetamin produbljuju i ubrzavaju respiraciju, a efekat

je naročito vidljiv kada je centar deprimiran. Dalje, oni stimulišu CNS i prouzrokuju povećanu budnost, nesanicu, povećanje kapaciteta za fizički rad, a posle većih doza dezorijentaciju i inkoordinaciju.

Efedrin je prvobitno dobijen kao aktivna supstanca iz kineske biljke *Ephedra vulgaris*, ali je kasnije dobijen i sintetski. I on je po strukturi i dejstvima sličan ostalim adrenomimeticima. Efedrin stimuliše koru velikog mozga, ali i produženu moždinu. Retko se koristi u veterinarskoj praksi, jer je relativno slab stimulans CNS-a, a duža parenteralna primena efedrina prouzrokuje progresivno slabljenje vazokonstriktornog efekta, do potpunog izostajanja. Jedina indikacija za ove lekove u veterinarskoj medicini je predoziranje centralnih anestetika i drugih lekova sa depresivnim delovanjem na CNS.

12.2. MEDULARNI STIMULANSI

Pentetrazol, niketamid, bemegrid, pikrotoksin i doksapram stimulišu medularne centre u produženoj moždini i tako stimulišu deprimirano disanje i cirkulaciju. Zbog takvog delovanja ovi lekovi se mogu smatrati *fiziološkim antagonistima* svih lekova koji deluju depresivno na CNS. Od svih ovih lekova danas se najviše upotrebljava doksapram.

Doksapram.—Doksapram je registrovan i odobren za primenu kod pasa, mačaka i konja, ali ne i kod životinja namenjenih za ishranu ljudi. Doksapram ima veliku prednost nad klasičnim medularnim stimulansima, jer primarno deluje na hemoreceptorne zone u karotidnom sinusu i luku aorte i na taj način popravljaja disanje i krvotok. U izvesnoj meri ovaj lek stimuliše i medularne centre.

Doksapram smanjuje dubinu opšte anestezije i opštu depresiju CNS-a znatno bolje nego ostali lekovi iz ove grupe. Značajna prednost ovog leka nad ostalim je u velikoj razlici između visina doza koje stimulišu respiraciju i onih koje mogu da prouzrokuju opšte konvulzije (konvulzivna doza 75 puta veća od terapijske). Iz tih razloga je ovaj lek lakši za kliničku primenu, što nije slučaj kod ostalih lekova iz grupe. Ipak, treba istaći da delovanjem na hemoreceptore doksapram pojačava i aritmogeno delovanje oslobođenih kateholamina za vreme anestezije halogeniranim ugljovodoničnim opštim anestheticima, na primer halotanom. Ovakvim dejstvom doksapram može da doprinese pojavi fibrilacije srčanih komora, sa letalnim ishodom.

Najvažnija *indikacija* za primenu doksaprama je prekomerna depresija CNS-a izazvana barbituratima ili inhalacionim anestheticima. Primenjuje se kod asfiksije novorođenih životinja (štenad, mačići, ždrebac i telad), u dozi od 1 do 5 mg. U tu svrhu doksapram se aplikuje s.c., lokalno premazivanjem bukalne sluznice i aplikacijom aerosola ispod korena jezika. Novorođenim životinjama doksapram može da se aplikuje i u umbilikalnu venu, neposredno posle partusa. Ukoliko efekat stimulacije disanja izostane, aplikaciju treba ponoviti posle 15 do 20 minuta. Terapijske doze doksaprama za otklanjanje barbituratne depresije kod pasa i mačaka kreću se od 5,5 do 11 mg/kg i primenjuje se intravenski. Za otklanjanje depresije CNS-a kod pasa i mačaka izazvane inhalacijskim opštim anestheticima, doksapram se aplikuje i.v. u dozi od 1,1 mg/kg. Terapijska doza doksaprama aplikovana i.v. za otklanjanje depresije CNS-a, izazvane hloral-hidratom ili pentobarbitonom kod konja, kreće se od 0,44 do 0,55 mg/kg.

Pentetrazol (pentazol) je snažan ekscitans CNS-a, uključujući vitalne centre u produženoj moždini. Njegov efekat na produženu moždinu je posebno izražen, ako već postoji depresija ovih centara izazvana prethodnom primenom barbiturata i drugih depresora CNS-a. Delovanje pentetrazola brzo nastaje, ali kratko traje (30 do 60 minuta), usled čega primenu leka treba ponavljati. S obzirom na malu terapijsku širinu ovog leka, postoji opasnost od prekomerne ekscitacije CNS-a, pa čak i pojave konvulzija. Pentetrazol može da se koristi u terapiji cirkulatornog kolapsa koji je posledica izrazite

depresije CNS-a, nastale posle primene raznih depresora moždane aktivnosti (barbiturati, opšti anestetici i dr.).

Preparati pentetrazola se primenjuju p.o., ali češće parenteralno. Terapijske s.c. doze za velike životinje kreću se od 0,5 do 5 mg, za svinje i ovce 2 do 3 mg, za pse od 2 do 10 mg i za mačke od 4 do 10 mg. Pentetrazol je na osnovu preporuke Evropske agencije za procenu medicinskih proizvoda (EMA) i Komiteta za veterinarske medicinske proizvode (CVMP) povučen i ne primenjuje se kod akutnih respiratornih poremećaja novorođenih životinja (telad, jagnjad, prasad i ždrebad).

Krotetamid i kropropamid.– Hemijski i po dejstvu slični su niketamidu. Mešavina podjednakih delova obe supstance, poznata je pod imenom *procetamid*. Primenjuje se za stimulaciju disanja kod novorođenih životinja ili za vreme duboke anestezije. Procetamid se primenjuje u obliku sirupa lokalno na jezik. Aplikacija se ponavlja svakih 30 sekundi dok se ne dobije pozitivan terapijski efekat, ali se postupak ne sme ponoviti više od tri puta.

Pikrotoksin.– Pikrotoksin je aktivni princip iz biljke *Anamirta cocculus*, čije bobice se u jugoistočnoj Aziji koriste za ribolov, jer kod riba prouzrokuje depresiju CNS-a. Ova supstanca je inače snažan stimulator CNS-a, kod svih ostalih vrsta životinja, ali je više interesantna farmakološki (jer antagonizuje dejstvo GABA-e u CNS-u) nego terapijski.

Bemegrid.– Strukturno je sličan barbituratima, pa se verovalo da je njihov specifični antagonist. Danas se zna da je ova supstanca nespecifični analeptik, ali se retko koristi u praksi.

12.3. STRIHNIN

Strihnin i brucin su alkaloidi iz biljke *Strychnos nux vomica*. Oba alkaloida deluju na kičmenu moždinu (otuda ime *spinalni stimulansi*) blokirajući dejstvo inhibitornog transmitera glicina. Zbog izostajanja inhibitornog delovanja glicina posle strihnina se prvo povećava refleksna razdražljivost, a zatim se pojavljuju tonične konvulzije svih skeletnih - poprečnoprugastih mišića. Nastupi toničnih grčeva se smenjuju sa periodima zamora i opuštanja mišića. U jednom od nastupa grčeva nastaje i grč dijafragme sa zastojem disanja i letalnim ishodom. Smrt, prema tome, nastaje usled asfiksije.

Nekad je strihnin korišćen za trovanje pasa lualica i glodara, ali je ta upotreba danas zakonom zabranjena.

Lečenje trovanja strihninom sprovodi se primenom nekog intravenskog ili inhalacionog anestetika. Daleko najčešće se primenjuju barbiturati i to sve dotle dok se ne završi detoksikacija strihnina u organizmu otrovane životinje. Morfin (i drugi opiodi) su kontraindikovani u trovanju strihninom, jer mogu da pojačaju grčeve.

FARMAKOLOGIJA AUTONOMNOG NERVNOG SISTEMA

Autonomni (vegetativni) nervni sistem reguliše mnoge homeostatske mehanizme pomoću kojih se održavaju funkcije najvažnijih organa i organskih sistema, kao što su srce, glatki mišići i žlezde. Regulacija ovih funkcija se odigrava bez učešća svesti, iako se pouzdano zna da mnogi autonomni refleksi imaju centralnu integraciju. Veliki broj lekova deluje kako na sam autonomni nervni sistem, tako i na organe koji su autonomno inervisani.

Simpatikus i parasimpatikus.– Autonomni nervni sistem se anatomske deli na simpatikus i parasimpatikus. Simpatička vlakna potiču iz neurona koji se nalaze u lateralnim rogovima kičmene moždine (od osmog cervikalnog do petog lumbalnog pršljena, na primer kod psa). Parasimpatička vlakna potiču iz mezencefalona, produžene moždine i sakralnog dela kičmene moždine.

Autonomna nervna vlakna prenose impulse iz CNS-a prema periferiji, dok autonomna *aferentna vlakna* prenose informacije sa periferije prema CNS-u. Mnogi autonomno inervisani organi imaju inervaciju i od simpatikusa, i od parasimpatikusa. Najčešće se ova dva sistema ponašaju antagonistički jedan prema drugom. Uravnoteženim dejstvom ova dva sistema, održavaju se funkcije autonomno inervisanih organa u fiziološkim granicama. Simpatikus priprema životinju za „borbu ili bekstvo”, što znači da je posebno aktivan kada je organizam izložen posebnim naporima („stres”). Nasuprot ovome, parasimpatikus održava konzervaciju energije.

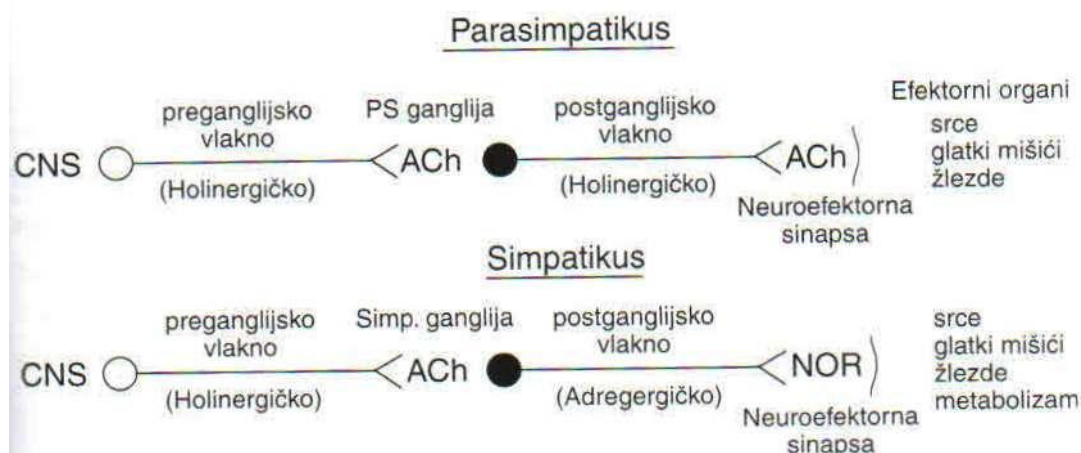
Najvažnije funkcije simpatikusa i parasimpatikusa, koje se odigravaju posredstvom specifičnih receptora, prikazane su u tabeli 13–2., a neurohumoralna transmisija u simpatičkim i parasimpatičkim nervnim vlaknima je prikazana u tabeli 13–1.

13.1. TRANSMISIJA U AUTONOMNO NERVNOM SISTEMU

Autonomna nervna vlakna koja potiču od centralnih neurona završavaju se u vegetativnim ganglijama i nazivaju se preganglijska. Ova vlakna funkcionišu posredstvom acetilholina (Ach) kao neurotransmitera, pa zbog toga se nazivaju *holinergička*. Autonomna nervna vlakna koja potiču iz neurona u vegetativnim ganglijama nazivaju se *postganglijska*, a završavaju se u efektornim organima. Sva postganglijska vlakna parasimpatikusa su holinergičkog tipa. Postganglijska vlakna simpatikusa funkcionišu posredstvom neurotransmitera noradrenalina (NOR), pa se zbog toga nazivaju noradrenergička (ili kraće adrenergička). Izuzetak su postganglijska simpatička vlakna za znojne žlezde koja su holinergičkog tip (slika 13-1).

Prema novijim saznanjima autonomno regulisani organi sadrže nervna vlakna koja nisu ni adrenergička ni holinergička (NANC=Non-Adrenergic-Non-Cholinergic system). Aktivacijom ovih vlakana oslobađa se ATP, a možda i neki drugi purin sličan ATP-u. NANC nervna vlakna su raspoređena u gastrointestinalnom sistemu i regulišu peristaltiku i kontrakciju i relaksaciju sfinktera. Veruje se da se ova nervna vlakna u digestivnom sistemu mogu klasifikovati na azot monoksidne (NO) neurone, odnosno neurone čiji je transmitter azot monoksid. Slični neuroni su zapaženi i u genitalnom i respiratornom sistemu.

Transmiteri u NANC sistemu mogu biti: ATP, vazoaktivni intestinalni peptid (VIP), GABA, holecistokinon, supstanca P, peptid srodan kalcitoninskom genu (calcitonin gene – related peptide), enkefalini, neuropeptidi Y i dr.



Slika 13-1. Šematski prikaz neurohumoralne transmisije u simpatikus i parasimpatikus. Acetilholin (ACh) je neurotransmiter koji se oslobađa iz simpatičke i parasimpatičke ganglije, kao i iz nervnih završetaka parasimpatičke neuroefektorne sinapse. Noradrenalin (NOR) je neurotransmiter koji se oslobađa iz nervnih vlakana simpatičke adrenergičke sinapse. Holinergička vlakna oslobađaju ACh, a adrenergička vlakna NOR

13.2. HOLINERGIČKI I ADRENERGIČKI RECEPTORI

Dejstvo lekova u autonomno inervisanim organima odvija se posredstvom holinergičkih i adrenergičkih receptora koji se nalaze na presinaptičkoj membrani, kao i u efektornim organima.

13.2.1. Holinergički receptori

Holinergički receptori (holinoceptori) su dvojaki: muskarinski i nikotinski.

Muskarinski holinergički receptori.— Nalaze se u srcu, glatkim mišićima, egzokrinim žlezdama, plućima i CNS-u. Neki efekti stimulacije holinergičkih vlakana i holinergičkih lekova odgovaraju efektima alkaloida muskarina dobijenog iz gljive *Ammanita muscaria*. Poznata su pet podtipova muskarinskih receptora, koji imaju različitu distribuciju u raznim organima. Tako, M_1 muskarinski receptori su lokalizovani u želudačnim žlezdama, M_2 u srcu i glatkim mišićima, M_3 u glatkim mišićima bronhija i krvnih sudova i u plućima, M_4 uglavnom u CNS-u i M_5 (distribucija ovog potipa receptora još uvek nije dovoljno poznata). Antagonista sa visokim afinitetom za M_1 i M_4 receptore je pirenzepin. Atropin je antagonist sa podjednakim afinitetom za M_1 i M_2 , metroktamin sa relativno visokim afinitetom za M_2 i M_4 muskarinske receptore, dok galamin specifično blokira samo M_2 receptore. M_3 receptori se mogu specifično blokirati heksahidrazil-adifenidolom, ali se ova supstanca koristi samo u eksperimentalne svrhe.

Nikotinski holinergički receptori.— Nalaze se u autonomnim ganglijama, skeletnim mišićima i srži nadbubrežne žlezde (tabela 13–1). Efekti holinergičkih supstanci na ovim receptorima su isti kao i dejstvo nikotina. Specifični antagonist za nikotinske receptore u ganglijama su heksametonijum i drugi ganglijski blokatori. Specifični antagonist za nikotinske receptore u skeletnim mišićima su tubokurarin i drugi relaksantni lekovi.

Tabela 13–1.

Holinergički i adrenergički receptori, i njihova lokalizacija

| Oznaka receptora | Lokalizacija |
|------------------------------|---|
| Holinoceptori | |
| Muskarinski M ₁ | Neuroni u CNS, simpatički postganglijski neuroni |
| Muskarinski M ₂ | Miokard, glatki mišić, neka presinaptička mesta |
| Muskarinski M ₃ | Žlezdano tkivo, krvni sudovi (glatki mišići i endotel) |
| Nikotinski N | Autonomne ganglije (N _N tip) i skeletni mišić (N _M tip) |
| Adrenoceptori | |
| Alfa ₁ | Postsinaptičke efektrone ćelije |
| Alfa ₂ | Presinaptički nervni završeci, trombociti, lipociti, glatki mišić |
| Beta ₁ | Postsinaptičke efektrone ćelije, posebno u srcu; mozak, lipociti, presinaptička adrenergična vlakna, juksaglomerularne ćelije u bubregu |
| Beta ₂ | Postsinaptičke efektrone ćelije, glatki mišić, srce |
| Beta ₃ | Postsinaptičke efektrone ćelije, posebno lipociti |
| Dopaminski receptori | |
| Dopaminski (D ₁) | Mozak, glatki mišići renalne vaskularne mreže, presinaptički nervni završeci |
| Dopaminski (D ₂) | Mozak, presinaptički nervni završeci |
| Dopaminski (D ₃) | Mozak |
| Dopaminski (D ₄) | Mozak, kardiovaskularni sistem |

13.2.2. Adrenergički receptori

Adrenergički receptori (adrenoceptori) takođe, su dvojaki: alfa i beta.

Adrenergički alfa-receptori.– Nalaze se u glatkim mišićima krvnih sudova, creva, uterusa, pljuvačnim žlezdama, u oku i dr. Ovi receptori se mogu blokirati antagonistima alfa receptora (alkaloidi ražene glavnice). Podtipovi alfa-receptora su alfa₁ i alfa₂.

Alfa₁-adrenergički receptori.– Nalaze se na postsinaptičkim mestima nervnog završetka, i bitni su za nastajanje vazokonstrikcije. Fenilefrin, noradrenalin i metoksamin su selektivni alfa₁-agonisti, a prazosin, doksazosin i terazosin su selektivni alfa₁-antagonisti.

Alfa₂-adrenergički receptori.– Uglavnom su lokalizovani na presinaptičkom nervnom završetku i bitni su za regulaciju oslobađanja noradrenalina iz nervnih završetaka. Stimulacija ovog receptora (na primer, noradrenalinom) koči oslobađanje noradrenalina iz nerva, dok blokada ovog istog receptora pojačava oslobađanje noradrenalina. Na ovaj način noradrenalin reguliše svoje sopstveno oslobađanje. Selektivni agonisti za alfa₂-receptor su klonidin i alfa-metil-noradrenalin. Selektivni antagonisti za alfa₂-receptore su: atipamezol, idozoksam, mirtazapin i johimbin. Neselektivni antagonisti adrenergičkih alfa receptora su: fenoksibenzamin, fentolamin, tolazolin i trazodon.

Adrenergički beta receptori.– Lokalizovani su u srcu, bronhijama, jukstaglomerularnom aparatu, krvnim sudovima i jetri. Podtipovi beta-receptora su beta₁, beta₂ i beta₃. Selektivni agonisti za beta₂-receptore su klenbuterol, salbutamol, fenoterol i terbutalin, dok izoprenalin i orciprenalin deluju podjednako i na beta₁ i na beta₂-receptore. Selektivni blokatori beta₁-receptora su atenolol, metoprolol, bisoprolol i nebivolol, dok drugi beta-blokatori (na primer, propranolol, nadolol) deluju podjednako i na beta₁ i na beta₂-receptore. Selektivni blokatori beta₂ receptora nisu poznati. Lekovi koji blokiraju alfa₁, beta₁ i beta₂ adrenergičke receptore su: karvedilol i labetalol.

Adrenergički beta-receptor je enzim ATP fosfotransferaza za čiju je aktivaciju

neophodan G protein, koji aktivira signalni put adenilat ciklaze. Vezivanje agoniste (NOR, ADR) za adenilat ciklazu prouzrokuje povećanje intracelularne koncentracije sekundarnog glasnika, cAMP. Ovaj enzim pripada familiji G protein zavisnih receptorskih kinaza. Preko ovog enzima odigravaju se farmakološka i fiziološka dejstva kateholamina.

Reakcije efektornih organa na stimulaciju holinergičkih i adrenergičkih receptora prikazane su u tabeli 13–2.

Tabela 13–2.

Reakcije efektornih organa na stimulaciju holinergičkih i adrenergičkih receptora. Tipovi receptora su označeni u zagradi (M – muskarinski, N – nikotinski, adrenergički – alfa i beta).

| Efektorni organ | Adrenergička stimulacija | Holinergička stimulacija |
|--------------------------|--|-----------------------------------|
| Srce | Pojačanje kontrakcije i ubrzanje rada (beta ₁) | Usporenje rada |
| Pluća | | |
| Bronhijalni mišići | Relaksacija (beta ₂) | Kontrakcija (M) |
| Bronhijalne žlezde | Inhibicija | Stimulacija (M) |
| Arteriole | | |
| Koža i sluznice | Konstrikcija (alfa ₁) | Dilatacija (M) |
| | Dilatacija i konstrikcija (beta i alfa) | Dilatacija (M) |
| Mozak | Konstrikcija (alfa ₁) | Dilatacija (M) |
| Abdominalni organi | Konstrikcija i dilatacija (alfa i beta) | |
| Vene | Konstrikcija (alfa) | |
| Gastrointestinalni trakt | | |
| Želudac | Smanjenje motiliteta i tonusa (beta) | Povećanje motiliteta i tonusa (M) |
| Sekrecija u želucu | — | Povećanje (M) |
| Crevo | Smanjenje tonusa i motiliteta (alfa i beta) | Povećanje tonusa i motiliteta (M) |
| Mokraćna bešika | | |
| M. detrusor | Relaksacija (beta) | Kontrakcija (M) |
| M. sphincter | Kontrakcija (alfa) | Relaksacija (M) |
| Uterus | kontrakcija (alfa) i relaksacija (beta) | — |
| Muški polni organ | Ejakulacija (alfa i beta) | Erekcija (M i N) |
| Jetra | Glikogenoliza (beta) | Sinteza glikogena |
| Masno tkivo | Lipoliza (beta) | — |
| Pljuvačne žlezde | Sekrecija (alfa i beta) | Sekrecija (M) |
| Nadbubrežna žlezda | — | Sekrecija kateholamina (N) |
| Oko | | |
| M. dilatator pupillae | Kontrakcija (alfa) | |
| M. sphincter pupillae | — | Kontrakcija (mioza) (M) |
| M. ciliaris | Relaksacija (beta) | Kontrakcija (M) |

13.3. USHODNA I NISHODNA REGULACIJA RECEPTORA

Broj receptora i njihov afinitet se mogu menjati pod dejstvom lekova i u toku raznih fizioloških i patoloških stanja. Produženo izlaganje tkiva ili celog organizma delovanju adrenergičkih agonista prouzrokuje smanjivanje broja adrenergičkih receptora, i smanjivanje njihovog afiniteta, što se označava kao *nishodna regulacija receptora*. Ovim se objašnjava progresivno slabljenje dejstva adrenergičkih supstanci posle produžene primene.

Produženo izlaganje receptora dejstvu antagonista (na primer, adrenergičkih blokatora) prouzrokuje povećanje broja i afiniteta adrenergičkih receptora, što za posledicu ima preosetljivost prema kateholaminima. Ova pojava se označava kao *ushodna regulacija receptora*.

13.4. KLASIFIKACIJA LEKOVA

Zavisno od mesta i mehanizma delovanja, vegetativni lekovi se mogu podeliti u sledeće grupe:

Holinergički lekovi. – U ovoj grupi se nalaze estri holina (acetilholin, metaholin, betanehol, karbahol), antiholinesterazne supstance i pilokarpin.

Antiholinergički lekovi. – U ovoj grupi se nalaze atropin, skopolamin i njihove sintetske zamene.

Ganglijski stimulansi i blokatori. – Nikotin, mekamilamin.

Adrenergički lekovi. – U ovoj grupi se nalaze kateholamini (noradrenalin, adrenalin, dopamin), efedrin i drugi.

Adrenergički blokatori. – Alkaloidi iz ražne glavnice, propranolol i drugi.

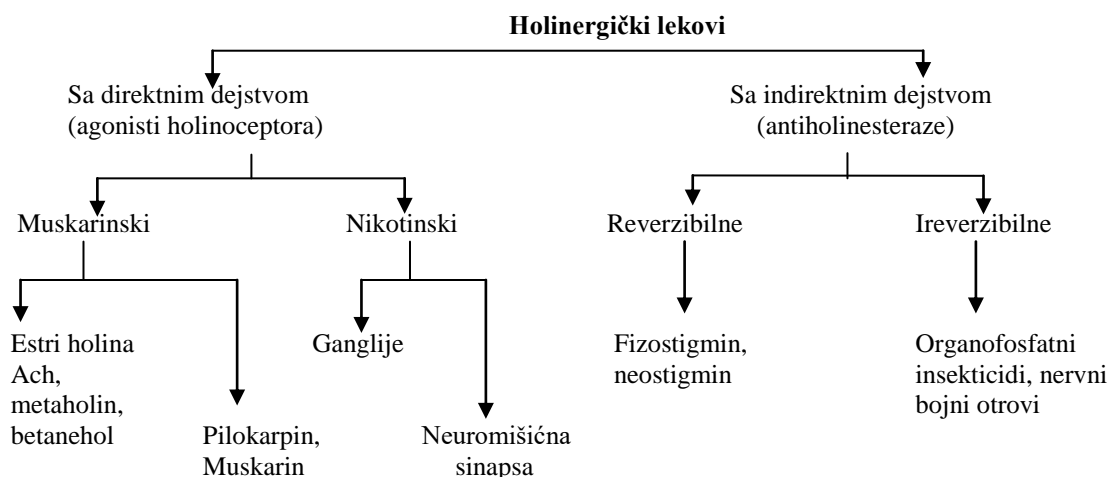
Mnogi lekovi iz ovih grupa se dosta primenjuju u terapiji različitih patoloških stanja u humanoj medicini. Međutim, njihova primena u veterinarskoj medicini je ograničena, pa zbog toga se ovim lekovima posvećuje manje prostora. Ipak, ne treba zaboraviti da ovi lekovi čine osnovu eksperimentalne farmakologije.

HOLINERGIČKI I ANTIHOLINERGIČKI LEKOVI

Ove dve grupe lekova deluju na holinergičke receptore kao agonisti i antagonisti. Dejstva holinergičkih lekova su slična efektima stimulacije holinergičkih nerava, pa se zbog toga nazivaju i holinomimetici. Antiholinergički lekovi blokiraju holinergičke receptore, pa se nazivaju holinolitici.

14.1. HOLINERGICI (HOLINOMIMETICI-PARASIMPATIKOMIMETICI)

Prema mehanizmu delovanja ovi lekovi se mogu podeliti u dve grupe. Prva grupa lekova deluje direktno na muskarinske i nikotinske receptore (*acetilholin, metaholin, karbahol, pilokarpin*). Druga grupa lekova inhibiše enzim acetilholinesterazu, i nazivaju se antiholinesterazni lekovi koji prouzrokuju nagomilavanje acetilholina na nivou receptora. U antiholinesterazne lekove spadaju (fizostigmin, neostigmin, piridostigmin) i antiholinesterazni insekticidi i antiholinesterazni bojni otrovi. Na slici 14–1 dat je šematski prikaz podele i mehanizma delovanja holinergičkih lekova.



Slika 14-1. Podela holinergičkih lekova i mehanizam njihovog delovanja

14.1.1. Holinomimetici sa direktnim dejstvom na holinergičke receptore (estri holina)

Karbahol i drugi estri holina.– Od svih estara holina karbahol se još uvek koristi u veterinarskoj medicini, za manji broj indikacija. Ovaj lek deluje i na muskarinske i na nikotinske receptore. Otporan je na dejstvo holinesteraze i acetilholinesteraze, tako da mu dejstvo znatno duže traje od dejstva acetilholina. Zbog toga, može da se primenjuje p.o, s.c. i intraokularno u terapijske svrhe. On pojačava snagu i frekvenciju kontrakcija želuca, rumena i creva, pa se ponekad koristi za terapiju atonije, opstipacije i kolika. Ovakva primena može da bude vrlo opasna, jer karbahol prouzrokuje izraženu hipotenziju. Prouzrokuje smanjenje sistolnog i dijastolonog arterijskog pritiska, bradikardiju i smanjenje snage srčanog mišića. Ovi efekti su posebno izraženi kod životinja u stanju šoka. Posle s.c. primene karbahol prouzrokuje hipersalivaciju kod preživara, a kod konja obilno znojenje i pražnjenje creva (purgativni efekat). Efekat karbahola nastaje već 20 minuta od aplikacije, ali brzo prolazi. Karbahol se ne primenjuje u graviditetu.

Acetilholin i metaholin (estri holina) prevashodno stimulišu muskarinske holinergičke receptore, dok im je dejstvo na nikotinske receptore znatno slabije. Obe ove supstance vrlo brzo se razgrađuju pod dejstvom holinesteraze, pa se zbog toga ne koriste u terapiji.

U *kardiovaskularnom sistemu* ovi lekovi prouzrokuju hipotenziju i bradikardiju. Istraživanja su pokazala da je njihova vazodilatacija posledica oslobađanja azot monoksida (NO) iz endotelnih ćelija krvnih sudova. Azot monoksid stimuliše enzim gvanilatnu ciklazu i pojačava sintezu cGMP, koji zatim prouzrokuje relaksaciju glatkih mišića krvnih sudova. Za otkriće uloge endotela u modulaciji glatkih mišića krvnih sudova, američkom istraživaču Robertu Furchgott-u dodeljena je Nobelova nagrada 1998. godine.

Acetilholin i drugi estri holina prouzrokuju snažne muskarinske efekte u *respiratornom sistemu*, od kojih su značajni: kontrakcija glatkih mišića bronhija (bronhokonstrikcija) i pojačana sekrecija bronhijalne sluzi.

U *gastrointestinalnom sistemu* ovi agonisti pojačavaju motilitet creva i sekreciju svih žlezda koje imaju holinergičku aktivaciju.

U *urogenitalnom sistemu* estri holina kontrahuju M. detrusor vesicae urinariae, i olabavljaju sfinkter olakšavajući pražnjenje mokraćne bešike. Selektivno delovanje estra holina na pojedine organske sisteme je prikazano u tabeli 14–1.

Tabela 14-1.

Dejstva estra holina na receptore i organske sisteme

| | Osetljivost na esteraze | | Dejstva agonista | | | | Nikotinski receptori |
|-------------|-------------------------|-----|-----------------------|-----|-----|----|----------------------|
| | AChE | ChE | Muskarinski receptori | | | | |
| | | | KVS | GIS | US | O | |
| Holin | | | | | | | |
| Acetilholin | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | + | +++ |
| Metaholin | + | — | +++ | ++ | ++ | + | ± |
| Karbahol | — | — | + | +++ | +++ | ++ | +++ |
| Betanehol | — | — | ± | +++ | +++ | ++ | — |

Napomena: KVS — kardiovaskularni sistem; GIS — gastrointestinalni sistem; US — urinarni sistem; O — oko; AChE — acetilholinesteraza; ChE — holinesteraza

Holinergički lekovi stimulišući nikotinske receptore prouzrokuju hipertenziju. Ovaj farmakološki efekat nastaje zbog stimulacije nikotinskih receptora lokalizovanih u simpatičkim ganglijama, što prouzrokuje oslobađanje kateholamina iz srži nadbubrežne žlezde.

Doze i način primene.—Za terapiju kolika kod konja i atonije rumena kod goveda, karbahol se aplikuje s.c. u dozi od 1 do 2 mg. Ukoliko izostane efekat, doza može da se ponovi.

Indikacije.—Najvažnije indikacije za primenu karbahola, snažnog holinomimetika, su: kolike i impakcije intestinalnog sistema kod konja i goveda. Karbahol prouzrokuje snažnu peristaltiku i može da izazove ruptura creva, naročito kod obstrukcije. Da bi se izbegao ovaj neželjeni efekat, najpre se primenjuju laksativi (lekovi za pražnjenje creva), pa zatim karbahol. Preporučuje se fracionirano s.c. davanje karbahola u terapijskoj dozi, sa razmakom od 30 do 60 minuta između dva davanja.

Druga indikacija je atonija rumena i impakcija kod goveda. Takođe, ovaj holinomimetik se primenjuje za otklanjanje atonije creva i zadržavanja urina u mokraćnoj bešici, nastalih posle operativnih zahvata. Ukapanjem u oko izaziva miozu, pa je indikovano za smanjenje intraokularnog pritiska kod glaukoma. Ako se karbahol primeni u

višoj dozi od preporučene (4 mg/na goveče) prouzrokuje inhibiciju rumenoretikularne aktivnosti, zbog čega kontraktilni efekat izostaje. Karbahol, zbog snažnog farmakološkog delovanja, ne treba primenjivati i.v. ili i.m.

Pilokarpin, muskarin, arekolin.– Svi ovi alkaloidi posebno snažno stimulišu muskarinske receptore. Pilokarpin se koristi u oftalmologiji za izazivanje mioze i hitnog snižavanja povišenog intraokularnog pritiska kod glaukoma.

Arekolin.– Pojačava sekreciju žlezda i motilitet glatkih mišića gastrointestinalnog sistema, pa se u veterinarskoj praksi koristi kao purgativ kod konja. Ovaj alkaloid ispoljava i muskarinska i nikotinska dejstva. Dugo godina arekolin je bio lek izbora za lečenje infestacije prouzrokovane cestodom *Echinococcus granulosus* kod pasa, ali je danas zamenjen pouzdanijim lekovima.

Muskarin ima isključivo eksperimentalni i toksikološki značaj.

14.1.2. Antiholinesterazne supstance (holinergički lekovi sa indirektnim delovanjem)

Antiholinesterazne supstance inhibišu enzim holinesterazu i tako prouzrokuju nagomilavanje acetilholina na mestima na kojima se on normalno oslobađa. Ovim mehanizmom antiholinesterazne supstance snažno potenciraju delovanje endogenog acetilholina, kao i drugih egzogeno aplikovanih estara holina, koji se inače razgrađuju pod dejstvom holinesteraze.

U zavisnosti od prirode dejstva, antiholinesterazne supstance se dele na *reverzibilne* (sa kratkim dejstvom) i *ireverzibilne* (sa dugim dejstvom). Reverzibilne antiholinesteraze su: fizostigmin, neostigmin, piridostigmin i edrofonijum. *Ireverzibilne antiholinesteraze su:*

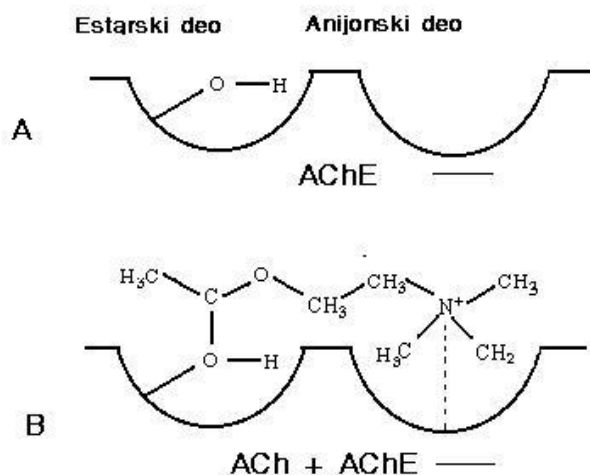
1. Antiholinesterazni organofosfatni insekticidi –malation, diazinon, azametifos, fosfamidon, metrifonat i dr.,
2. Antiholinesterazni bojni otrovi – sarin, soman, tabun i „VX” (0-etil-S-/diizopropilaminoetil/-metilfosfonat).

Mehanizam delovanja.– Po hemijskom sastavu antiholinesterazne supstance mogu da budu: kvaternerni alkoholi (edrofonijum), karbamati (fizostigmin i neostigmin) i organofosfati (paraokson, sarin i dr.).

Normalno se acetilholin u organizmu brzo razgrađuje pod dejstvom enzima acetilholinesteraze. Poznato je da se ovaj enzim sastoji iz dva dela: anjonskog i estarskog (v. sliku 14–2.). Katjonski deo acetilholina se vezuje za anjonski deo enzima, a estarski deo acetilholina vezuje za estarsku grupu enzima. Usled toga se stvara acetilovani enzim koji se izuzetno brzo (za 1 mili-sekund) razgrađuje, dajući slobodan holin i regenerisanu holinesterazu.

Kvaternerni alkoholi (edrofonijum) reverzibilno se vezuju za aktivna mesta enzima i tako sprečavaju da acetilholin priđe enzimu. Karbamati (fizostigmin, neostigmin) jače se vezuju za enzim, pa se kompleks inhibitor-enzim održava do 6 časova, koliko inače traje njihovo dejstvo.

Organofosfati (insekticidi i bojni otrovi) vezuju se kovalentnim vezama sa enzimom, gradeći tako vrlo stabilan fosforilisani enzim, koji je postojan u nekoliko stotina časova. Fosforilisani enzim doživljava proces starenja, što znači da kompleks inhibitor-enzim postaje još stabilniji sa vremenom. Neka jedinjenja, na primer, oksimi (pralidoksim) mogu da regenerišu, odnosno reaktiviraju enzim, ali samo ako se primene pre starenja enzimskog kompleksa. Ukoliko je proces starenja završen, ova jedinjenja više nemaju efekte.



Slika 14-2. Šematski prikaz enzima acetilholinesteraze (AChE). (A) Šema pokazuje dva aktivna mesta na acetilholinesterazi - estarski i anijonski. (B) prikazuje način vezivanja acetilholina za ova aktivna mesta

14.1.2.1. Reverzibilne antiholinesteraze

Najznačajniji predstavnici ove grupe lekova su fizostigmin i neostigmin.

Fizostigmin je prirodni alkaloid iz biljke *Physostigma venenosum*, dok je *neostigmin* sintetsko kvaterno jedinjenje. Fizostigmin lako prodire u CNS, dok neostigmin ne prolazi kroz hematoencefalnu barijeru.

Obe supstance posredstvom endogenog acetilholina prouzrokuju muskarinske efekte: mioza, smanjenje intraokularnog pritiska, pojačanje peristaltike i tonusa glatkih mišića digestivnog i urinarnog sistema, a relaksaciju glatkih mišića krvnih sudova, bradikardiju, bronhokonstrikciju, pojačanje sekrecije pljuvačke i pojačano znojenje, hipersekreciju HCl, edem pluća, depresiju a potom ekscitaciju CNS-a. Svi ovi efekti se mogu otkloniti atropinom ili bilo kojim drugim holinolitikom, koji inače blokira muskarinske holinergičke receptore.

Indikacije i doze.—Fizostigmin se koristi za izazivanje mioze u oftalmologiji i za terapiju teških trovanja biljkama koje sadrži atropin (velebilje, tatula, bunika). Neostigmin se koristi u cilju otklanjanja neželjenih efekata relaksantnih lekova (tubokurarin i dr.). Kod psa i čoveka fizostigmin i neostigmin se koriste u terapiji glaukoma, postoperativnog ileusa i miastenije gravis. Terapijske doze neostigmina za parenteralnu primenu kreću se od 4 do 25 mg za konja i goveče, i 0,025 mg za mačku i psa.

14.1.2.2. Ireverzibilne antiholinesteraze

Postoje dve velike grupe sredstava sa antiholinesteraznim dejstvom. Prvu grupu ovih sredstava čine organofosfatni insekticidi (organofosfati), a druga grupa sredstava su bojni otrovi.

Organofosfatne antiholinesteraze.— Sintetisan je veliki broj alkilnih derivata fosforne kiseline, čija je zajednička karakteristika snažna i dugotrajna („ireverzibilna”) inhibicija acetilholinesteraze (AChE). Najpoznatije među ovim supstancama su: *dihlorvos*, *diazinon*, *malation*, *paration*, *paraokson*, *hlorpirifos*, *fosfamidon*, *metrifonat*, *dihlorvinil-dimetil-fosfat (DDVP)* i *diizopropil-fluorofosfat (DEP)*. Svi navedeni organofosfati su pesticidi (insekticidi), a neki od njih i antihelmintici.

Akutno trovanje organofosfatima.– Organofosfati prvenstveno deluju na nespecifičnu holinesterazu koja se nalazi u krvi, a tek posle većih doza deluju i na specifičnu esterazu AChE, koja se nalazi u mozgu i drugim nervnim strukturama. Umereno smanjenje aktivnosti holinesteraze u krvi (20 do 40%) ne prouzrokuje značajne farmakološko-toksikološke efekte. Međutim, smanjenje aktivnosti AChE u mozgu na svega 10 do 15% od normalnih vrednosti, redovno prouzrokuje uginuće životinja. Kliničkom slikom akutnog trovanja organofosfatima dominiraju muskarinski efekti. Često se pored navedenih simptoma, zbog inhibicije AchE u mozgu javljaju generalizovane konvulzije.

Lečenje trovanja.–U terapiji trovanja organofosfatima (OF) primenjuju se holinolitički (atropin) i reaktivatori inhibisane AChE, oksimi.

Atropin se primenjuje parenteralno i peroralno. Parenteralne (s.c.) doze atropina kreću se od 30 do 50 µg/kg kod pasa, od 30 do 60 µg/kg kod konja i goveda, od 30 do 160 µg/kg kod ovaca, a od 20 do 40 µg/kg kod svinja. Za konje i.v. doza atropina iznosi 200 µg/kg. Peroralna doza atropina za sve vrste životinja je približno ista, i iznosi 0,4 mg/kg, a primenjuje se dva puta u toku dana.

U terapiji trovanja organofosfata atropin se najčešće aplikuje i.v. u dozi koja je dovoljna da se isključe muskarinski periferni i centralni holinergički efekti. Početna doza atropina je najmanje dva do tri puta veća od terapijske, i kreće se oko 0,5 mg/kg za preživare i kopitare, i 0,1 mg/kg za pse. Ova doza se ponavlja 3 do 4 puta u toku dana, u intervalima od 4 do 6 časova, odnosno sve dok se ne postignu prvi atropinski efekti (midrijaza, tahikardija). Režim doziranja atropina podrazumeva da se jedna četvrtina preporučene doze najpre daje i.v., a preostala doza leka s.c.

Oksimi (pralidoksim, obidoksim, toksagonin, Hi₆ i dr.) su reaktivatori fosforalisane holinesteraze. Njihova efikasnost je dobra samo ako se primene neposredno posle trovanja. Sa starenjem kompleksa inhibitor-enzim, aktivnost ovih lekova se drastično smanjuje. Konvulzije se otklanjaju intravenskom primenom benzodiazepina ili barbiturata.

Antiholinesterazni bojni otrovi.– Najpoznatiji antiholinesterazni bojni otrovi su: *sarin, soman, tabun* i „*VX*” (*O-etil-S/diizopropilamino-etil/metilfosfanat*). Sve ove supstance se nazivaju i nervnim bojnim otrovima.

Mehanizam delovanja bojnih otrova i simptomi trovanja su isti kao i kod antiholinesteraznih insekticida. Jedina razlika je u tome što su ovi otrovi 10 do 100 puta toksičniji, i što im dejstvo brže nastaje.

Lečenje se sprovodi atropinom, oksimima i diazepamom. Osnovna zaštita od trovanja sprovodi se primenom gas-maske, zaštitnog ogrtača, odela i rukavica.

Oksimi.– Najpoznatiji derivati oksima su *pralidoksim (PAM-2)* i *obidoksim*. Oksimi su *reaktivatori holinesteraze*. „Starenje” fosforilisanog enzima čini da dejstvo oksima slabi. Oksimi najbolje deluju ako se primene tokom prvih 24 časa posle trovanja organofosfatima.

Pralidoksim i drugi oksimi slabo otklanjaju muskarinske efekte nastale trovanjem organofosfatima. Zbog toga se oni najčešće kombinuju sa atropinom. Kod pasa se pralidoksim primenjuje i.v. u dozi od 10 do 20 mg/kg. Po potrebi, ova doza se može ponoviti. Kod konja se primenjuju doze od 20 mg/kg, a kod goveda 10 do 40 mg/kg.

14.2. ANTIHOLINERGIČKI LEKOWI (HOLINOLITICI-PARASIMPATIKOLITICI)

Antiholinergički lekovi (holinergički blokatori) kompetitivnim mehanizmom blokiraju sve holinergičke receptore, a time i sva dejstva acetilholina i drugih holinergičkih supstanci. Holinolitički lekovi se mogu podeliti u odnosu na tip holinergičkih receptora na koje deluju, odnosno:

1. Antimuskarinske ili muskarinske holinolitike, koji blokiraju muskarinske holinergičke receptore, a time i sve efekte koji nastaju posle stimulacije ovih receptora.
2. Antinikotinske ili nikotinske holinolitike (ganglioblokatore). Ovi lekovi blokiraju nikotinske receptore u autonomnim ganglijama i tako zaustavljaju prenošenje nadražaja kroz autonomne ganglije. Tipični predstavnici koji kompetitivnim mehanizmom blokiraju ovaj tip receptora su kvaternerna amonijumova jedinjenja: (heksametonijum, pentametonijum, pentolinijum i azametonijum) i tetraetilamonijumova jedinjenja, na primer mekamilamin.

14.2.1. Antimuskarinski holinolitici (blokatori muskarinskih receptora)

U ovu grupu lekova spadaju prirodni alkaloidi atropin i skopolamin, i polusintetske i sintetske zamene za ove alkaloidne čiji su najvažniji predstavnici *metilatropin*, *skopolamin-butilbromid*, *homatropin*, *tropikamid*, *propantelin*, *metantelin* i *glikopiroilat*.

Atropin i skopolamin.– Atropin i skopolamin su prirodni alkaloidi izolovani iz biljaka: *Atropa belladonna* (velebilje), *Hyoscyamus niger* (bunika) i *Datura stramonium* (tatula). Atropin je kompetitivni blokator M_1 i M_2 holinergičkih receptora.

Atropin i skopolamin prouzrokuju relaksaciju svih glatkih mišića, tj. deluju spazmolitički, izuzev glatkih mišića krvnih sudova. Smanjuju tonus glatkih mišića i frekvencu peristaltičkih pokreta. U manjem stepenu atropin prouzrokuje i relaksaciju glatkih mišića žučnih puteva i glatkih mišića bronhija. On olabavljuje detrusor mokraćne bešike, ali istovremeno kontrahuje sfinkter, pa prouzrokuje retenciju urina. Veće doze atropina i skopolamina blokiraju reakciju mišića prema ACh i drugim spazmogenim supstancama, odnosno imaju ganglioplegično dejstvo. Atropin i skopolamin prouzrokuju midrijazu, paralizu akomodacije i povišenje intraokularnog pritiska. Atropin, a još jače skopolamin deluju brongodilatatorno, ali se ovo dejstvo danas retko koristi u terapiji. Atropin prouzrokuje tahikardija i smanjuje sekreciju žlezda sa holinergičkom inervacijom. Međutim, moguće je da male doze atropina prouzrokuju bradikardiju koja je posledica stimulacije vagusnih jedara u produženoj moždini.

Atropin i skopolamin uglavnom ne menjaju arterijski krvni pritisak, jer u terapijskim dozama ne utiču na perifernu cirkulaciju. Vrlo visoke doze atropina prouzrokuju perifernu vazodilataciju.

Svi holinolitici (antiholinergici) koji prolaze kroz hematoencefalnu barijeru, u zavisnosti od veličine primenjene doze, prouzrokuju sedaciju i stimulaciju CNS-a. Male doze prouzrokuju sedaciju, dok visoke doze prouzrokuju maniju i konvulzije kod životinja, a kod ljudi vrtoglavicu, umor, delirijum, halucinacije, komu i depresiju disanja.

Skopolamin, slabije od atropina prouzrokuje depresivni efekat na CNS. Dok male doze prouzrokuju sedaciju kod pasa i mačaka, veće doze prouzrokuju delirijum i prenadraženost kod ovih vrsta životinja, ali i kod konja. Kvaternerni derivati atropina i skopolamina, kao i sintetski holinolitici koji sadrže kvaternerni azot ne prolaze kroz hematoencefalnu barijeru, pa samim tim ne deluju na CNS.

Indikacije.– Atropin i skopolamin se primenjuju u premedikaciji injekcione i inhalacione opšte anestezije. Zbog sedativnog dejstva sinergisti su sa anestheticima. Drugo, atropin i skopolamin se koriste u cilju zaustavljanja prekomerne sekrecije bronhijalnih žlezda kod pasa i konja ili u cilju zaustavljanja sekrecije pljuvačke kod preživara.

Atropin se primenjuje kao spazmolitik (digestivnog sistem, urinarni sistem, uterus, žučni putevi i dr.). Takođe, vrlo je značajan lek u terapiji akutnog trovanja organofosfatnim supstancama.

Rutinska primena atropina u preoperativnoj pripremi životinja, zbog nekih njegovih neželjenih efekata, dovedena je u pitanje. Tako, na primer, kod goveda atropin prouzrokuje odsustvo apetita u toku nekoliko dana od primene, postoperativnu atoniju i stazu sadržaja rumena. Kod konja, atropin može da smanji motilitet creva do te mere da na kraju prouzrokuje koliku. Kod mnogih životinja preanestetička primena atropina prouzrokuje tahikardiju i aritmiju, zbog čega se danas, preanestetička blokada muskarinskih receptora češće prouzrokuje primenom *glikopirolata*.

Atropin se takođe primenjuje u oftalmologiji u obliku 1% rastvora u cilju izazivanja midrijaze i cikloplegije. Atropin povećava intraokularni pritisak, pa mu je primena kontraindikovana kod glaukoma.

Trovanje atropinom. – Karnivori su osetljiviji od herbivora na dejstvo atropina, ili biljaka koje ga sadrže. Neki sojevi kunića su potpuno neosetljivi na dejstvo atropina pa mogu da se hrane velebiljem. Ovi sojevi kunića sadrže enzim atropinazu, koja u jetri procesom hidrolize inaktivira atropin.

Konji, goveda i koze relativno dobro podnose peroralnu primenu atropina (izostaju neželjeni efekti), a značajno su osetljiviji na atropin primenjivan parenteralno. Svinje su osetljivije na atropin od drugih vrsta životinja, te kod njih češće nastaju simptomi trovanja, a neretko i uginuće.

Trovanje atropinom ili biljkama koje ga sadrže se manifestuje prestankom sekrecije žlezda sa holinergičkom aktivacijom, tahikardijom, hiperpnojom, midrijazom, opstipacijom, ataksijom i retencijom urina. Teži simptomi, oni koji se mogu završiti letalno, su: razdraženje CNS-a, vazodilatacija, povišenje temperature kože (a ponekad i telesne temperature). Posle centralnog nadražaja obično nastaje opšta depresija svih centralnih funkcija, uključujući depresiju disanja.

Tearpija trovanja atropinom sprovodi se fizostigminom, a diazepam se koristi u cilju smirivanja životinja.

14.2.2. Sintetske zamene za atropin i skopolamin (polusintetski i sintetski holinolitički)

Od atropina i skopolamina su dobijeni mnogi polusintetski derivati sa antimuskarinskim delovanjem, kao i potpuno nove sintetske supstance sa selektivnim antimuskarinskim delovanjem u pojedinim organskim sistemima.

Ovi lekovi, pored selektivnijeg delovanja na muskarinske receptore, u pojedinim sistemima organa, imaju i snažnije holinolitičko dejstvo, manje neželjenih efekata od atropina i skopolamina, polaznih supstanci. Zbog svog selektivnog dejstva na muskarinske holinergičke receptore u glatkim mišićima digestivnog sistema, često se nazivaju i antiholinergički spazmolitici. Oni su dobijeni ili kvaternizovanjem azota u atropinu i skopolaminu (tim procesom je dobijen *metil-atropin*, *skopolamin-butilbromid*, *glikopirolat*, *ipratropijum-bromid*) ili sintezom novih tercijarnih ili kvaternernih supstanci sa holinolitičkim dejstvom. Na ovaj način su dobijeni *propantelin-bromid*, *metantelin-nitrat*, *oksifenonijum* i mnogi drugi.

Skopolamin-butilbromid (hioscin-butilbromid). – On je kvaternerni derivat prirodnog alkaloida skopolamina. Primenjen s.c., i.m. ili p.o. produžava prolazno vreme pasaže crevnog sadržaja i deluje antidijaretički. Pored toga, ovaj lek deluje antiemetički i spazmolitički. Značajno je napomenuti da su kvaternizovanjem azota u prirodnim alkaloidima, kao i sintezom novih supstanci sa kvaternernim azotom dobijeni lekovi koji ne prolaze kroz hematoencefalnu barijeru CNS, pa su na taj način izbegnuti mogući neželjeni efekti od strane ovog organskog sistema.

Kvaternizovanjem atropina i skopolamina, dobijene su razlike u njihovim farmakokinetičkim i farmakološkim osobinama. Tako, na primer, metil-atropin,

propantelin i skopolamin-butil-bromid su manje liposolubilni lekovi i ne prolaze u CNS. Oni ne prouzrokuju neželjene efekte CNS-u, već primarno dovode do relaksacije glatkih mišića. Pored ovoga, nova sintetska jedinjenja ispoljavaju i izvesno ganglioplegično dejstvo čime doprinose spazmolitičkoj aktivnosti u gastrointestinalnom sistemu.

Svi navedeni kvaterni amini koriste se za otklanjanje spazma i pratećeg bola u gastrointestinalnom sistemu. U prometu se nalaze gotovi preparati koji sadrže kombinacije spazmolitičkih supstanci (skopolamin-butilbromid) i pirazolonskih derivata NSAIL (ramifenazon, metamizol) koji se primenjuju za lečenje crevnih kolika kod konja.

Propantelin-bromid.– Ima snažno antispazmogeno dejstvo. To je kvaterno amonijumovo jedinjenje sa vrlo malo neželjenih efekata. Primenjuje se kod pasa, mačaka i konja u terapiji dijareje, inkontinencije urina, kolika konja (dat i.v.), za opuštanje mišića rektuma (rektalni pregled), kao i za izvođenje hiruških intervencija na ovom delu creva. Primenjen p.o. propantelin se vrlo slabo apsorbuje iz digestivnog sistema jer je kompletno u jonizovanom obliku.

Kontraindikacije.– Paralitički ileus, gastrointestinalna opstruktivna oboljenja, oboljenja jetre, oboljenja bubrega i insuficijencija srca.

Pirenzepin.– To je sintetski holinolitik koji selektivno blokira muskarinske M₁ receptore. On se pretežno koristi za inhibiciju sekrecije hlorovodonične kiseline u želucu.

Homatropin.– Ispoljava sva farmakološka dejstva kao i atropin, ali ona traju znatno kraće (najviše 24 časa.). Postoje preparati koji se primenjuju kod malih životinja za simptomatsko otklanjanje hipersekrecije i bronhokonstrukcije gornjih respiratornih puteva. Homatropin se primenjuje i lokalno u oko u obliku 2 do 5% rastvora za izazivanje midrijaze i cikloplegije.

Glikopirolat.– Glikopirolat je kvaterno antiholinergičko jedinjenje koje se vrlo često koristi u preanestetičkoj medikaciji u veterinarskoj medicini. U poređenju sa atropinom, glikopirolat ređe prouzrokuje nepoželjnu tahikardiju. Kod pasa, glikopirolat efikasno smanjuje sekreciju i motilitet gastrointestinalnog sistema. Kod mačaka, glikopirolat smanjuje preteranu sekreciju u respiratornom sistemu. Zbog kvaternerne strukture ne prolazi kroz hematoencefalnu barijeru, tako da ne prouzrokuje neželjene centralne efekte, koje atropin, inače, često prouzrokuje.

Terapijska doza glikopirolata iznosi 10 mg/kg, i primenjuje se s.c., i.m. ili i.v. na 15 minuta, pre započinjanja opšte anestezije.

Ostali holinolitici su:

Eukatropin.– Prouzrokuje midrijazu i cikloplegiju koji traju najviše 1 čas.

Tropikamid.– Takođe je midrijatik čije delovanje traje nekoliko časova.

Benzetimid hidrohlorid.– Pokazuje najjače antimuskarinske efekte u crevima, posebno kod svinja. EMA je 2000. godine preporučila da se benzetimid ne koristi u lečenju dijareje kod goveda, ovaca i svinja, a i kao alternativni lek predložen je butilskopolamin bromid.

14.3. GANGLIJSKI BLOKATORI

Poznata su dva mehanizma blokade ganglija:

1. Heksametonijum, pentolinijum, azametonijum i mekamilamin.– Deluju tako što u ganglijama blokiraju nikotinske holinergičke receptore.

2. Nikotin.–Blokira ganglijske ćelije prouzrokujući njihovu produženu depolarizaciju.

Ganglijski blokatori kompetitivnim mehanizmom onemogućavaju depolarizantno delovanje acetilholina na ganglijske ćelije, i to na simpatičkim i parasimpatičkim ganglijama.

Blokadom simpatičkih ganglija, ganglioblokatori prouzrokuju hipotenziju, a blokadom parasimpatičkih prouzrokuju smanjenje tonusa glatkih mišića digestivnog sistema, opstipaciju i otežano uriniranje, midrijazu sa poremećajem akomodacije, inhibiciju sekrecije pljuvačke i znoja.

Ganglijski blokatori su uglavnom kvaternerne amonijumske baze i ne apsorbuju se iz digestivnog sistema, sem mekamilamina koji je po hemijskoj strukturi sekundarni amin i dobro se apsorbuje posle peroralne primene. Zbog toga se ganglioblokatori isključivo primenjuju parenteralno.

Blokada ganglija je praćena mnogobrojnim neželjenim efektima. Sa izuzetkom njihove eventualne primene u toku hirurških zahvata u cilju izazivanja „dozirane hipotenzije” (da bi se smanjilo krvavljenje), ovi lekovi nisu našli drugu primenu u veterinarskoj medicini.

POGLAVLJE 15.

ADRENOMIMETICI I ADRENOLITICI

Adrenomimetici (simpatikomimetici) prouzrokuju efekte koji su slični ili potpuno identični sa efektima koji nastaju posle stimulacije adrenergičkih (simpatičkih) nerava u organizmu. Adrenolitici (simpatikolitici) su lekovi koji blokiraju adrenergičke receptore i na taj način antagonizuju, kako efekte simpatičke stimulacije, tako i efekte adrenomimetičkih lekova.

15.1. ADRENOMIMETICI

Adrenomimetici prouzrokuju efekte koji su slični ili potpuno identični sa efektima koji nastaju posle stimulacije adrenergičkih nerava. Ovi lekovi deluju ili direktno na adrenergičke receptore u efektornim organima ili pojačavaju oslobađanje kateholamina iz adrenergičkih nerava, i na taj način indirektno deluju na adrenergički inervisane organe.

Podela adrenergičkih lekova.– U zavisnosti od dominantnih efekata, kao i u zavisnosti od kliničke primene, adrenergički lekovi mogu da se podele na tri grupe.

1. *Kateholamini*, u koje spadaju noradrenalin, adrenalin i dopamin,
2. *Adrenergički vazokonstriktori*, u koje spadaju metaraminol, fenilefrin, metoksamin, nafazolin i dr.,
3. *Adrenergički bronhodilatatori*, u koje spadaju izoprenalin, salbutamol i klenbuterol. Pored dejstva na glatke mišiće bronhija, ovi lekovi smanjuju tonus glatkog mišića uterusa (poglavlje 22)

Neki adrenergički lekovi (amfetamin i metamfetamin) deluju stimulatивно na centralni nervni sistem i opisani su u poglavlju 12.

15.1.1. Mehanizam delovanja i adrenergički receptori

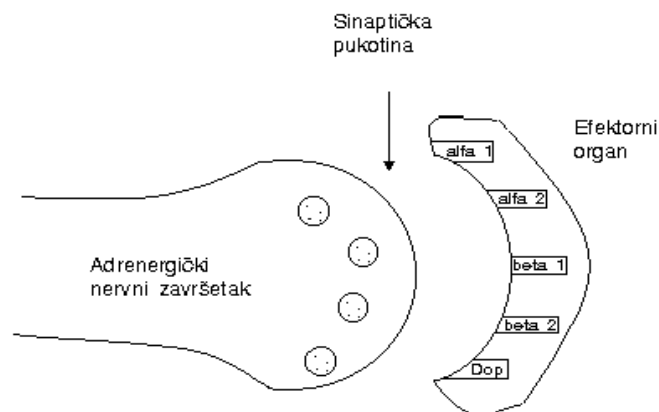
Adrenergički lekovi (adrenomimetici) deluju posredstvom *alfa* i *beta* adrenergičkih receptora, ali i posredstvom specifičnih dopaminskih receptora. Tipovi adrenergičkih receptora prikazani su na slici 15–1.

Alfa-receptori – ustanovljena su dva podtipa: α_1 i α_2 . Zna se da se aktivacija ovih receptora odigrava na više načina, uključujući i mehanizam posredstvom razlaganja fosfoinozitida i inhibicije enzima adenilatne ciklaze (v. poglavlje 13).

Beta-receptori – takođe, postoje dva podtipa: β_1 i β_2 . Sva dejstva lekova koji se odigravaju posredstvom ovih receptora udružena su sa stimulacijom enzima adenilat ciklaze i pojačanom biosintezom cikličnog AMP-a. *Dopaminski receptori* postoje u obliku dva podtipa: D_1 i D_2 . Aktivacija D_1 receptora je udružena sa stimulacijom adenilat ciklaze, dok je aktivacija D_2 receptora udružena sa inhibicijom istog enzima.

Raspodela adrenergičkih receptora.– Lokalizacija adrenergičkih receptora u raznim organima i tkivima, kao i efekti koji nastaju posle stimulacije receptora, prikazani su u tabeli 15–1.

Najvažniji efekti koji nastaju posle stimulacije alfa-receptora su vazokonstrikcija, midrijaza i relaksacija glatkih mišića digestivnog sistema. Najvažniji efekti koji nastaju posle stimulacije beta-receptora su tahikardija i pojačanje snage srčanogmišića, bronhodilatacija i vazodilatacija.



Slika 15–1. Tipovi adrenergičkih receptora

Fenilefrin i metoksamin su isključivi stimulatori alfa-receptora, dok su izoprenalin, salbutamol i klenbuterol isključivi stimulatori beta-receptora. Izoprenalin deluje podjednako dobro i na beta₁ i na beta₂-receptore. Adrenalin i noradrenalin deluju i na alfa i na beta receptore, stom razlikom što noradrenalin slabo deluje na beta receptore. Očigledno je da u grupi adrenergičkih lekova postoje visoko specifični agonisti za alfa-receptore, za beta-receptore, ali i oni koji istovremeno deluju na oba tipa receptora (alfa i beta).

Tabela 15–1.
Lokalizacija adrenergičkih alfa i beta-receptora i efekti koji nastaju posle njihove stimulacije

| Tkivo ili organ | Alfa efekt | Beta efekt |
|---------------------------|---|---|
| Krvni sudovi | Vazokonstrikcija (alfa ₁ , alfa ₂) | Vazodilatacija (beta ₂) |
| Crevo | | |
| zid creva | — | Relaksacija (beta ₂) |
| sfinkteri | Kontraktacija (alfa ₁) | — |
| Bronhije | Konstrikcija (alfa ₁) | Dilatacija (beta ₂) |
| Uterus | Kontraktacija (alfa ₁) | Relaksacija (beta ₂) |
| Oko | Radijalni mišić – - konstrikcija (alfa ₁) | Cilijarni mišić – relaksacija (beta ₂) |
| Srce | | |
| frekvencija | — | Ubrzanje (beta ₁) |
| snaga | Pojačanje | Pojačanje (beta ₁) |
| Muške polne žlezde | Ejakulacija (alfa ₁) | Relaksacija (beta ₂) |
| Pankreas | Inhibicija oslobađanja insulina | Pojačano oslobađanje insulina |
| Skeletni mišići | — | Pojačano preuzimanje kalijuma, pojačanje glikoneogeneze (beta ₂) |
| Jetra | Glikogenoliza Glikoneogeneza (alfa ₁) | Glikogenoliza Glikoneogeneza (beta ₂) |
| Masno tkivo | — | Lipoliza (beta ₂) |
| Jukstaklomerularne ćelije | — | Povećano oslobađanje renina (beta ₁) |
| Trombociti | Agregacija (alfa ₂) | — |

15.1.2. Kateholamini

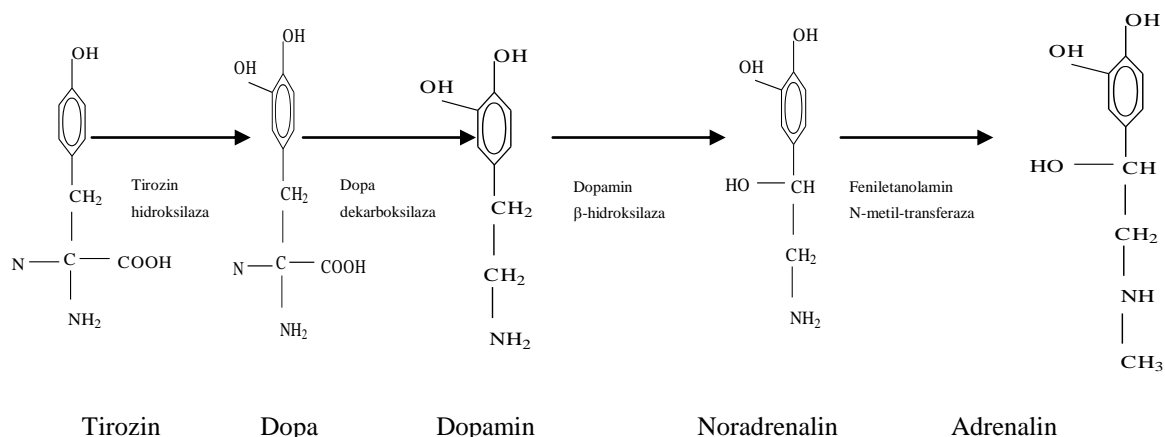
Kateholamini (dopamin, noradrenalin-norepinefrin, adrenalin-epinefrin) su prirodni simpatomimetički amini koji nastaju u organizmu. Za terapijsku primenu koriste se kateholamini dobijeni sintetskim putem. Sintetskim putem je dobijen kateholamin izoprenalin. Postoje vrlo značajni lekovi koji mogu promeniti metabolizam kateholamina i na taj način posredno prouzrokovati vrlo značajne efekte. Iz tog razloga na ovom mestu bice opisana biosinteza, deponovanje i oslobađanje, kao i inaktivacija kateholamina u organizmu.

Biosinteza.– Kateholamini se sintetišu u adrenergičkim nervima, u srži nadbubrežnih žlezda i u nekim strukturama centralnog nervnog sistema. Prekursor biosinteze je aminokiselina tirozin. Pod dejstvom enzima tirozin-hidroksilaze (TH) tirozin se hidroksiluje u dihidroksifenilalanin (L-DOPA).

L-DOPA se pod dejstvom enzima dekarboksilaze aromatičnih aminokiselina preobraća u dopamin. Pod dejstvom nekih lekova (alfa-metil-DOPA) aktivnost dekarboksilaze se zaustavlja i tako smanjuje količina sintetisanih kateholamina.

Sintetisani dopamin se pod dejstvom dopamin-beta-hidroksilaze (DBH) preobraća u noradrenalin (NA). Disulfiram, i još neki lekovi koče aktivnost ovog enzima i smanjuju količinu sintetisanog noradrenalina.

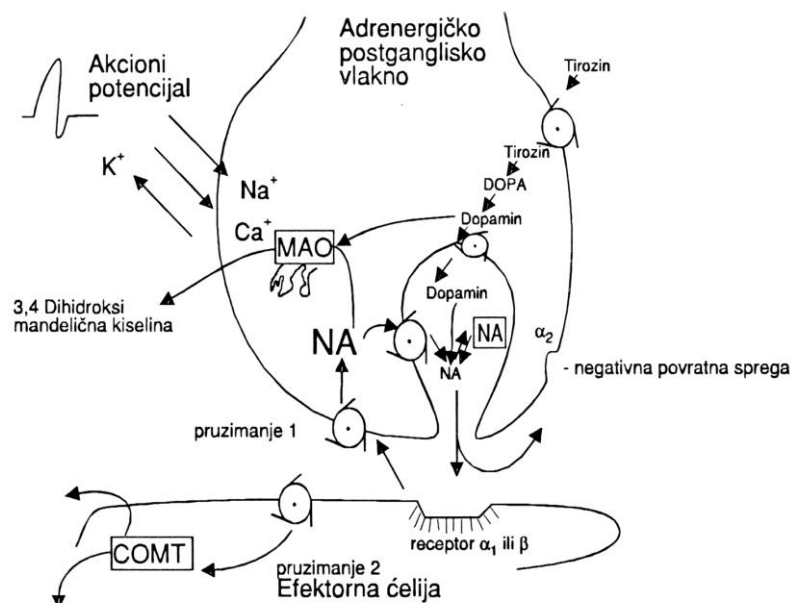
U srži nadbubrežne žlezde postoji poseban enzim fenil-etanolamin-N-metil-transferaza (PNMT) koji metiluje NA u adrenalin (AD). Ceo proces biosinteze kateholamina predstavljen je na slici 15–2.



Sl. 15–2. Biosinteza kateholamina

Deponovanje i oslobađanje.– Po završenoj biosintezi noradrenalin se deponuje u granuliranim vezikulama u neuronu, i to zajedno sa ATP-om, kalcijumom i jednim proteinom hromograninom. Vezani noradrenalin je u ravnoteži sa slobodnim noradrenalinom koji se nalazi u citoplazmi neurona. Količina slobodnog noradrenalina negativnom povratnom spregom reguliše proces njegove biosinteze.

Pod dejstvom akcionog potencijala noradrenalin se oslobađa iz nervnih završetaka, i to zajedno sa ATP-om i hromograninom. Oslobađanje adrenalina iz hromafinskih (feohromociti) ćelija srži nadbubrežne žlezde odigrava se pod dejstvom acetilholina. Oslobađanje noradrenalina iz simpatičkih nervnih završetaka je regulisano funkcijom presinaptičkih alfa₂-receptora. Nadražaj ovih receptora pod dejstvom oslobođenog noradrenalina zaustavlja dalje njegovo oslobađanje (slika 15–3.).



Slika 15–3. Šematski prikaz sinteze, deponovanja, oslobađanja, preuzimanja i biotransformacije noradrenalina u adrenergičkom nervnom završetku

Inaktivacija i razgrađivanje.– Inaktivacija oslobođenog NA vrši se na tri načina: ponovnim preuzimanjem, metabolizovanjem i difuzijom. Pod normalnim okolnostima više od 90% oslobođenog NA biva ponovo preuzeto u nervni završetak. Jedan deo oslobođenog NA biva preuzet u ekstraneuronske strukture.

Posle preuzimanja u citoplazmi jedan deo NA se razgrađuje pod dejstvom enzima monoamino-oksidge (MAO). Postoji grupa lekova koji inhibišu MAO u centralnom nervnom sistemu, time prouzrokuju nagomilavanje NA u mozgu i poboljšavanje raspoloženja. Ovi lekovi se koriste kod poremećenog ponašanja životinja (depresivna stanja) (detaljno opisano u poglavlju 10.).

Drugi enzim koji inaktivise NA je katehol-O-metiltransferaza (COMT). Ovaj enzim metiluje NA u O-položaju, stvarajući na taj način metilovani derivat koji je biološki daleko manje aktivan. Zajedničkim delovanjem MAO i COMT nastaje vanilil-mandelična kiselina (VMA) koja je glavni urinarni metabolit noradrenalina i adrenalina.

Jedan deo oslobođenih kateholamina izbegne delovanje pomenutih enzima, difunduje sa mesta oslobađanja i izlučuje se urinom u nepromenjenom obliku. Određivanje kateholamina u urinu može da posluži za procenu reakcije stresa kod životinja.

Dejstva kateholamina.– Zbog velike sličnosti ova dva kateholamina, njihova dejstva biće zajedno izložena.

Noradrenalin (NA) prouzrokuje snažnu opštu vazokonstrikciju, sa povećanjem opšteg vaskularnog otpora, kao i povećanjem sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska. Ovo povećanje brzo nastaje i često je praćeno refleksnom vagusnom bradikardijom. Opisani efekti nastaju zbog stimulacije alfa-receptora.

Adrenalin (AD) uglavnom deluje na miokard. Prevažodno stimuliše beta-adrenergičke receptore pa nastaje smanjenje perifernog vaskularnog otpora, povećanje minutnog volumena srca, a time i sistolnog krvnog pritiska. Zbog stimulacije beta-receptora u krvnim sudovima, adrenalin prouzrokuje sniženje dijastolnog krvnog pritiska. Adrenalin povećava koronarni krvotok. Stimulacija miokarda pod dejstvom adrenalina odigrava se posredstvom beta₁-receptora. Isti ovaj efekat može biti razlog za pojavu aritmija u toku opšte anestezije, halotanom i trihloretrenom.

Stimulacijom beta₂-receptora, adrenalin prouzrokuje bronhodilataciju. Noradrenalin slabo deluje na beta-receptore, pa mu je dejstvo na bronhije skoro beznačajno.

Adrenalin i noradrenalin imaju slična dejstva na kardiovaskularni sistem, ali samo kada se primene u višim dozama. Posle viših doza oba kateholamina prouzrokuju povišenje dijastolnog krvnog pritiska, povećanje perifernog vaskularnog otpora i povećanje protoka krvi u skeletnim mišićima.

Kateholamini prouzrokuju lipolizu i glikogenolizu, što se manifestuje povišenjem koncentracije glukoze u krvi i povišenjem koncentracije slobodnih masnih kiselina i triglicerida u krvi. Glikogenoliza i lipoliza odigravaju se posredstvom cikličnog AMP-a kao drugog glasnika.

Indikacije.– Spora intravenska infuzija noradrenalina (8 µg/ml, odnosno/kg t.m., a od toga 2 ml/min) koristi se za otklanjanje hipotenzije izazvane drugim lekovima. Supkutana aplikacija adrenalina se takođe koristi za otklanjanje hipotenzije i bronhokonstrikcije u reakcijama preosetljivosti. Primenuju se kao lokalni hemostatici za zaustavljanje kapilarnih krvavljenja sluzokože i kože.

Adrenalin se dodaje rastvorima lokalnih anestetika da bi se usporila njihova apsorpcija i produžilo delovanje na mestu aplikacije.

Intrakardijalna aplikacija adrenalina u dozi od 50-100 µg/0,5-1 ml, ili izoprenalina u dozi od 20-40 µg ponekad se koriste za otklanjanje iznenadnog srčanog zastoja, delimičnog ili kompletnog A-V bloka.

Neželjeni i toksični efekti.– Neželjeni i toksični efekti kateholamina obično potiču od strane kardiovaskularnog sistema. Nastaje aritmija, tahikardija, pa čak i fatalna ventrikularna fibrilacija. Preoziranje kateholamina prouzrokuje hipertenzivnu krizu, moždani udar, pa čak i rupturu aneurizme, posebno značajno za konje sa poznatim verminoznim aneurizmama. Visoke doze ili ponavljanje doza adrenalina i izoprenalina prouzrokuju ishemiju, pa čak i nekrozu miokarda. Ovo se može sprečiti davanjem beta adrenergičkih blokatora.

Dopamin.– Dopamin je prekursor noradrenalina i adrenalina, ali i sam ispoljava efekte zbog kojih se koristi u terapiji. U izvesnoj meri, i on deluje na alfa i beta-receptore, ali se najvećim delom njegova dejstva odigravaju posredstvom specifičnih dopaminskih D₁ i D₂ receptora. Stimulacijom alfa-receptora dopamin prouzrokuje slabu vazokonstrikciju, a stimulacijom beta-receptora, u manjoj meri, povećava kontraktilnost i frekvencu srčanog rada.

Specifičnim dejstvom na dopaminske receptore, dopamin prouzrokuje vazodilataciju renalnih krvnih sudova i povećanje protoka krvi kroz njih (diuretički efekat), prouzrokuje i vazodilataciju mezenteričnih, koronarnih i cerebralnih krvnih sudova. Sva ova dejstva dopamina neophodna su u terapiji šoka različite etiologije i kardiovaskularnih poremećaja.

Indikacije.–Najvažnije indikacije za primenu dopamina su traumatski, kardiogeni i endotoksični šok. U ove svrhe se dopamin primenjuje u vidu infuzije u dozi od 1-20 µg/kg/min. Više doze dopamina predstavljaju rizik za pojavu alfa adrenergičkih efekata, jer u tom slučaju gubi se selektivnost dejstva dopamina. Mogući neželjeni efekti su aritmija, povraćanje i hipotenzija.

Dobutamin.–Dobutamin je sintetski kateholamin sa izrazitim pozitivnim inotropnim dejstvom. Ovaj efekat dobutamin postiže stimulacijom adrenergičkih beta₁ receptora u miokardu, ali ne utiče na frekvencu srca i arterijski krvni pritisak. Za razliku od njega, izoprenalin, pored povećanja snage srčanog mišića, obično prouzrokuje paroksizmalnu tahikardiju, pa čak i aritmiju. Zbog specifičnog delovanja, dobutamin se svrstava u kardioselektivne inotropne lekove i koristi se u terapiji slabosti srca.

15.1.3. Adrenergički vazokonstriktori

Najpoznatiji adrenergički vazokonstriktori su *efedrin*, *metaraminol*, *fenilefrin* i *metoksamin*.

Efedrin.–Efedrin je prirodni alkaloid iz biljke *Ephedra vulgaris*, ali se za potrebe terapije dobija sintetskim putem. Od kateholamina se razlikuje po tome što: prvo, može da se primeni peroralno (nije supstrat za MAO!), drugo, što mu dejstva duže traju (neosetljiv na dejstvo COMT!), treće, što se pri ponovljenoj primeni brzo razvija tahifilaksija i četvrto, što deluje i na centralni nervni sistem. Efedrin je nekoliko puta slabiji vazokonstriktor od adrenalina, ali mu hipertenzivni efekat traje 7 do 10 puta duže od dejstva adrenalina.

Najvažnija dejstva efedrina su: vazokonstrikcija i povišenje arterijskog krvnog pritiska, bronhodilatacija, midrijaza i stimulacija CNS-a (nesanica, uznemirenje).

Efedrin se koristi kao lokalni vazokonstriktor kod rinoreje (rastvori 1-3%). Nezgoda osobina ovih rastvora je što im dejstvo brzo prestaje. Evropska agencija za procenu medicinskih proizvoda (EMA) ne preporučuje primenu efedrina u terapiji respiratornih i kardiovaskularnih poremećaja kod konja, goveda, ovaca, koza i svinja. Za lečenje kardiovaskularnih poremećaja umesto efedrina preporučuje primenu adrenalina, a za lečenje poremećaja respiratornog sistema, primenu doksaprama, kao alternativnih lekova.

15.1.3.1. Ostali adrenergički vazokonstriktori

Metaraminol.–Metaraminol je jak vazokonstriktor (povećava arterijski krvni pritisak). Metaraminol je alfa₁ adrenergički agonista, a povećanje arterijskog krvnog pritiska postiže direktnom stimulacijom alfa adrenergičkih receptora i indirektnim uticajem na oslobađanje noradrenalina. Ovaj lek je otporan na aktivnost enzima MAO i COMT, i dejstvo mu dugo traje. Indikovano je za primenu kod hipotenzivnih stanja.

Fenilefrin.–Fenilefrin je snažan agonista za alfa₁-receptore, sa znatno jačim i dužim dejstvom od noradrenalina. Ovaj lek ne ubrzava srčani rad. Fenilefrin se koristi u terapiji hipotenzije, kao dodatak lokalnim anestheticima za izazivanje lokalne vazokonstrikcije, za izazivanje dilatacije pupile, kao i za izazivanje dekongestije sluznice nosa, odnosno izazivanja vazokonstrikcije krvnih sudova sluznice nosa i otklanjanja edema sluznice.

Metoksamin.–Metoksamin je alfa₁ adrenoceptorni agonist sa dugotrajnim dejstvom, prvenstveno zbog toga što je otporan na aktivnost MAO i COMT. Njegova osnovna indikacija je primena kod hipotenzivnih stanja kod anesteziranih životinja.

15.1.4. Adrenergički bronhodilatatori

Najvažniji adrenergički bronhodilatatori su agonisti beta-receptora: *izoprenalin*, *salbutamol* i *klenbuterol*. Svi ovi lekovi prouzrokuju bronhodilataciju prvenstveno delujući na beta₂-receptore koji su lokalizovani u glatkim mišićima bronhija.

Izoprenalin.–Izoprenalin (izoproterenol) nije supstrat za MAO, a i vrlo malo je podložan procesu preuzimanja, zbog čega mu dejstvo relativno dugo traje. Ipak, izoprenalin se inaktivira pod dejstvom COMT-a.

Izoprenalin je neselektivni beta adrenergički agonista. Sa podjednakom aktivnošću deluje i na beta₁ i na beta₂ receptore, zbog čega je nemoguće izbeći efekte na srcu, koji nastaju stimulacijom beta₁ receptora lokalizovanih u srcu, a koji su neželjeni (tahikardija, aritmije).

Indikacije za primenu izoprenalina su astma i ekstremna bradikardija u atrioventrikularnom bloku.

Salbutamol.– Salbutamol (albuterol) je selektivni beta₂-agonist koji se koristi za izazivanje bronhodilatacije, vazodilatacije i relaksacije mišića uterusa. Pogodniji je od izoprenalina jer ne ispoljava neželjene efekte na srcu. Rezistentan je na dejstvo MAO i COMPT, pa mu je dejstvo značajno duže od dejstva izoprenalina.

Klenbuterol.– Po farmakološkim karakteristikama i indikacijama vrlo je sličan salbutamolu. Posle primene u cilju izazivanja bronhodilatacije kod konja je moguća pojava tremora skeletnih mišića, kao neželjenog efekta (opširnije, vidi poglavlje 18).

Ostali beta₂ selektivni agonisti.– Pored salbutamola i klenbuterola, selektivnih beta₂ bronhodilatatora, koriste se još i *terbutalin*, *metaproterenol*, *izoetarin* i *pirbuterol*. Svi ovi lekovi po dužini trajanja dejstva imaju prednost nad izoprenalinom i adrenalinom, i mogu se primenjivati peroralno.

15.2. ADRENOLITICI (adrenergički blokatori)

Adrenergički blokatori (adrenolitici) su lekovi koji blokiraju adrenergičke alfa i beta receptore i tako isključuju delovanje kateholamina i drugih adrenergičkih supstanci. Prirodno je očekivati da ovi lekovi blokiraju i efekte adrenergičke (simpatičke) stimulacije. Najvažniji predstavnici ove grupe lekova su:

- *alfa-blokatori*, u koje spadaju *alkaloidi iz ražene glavnice*, *fenoksibenzamin*, *fenotolamin*, *prazosin*, *labetalol* i *johimbin*,
- *beta-blokatori*, u koje spadaju *propranolol*, *sotalol*, *oksiprenolol*, *acebutolol*, *metoprolol*, *atenolol*, *bisoprolol* i *nebivolol*.

15.2.1. Adrenergički alfa-blokatori

Adrenergički alfa-blokatori (alfa-adrenolitici) blokiraju alfa-adrenergičke receptore u krvnim sudovima i time isključuju hipertenzivno delovanje kateholamina. Posle alfa-blokade noradrenalin ne prouzrokuje bilo kakvu promenu arterijskog krvnog pritiska, dok adrenalin posle alfa-blokade prouzrokuje hipotenziju, jer tada deluje na beta-receptore koji su ostali slobodni.

Po mehanizmu blokade adrenergičkih alfa-receptora, alfa-blokatori se dele na reverzibilne i ireverzibilne. Reverzibilni su alkaloidi ražene glavnice (ergot alkaloidi), fentolamin, tolazolin, prazosin i labetalol. Fenoksibenzamin spada u ireverzibilne alfa-blokatore.

Alkaloidi ražene glavnice.– Na raži prazitira gljivica (*Claviceps purpurea*) koja predstavlja mali magacin biološki aktivnih supstanci, kao što su alkaloidi ergotamin, ergotoksin i ergometrin, ali i druge materije kao što su histamin, acetilholin i tiramin. Alkaloid ergotoksin predstavlja mešavinu tri prirodna alkaloida (ergokristin, ergokriptin i ergokornin).

Svi pobrajani alkaloidi imaju snažno stimulantno delovanje na glatku muskulaturu (uključujući glatki mišić uterusa), prouzrokuju blokadu alfa-adrenergičkih receptora i halucinogena dejstva. Zbog snažne i produžene vazokonstrikcije krvnih sudova ovi alkaloidi mogu prouzrokovati gangrenu ekstremiteta životinja koja uvek postoji kod hronične intoksikacije ovim alkaloidima.

Dihidroergotamin.– To je polusintetski derivat dobijen iz ergotamina. Kao i prirodni alkaloidi, i dihidroergotamin prouzrokuje u početku stimulaciju alfa-adrenergičkih receptora, a tek kasnije blokira ove iste receptore. On takođe blokira periferne i centralne 5-HT receptore (serotoninški receptori).

Fenoksibenzamin.– Čvrsto se vezuje za alfa-receptore i prouzrokuje njihovu ireverzibilnu blokadu, pa mu dejstvo traje 2 do 4 dana. Ovaj efekt se manifestuje kao

hipotenzija ortostatskog karaktera. Indikacije za fenoksibenzamin su vaskularni spazmi, feohromocitom (tumor srži nadbubrežne žlezde) i hipertenzivne krize.

Fentolamin i tolazolin.– Kompetitivnim mehanizmom blokiraju alfa-receptore, ali prouzrokuju olabavljenje glatkih mišića i direktnim dejstvom na njih. Oba leka se inače koriste za sniženje povišenog arterijskog pritiska posle eventualne primene adrenergičkih presornih amina.

Tolazolin se u veterinarskoj medicini posebno koristi kao antagonist ksilazinu (pri predoziranju ovog sedativa). Kod preživara tolazolin se primenjuje intravenski u dozi od 0,2 mg/kg. Poznato je inače da se delovanje ksilazina odvija posredstvom alfa₂-receptora u centralnom nervnom sistemu.

Prazosin.– To je specifični blokator postsinaptičkih alfa₁-receptora, ali pored toga i direktno deluje na glatke mišiće krvnih sudova i tako prouzrokuje vazodilataciju i sniženje arterijskog krvnog pritiska. Glavna indikacija za prazosin su svi oblici arterijske hipertenzije. Praktično se ne koristi u veterinarskoj praksi.

Labetalol.– Istovremeno blokira i beta i alfa-receptore u odnosu 3:1, pa je po mehanizmu delovanja jedinstven lek. Glavne indikacije za njegovu primenu u humanoj medicini su arterijska hipertenzija i feohromocitom.

Johimbin.– Johimbin je prirodni alkaloid koji selektivno blokira alfa₂-receptore. Prilično dugo se smatralo da johimbin deluje kao afrodizijak, ali se u te svrhe ne koristi. Koristi se kod predoziranja ksilazina, odnosno za antagonizovanje njegovog depresivnog dejstva na CNS.

15.2.2. Adrenergički beta-blokatori

Adrenergički beta-blokatori (beta-adrenolitici) kompetitivnim mehanizmom blokiraju beta₁ i beta₂-adrenergičke receptore, a time i sva dejstva koja se odigravaju posredstvom ovih receptora. To se odnosi kako na dejstva adrenergičkih beta-agonista, tako i na efekte simpatičke stimulacije.

Selektivni i neselektivni beta-blokatori.– Izvestan broj beta-blokatora deluje selektivno na beta₁-receptore koji se nalaze u srcu, dok drugi deluju podjednako i na beta₁ (u srcu) i na beta₂ (u plućima i bronhijama). Kardioselektivni beta₁-blokatori su *atenolol*, *metoprolol*, *acebutolol*, *bisoprolol*, *nebivolol* i dr. Neselektivni beta-blokatori su *propranolol*, *oksiprenolol*, *pindolol*, *sotalol* i dr.

Dejstva.– Osnovna farmakološka dejstva beta₁ blokatora su: smanjenje frekvencije srčanog rada, smanjenje minutnog volumena srca i umereno sniženje arterijskog krvnog pritiska. Hronična primena beta-blokatora prouzrokuje veće sniženje povišenog krvnog pritiska.

Beta₁ blokatori zaustavljaju aritmije koje nastaju usled adrenergičke prenadraženosti (dejstvo oslobođenih kateholamina), kao i za preveniranje nastajanja aritmija u toku primene opštih inhalacionih anestetika.

Neselektivni beta blokatori (na primer, propranolol) prouzrokuju bronhokonstrikciju, dok selektivni beta₁ blokatori (na primer, atenolol, bisoprolol) nemaju taj efekat.

Beta₁ blokatori zaustavljaju lipolizu i glikogenolizu. Ovi efekti su od posebnog značaja kod pasa sa dijabetesom koji se leče insulinom, jer se znatno otežava uspostavljanje normalne glikemije.

Neki beta blokatori (pindolol, oksiprenolol) istovremeno deluju i kao parcijalni agonisti za beta receptore, pa zato, u manjem stepenu prouzrokuju bradikardiju i smanjenje minutnog volumena srca u poredjenju sa drugim beta blokatorima.

Indikacije.– Glavna indikacija za propranolol u veterinarskoj medicini su aritmije srca kod pasa, koje nastaju u toku opšte anestezije ili imaju drugačije poreklo. U ove svrhe,

propranolol se primenjuje u dozi od 1 do 3 mg/životinja u obliku spore intravenske injekcije, ili 10 do 40 mg/životinja peroralno na 8 časova.

Neželjeni efekti su ekstremna bradikardija, astmatični napad i srčana insuficijencija. Efekat bronhokonstrikcije može se izbeći primenom kardioselektivnih beta₁-blokatora.

Antidoti.– U slučaju trovanja ili predoziranja beta blokatora antidoti su atropin, izoprenalin, noradrenalin i glukagon. Svi ovi lekovi su posebno pogodni za otklanjanje ekstremne bradikardije. Nastali bronhospazam može da se otkloniti nekim od beta₂ adrenergičkih agonista ili aminofilinom.

FARMAKOLOGIJA PERIFERNOG NERVENOG SISTEMA

16.1. LOKALNI ANESTETICI

Lokalni anestetici su lekovi koji prouzrokuju *neosetljivost određenog dela tela, pri potpuno očuvanoj svesti*. Osnovna karakteristika lokalnih anestetika je da sprečavaju stvaranje i sprovođenje nervnih impulsa. Izraz „lokalni anestetik” primenjuje se samo za supstance čiji je efekat reverzibilan. Pri tome, ovi lekovi se razlikuju od drugih supstanci koje prouzrokuju lokalnu anesteziju ireverzibilnim oštećenjem nervnog tkiva (fenol, etanol, hinin).

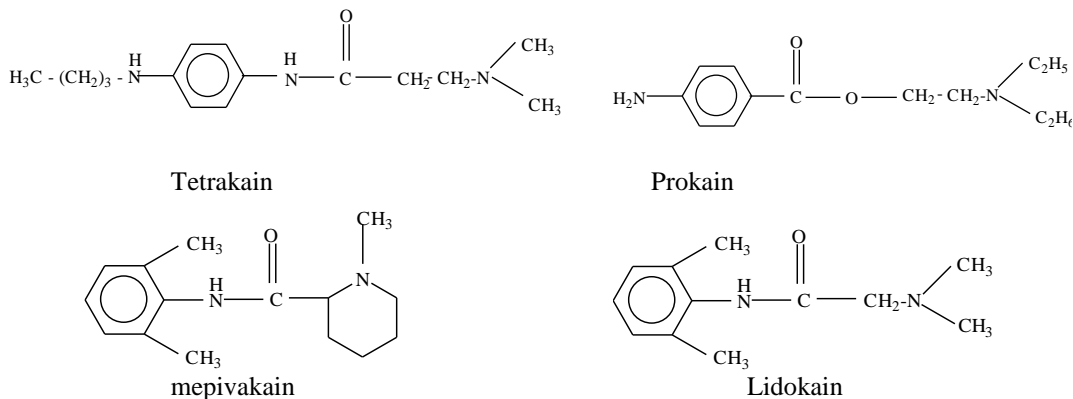
Lokalni anestetici se primenjuju lokalno, u blizini korena nerva ili stabla, na površinu kože i sluznice, a mogu da se infiltruju i u tkivo (supkutis) određenog anatomskog predela tela. Oni blokiraju najpre senzorna, zatim motorna, i na kraju autonomna nervna vlakna. Lokalni anestetici na prvom mestu blokiraju mala nemijelinska vlakna, a zatim velika mijelinska vlakna. Zbog toga se pod dejstvom lokalnih anestetika gube funkcije sledećim redosledom:

- bol,
- toplota,
- dodir,
- propriocepcija i
- tonus skeletnih mišića.

Najmanje osetljiva vlakna se prva oporavljaju.

Podela lokalnih anestetika. – Lokalni anestetici se mogu podeliti u tri velike grupe:

1. Prirodni alkaloidi, u koje spadaju: *kokain* i *tropakokain*.
2. Sintetski lokalni anestetici, koji mogu biti:
 - estarskog tipa (derivati paraaminobenzojeve kiseline - PABA): prokain, tetrakain, butakain, benzokain, proparakain (proksimetakain) (v. sliku 16–1),
 - amidnog tipa: lidokain, mepivakain, etidokain, bupivakain, prilokain i ropivakain (v. sliku 16–1),
 - ostali lokalni anestetici: cinhokain, dibukain.
3. Fizička lokalna anestetička sredstva koja deluju hlađenjem (etil-hlorid i ugljen-dioksid).



Slika 16-1. Strukturne formule nekih lokalnih anestetika estarskog i amidnog tipa

Hemijske karakteristike. – Lokalni anestetici imaju različit hemijski sastav. Zajednička karakteristika svih molekula sa lokalnom anestičkom aktivnošću je posedovanje jedne lipofilne grupe koja omogućava da se lek „udene” između lipofilnog dvosloja membrane nervne ćelije. Ta lipofilna grupa je obično benzenski ili aminobenzenski prsten koji je vezan za alkilni ostatak, bilo estarskom bilo amidnom vezom. Lokalni anestetici su slabe baze, a njihovi rastvori se prave samo od hidrosolubilnih soli, najčešće hidrohlorida, koji su hidrosolubilni.

Lokalni anestetici mogu da imaju estarsku strukturu ili amidsku. Estarske veze se vrlo lako kidaju, pa lokalni anestetici iz ove grupe imaju relativno kratko dejstvo. Anestetici amidskog tipa su postojaniji i dejstvo im duže traje.

16.1.1. Mehanizam delovanja

Lokalni anestetici su stabilizatori ćelijske membrane. Oni blokiraju natrijumske kanale u membrani nervne ćelije i tako onemogućavaju depolarizaciju. Ako je blokada natrijumskih kanala nastala na dovoljnoj dužini aksona, onda prestaje mogućnost za propagaciju impulsa kroz akson.

Aplikacija lokalnog anestetika na nervno vlakno prouzrokuje povišenje praga razdraženja, usporavanje sprovođenja impulsa, usporavanje nulte faze akcionog potencijala, a dovoljno visoke koncentracije gasu svaku električnu aktivnost u nervu. Povišenje koncentracije ekstracelularnog kalcijuma delimično antagonizuje dejstvo lokalnih anestetika. Nasuprot ovome, povišenje koncentracije ekstracelularnog kalijuma značajno pojačava dejstvo lokalnih anestetika.

Što je molekul lokalnog anestetika manji i lipofilniji, utoliko je brže i jače njegovo delovanje na natrijumski kanal, odnosno anestezija brže nastaje i jača je. Takođe, i veća koncentracija lokalnog anestetika koja deluje na veću površinu nerva prouzrokuje brži i jači anestetički efekat. Što je nervno vlakno tanje i manje ono je više osetljivo na dejstvo anestetika. Značajno je istaći, da delovi nerva koji nisu zahvaćeni anestetikom (ispod i iznad mesta anestezije) normalno sprovode nadražaje.

16.1.2. Farmakokinetika

Poželjno je da lokalni anestetici ostanu na mestu aplikacije za sve vreme dok traje hirurški ili dijagnostički zahvat. Međutim, lokalni anestetik može da se apsorbuje sa mesta aplikacije, dospe u krv i tako prouzrokuje neželjene sistemske efekte. Step en i brzina apsorpcije sa mesta aplikacije zavise od:

- koncentracije anestetika,
- njegovih fizičko-hemijskih karakteristika,
- vaskularizacije predela u koji je anestetik ubrizgan i
- eventualnog zapaljenskog procesa na mestu aplikacije.

Da bi se apsorpcija usporila, lokalnim anestheticima se vrlo često dodaje neki vazokonstriktor (adrenalin u odnosu 1:200.000). Ovim postupkom se produžava boravak leka na mestu aplikacije (jer adrenalin prouzrokuje lokalnu vazokonstrikciju), a njegova lokalna anestetička aktivnost se pojačava i do 50%. Adrenalin se dodaje rastvorima prokaina, lidokaina i mepivakaina.

Posle apsorpcije lokalni anestetici amidskog tipa (na primer, lidokain) brzo se raspodeljuju po celom organizmu, uključujući i mozak. Lokalni anestetici estarskog tipa (na primer, prokain) posle apsorpcije izuzetno se brzo razgrađuju u krvi pod dejstvom esteraza, pa njihovu raspodelu nije moguće proučiti. Međutim, metabolizovanje lokalnih anestetika amidskog tipa odigrava se sporije procesom inaktivacije pod dejstvom

mikrozomalnih enzima jetre. Biotransformacija ostalih lokalnih anestetika odvija se takođe u jetri i plazmi, i to pod dejstvom esteraza i amidaza, kao i konjugacijom. Oštećenje jetre može značajno produžiti biološko poluvreme eliminacije lokalnih anestetika.

Osnovne farmakodinamske i farmakokinetičke osobine lokalnih anestetika estarske i amidске strukture prikazane su u tabeli 16–1.

Tabela 16-1.
Uporedne farmakokinetičke karakteristike lokalnih anestetika

| Lek | Jačina | Brzina dejstva | Trajanje dejstva (min.) | pKa | Nejonizovani deo (%) | Vezivanje za proteine (%) | Rastvorljivost u lipidima (%) |
|---------------------|--------|----------------|-------------------------|-----|----------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Estarski tip | | | | | | | |
| Prokain | 1 | sporo | 45-60 | 8,9 | 3 | 6 | 0,6 |
| Tetrakain | 8 | sporo | 60-180 | 8,5 | 7 | 76 | 80 |
| Amidni tip | | | | | | | |
| Lidokain | 2 | brzo | 60-120 | 7,9 | 25 | 70 | 2,9 |
| Mepivakain | 1,5 | sporo | 90-180 | 7,6 | 39 | 77 | 1,0 |
| Bupivakain | 8 | sporo | 180-240 | 8,1 | 15 | 95 | 28,0 |
| Prilokain | 1,8 | sporo | 60-120 | 7,9 | 24 | 55 | 0,9 |

Napomena: lokalni anestetici sa pKa između 8 i 9 su slabe baze. Veći stepen vezivanja leka za proteine plazme prouzrokuje duže trajanje anestetičkog dejstva. Veća rastvorljivost leka u lipidima proporcionalna je većoj anestetičkoj moći (jačini dejstva)

16.1.3. Osobine idealnog lokalnog anestetičkog sredstva

Idealno lokalno anestetičko sredstvo treba da ispunjava sledeće zahteve:

- da prouzrokuje reverzibilnu paralizu senzornih nerava, ali ne i drugih tkiva,
- da se lako rastvara u vodi, da su rastvori stabilni i da se mogu sterilisati,
- da mu je pH neutralan ili blizu neutralnog,
- da ne iritira i oštećuje tkivo na mestu aplikacije,
- da se sporo apsorbuje sa mesta aplikacije,
- da je kompatibilan sa adrenalinom kao vazokonstriktorom,
- da ne prouzrokuje preosetljivost tkiva (alergija) koja nastaje posle ponovljene primene,
- da ne usporava zarastanje rana,
- da se može lako sterilisati,
- da je relativno jeftin.

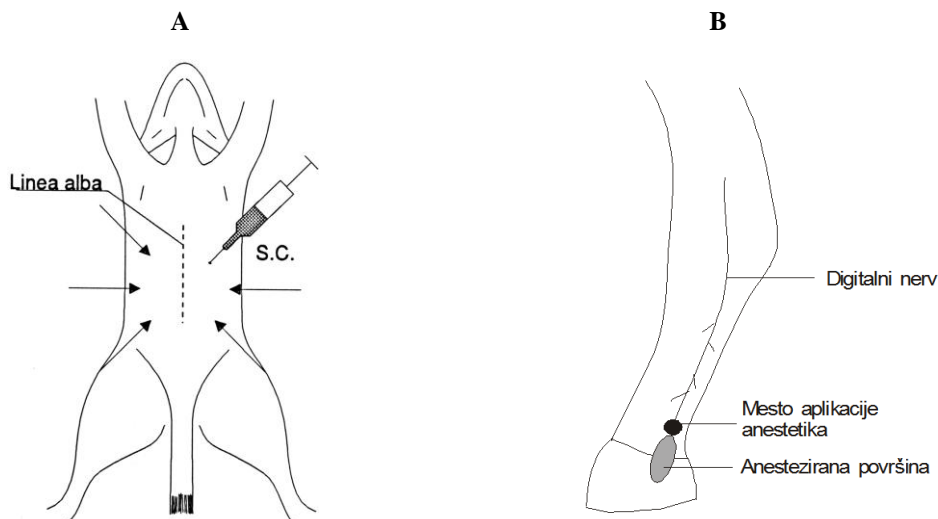
16.1.4. Vrste lokalne anestezije

U zavisnosti od načina aplikacije, lokalni anestetici mogu izazvati sledeće vrste lokalne anestezije:

1. *Površinska ili topikalna anestezija.*– Postiže se primenom rastvora lokalnog anestetika, masti i praška na površinu kože ili sluznica oka, usta, farinksa, nosa, uretre, anusa i sisnog kanala.

Lokalni anestetik ne deluje na intaktnu kožu, jer keratinizovani epidermis sprečava apsorpciju leka. U direktnom kontaktu sa završecima senzornih nervnih vlakana, lokalni anestetik prouzrokuje reverzibilnu paralizu i gubitak nervnih funkcija.

2. *Infiltrativna anestezija.*– Postiže se potkožnim infiltriranjem (ubrizgavanjem) lokalnog anestetika u više pravaca u određeni anatomske predeo. Ovaj tip anestezije se, na primer, može koristiti prilikom obrade rane, u izvođenju tzv. T-blok infiltracije za rumenotomiju ili u regiju izvođenja hirurškog reza (slika 16–2).



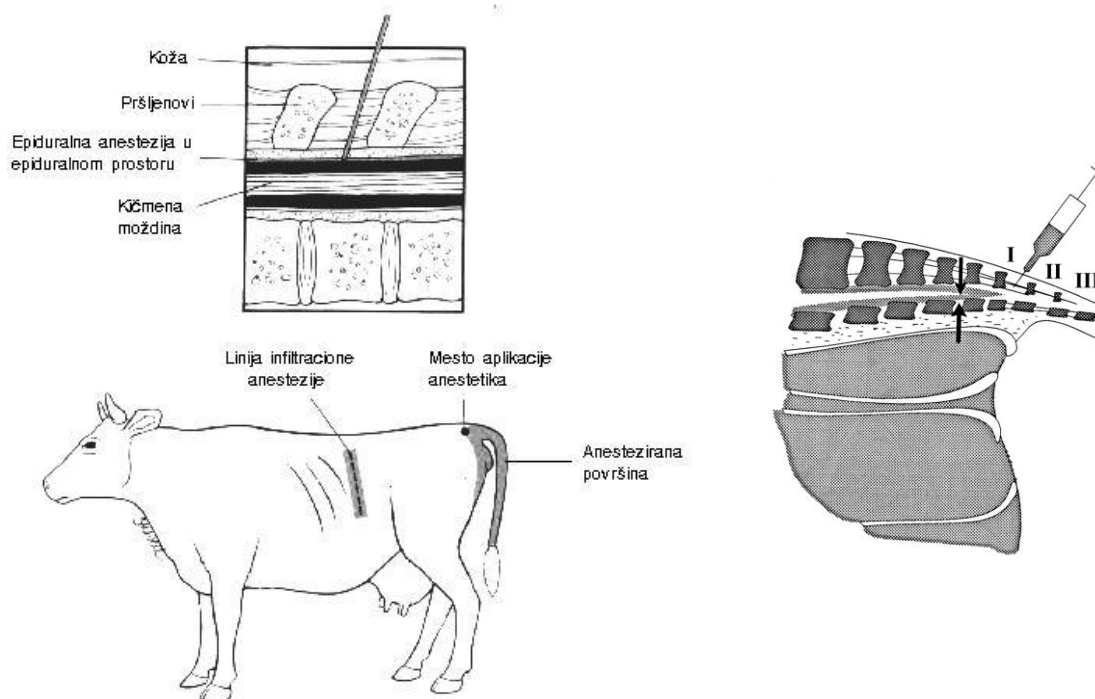
Slika 16-2. Šematski prikaz infiltrativne anestezije kod psa (A) i blok anestezije kod konja (B)

3. *Blok anestezija.*– Blok anestezija ili sprovodna anestezija postiže se ubrizgavanjem lokalnog anestetika u neposrednu blizinu nerva ili nervnog stabla. Blokada plantarnog nerva se, na primer, može koristiti za postavljanje dijagnoze hromosti kod konja i pasa (slika 16–2). Na ovaj način se vrši i blokada kornualnog nerva pre dekornuacije kod goveda.

4. *Paravertebralna anestezija.*– Isključuje iz funkcije dorzalne i ventralne grane spinalnih nerava. Ovom tehnikom se anestezira hirurško polje, na primer, za rumenotomiju ili carski rez kod životinja koje stoje. Motorna i senzorna funkcija zadnjih delova tela se isključuje blokadom poslednjeg torakalnog i prva tri lumbalna nerva kod goveda i konja.

5. *Epiduralna anestezija.*– Postiže se ubrizgavanjem rastvora anestetika u epiduralni prostor. Ovim se postiže sprovodni blok u spinalnim nervima pre nego što uđu u intervertebralne otvore. Ubrizgavanje 5 do 15 ml rastvora anestetika u lumbo-sakralni prostor između poslednjeg lumbalnog i prvog sakralnog ili prvog i drugog kokcigealnog pršljana (kod konja i goveda). Često se ova anestezija zove kaudalna anestezija. Kod goveda i konja je vrlo korisna za izvođenje hirurških intervencija u porodiljstvu (slika 16–3). Trajanje epiduralne anestezije kod goveda prevashodno zavisi od vrste i jačine upotrebljenog anestetickog sredstva, kao i od korišćenja vazokonstriktora u anestheticima (tabela 16–2).

6. *Intratekalna ili spinalna anestezija.*– Nastaje posle ubrizgavanja lokalnog anestetika u subarahnoidalni prostor, odnosno cerebrospinalnu tečnost u lumbo-sakralnom prostoru. Zbog mogućnosti oštećenja kičmene moždine, ovaj tip anestezije se retko koristi u veterinarskoj praksi (ponekad kod mačaka i ovaca). Difudovanje leka u kranijalnom pravcu blokira simpatikus i prouzrokuje sniženje krvnog pritiska. Ipak, ovaj tip anestezije se koristi za izvođenje carskog reza kod ovaca i mačaka.



Slika 16–3. Šematski prikaz epiduralne anestezije kod goveda i konja

Načini aplikacije lokalnih anestetika su vrlo raznovrsni, a jedan te isti lokalni anestetik može da se aplikuje na razne načine, čime se postižu različite vrste lokalnih anestezija.

U tabeli 16–3. dat je pregled lokalnih anestetika i njihova primena kod pojedinih lokalnih anestezija za izazivanje neosetljivosti određenih regija tela.

Tabela 16-2.
Trajanje epiduralne (kaudalne) anestezije kod govečeta

| Lokalni anestetik | Doza (mg/kg) | Trajanje anestezije (h) |
|--|--------------|-------------------------|
| Prokain 1% | 0,35—0,40 | 1,9 |
| Prokain 1% sa adrenalinom (1:50.000—1:100.000) | 0,35—0,37 | 2,4 |
| Prokain 2% | 0,44—0,55 | 2,9 |
| Prokain 2% sa adrenalinom (1:25.000—1:50.000) | 0,35—0,44 | 3,5 |
| Tetrakain 1% | 0,13—0,22 | 4,4 |
| Heksilkain 5% | 0,73—0,99 | 8,8 |

Neželjeni i toksični efekti.— Lokalni anestetici apsorbivani u većoj koncentraciji prouzrokuju neželjene i toksične efekte koji najčešće potiču od strane CNS-a i kardiovaskularnog sistema.

Centralni nervni sistem.— Lokalni anestetici prouzrokuju depresiju kortikalnih inhibitornih puteva, pa zbog toga nastaje ekscitacija. Posle početne ekscitacije nastaje opšta depresija CNS-a praćena apnejom i kardiovaskularnim kolapsom. Kod životinja, za razliku od ljudi, dominiraju simptomi od strane CNS-a, u odnosu na simptome od strane kardiovaskularnog sistema kod ljudi.

Daleko najvažnija klinička manifestacija toksičnosti lokalnih anestetika na CNS su

konvulzije. Mačke su naročito osetljive na sistemsko dejstvo loklanih anestetika, posebno onih sa jakim dejstvom (bupivakain), i najčešće se viđaju konvulzije. Konvulzije se mogu zaustaviti intravenskom aplikacijom diazepama ili barbiturata. Međutim, ovi efekti se mogu izbeći ako se primeni najmanja koncentracija potrebna za izazivanje lokalne anestezije.

Tabela 16-3.

Primena lokalnih anestetika kod pojedinih vrsta anestezija

| Anestetik | Površinska anestezija | Infiltrativna anestezija | Blok anestezija | Epiduralna anestezija | Spinalna anestezija |
|------------|-----------------------|--------------------------|-----------------|-----------------------|---------------------|
| Prokain | ne | da | da | ne | da |
| Tetrakain | da | ne | ne | ne | da |
| Lidokain | da | da | da | da | da |
| Mepivakain | ne | da | da | da | da |
| Prilokain | ne | da | da | da | ne |
| Heksilkain | da | ne | ne | ne | ne |

Kardiovaskularni sistem.– Lokalni anestetici deluju direktno na srce i glatke mišiće perifernih krvnih sudova prouzrokujući depresiju razdraženja i sprovodljivosti srca, a istovremeno i smanjivanje kontraktilnosti miokarda sa hipotenzijom. Sve ovo može da bude praćeno aritmijom i ventrikularnom fibrilacijom.

Njihovo dejstvo na periferne krvne sudove je dvojako. Najpre, niže koncentracije anestetika prouzrokuju vazokonstrikciju, a više koncentracije prouzrokuju vazodilataciju i hipotenziju.

Lokalni anestetici mogu da prouzrokuju i druge neželjene i toksične efekte, kao što su methemoglobinemija i alergija a oni su prikazani u tabeli 16–4.

Alergijska reakcija je češća kod ljudi nego kod životinja i ona se uglavnom javlja posle primene estarskih lokalnih anestetika. Ova neželjena reakcija može da se manifestuje u vidu preosetljivosti ili vrlo izražene anafilaktičke reakcije.

Tabela 16-4.

Neželjeni i toksični efekti lokalnih anestetika

| Lokalna reakcija | Sistemska toksičnost | | |
|-------------------|------------------------------|--|------------------------------------|
| | 1. Centralni nervni sistem | 2. Kardiovaskularni sistem | 3. Ostali |
| (iritacija tkiva) | | | |
| | – ekscitacija – depresija | – hipertenzija (kokain) – hipotenzija – ventrikularna fibrilacija – kardiovaskularni kolaps | – alergija – methemoglobinemija |

16.2. UPOREDNE FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE POJEDINIH GRUPE LOKALNIH ANESTETIČKIH SREDSTAVA

Po svom poreklu lokalni anestetici se mogu podeliti u dve grupe:

- prirodni alkaloidi, kao što su kokain i tropakokain, i
- sintetski lokalni anestetici, kao što su prokain, tetrakain (ame-tokain), benzokain, lidokain, mepivakain, cinhokain i drugi.

Kokain.– Kokain je prirodni alkaloid dobijen iz biljke *Eritroxylon coca*. On prouzrokuje snažnu površinsku lokalnu anesteziju. Međutim, zbog opasnosti od

zloupotrebe kokain se danas više i ne koristi. U mnogim zemljama je njegova terapijska primena i zakonski zabranjena. Nažalost to nije smanjilo i njegovu zloupotrebu.

Tetrakain.– Tetrakain je snažan površinski lokalni anestetik estarskog tipa koji se u obliku masti i rastvora (0,25–1%) primenjuje u oftalmologiji. Primenjuje se i za spinalnu anesteziju, a izuzetno retko i za infiltracionu anesteziju, ali se tada koriste koncentracije od 0,05 do 0,25%. U poređenju sa ostalim lokalnim anestetima tetrakain je oko 10 puta jači (na primer od prokaina), ali je zato i 10 do 12 puta toksičniji. Usporedne karakteristike nekih lokalnih anestetika koji se primenjuju za izvođenje raznih tipova lokalne anestezije prikazane su u tabeli 16–5.

Tabela 16–5.
Usporedne karakteristike nekih lokalnih anestetika (prokain = 1)

| Lokalni anestetik | Jačina anestezije | Trajanje dejstva (h) | Toksičnost |
|-------------------|-------------------|----------------------|------------|
| Prokain | 1 | 1 | 1 |
| Tetrakain | 10 | 2 | 10 |
| Lidokain | 2 | 2 | 2 |
| Mepivakain | 2 | 2 | 1–2 |
| Prilokain | 2 | 2 | 1–2 |

Prokain.– Prokain je takođe lokalni anestetik estarskog tipa, odnosno derivat paraaminobenzojeve kiseline i koristi se za izvođenje svih vrsta lokalne anestezije, osim površinske (tabela 16–3). Za izvođenje infiltrativne anestezije kod mladih životinja koristi se u koncentraciji od 1%, a kod velikih i odraslih životinja 2%. Za blok anesteziju malih životinja dovoljna je zapremina od 2 do 5 ml 2% rastvora, dok je za velike životinje potrebno 5 do 10 ml 4% rastvora.

Sam po sebi prokain deluje vazodilatatorno i brzo se apsorbuje, pa anestezija traje relativno kratko. Zbog toga se njegovim rastvorima dodaje adrenalin (ili drugi vazokonstriktor) u cilju usporavanja apsorpcije sa mesta aplikacije i produžavanja delovanja. Apsorbovani prokain se inače vrlo brzo razgrađuje (hidrolizuje) pod dejstvom holinesteraza krvi. Njegovo biološko poluvreme eliminacije je oko pola časa. Prokain i njegovi metaboliti eliminišu se preko urina.

Usporedno trajanje dejstva prokaina i lidokaina u izvođenju raznih vrsta lokalne anestezije prikazano je u tabeli 16–6. Najčešći neželjeni efekti apsorbovanog prokaina su depresija srčanog rada. Kod konja apsorbovani prokain prouzrokuje simptome nadražaja CNS-a. Čak i količine prokaina koje se oslobode iz prokain-penicilina, a izluče se u urinu, procenjuju se kod trkačkih konja kao doping.

Lidokain.– Lidokain je po hemijskom sastavu amidski lokalni anestetik. On je stabilniji od prokaina i ne podleže procesu razlaganja pod dejstvom pseudoholinesteraze, već se sporo metaboliše u jetri pod dejstvom enzima amidaze i konjugacijom sa sulfatom. Lidokain je jedan od najčešće korišćenih lokalnih anestetika u veterinarskoj medicini. On je lek izbora kod životinja koje su preosetljive na dejstvo lokalnih anestetika estarskog tipa.

Prednosti lidokaina nad prokainom su odsustvo iritacije tkiva, dejstvo brže nastaje, bolje difunduje u tkiva i trajanje anestezije je oko dva puta duže (tabela 16–6.). Pogodniji je za izvođenje površinske lokalne anestezije (na sluznicu i kožu), kada se koristi kao pasta ili gel u koncentraciji od 2 do 5%. Inače, u prometu se nalazi u obliku injekcionog rastvora u koncentraciji od 0,5 do 5% sa ili bez dodatog adrenalina. Lidokain se primenjuje za izvođenje svih vrsta lokalnih anestezija (tabela 16–3.). Za infiltracionu

anesteziju lidokain se koristi u koncentraciji od 0,5 od 1%, a za regionalnu anesteziju u koncentraciji od 2–3%.

Tabela 16–6.
*Trajanje dejstva u raznim tipovima lokalne anestezije
pod dejstvom prokaina i lidokaina*

| Vrsta anestezije | Anestetik | Trajanje dejstva (h) |
|----------------------------|-----------|----------------------|
| Infiltrativna anestezija | Prokain | 1,6 |
| | Lidokain | 2,7 |
| Paravertebralna anestezija | Prokain | 2,0 |
| | Lidokain | 4,3 |
| Epiduralna anestezija | Prokain | 1,7 |
| | Lidokain | 4,2 |

Objašnjenje: Za infiltrativnu anesteziju korišćeni su 2%-tni rastvori. Iste koncentracije su korišćene i za paravertebralnu i epiduralnu anesteziju. Doza za epiduralnu anesteziju iznosila je 1,25 ml/45 kg telesne mase, a 7 ml za paravertebralnu anesteziju

Lidokain je dva puta jači, i dva puta toksičniji lokalni anestetik od prokaina (tabela 16–1.). Opasnost od pojave neželjenih efekata je veća ako se lidokain koristi u koncentracijama višim od 0,5%. Simptomi trovanja lidokainom su slični onima kod trovanja prokainom: trzaji skeletne muskulature, depresija disanja, povraćanje, hipotenzija i konvulzije. Na srce lidokain deluje depresivno, primenjen i.v., pa se koristi kao antiaritmik, ali bez adrenalina. Primenjuje se zajedno sa injekcionim opštim anestetikom, u cilju smanjenja njegove količine.

Benzokain.– Benzokain se koristi isključivo za površinsku anesteziju oštećene kože i sluznice. On se primenjuje u obliku praška koncentracije od 10%, aerosola, masti ili rastvora. Ovaj lokalni anestetik se vrlo sporo, ili uopšte ne apsorbuje, pa je skoro isključena mogućnost ispoljavanja neželjenih efekata. Površinski anestetički efekt benzokaina traje nekoliko časova.

Mepivakain.– Mepivakain je anestetik amidskog tipa, sa farmakološkim osobinama i jačinom sličnom lidokainu, osim što mu dejstvo traje duže od lidokaina. Toksičnost mepivakaina je 1,5 do 2 puta veća od prokaina, i nešto manja od lidokaina. Koristi se za izvođenje svih vrsta anestezija izuzev za površinsku.

Bupivakain.– Bupivakain je amidski lokalni anestetik i dejstvo mu traje duže od lidokaina, približno od 3 do 8 časova pa spada u „long acting” anestetike. On je 4 puta jači, a isto toliko puta toksičniji od lidokaina (tabela 16–1.).

Prilokain.– Prilokain je amidskog tipa, i vrlo je sličan lidokainu (tabela 16–5.). Prouzrokuje manji stepen lokalne vazodilatacije zbog čega se koristi bez dodavanja adrenalina.

16.3. LOKALNA ANESTEZIJA HLAĐENJEM

Lokalna anestezija se može prouzrokovati i hlađenjem određenog predela kože. Na ovaj način se isključuju iz funkcije senzorni nervni završeci. Ovaj tip anestezije se postiže lokalnom aplikacijom leda, prskanjem *etil-hlorida* na površinu kože ili lokalnom aplikacijom *suvog leda* od *ugljen-dioksida*.

Etil-hlorid.– Vrlo često koristi se kao lokalni anestetik u veterinarskoj medicini. To je bistra bezbojna tečnost, lako isparljiva i zapaljiva. Nalazi se u bočicama pod pritiskom i koristi se raspršivanjem.

Etil-hlorid isparava veoma brzo posle aplikacije na kožu, oduzima joj toplotu i smanjuje osetljivost nervnih završetaka, a usled toga se gubi osećaj za bol. Koža postaje bela, ishemična i rashlađena do smrzavanja (otvrdne). Lokalna anestezija izazvana etil-hloridom traje sve dok je koža u kontaktu sa anestetikom i još neko vreme, a posle toga tkivo se oporavlja. Nedostatak ovog anestetika je otvrdnjavanje tkiva, pa je otežano izvođenje hirurškog zahvata. Koristi se za izvođenje manjih hirurških intervencija na koži (punkcija, incizija apscesa, šivenje rana). Česta upotreba ovog anestetika može da prouzrokuje oštećenje tkiva do stepena nekroze.

Ugljen-dioksid.—Nalazi se u čeličnim bocama pod visokim pritiskom. Puštanje ovog gasa iz boce, usled naglog smanjivanja pritiska, čini da se on naglo pretvara u „suvi led”. Pod njegovim dejstvom nastaje lokalno zamrzavanje tkiva, i u njemu potpuna lokalna anestezija. Ovakav tip anestezije se koristi za skidanje bradavica i drugih izraslina na koži. Ovim postupkom se ne može izbeći lokalno oštećenje okolnog zdravog tkiva.

16.4. RELAKSANTNI LEKOVI

Relaksantni lekovi prouzrokuju olabavljenje skeletne muskulature i koriste se u opštoj anesteziji, kao dodatak opštim anestheticima koji ne prouzrokuju dobru relaksaciju mišića.

Najvažniji relaksanti su: *tubokurarin*, *metokurin*, *galamin*, *pankuronijum*, *atrakurijum*, *vekuronijum*, *suksametonijum* i *dekametonijum*.

Mehanizam delovanja.—Relaksantni lekovi prouzrokuju olabavljenje skeletnih mišića na dva načina.

Kompetitivni (nedepolarizirajući) relaksantni lekovi.— Prouzrokuju kompetitivnu blokadu nikotinskog holinergičkog receptora u završnoj motornoj ploči skeletnog mišića. Na ovaj način oni sprečavaju delovanje fiziološki oslobođenog acetilholina na završecima motornih nerava. Ovaj blok se može nadvladati povećavanjem količine acetilholina na motornoj ploči, što se postiže primenom antiholinesteraza (na primer, neostigmin, edrofonijum). Posle većih doza ova grupa relaksantnih lekova blokira i natrijumove kanale, pa se time relaksacija još više produbljuje. Ovim mehanizmom deluju: tubokurarin, pankuronijum i galamin.

Depolarizirajući relaksantni lekovi.— Prouzrokuju dugotrajnu depolarizaciju postsinaptičke membrane i tako onemogućavaju normalno neuromuskularno prenošenje. Najpoznatiji lekovi iz ove grupe su suksametonijum i dekametonijum. Njihovo delovanje ne može se antagonizovati antiholinesteraznim supstancama. Budući da je i sam suksametonijum supstrat za holinesterazu, to se njegovo delovanje čak može pojačati antiholinesterazama.

16.4.1. Tubokurarin

Tubokurarin se primenjuje u toku opšte anestezije da bi pojačao relaksaciju skeletnih mišića, naravno samo u slučajevima kada opšti anestetik ne prouzrokuje dovoljno dobru relaksaciju.

Tubokurarin je aktivni princip iz kurarea, poznatog otrova za strele kod južnoameričkih indijanaca. Neuromuskularna blokada izazvana tubokurarinom se manifestuje slabljenjem i paralizom skeletnih (voljnih) mišića. Ovaj efekat počinje na mišićima lica, zatim se širi na mišiće vrata, ekstremiteta i abdomena, a na kraju su zahvaćeni i respiratorni mišići (interkostalni i dijafragma). Oporavljanje se odvija obrnutim redom. Dejstvo nastaje već jedan minut posle intravenske injekcije i traje 20 do 45 minuta. Respiratorna paraliza (ukoliko nastane) javlja se od 7 do 10 minuta posle

primene leka. Tubokurarin ne deluje na CNS, pa se u hirurgiji primenjuje samo ako je prethodno postignuta dovoljno duboka opšta anestezija. Pored toga, tubokurarin nema analgetičko dejstvo. Njegovom primenom životinja oseća bolove, ali zbog opšte relaksacije skeletnih mišića ne može da ispolji osećaj bola.

Indikacije.– Tubokurarin se koristi u svim ortopedskim hirurškim procedurama, kao i u svim hirurškim poduhvatima koji zahtevaju zastoje disanja. Tubokurarin znatno olakšava endotrahealnu intubaciju. Dobra mu je osobina što je farmakološki kompatibilan sa svim opštim anestheticima, ali se sa njima ne meša, jer može da prouzrokuje inkompatibilnost (precipitacija mešavine).

Doze i način primene.– Tubokurarin se aplikuje isključivo sporo intravenski. Primenjen p.o., zbog kvaternerne strukture ne apsorbuje se iz digestivnog sistema. Kod pasa i mačaka tubokurarin aplikovan i.v. može da prouzrokuje značajnu hipotenziju. Nastala hipotenzija je posledica oslobađanja histamina iz depoa u tkivima i blokade simpatičkih ganglija. Terapijske doze tubokurarina su: konj 0,22 do 0,25 mg/kg, telad i jagnjad 0,6 mg/kg, svinja 0,3 mg/kg, mačka i pas 0,4 mg/kg. Ove doze mogu da budu i značajno manje ukoliko se koriste opšti anestetici koji i sami otežavaju neuromuskularno prenošenje. Takvi su, na primer, metoksifluran, enfluran i izofluran.

FARMAKOLOGIJA KARDIOVASKULARNOG SISTEMA

Farmakologija oboljenja srca obuhvata primenu nekoliko važnih grupa lekova, koji delujući različitim mehanizmima. Prouzrokuju pojačanu snagu kontrakcije miokarda (povećavaju njegovu efikasnost) ili pak rasterećuju oslabljeno srce.

U okviru farmakologije kardiovaskularnog sistema biće obrađene sledeće grupe lekova:

1. Stimulatori srca i kardi tonički glikozidi, kao i drugi lekovi u terapiji srčane insuficijencije,
2. Antiaritmijski lekovi,
3. Hipotenzivni lekovi,
4. Vazodilatatori-lekovi u terapiji poremećaja regionalnog krvotoka i
5. Lekovi koji povećavaju otpornost kapilara.

17.1. LEKOVI U TERAPIJI SRČANE INSUFICIJENCIJE

Insuficijencija srca je patološko stanje u kome oslabljeni srčani mišić ne može da zadovolji potrebe organizma za kiseonikom. Ovo patološko stanje može da nastane zbog poremećaja u kontrakciji srčanog mišića, poremećaja u punjenju srca, zbog prevelikog otpora prema istiskivanju krvi iz srca i poremećaja srčanog ritma.

Na rad srca može da ima uticaj jedan ili više navedenih činilaca. Zato, kod insuficijencije srca treba uvek procenjivati stepen učešća svakog od navedenih faktora, a ne samo stepen smanjenja snage srčanog mišića, kao što se to do nedavno činilo.

Terapija insuficijencije srca obuhvata lekove koji pojačavaju snagu srčanog mišića (stimulatori srca), vazodilatatorne lekove koji smanjuju periferni vaskularni otpor i rasterećuju srce.

Poznavanje patofiziologije srčane insuficijencije i dekompenzacije stvorilo je racionalnu osnovu da se primenjuju i diuretici koji smanjuju vensku kongestiju i edeme.

17.2. STIMULATORI SRCA

Najvažniji stimulatori srca, odnosno inotropni lekovi, su: adrenergički beta agonisti, kardi tonički glikozidi i inhibitori fosfodiesteraze. Najpoznatiji adrenergički agonisti su: *adrenalin*, *izoprenalin*, *dopamin* i *dobutamin*. Svi ovi lekovi stimulišu adenilat ciklazu i povećavaju koncentraciju intracelularnog cAMP.

Adrenalin.– Adrenalin je dobro poznati stimulator srčanog rada. On aktivira beta₁-adrenergičke receptore u miokardu i time pojačava snagu kontrakcije i povećava frekvencu srčanog rada. Minutni volumen srca je značajno povećan, a kao posledica toga povećava se koronarni krvotok i protok krvi kroz aortu. Adrenalin, direktno deluje i na beta-adrenergičke receptore u koronarnim krvnim sudovima i prouzrokuje njihovu dilataciju. Međutim, svi kateholamini pa i adrenalin su potencijalni aritmogeni lekovi, a mogu da prouzrokuju i ishemiju miokarda ukoliko se često primenjuju.

Adrenalin je snažan hipertenzivni lek sa velikom efikasnošću pod uslovom da je arterijski krvni pritisak snižen, pa je od velike koristi u terapiji anafilaktičkog šoka, kada dominira hipotenzija.

Izoprenalin.– Izoprenalin je neselektivni beta-adrenergički agonist i podjednako dobro deluje na beta₁ i beta₂ receptore. Stimulacijom beta₁-receptora, izoprenalin deluje

pozitivno inotropno i pozitivno hronotropno. Naime, izoprenalin stimuliše beta receptore, koji su u stvari regulatorne podjedinice enzima adenilat ciklaze, pa se na taj način povećava koncentracija cAMP-a i pojačava snaga kontrakcije miokarda. Izoprenalin, kao i drugi beta-agonisti otklanjaju bradikardiju, srčanu blokadu i Adams-Stockovih napada.

Dejstvo adrenalina i izoprenalina je kratkotrajno, ali je dovoljno za pokretanje srčanog rada, na primer, kod zastoja srca kod pasa i mačaka. U ove svrhe se adrenalin primenjuje intrakardijalno (vidi poglavlje 15).

Dopamin.–Dopamin je endogeni prekursor noradrenalina i adrenalina, i stimuliše više vrsta adrenergičkih receptora (alfa i beta adrenergički receptori, dopaminski receptori). Međutim, ovaj kateholamin ima specifično dejstvo na dopaminske receptore koji se prevashodno nalaze u renalnim, mezenteričnim, koronarnim i cerebralnim krvnim sudovima, pa delujući na njih dopamin prouzrokuje vazodilataciju svih navedenih krvnih sudova. Dopamin deluje i na alfa-adrenergičke receptore u krvnim sudovima i prouzrokuje vazokonstrikciju. Osim toga, dopamin deluje na dopaminske D₁-receptore u srcu koji takođe stimulišu adenilat ciklazu, a rezultat tog dejstva je povećanje snage kontrakcije, ali bez značajnog povećanja frekvence srčanog rada.

Dopamin dat u srednjoj terapiskoj dozi (3-10 µg/kg/min) povećava snagu kontrakcije miokarda uz izvesno povećanje frekvence i krvnog pritiska. Veće doze dopamina (10-20 µg/kg/min) stimulišu i alfa i beta adrenergičke receptore, i pored inotropnog dejstva prouzrokuju tahikardiju i povećanje arterijskog krvnog pritiska.

Dopamin se koristi u terapiji *kardiogenog* (cirkulatornog šoka), *endotoksičnog šoka*, *teških hipotenzija* i *kod ujeda zmije*. Primenjuje se i kod *oligurije* za povećanje glomerularne filtracije u obliku spore intravenske infuzije (1-10 µg/kg/min). Prognoza i rezultati lečenja su utoliko bolji ukoliko se lečenje započne ranije. Najznačajniji neželjeni efekti dopamina su aritmije komora i tahikardija. Kod pasa i mačaka dopamin može da prouzrokuje nauzeju, povraćanje, hipotenziju ili hipertenziju, dispneju a ekstravaskularna primena dopamina prouzrokuje iritaciju i nekrozu.

Dobutamin.–Dobutamin je sintetski kateholamin, a hemijski je sličan dopaminu i izoprenalinu. On je takođe, agonista za beta₁ receptore i pojačava snagu kontrakcije, dok na frekvencu srčanog rada, ipak, slabije deluje. Ovo je značajna prednost dobutamina u odnosu na dopamin i izoprenalin jer se njegovom primenom izbegavaju neželjeni efekti na ritam srčanog rada. Dobutamin se takođe primenjuje u obliku spore intravenske infuzije (40 µg/kg/min) kod septičkog šoka, srčane insuficijencije i kardiomiopatija

Dobutamin u visokim dozama može da prouzrokuje značajnu tahikardiju i aritmiju. Dobutamin ne povećava perifernu vaskularnu rezistenciju (ne prouzrokuje hipertenziju), pa se ne koristi u terapiji kardiogenog šoka.

Inhibitori fosfodiesteraze.–Tipični predstavnici ove grupe lekova su metilksantini (kofein, teofilin, teobromin) koji inhibiraju fosfodiesteraze i time prouzrokuju nagomilavanje cAMP-a u miokardu. Rezultat toga je stimulacija srčanog rada.

U ovu grupu lekova spadaju još i novi inhibitori fosfodiesteraze koji su po hemijskoj strukturi biperidinska jedinjenja. Takvi lekovi su: *amrinon* i *milrinon*. Ova sredstva u poređenju sa metilksantinima su jači inotropni lekovi. Oba ova jedinjenja su selektivni inhibitori fosfodiesteraze i prouzrokuju vazokonstrikciju.

Klinička iskustva sa amrinonom i milrinonom u veterinarskoj medicini su mala. Za sada oni se primenjuju samo kod pasa, i to intravenski i peroralno. Preporučuje se da se amrinon prvo aplikuje u obliku bolus injekcije u dozi od 1 do 3 mg/kg, a odmah zatim da se nastavi infuzija u dozi od 30 do 100 µg/kg/min. Povećanje snage kontrakcije miokarda i povećanje arterijskog pritiska kod pasa nastaje posle 30 do 50 minuta od intravenske infuzije, a nije praćeno povećanjem frekvence srčanog rada. Ako se primeni u dozi od 2 do 10 mg/kg, njegov pozitivan inotropni efekat nastaje posle 15 minuta, a traje oko 5 časova.

Milrinon je analog amrinona i ima oko 20 do 30 puta jače inotropno delovanje. Međutim, iskustva sa primenom ovog leka kod životinja su mala. Ipak, milrinon se primenjuje kod pasa u dozi od 0,5 do 1 mg/kg. Maksimalan efekat na srcu milrinon postiže posle 1,5 do 2 sata, a traje oko 6 časova.

Oba leka (milrinom i amrinon) su indikovana za lečenje srčane insuficijencije, ili kao primarna, ili alternativna terapija u slučaju kada je miokard neosetljiv na dejstvo kardiotioničkih glikozida. Od neželjenih efekata koji prate ovu terapiju, ponekad, nastaje hipotenzija, izražena aritmija i bol u abdomenu. Ovi efekti obično nastaju posle primene visokih doza ili njihove duže primene.

Kofein.– Kao i ostali metilksantinski derivati, pored svog nadražajnog delovanja na centralni nervni sistem (vidi poglavlje 12), kofein ima i kardiostimulativno dejstvo. On inhibira aktivnost fosfodiesteraze i povećava koncentraciju cAMP u srčanom mišiću. Doze veće od terapijskih mogu da prouzrokuju aritmiju.

Farmakokinetika.– Kofein se lako apsorbuje iz digestivnog sistema, posle s.c. i i.m. aplikacije kod malih životinja. Delimično se demetiliše, a najveći deo kofeina (do 80%) se preobraća u ureju i izlučuje preko urina.

Kofein primenjen p.o. u dozi od 3 g kod konja, eliminiše se samo 3% od date doze u nepromenjenom obliku tokom 24 časa, preko urina. Jedan od puteva metabolizovanja kofeina je i njegovo pretvaranje u teobromin. To je razlog što se kod konja čak i posle 10 dana od aplikacije kofeina mogu naći rezidue teobromina u urinu. Primena kofeina kod trkačkih konja se smatra dopingom, pa je zakonski zabranjena njegova upotreba pred takmičenje.

Neželjene reakcije.– Kofein ima veliku terapijsku širinu. Viske doze kofeina mogu da prouzrokuju konvulzije, ali se ovo izuzetno retko događa prilikom njegove kliničke primene. Ove konvulzije mogu da se suzbiju barbituratima. Letalne parenteralne doze kofeina kod pasa kreću se od 110 do 175 mg/kg, a za mačke od 80 do 150 mg/kg.

Etamifilin i diprofilin su derivati teofilina koji se najviše koriste u veterinarskoj medicini. Oni imaju slabo kardiostimulativno delovanje, deluju diuretički, bronhodilatatorno i stimulišu disanje. U veterinarskoj medicini se koriste u terapiji akutne srčane dekompenzacije. Primenuju se sporo i.v. ili i.m., a retko p.o.

17.3. VAZODILATATORI U TERAPIJI SRČANE INSUFICIJENCIJE

U savremenoj terapiji srčane insuficijencije vazodilatatorima se pridaje sve veći značaj. Za razliku od kardiotioničkih glikozida i kardiostimulatora koji pojačavaju snagu srčane kontrakcije, vazodilatatori deluju tako što rasterećuju srce. Od ovih lekova u terapiji srčane insuficijencije koriste se:

- Inhibitori angiotenzin konvertaze (ACE inhibitori) kao što su *ramipril*, *enalapril*, *kaptopril* i dr.,
- Antagonisti kalcijumskih kanala (*verapamil*, *nifedipin*, *diltiazem* i dr.),
- Organski nitrati – „direktni” vazodilatatori (*izosorbid-dinitrat*, *pentaeritrol-tetranitrat*, *nitroglicerol* i dr.),
- Adrenergički beta blokatori (*propranolol*, *atenolol*, *sotalol* i dr.).

Svi ovi lekovi šire arteriole i vene i tako smanjuju kako prethodno („preload”) tako i naknadno („afterload”) opterećenje miokarda. U srčanoj insuficijenciji postoji povećanje koncentracije noradrenalina, angiotenzina i vazopresina u plazmi. Svi ovi faktori bitno doprinose patofiziologiji insuficijencije srca. Primenom inhibitora angiotenzin konvertaze (na primer, *kaptoprila*, *enalaprila*) smanjuje se funkcija angiotenzina i drugih vazokonstriktora, a time se znatno doprinosi poboljšanju funkcije oslabljenog srca.

Ramipril.–Ramipril je inhibitor angiotenzin konvertaze, i ima dugo delovanje. Registrovan je kod nas i indikovano je za lečenje hronične srčane insuficijencije i hipertenzije kod pasa, a kod mačaka za lečenje hipertenzije. Kao i drugi ACE inhibitori, ramipril može da se koristi kao dodatak osnovnoj terapiji hronične bubrežne insuficijencije i nefropatije za sprečavanje nastanka proteinurije.

Ramipril je pro-drug, i ima slabo farmakološko dejstvo sve dok se ne metabolize u aktivniji metabolit, ramiprilat. Ramiprilat sprečava stvaranje moćnog vazokonstriktora angiotenzina II, tako što se nadmeće sa angiotenzinom I za angiotenzin konvertirajući enzim (ACE). Ovaj enzim ima mnogo veći afinitet za ramiprilat nego za angiotenzin I. Pošto su koncentracije angiotenzina II smanjene, smanjuje se lučenje aldosterona i povećava aktivnost renina u plazmi.

Kardiovaskularni efekti ramiprila su smanjivanje ukupne otpornosti perifernih i pulmonalnih krvnih sudova. Ramipril ne menja srednji arterijski krvni pritisak niti pritisak u desnoj pretkomori i plućnim kapilara. Ramipril može da smanji srčanu frekvencu. Povećava srčani indeks i učinak, udarni volumen srca i toleranciju na fizičku aktivnost. Pored toga, ramipril, kao i drugi ACE inhibitori, povećava protok krvi kroz bubrege, pa kod životinja sa glomerularnim oboljenjima bubrega najverovatnije smanjuje proteinuriju i pomaže u očuvanju bubrežne funkcije.

Farmakokinetika.– Ramipril se posle p.o. primene kod pasa brzo metabolize procesom de-esterifikacije u aktivan metabolit *ramiprilat*. Biološka raspoloživost ramiprilata je oko 6,7% posle p.o. primene ramiprila primenivanog u dnevnoj terapijskoj dozi od 0,25 mg/kg. Primenjena doza obezbeđuje aktivnost ACE od 60 %, i to, kako kod zdravih tako i kod pasa sa eksperimentalno izazvanom poremećenom funkcijom bubrega. Ramipril primenjen kod mačaka u dozama od 0,125 do 1 mg/kg jednom dnevno, tokom 9 dana dostiže maksimalnu koncentraciju već posle pola časa od p.o. primene, a ramiprilata posle jednog časa. Ponavljana primena terapijske doze (0,125 mg/kg/dan) ramiprila inhibira aktivnost serumske ACE za 94%, a posle 24 h od primene za 55%. Ramipril primenjen u dozi od 1 mg/kg inhibira aktivnost angiotenzin konvertaze za 97%, a posle 24 h od primene za 83%.

Ramipril se u visokom stepenu (85-89%) eliminiše preko fecesa, a oko 10% preko urina. Ovaj ACE inhibitor se veoma sporo izlučuje iz organizma pasa i mačaka. Kompletano se izluči iz organizma posle 6 dana od primene.

Način primene i doziranje.– Za lečenje srčane insuficijencije pasa ramipril se primenjuje p.o. u početnoj dozi od 0,125 mg/kg jednom dnevno, a u zavisnosti od težine plućne kongestije doza se može povećati na 0,25 mg/kg, jednom dnevno. Za lečenje arterijske hipertenzije mačaka ramipril se primenjuje p.o. u dozi od 0,125 mg/kg, jednom dnevno.

Neželjeni i toksični efekti.– Iako su informacije o neželjenim reakcijama ramiprila relativno ograničene, čini se da psi i mačke dobro podnose ovaj lek. Moguća je opšta slabost, hipotenzija i hiperkalemija. Ramipril primenjivan u terapijskoj dozi je prilično bezbedan za pse, a visoka doza od 1g/kg prouzrokuje samo blage gastrointestinalne poremećaje. Predoziranje leka uglavnom prouzrokuje hipotenziju koja se koriguje primenom velike zapremine fiziološkog rastvora. Zato što ramipril ima dugo delovanje, neophodno je produženo praćenje i dugotrajno lečenje krvnog pritiska.

Interakcija lekova.– Diuretici (furosemid, hidrohlorotiazid) primenjivani zajedno sa ramiprilom pojačavaju mu hipotenzivni efekat, dok diuretici koji štede kalijum povećavaju hiperkalemijski efekat ramiprila. NSAIL povećavaju rizik za nastajanje poremećene funkcije bubrega ili hiperkalemije.

Pimobendan.–Ovaj lek je nedavno registrovan kod nas i uvršćen u paletu veterinarskih lekova. Indikovano je za lečenje zastoje srčane insuficijencije koja nastaje

kao posledica valvularne insuficijencije (mitralne i/ili trikuspidalne regurgitacije) ili dilatacijske kardiomiopatije kod pasa.

Pimobendan je neadrenergički i neglikozidni inotropni i vazodilatatorni lek. Pozitivan inotropni efekat postiže posredstvom dva mehanizma delovanja. Prvi mehanizam je inhibicija aktivnosti enzima fosfodiesteraze (tip III), a drugi je povećanje osetljivosti srčanog mišića prema intracelularnom kalcijumu. Pri tome, kontraktilnost miofibrila je poboljšana bez povećanja potrošnje kiseonika u miokardu i povećanja koncentracije intracelularnog kalcijuma. Vazodilatatorno dejstvo na arterijske i venske krvne sudove, pimobendan ostvaruje inhibicijom aktivnosti fosfodiesteraze III lokalizovane u arterijama i venama.

Farmakokinetika.– Pimobendan primenjen jednokratno p.o. u terapijskoj dozi, postiže maksimalanu koncentraciju u krvi od 1 do 4 sata posle primene kod pasa. Biološka raspoloživost pimobendana se kreće od 60 do 63%. Hrana smanjuje biološku raspoloživost, zbog čega se lek ne daje sa hranom ili neposredno posle hranjenja, već najmanje jedan sat pre obroka. Volumen distribucije je relativno visok (2,6 l/kg). Pimobendan i njegov aktivni metabolit se više od 90% vezuju za proteine plazme.

Pimobendan se procesom oksidacije demetilira u farmakološki aktivan metabolit, koji se zatim konjuguje sa sulfatnom i glukuronskom kiselinom i izlučuje uglavnom preko fecesa. Poluvreme eliminacije pimobendana i aktivnog metabolita kreće se od 1 do 1,5 sati. Klirens pimobendana je oko 90 ml/min/kg. Krajnje poluvreme eliminacije pimobendana je oko 0,5 sati, a aktivnog metabolita oko 2 sata. Koncentracije pimobendana posle 4 sata od oralne primene i aktivnog metabolita posle 8 sati bile su ispod granice kvantifikacije.

Doziranje i način primene.– Lek se primenjuje p.o. a pripremljen je u obliku tableta. Dnevna terapijska doza pimobendana kreće se od 0,2 do 0,6 mg/kg/dan. Uobičajena terapijska dnevna doza iznosi 0,5 mg/kg/dan. Ona se deli (0,25 mg/kg) i primenjuje na 12 časova (ujutru i uveče, sat vremena pre hranjenja).

Neželjena reakcije.– Klinička iskustva sa primenom ovog leka kod pasa još uvek su relativno mala, zbog čega je i profil neželjenih efekata nedovoljno poznat. Učestalost neželjenih reakcija (bar jedan slučaj prijavljen po psu) bila je: slab apetit (38%), umor (33%), diareja (30%), dispnea (29%), azotemija (14%), slabost i ataksija (10%), sinkopa (9%), kašalj (7%), iznenadna smrt (6%), ascites (6%) i šum srca (3%).

Pimobendan može da prouzrokuje slabo pozitivno hronotropno delovanje, a ono se može otkloniti smanjenjem date doze. Visoke doze pimobendana mogu da prouzrokuju aritmiju, atrijalnu fibrilaciju, kao i povećanje ektopičnih ventrikularnih otkucaja.

Kalcijumski antagonisti (blokatori kalcijumovih kanala).– Antagonisti kalcijumovih kanala blokiraju ulazak Ca^{2+} kroz voltažne kalcijumove kanale. Zbog toga se smanjuje koncentracija slobodnog kalcijuma u citoplazmi srčanog mišića, što je inače kritičan proces za funkcionisanje mišića. Pod dejstvom kalcijumovih antagonista nastaje smanjenje kontraktilnosti miokarda, usporavanje automatizma i sprovodljivosti.

Registrovan je veći broj blokatora kalcijumovih kanala za ljudsku primenu, a za veterinarsku upotrebu najčešće se koriste: *verapamil*, *diltiazem*, *nifedipin*, *amlodipin*, *lerkanidipin* i dr. Ovi lekovi takođe, blokadom voltažnih kalcijumskih kanala u glatkim mišićima krvnih sudova prouzrokuju vazodilataciju, posebno arterija, uključujući i koronarne arterije.

Organski nitrati.– Organski nitrati prouzrokuju relaksaciju glatkih mišića, kako arterija tako i vena i dovode do vazodilatacije. U terapijske svrhe naročito je značajna *postarteripolarna* venska vazodilatacija. Na ovaj način krv se zadržava na periferiji čime se smanjuje priliv krvi ka srcu, i postiže se njegovo rasterećenje.

Mehanizam vazodilatatornog delovanja organskih nitrata, pre svega nitroglicerola i

natrijum-nitroprusida, zasniva se na njihovoj osobini da se posle p.o. ili parenteralne primene denaturišu u glatkim mišićima. Tom prilikom se stvara azot monoksid (NO), koji deluje na specifični receptor gvanilatnu-ciklazu i nastaje povećanje cGMP-a, što je praćeno relaksacijom krvnih sudova.

Nitroglicerol se primenjuje kod pasa u obliku 2% masti koja se utrljava u kožu (unutrašnja površina) ušne školjke. Ova transdermalna aplikacija nitroglicerola se ponavlja svakih 6 do 8 časova. Međutim, još uvek su klinička iskustva oko primene ovih lekova nedovoljna u veterinarskoj praksi.

Adrenergički beta blokatori.– Adrenergički beta antagonisti deluju na beta₁ receptore koji se nalaze u miokardu pa se nazivaju kardioselektivni beta₁ blokatori. U ovu grupu lekova spadaju atenolol, metoprolol, bisoprolol, nebivolol i dr.

Najvažniji farmakološki efekti adrenergičkih beta blokatora u kardiovaskularnom sistemu su:

- smanjivanje frekvence srčanog rada,
- smanjivanje snage kontrakcije miokarda,
- smanjivanje minutnog volumena srca,
- produženje mehaničke sistole i
- umereno sniženje arterijskog krvnog pritiska.

Od adrenergičkih blokatora u veterinarskoj praksi za lečenje hipertenzije kod pasa koristi se prazosin.

Indikacije.– Najvažnije indikacije za primenu vazodilatatora su hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija, hipertenzija, aritmije srca kod koronarne bolesti, jer povećavaju toleranciju prema naporu.

17.4. KARDIOTONIČKI GLIKOZIDI

Kardiotonički glikozidi su najstariji i još uvek značajni lekovi u terapiji srčane insuficijencije.

Poreklo i sastav kardiotoničkih glikozida.– Najvažniji kardiotonički glikozidi dobijaju se iz biljaka *Digitalis purpurea* (crvena pustikara) i *Digitalis lanata* (vunasta pustikara). Još neke biljke (*Strophanthus gratus*, *Scilla maritima*) sadrže glikozide sa kardiotoničkim dejstvom, ali se oni danas ređe koriste. Iz *Digitalis purpurea* izolovani su glikozidi: digitoksin, gitoksin i gitalin, dok se iz *Digitalis lanata* izolovani: digitoksin, gitoksin i digoksin. Od svih ovih glikozida za terapiju najvažniji su: digitoksin i digoksin. Kardiotonički glikozidi su po svom hemijskom sastavu steroidi za koje su vezani razni šećeri.

Farmakokinetika.– Digitoksini se dobro apsorbuju iz gastrointestinalnog sistema. Međutim, biološka raspoloživost digoksina varira od 40% do 90%, pa se često preparati digitoksina moraju da primenjuju intravenski. Posle apsorpcije glikozidi se ravnomerno raspodeljuju po svim tkivima i organima, a posebno se koncentrišu u srcu, bubrezima i jetri.

Poluvreme eliminacije digoksina je oko 1,6 dana, a kod digitoksina oko 1 dan. Digoksin se ne metaboliše, već se najvećim delom izlučuje preko bubrega u nepromenjenom obliku. Ostale kinetičke parametre vidi u tabeli 17–1.

Tabela 17–1.

Uporedne farmakokinetičke karakteristike glikozida digitalisa kod pasa

| Kinetika | Digitoksin | Digoksin | Uabain (strofantin-K) |
|---|--------------|------------------------------|-----------------------|
| Resorpcija iz digestivnog trakta | dobra (90%) | slabija od digitoksina (75%) | 5–10% |
| Nastajanje dejstva posle: | | | |
| - p.o. primene | oko 90 min. | oko 45 do 60 min. | 3 – 4 min. |
| - i.v. primene | 15-30 min. | 15-30 min. | |
| Poluvreme eliminacije (vrlo neujednačeno) | 14 do 48,6 h | 27 do 56 h | nema podataka |
| Vezivanje za albumine plazme | 70 do 90% | 25% | nema podataka |
| Glavni put eliminacije | jetra | bubrezi | |

17.4.1. Mehanizam delovanja

Postoji opšta saglasnost da pozitivni inotropni efekt kardi toničkih glikozida nastaje usled povećanja raspoložive količine kalcijuma u ćeliji, koji zatim deluje na kontraktilne proteine miocita. Najvažniji mehanizam pomoću koga kardi tonici ostvaruju povećanje intracelularnog kalcijuma je *inhibicija enzima membranske Na-K-ATP-aze*. Ovaj enzim pod fiziološkim uslovima reguliše membransku razmenu natrijuma i kalijuma (otuda ime „natrijska pumpa”). Inhibicijom ovog enzima smanjuje se izbacivanje natrijuma iz ćelije, pa se u ćeliji relativno povećava koncentracija natrijuma i smanjuje koncentracija kalijuma. Povećanje intracelularnog natrijuma smanjuje brzinu izbacivanja intracelularnog kalcijuma kroz membranu, što je bitno za pozitivni inotropni efekat.

Posebno treba istaći da kardi tonici ne utiču na produkciju, deponovanje i oslobađanje energije u srcu. Oni takođe nemaju direktno delovanje na kontraktilni protein, niti menjaju funkciju cAMP-a.

Kalcijum potencira neželjene efekte kardi tonika. Sve što povećava koncentraciju kalcijuma u krvi istovremeno povećava i toksičnost kardi tonika. Tako, svako egzogeno unošenje kalcijuma (injekcioni preparati kalcijuma) ili drugih lekova koji povećavaju koncentraciju kalcijuma (na primer, parathormon, visoke doze D vitamina) može da stupi u interakciju sa kardi tonicima i da potencira njihove neželjene ili toksične efekte. Zbog toga je kontraindikovana njihova istovremena primena.

Gubitak kalijuma i hipokaliemija su bitni za pojavu propratnih aritmija u toku primene glikozida. Primenom kalijuma mogu se otkloniti neki toksični efekti ovih lekova. Ovaj tip interakcije nastaje kada se sa kardi tonicima primenjuju istovremeno diuretici koji prouzrokuju hipokaliemiju.

Farmakološka dejstva kardi toničkih glikozida.– Kardi tonički glikozidi deluju kako na zdravo, tako i na insuficijentno srce, s tom razlikom što su efekti kardi toničnih glikozida jasno uočljivi samo na insuficijentnom srcu.

Kardi tonici deluju na sve četiri bitne karakteristike srčanog mišića: kontraktilnost, sprovodljivost, refraktarnost i automatizam. Kardi tonici povećavaju snagu srčane kontrakcije (*pozitivno inotropno dejstvo*), usporavaju sprovođenje nadražaja sa pretkomora na komore, produžuju period refraktarnosti u atrioventrikularnom čvoru i pojačavaju automatizam srca. Klinički su najvažniji pojačanje kontraktilnosti i usporavanje srčanog rada. Ovi efekti se mogu dobiti u malom rasponu doza. Čak i malo povećanje terapijskih doza može prouzrokovati neželjene, pa čak i toksične efekte.

Kontraktilnost.– Glikozidi digitalisa pojačavaju snagu i efikasnost kontrakcije

miokarda. Oni obezbeđuju veći rad srca bez povećanja potrošnje kiseonika. Srčani mišić ima veću tenziju, a pražnjenje srca je bolje pa se povećavaju udarni i minutni volumen srca. Ukupna veličina dilatiranog srca se smanjuje (smanjuje se pritisak u zidu srca), smanjuje se potrošnja kiseonika i poboljšava cirkulacija. Sve ovo doprinosi smanjenju adrenergičke aktivnosti, koja ima za posledicu smanjenje sistemskog otpora u arteriolama i smanjenje naknadnog opterećenja srca (afterload), zbog čega se rad leve komore dalje poboljšava.

Sprovodljivost.– Kardiotonici usporavaju sprovođenje impulsa sa pretkomora na komore. Usporavanje sprovođenja jednim delom je posledica aktivnosti vagusa, a većim delom nastaje zbog direktne depresije sprovodnog sistema srca. Kao posledica usporenog sprovođenja impulsa smanjuje se frekvenca srčanog rada. Ovaj efekat se na elektrokardiogramu registruje kao produženje P-Q intrevala i kao različit stepen A-V bloka. Vagusno usporenje srčanog rada, obično nastaje u početku digitalizacije, i može se zaustaviti atropinom. U kasnijem toku digitalizacije usporavanje srčanog rada nastaje kao posledica direktnog delovanja glikozida na sistem za sprovođenje, i ne može se zaustaviti atropinom.

Visoke doze kardiotoničkih glikozida prouzrokuju poremećaje srčanog ritma, koji su klinički vrlo značajni. Ovi poremećaji ponekad mogu da nastanu i posle primene terapijskih doza, ili nešto viših doza od terapijskih. Ovaj poremećaj se češće viđa kod strajih životinja. Usporavanje A-V sprovođenja može da ide do potpunog A-V bloka, kada komore samo povremeno reaguju na atrijalne impulse ili se kontrahuju potpuno nezavisno, i sa niskom frekvencom kontrakcija.

Refraktarnost.– Kardiotonici produžavaju period refraktarnosti. Produžavanjem perioda refraktarnosti u A-V čvoru smanjuje se broj talasa depolarizacije koji stižu do komora. Na taj način se smanjuje frekvenca kontrakcija komora, bez značajnih promena frekvence pretkomora.

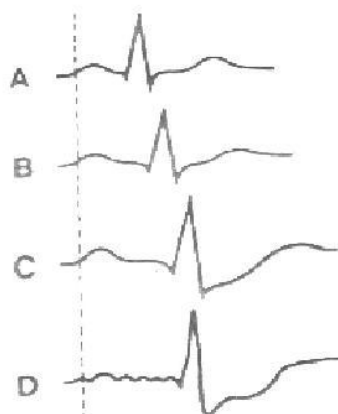
Automatizam.– Glikozidi digitalisa pojačavaju automatizam srca i olakšavaju stvaranje ektopičnih žarišta. Kao posledica toga nastaju aritmije, ventrikularna tahikardija, bigeminija i ventrikularna fibrilacija.

Sva pomenuta dejstva kardiotoničkih glikozida klinički se manifestuju u vidu popravljavanja cirkulacije, smanjenja edema, venskog pritiska, smanjenja tahikardije i mogućnosti većeg stepena fizičke aktivnosti bez pojave zamora. Na slici 17–1. prikazani su farmakološki i toksični efekti kardiotoničkih glikozida na EKG.

Indikacije.– Najvažnija indikacija za primenu kardiotoničkih glikozida je srčana insuficijencija sa poremećajima ritma pretkomora. Kardiotonički glikozidi su indikovani u lečenju srčane insuficijencije, bez obzira da li se radi o insuficijenciji leve ili desne komore ili celog srca. Posebno korisna indikacija glikozida je hronična insuficijencija srca u kojoj je srčani mišić još relativno očuvan. Ovakav tip insuficijencije postoji kod oštećenja zalistaka, hipertenzije, otežanog protoka krvi zbog prisustva parazita (dirofilarije), urođene srčane mane, oštećenja srca usled arteroskleroze, kao i u starosti.

Druga indikacija za kardiotoničke glikozide je lepršanje ili treperenje pretkomora, bez obzira da li je prisutna i srčana insuficijencija. S obzirom da kardiotonički glikozidi imaju malu terapijsku širinu, pa zbog toga lako mogu da prouzrokuju neželjene efekte, a danas se za terapiju insuficijencije sve više koriste sistemski vazodilatatori, posebno ACE inhibitori (npr. kaptopril, enalapril i dr.).

U veterinarskoj medicini važi kao pravilo da se poremećene funkcije srca kod domaćih životinja smatraju kao indikacija za prinudno klanje ili eutanaziju. Međutim, kod priplodnih konja, bikova, pasa i mačaka koje je potrebno održavati u dobrom zdravstvenom stanju, ovi lekovi se koriste.



Slika 17–1. Šematski prikaz farmakoloških i toksičnih efekata kardi toničkih glikozida na EKG:

A - normalni EKG;

B i C - produženje vremena sprovođenja; B i C takođe pokazuju spuštanje S - T segmenta.

D - znaci intoksikacije; treperenje pretkomora i tipično spušten S-T segment. U ovoj fazi intoksikacije javljaju se i multifokalne ventrikularne ekstrasistole

Način primene i doziranje.– Kardi tonički glikozidi primenjuju se intravenski i peroralno. Preživarima se ovi glikozidi daju isključivo intravenski, jer se posle peroralne primene razgrađuju u rumenu. Intramuskularna aplikacija glikozida prouzrokuje lokalni nadražajni efekat, sa mogućom nekrozom tkiva. Kardi tonički glikozidi, suprotno ostalim lekovima kod kojih je jačina dejstva direktno proporcionalna veličini primenjene doze, terapijske efekte u organizmu mogu da ostvare tek posle primene visokij doza („doze opterećenja”) frakcionirano u toku 24 do 48 sati.

Orijentaciona ukupna peroralna doza opterećenja za digoksin kod pasa kreće se od 0,11 do 0,22 mg/kg podeljena u pet jednakih doza (doza održavanja). Doza održavanja digoksina se kreće od 0,022 do 0,044 mg/kg ili 22 do 44 µg/kg, a primenjuje se na 12 sati u toku 48 sati. Dnevna p.o. doza održavanja digoksina iznosi 0,022 mg/kg. Ona se deli u dve pojedinačne doze (0,011 mg/kg), a daje se na 12 sati posle aplikacije inicijalne doze za digitalizaciju. Ipak, treba naglasiti da glikozidi digitalisa imaju malu terapijsku širinu, da postoje značajne individualne varijacije prema njima, pa su preporuke za fiksno doziranje skoro nemoguće. U praksi se lečenje započinje preporučenim dozama, a kasnije doziranje se nastavlja do željenog efekta.

Glikozidi digitalisa imaju dugo poluvreme eliminacije, pa bi se primenom tačno određenih fiksiranih dnevnih doza (doze održavanja) vrlo sporo dostigle efektivne terapijske koncentracije u plazmi. Ovo se može izbeći na taj način što se u početku mogu primeniti više doze („doze opterećenja”), frakcionirano u toku prvih 24 do 48 časova. Kod pasa se ova procedura može izvesti peroralnim davanjem glikozida, a samo u akutnoj insuficijenciji intravenski. Doza opterećenja je obično 2 do 5 puta veća od doze održavanja (kako su gore navedene). Ako se primenjuje tzv. „intenzivna metoda”, polovina proračunate doze daje se odjedanom, posle 6 časova daje se još jedna četvrtina, a posle toga osmina se daje svakih 4–6 časova, odnosno do pojave znakova toksičnosti (povraćanje, dijareja, depresija srčanog rada i aritmije). Po drugoj metodi („brza metoda”) trećina doze daje se na 6 časova, a posle ovoga se nastavlja sa primenom doza za održavanje. Ako se digoksin primenjuje u preporučenim dozama održavanja, potrebno ih je davati bar 7 do 10 dana da bi se razvio pun terapijski efekat. Ovaj režim, poznat pod imenom „spora digitalizacija” najsigurniji je, i ima značajnu prednost posebno kod stacioniranih pacijenata.

Neželjeni i toksični efekti.–Nekontrolisano davanje kardijskih glikozida, uska terapijska širina ovih lekova, različita biološka raspoloživost preparata digoksina i razlike u individualnoj osetljivosti kod pasa su faktori koji mogu da doprinesu pojavi neželjenih ili toksičnih efekata kardijskih glikozida. Najčešće intoksikacije kardijskim glikozidima nastaju zbog njihove istovremene primene sa diureticima koji ne štede kalijum.

Najvažniji toksični efekti ovih lekova manifestuju se na srcu. Ukoliko se ovi efekti na vreme ne uoče i ako se ne leče na odgovarajući način, oni mogu da prouzrokuju smrt. Zbog toga, veterinar mora dobro da poznaje simptome intoksikacije kako bi mogao na vreme da ih uoči i leči. Visoke koncentracije kardijskih glikozida u krvi prouzrokuju poremećaje srčanog ritma i poremećaje u atrio-ventrikularnom sprovođenju uključujući i kompletan A-V blok.

Najvažniji znaci kardijalne toksičnosti kardijskim glikozidima su: sinusna bradikardija, poremećaji ritma u pretkomorama i komorama (paroksizmalna tahikardija pretkomora ili komora), razni stepeni A-V bloka, poremećaji ritma komora (ventrikularne premturane depolarizacije koje se manifestuju kao udvostručene kontrakcije – bigeminija), ventrikularna tahikardija i fibrilacija. Pored ovih kardijalnih neželjenih efekata, glikozidi prouzrokuju i ekstrakardijalne sporedne neželjene efekte koji su obično gastrointestinalnog porekla. Najčešći i najblaži efekti su: anoreksija i opstipacija, koji najčešće prolaze posle smanjivanja doze. Povraćanje i dijareja kod pasa se javljaju kako posle peroralne tako i posle intravenske primene kardijskih glikozida, a najčešće nisu razlog za veće uznemirenje. Letalni ishod kod intoksikacije kardijskim glikozidima nastaje zbog aritmije.

Maksimalne terapijske i toksične doze kardijskih glikozida kod ljudi prouzrokuju simptome od strane CNS-a, kao što su: depresija, poremećaj vida, pospanost, konfuzija, halucinacije i na kraju koma. Ovakvi toksični efekti kardijskih glikozida od strane CNS-a nisu zapaženi kod pasa ili su možda maskirani opštom slabošću i nelagodnošću koja je posledica srčane intoksikacije.

Lečenje intoksikacije kardijskim glikozidima.– Ako se pojave znaci intoksikacije važno je odmah smanjiti dozu ili obustaviti njihovu dalju primenu. Takođe, bitno je odmah obustaviti dalju primenu diuretika.

Bradikardija sa smetnjama u A-V sprovođenju otklanja se primenom *atropina*. Aritmije se leče *fenitoinom*, *lidokainom* i *adrenergičkim beta₁ blokatorima*. Važno je što pre uspostaviti acido-baznu ravnotežu u krvi, a to se postiže primenom elektrolita. Najpre treba aplikovati *kalijum* i povećati njegovu koncentraciju u plazmi. To se postiže peroralnom primenom kalijum-hlorida u početnoj dozi od 0,6 do 1g, a zatim nastaviti sa dozom od 0,3 do 0,5g svakih 1 do 2 časa (ukupno 2 doze) ili sporom intravenskom infuzijom kalijum-hlorida uz praćenje EKG i koncentracije kalijuma u serumu.

Kalijum smanjuje vezivanje kardijskih glikozida za miokard i direktno antagonizuje neke kardijske efekte glikozida. Međutim, ako kod životinja postoji već hiperkalemija, onda dodatna primena kalijuma intenzivira A-V blok i može da nastane kompletan A-V blok i zastoj srca.

Pored napred navedene farmakoterapije, intoksikacija kardijskim glikozidima sanira se i primenom različitih postupaka u cilju njihovog odstranjivanja iz organizma (*ispiranje želuca i primena laksantnih lekova*). Pripremljena su i specifična antitela protiv kardijskih glikozida (protiv digoksina i digitoksina) i primenjuju se u svetu, međutim kod nas do sada, nije registrovan ni jedan preparat za veterinarsku medicinu.

Kontraindikacije i mere predostrožnosti.– Kardijski glikozidi se ne primenjuju kod životinja sa cirkulatornim kolapsom, sa poremećenom funkcijom bubrega i jetre, kod aritmija prouzrokovanih prethodnom primenom kardijskih glikozida,

atrioventrikularnog bloka, ventrikularne tahikardije i bradikardije, hipertrofičnih kardiomiopatija i ruptur horde tendine. Akutna srčana insuficijencija koja se može razviti u toku infektivnih bolesti, kod edema pluća ili u toku kardiogenog šoka, malo može da se popravi kardiotoničkim glikozidima.

Prethodna digitalizacija predstavlja predostrožnost kod ponovne primene kardiotonika. Nova primena kardiotoničkih glikozida zahteva podatke o vremenu kada je prethodna digitalizacija sprovedena, jer nova primena glikozida kod već digitalizovane životinje može da prouzrokuje teške neželjene efekte. Takođe, hipokalemija prouzrokovana prethodnom primenom tiazidnih diuretika, može znatno da pojača toksičnost kardiotoničkih glikozida.

Interakcije kardiotoničkih glikozida sa drugim lekovima.— Značajna interakcija nastaje između digoksina i antiaritmika hinidina koji povećava koncentraciju digoksina u krvi. Dalje, adrenergički beta-agonisti povećavaju mogućnost nastajanja aritmija kod digitalizovanih pasa. Naime, kod digitalizovanih pasa sa delimičnim srčanim blokom primena beta-adrenergičkih antagonista može da prouzrokuje zastoj srca.

Ostali lekovi i postupci u terapiji srčane insuficijencije.— Za terapiju akutne srčane insuficijencije uz digitalizaciju neophodna je primena diuretika henleove petlje, na primer, furosemida (5–10 mg/kg, i.v.), uz dodatak kalijuma. Istovremeno, neophodno je smanjiti količina natrijuma u ishrani, kao i fizičku aktivnost.

17.5. ANTIARITMIJSKI LEKOVI

Antiaritmijski lekovi se koriste za preveniranje i lečenje poremećaja ritma srčanog rada. Pored lekova, u terapiji aritmija koriste se i neki elektronski uređaji, kao što su elektronski predvodnik („pacemaker”) i defibrilator.

Antiaritmijski lekovi deluju na tri bitne karakteristike srčanog mišića koje su važne za nastajanje aritmija, a to su: automatizam, brzina sprovođenja nadražaja u sprovodnom sistemu i refraktarni period srca. Na sve ove karakteristike antiaritmijski lekovi deluju mehanizmima koji omogućuju popravljavanje ili normalizovanje poremećenog ritma srčanog rada.

Podela i mehanizam delovanja. Po mehanizmu delovanja antiaritmijski lekovi se dele u četiri grupe (tabela 17–2).

I Stabilizatori ćelijske membrane.— To su hinidin, prokain-amid, lidokain, fenitoin i dr. Svi lekovi iz ove grupe koče aktivnost brzih natrijumskih kanala od kojih zavisi brza nulta faza akcionog potencijala (brza depolarizacija) u srčanom mišiću i Purkinijevim vlaknima. Ovi lekovi, dakle, deluju kao stabilizatori ćelijske membrane (tabela 17–2).

II Adrenergički beta-blokatori.— To su propranolol, alprenolol, atenolol, metoprolol, bisoprolol i dr. Oni usporavaju spontanu dijastolnu depolarizaciju, usporavaju atrioventrikularno sprovođenje i antagonizuju sve efekte adrenergičkih supstanci koje se odigravaju preko beta receptora, a od značaja su za nastajanje aritmija.

III Lekovi koji produžuju trajanje akcionog potencijala.— Oni time produžavaju i trajanje efektivnog refraktarnog perioda. Predstavnici ove grupe antiaritmika su bretilijum i amiodaron.

IV Antagonisti kalcijuma.— Takav je, na primer, verapamil, nifedipin, diltiazem, koji inhibišu akcioni potencijal u atrio-ventrikularnom čvoru, i to onaj koji zavisi od sporog ulaska kalcijuma u ćeliju. Istovremeno ovi lekovi usporavaju sinusni automatizam, a time produžuju fazu spontane dijastolne depolarizacije (tabela 17–2).

Ovde će detaljnije biti opisani samo oni antiaritmici koji se koriste u veterinarskoj medicini.

Tabela 17-2.

Podela i mehanizam dejstva antiaritmijских lekova

| Grupa | Lek | Smanjenje brzine Na ⁺ u V max | Trajanje akcionog potencijala | Beta – blokada | Ekstrakardijalni efekti |
|---|--------------|--|-------------------------------|-------------------|-------------------------|
| I Stabilizatori membrane | hinidin | | | | |
| | prokain | 4+ | produženo, + | malen | antiholinergik |
| | amid | 4+ | produženo, + | 0 | antiholinergik |
| | lidokain | 4+ | skraćeno, + | 0 | lokalni anestetik |
| | fenitoin | 4+ | skraćeno, + | 0 | antikonvulziv |
| | dizopiramid | 4+ | produženo, + | 0 | antiholinergik |
| | aprindin | 4+ | 0 | 0 | antikonvulziv |
| II Beta blokatori | tokainid | 4+ | 0 | 0 | lokalni anestetik |
| | propranolol | + | skraćeno, + | 4+ | mali |
| | oksiprenolol | + | skraćeno, + | 4+ | mali |
| III Lekovi koji produžavaju akcioni potencijal | alprenolol | + | skraćeno, + | 4+ | mali |
| | bretilijum | 0 | 4+ | neuronska blokada | hipotenzija |
| IV Antagonisti kalcijuma | amjodaron | 0 | 4+ | 0 | koronarni vazodilatator |
| | verapamil | 0 | produžena faza 1 i faza 2 | 0 | koronarni vazodilatator |

4+ = glavno elektrofiziološko dejstvo

+ = pomoćno dejstvo

0 = neznatno dejstvo ili bez efekta u predviđenim koncentracijama u plazmi

17.5.1. Hinidin

Hinidin je dekstrogiri izomer hinina (antimalarik). Antiaritmijско dejstvo samog hinina je otkriveno slučajno za vreme terapije malarije kod bolesnika koji je istovremeno patio od srčanih aritmija. Pokazalo se da hinin popravlja i simptome aritmije, pored toga što leči malariju. Hinin je napušten zbog toksičnosti, ali se umesto njega koristi njegov izomer hinidin.

Dejstva.– Hinidin smanjuje automatizam srčanog mišića, smanjuje brzinu sprovođenja i produžuje refraktarni period, povećava prag nadražljivosti srčanog mišića, a svim tim efektima doprinosi otklanjanju aritmija. Hinidin je antiholinergik, čime se može objasniti povremena paradoksalna tahikardija koja se može zapaziti u toku njegove primene.

Indikacije.– Hinidin se koristi za otklanjanje aritmija kod konja. Iskustva su, međutim, još nedovoljna, pa je zbog opasnosti od neželjenih efekata poželjno primenu ovog leka ostaviti specijalisti sa iskustvom. Osim kod konja hinidin se koristi za uspostavljanje normalnog ritma kod velikih rasa pasa.

Neželjene reakcije.– Najteži neželjeni efekti hinidina su dijareja, slabost skeletnih mišića, povraćanje, i trombocitopenija. Pri naglom uspostavljanju normalnog ritma pod dejstvom hinidina moguća je iznenadna embolija koja nastaje zbog otkidanja tromba iz pretkomora srca. Apsolutna kontraindikacija za primenu hinidina je postojeći atrioventrikularni blok.

17.5.2. Prokain-amid

Prokain-amid je nastao iz poznatog lokalnog anestetika prokaina. Za razliku od prokaina, prokain-amid je postojaniji u krvi, jer je rezistentan na aktivnost serumskih esteraza (koje inače razgrađuju prokain).

Prokain-amid deluje na srce vrlo slično hinidinu. On smanjuje automatizam srca i povišava prag nadražljivosti srčanog mišića. Može se primenjivati peroralno i parenteralno za zaustavljanje aritmija atrijalnog porekla. Apsolutna kontraindikacija za prokain-amid je postojeći atrioventrikularni blok.

17.5.3. Lidokain

Lidokain je lokalni anestetik koji se često koristi za suzbijanje poremećaja ritma komora, posebno onih u humanoj medicini koji nastaju posle infarkta miokarda. *U terapiji aritmija koriste se samo preparati lidokaina bez dodatog adrenalina.*

Dejstvo.—Lidokain smanjuje automatizam Purkinijeovih vlakana, smanjuje trajanje akcionog potencijala i deprimira električku aktivnost depolarizovanog aritmogenog tkiva. Iz ovog razloga lidokain posebno efikasno zaustavlja aritmije udružene sa depolarizacijom (na primer, one izazvane hipoksijom ili one nastale kod predoziranja glikozidima digitalisa). Ovaj antiaritmik može da spreči aritmogeno dejstvo adrenalina.

Doze i način upotrebe.—Lidokain se koristi isključivo intravenski, jer se posle peroralne primene razgrađuje u jetri. Intravenska doza za psa je 1 do 2 mg/kg. U slučaju potrebe ova doza može se ponoviti, jer je dejstvo lidokaina kratkotrajno.

Najčešći neželjeni efekti lidokaina su hipotenzija, depresija disanja, zastoj srca i konvulzije. Lidokain ne bi trebalo primenjivati kod aritmija pretkomora i kod aritmija komora nastalih u toku primene opštih anestetika. Kontraindikovana je primena lidokaina kod postojećeg atrio-ventrikularnog bloka u sprovođenju nadražaja i atrijalne fibrilacije.

17.5.4. Fenitoin

Fenitoin je poznati antiepileptik kod pasa koji istovremeno ima sposobnost da zaustavi poremećaje srčanog ritma, posebno onih ventrikularnog porekla. Za razliku od ostalih antiaritmika, fenitoin obično ne menja brzinu sprovođenja nadražaja. Fenitoin je naročito efikasan i za zaustavljanje aritmija koje se javljaju kod intoksikacije glikozidima digitalisa. Početna peroralna doza za psa iznosi 20 mg/kg, a zatim se ista doza primenjuje u toku daljeg lečenja jedanput dnevno. Doza za intravensku primenu kod pasa kreće se od 5 do 10 mg/kg i aplikuje se tokom nekoliko minuta.

Fenitoin je prilično toksičan lek, pa prouzrokuje neželjene efekte kod pasa. Najčešće i najpre se viđaju ataksija i nistagmus.

17.5.5. Propranolol

Propranolol (neselektivni beta-blokator), atenolol, metoprolol i bisoprolol su (selektivni beta₁-blokator). Metoprolol, bisoprolol i atenolol mogu da zaustave sve aritmije koje nastaju zbog prekomerne aktivnosti kateholamina, koja se odigrava posredstvom beta-receptora. Ovi lekovi mogu da spreče nastajanje aritmija koje su posledica preterane aktivnosti adrenergičkog nervnog sistema.

Indikacije za beta-blokatore su poremećaj ritma u toku izvođenja halotanske anestezije, primene halogeniranih opštih anestetika, pretkomorna tahikardija i ekstrasistole izazvane kateholaminima.

Terapijska doza propranolola za psa kreće se od 0,1 do 1 mg/kg kada se primenjuje intravenski (sporo!). Peroralno se mogu dati pet do deset puta veće doze od intravenskih. Posle apsorpcije propranolol podleže metabolizmu prvog prolaza. Skoro kompletno se eliminiše preko jetre, i to pre nego što dostigne terapijske koncentracije u sistemskej cirkulaciji.

17.5.6. Verapamil

Verapamil je blokator kalcijumskih kanala i time onemogućuje ulazak kalcijuma u ćelije miokarda. Ovim mehanizmom verapamil produžuje fazu refraktarnosti u atrioventrikularnom čvoru, dok na trajanje akcionog potencijala i brzinu sprovođenja nadražaja nema značajniji efekat. Istim ovim mehanizmima verapamil deluje negativno inotropno i negativno hronotropno na srce.

Verapamil se koristi za terapiju aritmija kod pasa. Umesto *verapamila* mogu se koristiti i drugi kalcijumski antagonisti, kao što su: *nifedipin*, *diltiazem*, *amlodipin*, *felodipin*, *izradipin*, *nikardipin*, *lerkanidipin* i *klevidipin*. Svi ovi lekovi se primenjuju peroralno, neki u veterinarskoj medicini, a većina u humanoj.

17.5.7. Poređenje kardioverzije i antiaritmijskih lekova

Uvođenje kardioverzije (direktnog strujnog šoka) u terapiju aritmija znatno je promenilo indikacije za primenu antiaritmijskih lekova. Tome su svakako doprinela i najnovija saznanja o mehanizmu nastajanja poremećaja srčanog ritma. Kardioverzija se skoro redovno primenjuje kada brzo treba otkloniti poremećaje ritma koji se, na primer, javljaju akutno, u toku hiruških intervencija.

Po farmakoterapijskoj aktivnosti antiaritmici se mogu podeliti u tri grupe:

1. U prvoj grupi su oni koji uglavnom deluju na supraventrikularne aritmije (na primer, verapamil).
2. U drugoj grupi su oni koji uglavnom deluju na ventrikularne aritmije (na primer, lidokain).
3. Treću grupu čine lekovi koji deluju i na supraventrikularne i na ventrikularne aritmije (na primer, hinidin).

17.6. HIPOTENZIVNI LEKOVI

Hipotenzivni lekovi su lekovi koji delujući različitim mehanizmima, snižavaju povišen arterijski krvni pritisak. Poznati su i pod imenom „antihipertenzivi” jer se u humanoj medicini koriste u terapiji arterijske hipertenzije. Ovi lekovi ne nalaze značajnu primenu u veterinarskoj medicini.

Mehanizam delovanja. – Najvažniji mehanizmi pomoću kojih hipotenzivni lekovi snižavaju arterijski krvni pritisak su sledeći:

- Inhibiranje adrenergičke aktivnosti. U ovu grupu spadaju reserpin, prazosin, beta-blokatori, klonidin i ganglijski blokatori.
- Pojačano izlučivanje natrijuma i smanjenje zapremine cirkulišuće tečnosti. Na ovaj način deluju diuretici.
- Direktna vazodilatacija i smanjenje opterećenja miokarda. Ovim mehanizmom deluje hidralazin.
- Blokada sistema renin-angiotenzin. Ovim mehanizmom deluju kaptopril, enalapril i drugi inhibitori angiotenzin – konvertaze, enzima koji neaktivni angiotenzin I pretvara u snažni vazokonstriktor angiotenzin II.

Mnogi od ovih lekova su opisani na drugim mestima u ovoj knjizi. Iako ovi lekovi za humanu medicinu imaju vrlo veliki značaj, njihovo korišćenje u veterinarskoj medicini, u cilju snižavanja arterijskog pritiska, izuzetno je retko, bar za sada.

17.7. VAZODILATATORI – LEKOVI U TERAPIJI POREMEĆAJA REGIONALNOG KRVOTOKA

Već je pomenuto da se neki vazodilatatori koriste u terapiji povišenog arterijskog krvnog pritiska. Ovde će, međutim, biti opisani samo oni vazodilatatori koji se koriste u terapiji poremećaja regionalnog krvotoka. Najvažniji među njima su *koronarni vazodilatatori*, u humanoj medicini poznati kao lekovi za terapiju angine pektoris i perifernih vaskularnih oboljenja.

U cilju vazodilatacije koronarnih arterija koriste se: *organski nitrati* (na primer, nitroglicerol) i *kalcijumski antagonisti* (na primer, verapamil i dr.). Adrenergički beta-blokatori se takođe koriste u humanoj medicini u terapiji angine pektoris, ali oni deluju sasvim drugim mehanizmom (smanjenje frekvencije srčanog rada i smanjenje potrošnje kiseonika u miokardu).

I pored izuzetno velikog značaja i široke primene u humanoj medicini, primena ovih lekova u veterinarskoj medicini prevashodno će zavisiti od rezultata budućih kliničkih ispitivanja ovih lekova kod životinja koje su sklone obolevanju koronarnih krvnih sudova (konj, pas).

Lekovi u terapiji perifernih vaskularnih oboljenja - Izvestan broj vazodilatatora različitog mehanizma delovanja koristi se u terapiji perifernih vaskularnih oboljenja koja su retka kod životinja.

Sa problematičnim uspehom, a više u eksperimentalne svrhe, koriste se: *tolazolin*, *fenoksibenzamin*, *nikotinska kiselina* i *beta-agonisti* (na primer, izoprenalin). Svi ovi lekovi prouzrokuju opštu vazodilataciju, ali se time snižava i arterijski krvni pritisak, pa i perfuzioni pritisak u oboleloj regiji. To je i glavni razlog što je terapijska efikasnost ovih lekova mala.

17.8. LEKOVI KOJI POVEĆAVAJU OTPORNOST KAPILARA

Od supstancija koje mogu da promene otpornost kapilara poznate su *vitamin P* (*citrin*) i *rutin* (heljda)

Vitamin P.– Ova supstanca nepoznatim mehanizmom smanjuje permeabilnost kapilara u slučajevima kada je ona povećana. Vitamin P pripada grupi supstanci poznatih pod imenom flavonoida, koji su izolovani iz različitih biljaka (kora pomorandže, crna ribizla, crna kupina, šipak, beli i crni luk, spanać i dr).

Rutin.– Rutin je takođe flavonski glikozid izolovan iz biljaka (ruta, heljda, zova). Ova supstanca deluje na isti način kao i vitamin P. Neki podaci ukazuju da rutin popravlja fragilnost kapilara i smanjuje njihovu propustljivost. Rutin se može dodavati sonim rastvorima za nadoknađivanje izgubljene tečnosti, a u cilju dužeg zadržavanja ovih rastvora u krvotoku. U cilju smanjivanja fragilnosti kapilara rutin se može primenjivati i peroralno.

FARMAKOLOGIJA RESPIRATORNOG SISTEMA

Mnogi lekovi obrađeni na drugim mestima u ovoj knjizi deluju i na respiratorni sistem. Zbog toga će u ovom poglavlju biti obrađeni samo oni lekovi koji prevashodno deluju na respiratorni sistem, a to su:

- Ekspektoransi i mukokinetici,
- Sredstva koja smanjuju bronhijalnu sekreciju,
- Antitusici,
- Bronhodilatatori i antiinflamatorni lekovi,
- Stimulatori disanja,
- Lokalni vazokonstriktori – dekonjestivi.

18.1. EKSPEKTORANSI I MUKOKINETICI

Ekspektoransi su lekovi koji služe za podsticanje i ubrzanje uklanjanja bronhijalne sluzi iz disajnih puteva. Ekspektoransi omekšavaju ili razvodnjavaju bronhijalnu sluz i na taj način olakšavaju njeno iskašljavanje (ekspektoraciju).

Ekspektoransi se u odnosu na mehanizam delovanja mogu podeliti u tri osnovne grupe: sedativna, stimulatívna i ostala ekspektorantna sredstva.

18.1.1. Sedativni ekspektoransi

Sedativni ekspektoransi pored toga što stimulišu sekreciju sluzi, koja ima protektivno i antiinflamatorno dejstvo, imaju i antitusički efekat.

Sedativni ekspektoransi mogu da se podele prema mehanizmu ekspektorantnog delovanja na: ekspektorantne soli (salinski ekspektoransi) i nauzeozne ekspektorantne lekove.

18.1.1.1. Ekspektorantne soli

Neke soli date peroralno izlučuju se preko bronhijalnih žlezda, i tim procesom povlače za sobom izvesnu količinu vode („sono dejstvo”), ili refleksnim putem delujući u želucu. Delujući na ove načine bronhijalna sluz postaje tečnija (soni sloj sluzi i gelni sloj sluzi). Na ovaj način deluju soli joda (jodidi), amonijum-hlorid i natrijuma.

Kalijum-jodid i natrijum-jodid.– Ova salinska ekspektorantna i mukokinetička sredstva su jaka sredstva i povećavaju sekreciju bronhijalne sluzi (sonog sloja) za oko 150%. Ova sredstva ne smanjuju samo viskozitet bronhijalne sluzi, već i pljuvačke, sekreta nosnih i suznih žlezda. Smatra se da obe ove soli svoj terapijski efekat ne postižu samo refleksnim ekspektorantnim delovanjem preko gastrointestinalnog sistema već i tako što jod direktno draži bronhijalne žlezde u toku svoje eliminacije. Terapijska ekspektorantna doza jodida je 100 mg/kg. Ove soli se često pripremaju u obliku sirupa i predstavljaju vehikulum u koji se dodaju antitusici. Ova kombinacija lekova se koristi za lečenje kašlja koji nastaje kod iritacije farinksa.

Primena ovih soli je kontraindikovana kod visoko gravidnih životinja i hipertireoze. Jodidi se ne daju životinjama u laktaciji, čije se mleko koristi za ishranu ljudi, jer se oni koncentrišu u mleku od 300 do 500% u odnosu na krv.

Amonijum-karbonat i natrijum-hlorid.– Amonijumov jon pored „sonog dejstva” ima i direktno nadražajno delovanje na završetke vagusa u sluznici želuca.

Amonijum-hlorid (nišador) prouzrokuje još i acidozu posle peroralne primene u dozi od 0,2 g/kg telesne mase. Na taj način produbljuje disanje, pa sluz lakše dospeva do mesta odakle će se brže eliminisati. Toksične doze ove soli prouzrokuju akutni edem pluća kod životinja. Acidoza nije uzročnik edema pluća, već amonijumov jon koji se nalazi u amonijum-hloridu. Ceo sindrom intoksikacije amonijum-hloridom manifestuje se kod životinja dispnejom, fascikulacijom skeletnih mišića i konvulzijama.

Natrijum-hidrogenkarbonat i natrijum-hlorid su soli sa slabijim ekspektorantnim delovanjem. One deluju tako što refleksnim putem pojačavaju sekreciju sluzi u bronhijama i razmekšavaju hiperviskoznu traheobronhijalnu sluz.

18.1.1.2. Nauzeozna ekspektorantna sredstva

Ova sredstva primenjena u subemetičkim dozama prouzrokuju blag nadražaj vagusnih završetaka u sluznici želuca dovodeći do nauzeje i povećanja sekrecije bronhijalnih žlezda.

Od nauzeoznih sredstava najčešće se koriste cele biljke ili njihovi delovi kao što su ipekakuana i saponinske droge.

Ipekakuana.– *Ipecacuanha* je brazilska biljka i iz njenog korena izolovan je alkaloid *emetin* koji ima jako lokalno nadražajno dejstvo, kojim povećava sekreciju traheobronhijalne sluzi za oko 140% kod malih životinja.

Ipekakuana se primenjuje u obliku infuza. Međutim, ova biljka ima izražene toksične efekte pa može da prouzrokuje uginuće životinja. Naročito je toksična za mačke.

Saponinske droge.– Od saponinskih droga, za prouzrokovanje ekspektorancije, najčešće se koriste: *Radix Senegae* (koren senege), *Radix Saponariae* (koren sapunjače), *Radix primulae* (koren jagorčevine). Sve ove biljke sadrže bioaktivne saponine. Oni deluju na isti način kao i emetin. Saponinske droge najčešće se primenjuju u obliku dekokta.

18.1.2. Stimulantni ekspektoransi

Nadražujući ekspektoransi primenjuju se da bi akutizirali hronične inflamatorne respiratorne procese. Većina od ovih lekova su aromatične materije koje deluju, verovatno, tako što se delimično izlučuju preko bronhijalnih žlezda, pa ih stimulišu da pojačano stvaraju sluz. Najpoznatiji lekovi iz ove grupe su derivati katrana i etarska ulja.

Derivati katrana.– Od derivata katrana koriste se *guaiakol* (metoksifenol) i *guaifensin*, poznatiji kao gliceril-guaikolat. Oba ova sredstva menjaju količinu i kvalitet (razvodnjavaju traheobronhijalnu sluz) sluzi ili povećavaju pokretljivost treplji u traheobronhijalnom stablu. Na ovaj način deluju i *etarska ulja* – kao što su: terpentinsko, anisovo, eukaliptusovo, limunovo i borovo ulje. Za njih se veruje da povećavaju sekreciju bronhijalne sluzi u respiratornom sistemu za 1 do 3 puta. Ova ulja primenjujvana inhalacijom, u vidu pare, prouzrokuju lokalni nadražaj na bronhijalne žlezde izazivajući hiperemiju, pojačanu sekreciju bronhijalne sluzi i akutiziranje hroničnih zapaljenja respiratornih puteva.

18.1.3. Ostala ekspektorantsna sredstva

Voda.– Voda je ekspektorans i primenjuje se u obliku pare ili aerosola. Vodena para i sitne čestice vode mogu da razblaže sekret u većim vazdušnim putevima, a retko mogu

da pređu u bronhije i bronhiole malog promera. Na ovaj način životinja može da inhalira svega nekoliko mililitara vode.

Ugljen-dioksid.– Ugljen-dioksid je vrlo efikasno ekspektoransno sredstvo za otklanjanje gustog, lepljivog sekreta u nižim partijama respiratornog sistema. Ovaj gas u koncentraciji od 5% prouzrokuje snažan nadražaj bronhijalnih žlezda koje luče manje viskoznu sluz. Pored toga, ugljen-dioksid primenjen na ovaj način, aktivira i centar za respiraciju pa disanje biva značajno produbljeno, što sve omogućava lakše kretanje sekreta prema gornjim respiratornim putevima.

Ugljen-dioksid se primenjuje pomoću maske i nosnog katetera kod malih životinja ili pomoću plastičnih šatora kod velikih životinja.

Natrijum-hidrogenkarbonat i natrijum-hlorid su soli sa slabijim ekspektoransnim delovanjem. Deluju tako što refleksnim putem pojačavaju sekreciju u bronhijama i razmekšavaju hiperviskoznu traheobronhijalnu sluz.

18.1.4. Mukokinetici – mehanizam delovanja

Mukokinetici razvodnjavaju hiperviskozni eksudat u bronhijama i pokreću mukus prema gornjim partijama respiratornog sistema.

Postoji nekoliko mehanizama pomoću kojih mukokinetici pokreću mukus. Prvo, oni povećavaju debljinu sonog sloja mukocilijarnog pokrivača. Drugo, menjaju konzistenciju gelnog sloja. Treće, smanjuju adhezivnost gelnog sloja za zid bronhija i četvrto, povećavaju aktivnost (pokretljivost) cilija u disajnim putevima.

18.1.4.1. Mukokinetici koji deluju hemijskim putem

Mukolitički lekovi menjaju konzistenciju gelnog sloja mukocilijarnog pokrivača ili hemijskim putem razgrađuju i omekšavaju bronhijalnu sluz, a na taj način olakšavaju njenu ekspektoraciju. Ovi lekovi se daju kod izrazitog povećanja viskoziteta mukusa koje nastaje zbog inkorporacije produkta zapaljenja u mukocilijarni pokrivač. Mukolitici se primenjuju najčešće peroralno ili parenteralno kod velikih i malih životinja, a u obliku aerosola samo kod malih životinja.

Od mukolitika za veterinarsku medicinu značajni su: *acetilcistein* i *karboksicistein*, *bromheksin* i *dembreksin*.

Acetilcistein i karboksicistein.– Ovi lekovi deluju mukolitički na sledeći način. Naime, viskozitet mukusa se povećava sa većim prisustvom disulfidnih veza između dugih polipeptidnih lanaca, pri čemu nastaje mreža zamršenih molekula. Raskidanje disulfidnih veza, svakako će smanjiti viskozitet mukusa. Svi lekovi koji u svom molekulu sadrže sulfhidrilne grupe mogu da kidaju disulfidne veze. Acetilcistein se u prometu nalazi u obliku natrijumove soli kao 10 do 20%-tni rastvor. On se najčešće primenjuje kod malih životinja, a ređe i kod konja, i to p.o. ili u obliku aerosola. Terapija acetilcisteinom, kod malih životinja, traje 2 do 3 dana ili kontinuirano tokom 7 dana. Tretman ovim lekom traje 15 do 30 minuta, a vrši se dva-tri puta dnevno.

Acetilcistein i karboksicistein se primenjuju u obliku aerosola, ali često zajedno sa antibioticima koji tada lakše penetrišu u inficirani mukus kod bakterijskih bronhitisa. Indikacije za primenu acetilcisteina su bolesti respiratornog sistema sa povišenom viskoznošću traheobronhijalne sluzi.

Važno je napomenuti da antibiotici penicilinskog tipa, tetraciklini i visoke koncentracije kiseonika inaktiviraju delovanje acetilcisteina kada se istovremeno primenjuju sa njim u obliku aerosola.

Bromheksin.–Bromheksin je sintetski mukolitik koji se široko koristi u veterinarskoj praksi. Ovaj mukolitik deluje sličnim mehanizmom kao ekspektoransne soli. Pored toga, ovaj lek povećava i funkciju lizozoma i na taj način hidrolizuje mukopolisaharide u sluzi i traheobronhijalnom stablu.

Terapijske indikacije su traheobronhitis i hronični opstruktivni bronhitis sa emfizemom. Bromheksin se primenjuje p.o. ili i.m. u dozi od 1 mg/kg za male životinje, odnosno 0,1 do 0,25 mg/kg za konja. Lek se daje dva puta dnevno tokom 7 dana.

Dembreksin.– Dembreksin je vrlo efikasan sintetski mukolitik naročito kod konja. I ovaj lek, kao prethodni, mukolitički efekt postiže sličnim mehanizmom kao ekspektoransne soli. Ovaj lek nije kod nas registrovan za veterinarsku upotrebu, ali se u svetu primenjuje, i to uglavnom kod konja. Dembreksin se aplikuje p.o. ili i.v. u dozi od 0,3 do 0,5 mg/kg dva puta dnevno u toku 10 dana. Primenjuje se kod oboljenja respiratornog sistema sa nagomilanim čepovima u distalnim partijama respiratornih puteva.

18.1.4.2. Mukokinetici koji povećavaju pokretljivost cilija

Zapaljenje sluznice bronhija ne manifestuje se samo povećanom sekrecijom mukusa već i oštećenjem funkcije cilijarnog epitela. Povećanje aktivnosti cilija doprinosi lakšem kretanju mukusa i njegovo izbacivanje.

Lekovi koji povećavaju aktivnost cilija u bronhijama su adrenomimetici (izoprenalin, adrenalin, terbutalin i klenbuterol). U manjem stepenu pokretljivost cilija mogu da učine i kalijum-jodid, amonijum-hlorid i aminofilin.

18.2. SREDSTVA KOJA SMANJUJU BRONHIJALNU SEKRECIJU

Najpoznatije antiekspektorantno sredstvo je kiseonik. U koncentraciji od 75 do 100% on povećava viskoznost i smanjuje količinu respiratornog sekreta tako što smanjuje protok krvi kroz sluznicu respiratornog sistema. Antiekspektorantno dejstvo kiseonika se može neutralisati primenom 5% CO₂ i vodene pare. Pored svog antiekspektorantnog dejstva, kiseonik može da prouzrokuje tzv. fenomen „apsorpcionog kolapsa” ako se udiše čist kiseonik.

Kod životinja sa teškom bronhokonstrikcijom, sa zapaljenjem i edemima, kolaps nastaje lakše ako se udiše kiseonik nego vazduh. Primena kiseonika (6 do 12 časova) u visokoj koncentraciji kod pasa značajno smanjuje mukocilijarni transport u traheobronhijalnom stablu i može da prouzrokuje traheobronhitis.

18.2.1. Hiperbarični kiseonik

U posebnim komorama kiseonik može biti primenjen pod pritiskom većim od jedne atmosfere (čak i do tri atmosfere). Pod pritiskom od tri atmosfere 100%-og kiseonika u krvi se rastvara dovoljna količina kiseonika, tako da se mogu zadovoljiti sve potrebe tkiva i bez desaturacije hemoglobina.

Indikacije.– Hiperbarični kiseonik se primenjuje kod pasa za lečenje infekcija prouzrokovanih sa *Clostridium tetani*, gasne gangrene i kod trovanja ugljen-monoksidom.

Najvažniji neželjeni efekti hiperbaričnog kiseonika su smanjenje vitalnog kapaciteta, otvrdnjavanje pluća, vazokonstrikcija i konvulzije. Preporučuje se da se kiseonik ne primenjuje pod pritiskom većim od dve atmosfere. Ako se ipak primeni, onda vreme izlaganja treba da bude znatno kraće.

18.3. ANTITUSICI (LEKOVI ZA UMIRENJE KAŠLJA)

Kašalj je koristan odbrambeni refleks koji pomaže izbacivanje mukusa iz disajnih puteva. U principu, produktivan kašalj se ne leči, ali suvi, neproduktivni, odnosno nadražajni kašalj koji iscrpljuje životinju treba lečiti. Antitusici imaju za cilj da smanje učestalost i težinu kašlja bez da prouzrokuju oštećenje cilijarnog aparata respiratornog sistema.

Antitusici deluju na dva načina:

- periferno smanjivanjem nadražaja, ili čak blokiranjem receptora za kašalj (tusigene zone) koji se nalaze na periferiji, a od kojih počinje refleks kašlja (periferni antitusici),
- centralno, povišenjem praga nadražaja neurona koji se nalazi u centru za kašalj u produženoj moždini.

Prema tome, u odnosu na mehanizam delovanja svi antitusici se dele na periferne i centralne.

18.3.1. Periferni antitusici

Periferni antitusički lekovi smanjuju nadražljivost ili čak blokiraju receptore za kašalj koji se nalaze u farinksu, larinksu, bifurkaciji traheje i plućima.

Od perifernih antitusika u veterinarskoj praksi često se koriste sluzave materije (mucilaginoza) i periferni bronhodilatatori kao što su: *prenoksidiazin*, *benzonat* i *pentoksiverin*. Sluzave materije su dobijene iz tzv. sluzavih biljnih droga, od kojih su najpoznatije: *Radix Althaeae* (koren i list belog sleza), *Flos Malvae* (cvet crnog sleza), *Tuber Salep* (gomolj, kaćuna) i dr. Periferni bronhodilatatori smanjuju iritaciju tusigenih zona koja nastaje zbog mehaničke deformacije zida bronhija u toku bronhokonstrikcije. Svi ovi bronhodilatatori (efedrin, teofilin, izoprenalin) pored širenja bronhija, imaju i dekongestivno dejstvo (smanjuju protok krvi kroz kapilare sluznice, otok sluznice i ekstracelularno nakupljanje tečnosti). Zbog toga se ovi lekovi često koriste kao konstituensi za centralne antitusike.

Infuz ili macerat navedenih biljaka oblaže promenjenu sluzokožu farinksa, štiteći je od hemijskih, termičkih i mehaničkih nadražaja, pa se ova antitusička sredstva primenjuju u terapiji onih oblika kašlja koji nastaju, isključivo zbog prenadraženosti sluzokože farinksa (na primer, faringitis).

Periferni antitusici najčešće se koriste u terapiji kašlja kod malih životinja.

18.3.2. Centralni antitusički lekovi

Centralni antitusici deluju tako što smanjuju razdražljivost centra za kašalj u produženoj moždini. Oni se mogu podeliti na:

1. Centralne antitusike sa opioidnim delovanjem i
2. Sintetske centralne antitusike (neopioidni antitusici).

18.3.2.1. Opioidni centralni antitusici

Najvažniji predstavnici ove grupe antitusika koji su namenjeni za veterinarsku upotrebu, pre svega kod pasa i mačaka su: *kodein*, *morfina*, *hidrokodon*, *folkodin*, *dekstrometorfan*, *noskapin* i dr.

Kodein.– Kodein je najjači i najznačajniji predstavnik ove grupe antitusika. On je jedan od alkaloida opijuma. Kodein je derivat morfina i hemijski je sličan njemu,

odnosno on je metil-morfin. Ovaj lek ima snažno selektivno i depresivno delovanje na centar za kašalj u produženoj moždini. Kodein povećava prag nadražaja u centru za kašalj, i zaustavlja sve vrste kašlja.

Pored antitusičkog delovanja kodein ima i analgetički efekat koji je slabiji od analgetičkog efekta morfina, ali dovoljan da otkloni bol koji prati kašalj. Ovaj antitusik, za razliku od morfina, ne parališe cilije epitela respiratornog sistema, pa samim tim ne otežava ekspektoraciju.

Kodein se u prometu nalazi u obliku soli, fosfata i sulfata. Kod nas za veterinarsku upotrebu nije registrovan ni jedan ovakav preparat. Međutim, u svetu se ovaj antitusik široko koristi pa su čak pripremljeni preparati za veterinarsku upotrebu, koji pored kodeina sadrže i antihistaminik, ekspektorans ili dekonjestiv za terapiju različitih oboljenja respiratornog sistema.

Kodein može da prouzrokuje i izvesne neželjene efekte. Oko 10% aplikovane terapijske doze kodeina demetiliše se u organizmu u morfin. Iz tih razloga mogu da se jave: sedacija, ataksija, bronhospazam i depresija disanja.

Pregled centralnih antitusika (opioidnih i neopioidnih), doziranje, aplikacija, indikacije i neželjeni efekti dati su u tabeli 18–1.

Morfin.–Morfin je snažan opioidni analgetik, ali vrlo efikasno zaustavlja i kašalj. Međutim, njegova upotreba kao antitusika je ograničena zbog izrazitog depresivnog delovanja na medularne centre, naročito na respiratorni centar. Pored toga, morfin prouzrokuje i paralizu trepljastog epitela u traheobronhijalnom stablu, pa tako onemogućava ekspektoranciju.

U prometu morfin se nalazi u obliku morfin-sulfata. Primena ovog leka i drugih centralnih opioidnih antitusika kontraindikovana je kod mačaka, jer kod ove vrste oni prouzrokuju prenadraženost CNS-a („felinomaniju”). Ostale podatke o morfinu vidi u tabeli 18–1.

Ostali opioidni antitusici.–U centralne antitusike sa opioidnim delovanjem spadaju i: *hidrokodon*, *dekstrometorfan*, *butorfanol*, *noskapin*, *kodoksim* i *folkodin*. Sa izuzetkom *hidrokodona*, *dekstrometorfana* i *butorfanola* koji se povremeno koriste kod pasa, ostali pobrojani antitusici registrovani su za humanu medicinu.

Hidrokodon.– Hemijski je sličan kodeinu, a jačina njegovog antitusičkog delovanja nalazi se između kodeina i morfina. U poređenju sa kodeinom ovaj lek znatno ređe prouzrokuje neželjene efekte kod pasa. Ostale podatke vidi u tabeli 18–1.

Od sintetskih centralnih opioidnih antitusika za veterinarsku medicinu od značaja su: *dekstrometorfan* i *butorfanol*, dok se pipazetat i butamirat koriste u humanoj medicini. Pored toga, i neki antihistaminici (difenhidramin i trimeprazin) pored svog osnovnog delovanja imaju i sedativni i antitusički efekat. Ovaj antitusički efekat antihistaminici ostvaruju delujući na centar za kašalj, ali i perifernim lokalno anestetičkim delovanjem na receptore u tusigenim zonama.

Dekstrometorfan.–U poređenju sa kodeinom ovaj sintetski opioidni antitusik ima znatno slabije dejstvo. Hemijski je sličan kodeinu i morfinu, ali se od njih razlikuje po tome što ima slabije sedativno dejstvo na CNS, kao i znatno manje neželjenih efekta koje imaju oba ova opioidna antitusika.

Dekstrometorfan, pored svog osnovnog delovanja ima i blago analgetičko dejstvo. Primenjuje se uglavnom kod pasa i mačaka. Nije registrovan za veterinarsku upotrebu kod nas (v. tabelu 18–1).

Butorfanol.– Butorfanol je sintetski opioidni antitusik koji ima 100 puta jače antitusičko dejstvo od kodeina, a 4 puta od morfina. Kao i dekstrometorfan tako i butorfanol ne deluje preko opioidnih receptora, već samo deprimira centar za kašalj u produženoj moždini. Koristi se kod pasa i mačaka, a primenjuje se s.c. i p.o.

Tabela 18-1.
Prikaz nekih centralnih antitusika koji su od posebnog interesa za veterinarsku medicinu

| Lek | Vrsta životinje | Doza i aplikacija | Indikacije | Kontraindikacije |
|---------------------------|-----------------|--|--|--|
| OPOIDNI ANTITUSICI | | | | |
| Kodein | Pas | 1,1-2,2 mg/kg na 6-8 sati s.c. | Akutni i hron. neproduktivni kašalj | Sa mukoliticima u vidu aerosola ili nebulizacije |
| | Konj i goveče | 0,2-2 g s.c. jednom dnevno | - bronhitis - bronhiektazije - mitralna insuficijencija srca | |
| | Svinja, mačka | 15-60 mg s.c. 0,25-4 mg p.o. 0,1-1 mg/kg i.v. | Hronični emfizem | Sedacija, ataksija |
| | Kunić | 4 mg/kg i.v. | Neproduktivan kašalj-bronhitis | |
| | Zamorac | 20-30 mg/kg i.v. | | |
| Morfin | Pas | 0,1 mg/kg, na 6-12 sati s.c. | Akut. i hron. suvi kašalj | Ne daje se mačkama teška depresija disanja |
| Hidrokodeon | Pas | 1 mg/kg, na 12 sati p.o. | Suvi kašalj | Depresija disanja |
| Dekstrometorfan | Pas | 1-2 mg/kg, na 6-8 sati, p.o. | Akut. i hron. bronhitis | |
| | Mačka | 2-4 mg, na 12 sati, s.c. 2 mg/kg, i.v. | Akut. i hron. bronhitis | Ne prekoračiti propisane doze |
| Butorfanol | Pas | 0,055 mg/kg na 6-12 sati s.c. ED ₁₀₀ =0,11 mg/kg terapija traje 7 dana | Suvi kašalj, tonzilitis, bronhitis, laringitis, faringitis | Ne daje se sa sedativima i analgeticima |
| Noskapin | | 0,55 mg/kg, na 6-12 sati, p.o. ED ₁₀₀ =1,1 mg/kg | Suvi kašalj | Ne daje se mačkama Ne daje se gravidnim životinjama i kod oštećenja jetre |

hron. = hronični; akut. = akutni

Butorfanol, inače, ima izraženo analgetičko dejstvo i koristi se za otklanjanje abdominalnih bolova (kolike) kod konja i pasa. Ima veliku terapijsku širinu i praktično je netoksičan za životinje kod kojih se primenjuje. Primenu i doziranje vidi u tabeli 18-1.

Neopioidni centralni antitusici su za sada registrovani samo za humanu medicinu i ne koriste se u veterinarskoj farmakoterapiji. Najčešće primenjivani lek iz ove grupe antitusika je butamirat, a ređe pipazetat i klofedanol.

18.4. BRNHODILATATORI I ANTIINFLAMATORNI LEKOVI

Većina predstavnika ove grupe lekova opisani su u napred obrađenim poglavljima ove knjige (poglavlje 12, 14, 15).

18.4.1. Lekovi i biološki aktivne supstance koje prouzrokuju bronhokonstrikciju ili bronhodilataciju (tabela 18–2)

18.4.1.1. Holinolitici (antiholinergički lekovi)

Predominantne nervne strukture u respiratornom sistemu su holinergički nervi. Efekat holinergičke bronhokonstrikcije i hipersekrecije bronhijalne sluzi može da se blokira muskarinskim holinolitikima od kojih su najpoznatiji: atropin, skopolamin i sintetski derivati atropina i skopolamina, i ipratropijum.

Sva ova sredstva deluju kao neselektivni holinolitici, jer blokiraju i presinaptičke muskarinske M_2 , i postsinaptičke M_3 muskarinske receptore. Usled ove neselektivnosti i delovanja na M_2 receptore, može da nastane povećano oslobađanje ACh iz holinergičkih nerava, pa samim tim i nadvladavanje blokade M_3 receptora, što ima za posledicu bronhokonstrikciju. Zbog toga holinolitici ne mogu uvek da otklone bronhokonstrikciju, ali mogu da se koriste kao privremena kratkotrajna terapija u otklanjanju dispneje uzrokovane različitim uzrocima. Pored toga, ovi lekovi imaju i niz pratećih neželjenih efekata, kao što su: tahikardija, povećana viskoznost bronhijalnog sekreta i smanjenje motiliteta creva.

Tabela 18-2.

Pregled dejstva lekova i biološki aktivnih materija na bronhije

| Lekovi i supstance sa bronhokonstriktornim efektom | Lekovi i supstance sa bronhodilatatornim efektom ili antagonizuju kontrakciju |
|---|--|
| - Acetilholin i drugi holinergički lekovi | Atropin i drugi holinolitici |
| - Histamin | H ₁ -antihistaminici |
| - Adrenergički beta-blokatori | Adrenergički beta-agonisti |
| - Adrenergički alfa-agonisti | |
| - Leukotrijeni (C,D,E ₄) | Teofilin (aminofilin, etamifilin) |
| - Prostaglandini (D ₂ i F ₂ alfa) | Prostaglandini E serije |
| - Faktor aktivacije trombocita (PAF) | |

18.4.1.2. Antihistaminici i stabilizatori mastocita

Istraživanja pokazuju da lokalna zapaljenska reakcija u bronhijama ima izuzetan značaj za nastajanje bronhokonstrikcije. Medijatori zapaljenja (neposredne rane preosetljivosti) kao što su: histamin, leukotrijeni, prostaglandin D₂, faktor aktivacije trombocita (PAF) i drugi, prouzrokuju snažnu bronhokonstrikciju (v. tabelu 18–2). Od svih pobrojanih medijatora zapaljenja, faktor aktivacije trombocita prouzrokuje najsnažniju bronhokonstrikciju.

Da bi se blokirali efekti pojedinih oslobođenih medijatora, koriste se antihistaminici. Ovi lekovi blokiraju histaminske H₁ receptore u glatkim mišićima bronhija, a time i sve efekte koji nastaju posle stimulacije ovih receptora. Specifični H₁-antihistaminici, pored toga što blokiraju ove receptore, deluju i lokalno anestetički (antitusici), holinolički i deprimiraju funkcije CNS-a.

Natrijum-kromoglikat je stabilizator membrane mastocita i sprečava oslobađanje histamina i drugih medijatora preosetljivosti iz ovih ćelija. Ovaj lek nije u stanju da

otkloni dejstva već oslobođenih medijatora preosetljivosti (iz reakcije antigen-antitelo), pa se zbog toga koristi samo u *profilaksi* hronične opstruktivne plućne bolesti (COPD), naročito kod konja. Ovaj lek se primenjuje isključivo lokalno na sluznicu bronhija, i to inhalacijom uz pomoć posebnog aparata (nebulizatora).

Natrijum-kromoglikat se koristi kod konja za sprečavanje napada bronhokonstrikcije u dozi od 80 mg, jednom dnevno tokom 1 do 4 dana. Posle ovoga je životinja zaštićena 3 do 20 dana.

18.4.1.3. Adrenergički bronhodilatatori

Osnovna namena ovih lekova je da prouzrokuju relaksaciju glatkih mišića bronhija (bronhodilataciju) i da olakšaju mukocilijarni transport sekreta u bronhijama (poboljšavaju aktivnost cilija). Adrenergički bronhodilatatori navedene efekte ostvaruju stimulacijom adrenergičkih beta₂-receptora lokalizovanih u glatkim mišićima bronhija. O mehanizmu bronhodilatatornog delovanja adrenomimetika v. poglavlje 15.

Od adrenergičkih bronhodilatatora u veterinarskoj farmakoterapiji, najčešće se koriste: adrenalin, izoprenalin, terbutalin i klenbuterol, a u humanoj medicini i salbutamol, fenoterol i orciprenalin.

Adrenalin i izoprenalin.– Oba ova adrenomimetika su neselektivni adrenergički agonisti. Pri tome adrenalin deluje na alfa i beta₁-adrenergičke receptore, dok izoprenalin deluje na beta₁ i beta₂- adrenergičke receptore. Zbog njihove neselektivnosti oba leka, čak i u terapijskim dozama deluju i na srce prouzrokujući tahikardiju i aritmiju. Ovi lekovi se u organizmu brzo inaktiviraju pod dejstvom katehol-o-metil transferaze (COMT), pa im je efekat kratkotrajan.

S obzirom da u toku terapije ovim lekovima, skoro redovno nastaju neželjeni kardiostimulativni efekti, njih treba primenjivati sasvim oprezno, a doziranje je individualno. Primenjuju se p.o., s.c., i.m., a ređe i.v.

Adrenergički beta₂-agonisti.– Veliki broj ovih lekova je sintetisan i koristi se u humanoj medicini, a za veterinarsku praksu značajni su *terbutalin* i *klenbuterol*.

Ovi lekovi, umesto kateholnog prstena imaju rezorcinolsko jezgro i nisu supstrat za COMT, pa im efekat u organizmu duže traje. I jedan i drugi lek deluju specifično na beta₂ adrenergičke receptore u glatkim mišićima bronhija, i prouzrokuju bronhodilataciju.

Klenbuterol i terbutalin.– Indikovani su za otklanjanje bronhokonstrikcije različite etiologije, za lečenje bronhijalne astme, spastičkog bronhitisa, odnosno hronične opstruktivne plućne bolesti (COPD).

Klenbuterol se primenjuje peroralno, u obliku spore intravenske infuzije, i.m. ili u vidu inhalacije kod konja, goveda i pasa. Intravenska doza klenbuterola za navedene vrste životinja je 0,8 µg/kg, a peroralna 200 µg/kg, dva puta dnevno do gubitka simptoma. Terapija traje oko 8 do 10 dana.

Terbutalin se primenjuje samo kod pasa i mačaka, i to p.o. u dozi od 1,25 do 5 mg, dva do tri puta dnevno.

U zavisnosti od načina aplikacije klenbuterola, njegov bronhodilatatorni efekat traje 4 do 8 časova. Zbog ovako produženog delovanja koristi se za održavanja postignutog efekta. Međutim, akutnu bronhokonstrikciju treba zaustaviti inhalacijom ovih lekova.

Postoje podaci da se prema adrenergičkim bronhodilatatorima razvija tolerancija, i to najčešće u toku prve dve nedelje primene. Ostale farmakološke efekte ovih lekova videti u poglavlju 15.

18.4.1.4. Metilksantini kao bronhodilatatori

Metilksantinski derivati (kofein, teofilin i teobromin) i njihovi farmakološki efekti opisani su u poglavljima 12 i 17. Purinske baze, pored već opisanih efekata, a naročito teofilin, ispoljava relaksaciju bronhijalne glatke muskulature (bronhodilatatorni efekt).

Derivati teofilina (aminofilin, diprofilin i etamifilin) prouzrokuju snažnu bronhodilataciju preko inhibicije fosfodiesteraze (v. poglavlje 17). Pored ovog osnovnog mehanizma delovanja, metilksantini mogu da blokiraju i adenoziński receptor i antagonizuju spazmogeno delovanje adenoziña na bronhijalnu glatku muskulaturu.

Svi navedeni derivati teofilina primenjuju se kod svih vrsta životinja, a aplikuju se p.o., parenteralno u obliku spore intravenske injekcije ili infuzije, s.c. i i.m.

Aminofilin je bolje rastvorljiv, i brže se apsorbuje od teofilina. Svi metilksantini imaju relativno kratko poluvreme eliminacije, na primer, za etamifilin 1 sat, kod pasa.

Neželjene reakcije.– Brza intravenska aplikacija ovih lekova prouzrokuje hipotenziju i aritmiju kod životinja. Svi oni primenjeni u visokim dozama prouzrokuju prenadražnost CNS-a.

Doziranje i način primene najvažnijih derivata teofilina kod pojedinih vrsta životinja prikazano je u tabeli 18–3.

Tabela 18-3.

Metilksantinski derivati kao bronhodilatatori

| Lek | Vrsta životinje | Doze i način primene |
|------------|-----------------|---|
| Teofilin | Konj | 12 mg/kg, na 24 sata, sporo i.v., i.m., s.c., pa zatim 6 mg/kg 3,67 g na 24 sata, p.o. |
| | Konj i goveče | 0,9 g na 8 sati i.m., s.c., p.o. |
| Etamifilin | Tele i ovca | 0,7 g na 4 sata, p.o. 0,7-1,05 g na 8 sati s.c., i.m. |
| | Jagnje | 0,28 g na 4 sata, p.o. |
| Aminofilin | Pas | 0,1-0,3 g na 8 sati p.o. |
| | Mačka | 0,1 g na 8 sati p.o. |
| | Pas | 10 mg/kg na 6-8 sati p.o., s.c., i.v. 6 mg/kg na 12 sati, p.o., s.c., i.v. |

18.4.1.5. Glukokortikoidi

Glukokortikoidi su snažni antiinflamatorni lekovi, a koriste se za otklanjanje zapaljenske ili alergijske komponente u bronhokonstrikciji. Za lečenje pneumonije obavezno se dodaju i antibiotici.

Od glukokortikoida mogu da se koriste: prednizon, prednizolon, metilprednizolon, betametazon, deksametazon, flumetazon i dr. Svi ovi lekovi se primenjuju parenteralno, inhalacijom, a ređe peroralno. U cilju izbegavanja njihovih sistemskih neželjenih efekata, neki od njih mogu se primeniti inhalacijom (betametazon, deksametazon). Za sada se u ove svrhe u veterinarskoj praksi koriste deksametazon i prednizolon, iako postoji potreba za uvođenjem i drugih glukokortikoida za lokalnu primenu, naročito kod konja i pasa.

18.4.1.6. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi

Značaj NSAIL-a u terapiji oboljenja respiratornog sistema, naročito inflamatornih stanja, još uvek nije potpuno definisan. Poznato je da se iz ove velike porodice lekova jedino acetilsalicilna kiselina primenjuje kod malih životinja u cilju lečenja tromboembolije nastale kao posledica prisustva srčanog crva. Ovaj NSAIL se primenjuje u malim dozama, jer su one dovoljne da ireverzibilno inhibiraju tromboksan koji prouzrokuje vazokonstrikciju pulmonalnih arterija, koja redovno prati tromboemboliju.

Selektivni inhibitori tromboksana (A_2) takođe se koriste u terapiji respiratornih bolesti mačaka.

18.5. STIMULATORI DISANJA

Stimulatori disanja (analeptici) povećavaju dubinu i frekvencu respiracija. Oni to čine na dva načina:

- stimulacijom centra za respiraciju u produženoj moždini i
- refleksnim mehanizmom preko stimulacije hemioreceptora u karotidnom sinusu i luku aorte.

Najpoznatiji centralni analeptici su: doksapram, kropropamid, krotetamid, niketamid i pentetrazol. Od lekova koji refleksnim mehanizmom stimulišu disanje najvažniji je ugljen-dioksid.

Glavne indikacije za ove lekove su: započinjanje disanja kod novorođenih i prevremeno rođenih mladunaca sa apnojom, kao i za stimulaciju deprimiranog disanja posle primene depresora CNS-a (opšti anestetici, hipnotici i sedativi). Detaljna farmakologija ovih lekova opisana je u poglavlju 12.

18.6. LOKALNI VAZOKONSTRIKTORI – DEKONGESTIVI

Kao dekonjestivi se koriste dve grupe lekova sa različitim mehanizmima delovanja. To su H_1 antihistaminici (dimenhidrinat, difenhidramin, hlorfeniramin i dr.) i adrenergički alfa agonisti (efedrin i fenilefrin). Obe ove grupe primenjuju se lokalno u cilju lečenja rinitisa, alergijskog sinuzitisa i virusnog sinuzitisa kod pasa, mačaka i konja.

Adrenergički agonisti stimulišu alfa₂ receptore raspoređene na prekapilarnim arteriolama, što ima za posledicu vazokonstrikciju tj. smanjenje protoka krvi kroz kapilare sluznice nozdrva. Krajnji efekat je smanjena ekstravazacija ekstracelularne tečnosti, „navale” krvi (kongestije), preterane sekrecije, „curenja” iz nosa i edema sluznice. Nepoželjna osobina rastvora adrenomimetika je brzo izostajanje navedenih efekata, zbog razvoja tahifilaksije. Takođe, česta primena ovih lekova može da prouzrokuje ishemiju i oštećenje sluznice. Koriste se isključivo lokalno u vidu nazalnog spreja i kapi za nos.

Antihistaminici se primenjuju za lečenje alergijskih rinitisa i sinuzitisa, i to često u kombinaciji sa adrenomimeticima. Aplikuju se lokalno i imaju kratkotrajno dekonjestivno dejstvo. Efikasnost kombinacije prevashodno zavisi od farmaceutske formulacije pripremljene za spoljnu aplikaciju (rastvor, aerosol).

FARMAKOLOGIJA KRVI I TELESNIH TEČNOSTI

U ovom poglavlju biće opisane sledeće grupe lekova:

1. Antianemijski lekovi,
2. Koagulantni i antikoagulantni lekovi,
3. Fibrinolitici i antifibrinolitici,
4. Antiagregacijski lekovi,
5. Sredstva za nadoknađivanje izgubljene krvi i tečnosti,
6. Parenteralna ishrana.

19.1. ANTIANEMIJSKI LEKOVI

Gvožđe, vitamin B₁₂, folna kiselina, bakar, kobalt i proteini bitni su sastojci hrane koji osiguravaju normalnu eritropoezu. Nedostatak bilo kojeg od ovih faktora prouzrokuje *anemiju*. Nedostatak gvožđa prouzrokuje *hipohromnu mikrocitnu anemiju* u kojoj su eritrociti mali i sadrže nedovoljnu količinu hemoglobina. Vitamin B₁₂ i folna kiselina su neophodni za normalnu sintezu DNA. Njihov nedostatak prouzrokuje poremećeno sazrevanje eritrocita i *hiperhromnu megaloblastnu anemiju*.

Za terapiju anemije kod životinja koriste se *gvožđe, kobalt, bakar, vitamin B₁₂ i folna kiselina*. Odavno je poznato da su sisančad većine vrsta životinja, a naročito prasadi podložna nastajanju anemije izazvane nedostatkom gvožđa. Mikrocitna hipohromna anemija i danas je veliki problem u odgajivanju prasadi kod nas i u svetu. Anemija se kod prasadi obično razvija vrlo brzo po prašenju, a najčešće već u prvoj nedelji života. Brojni su uzroci nastanka deficijencije gvožđa i/ili njegove poremećene homeostaze.

19.1.1. Gvožđe – fiziološka uloga i farmakokinetika

Gvožđe (Fe) se u organizmu nalazi u relativno niskim koncentracijama koje neznatno variraju. Ulazi u sastav hemoglobina i kontroliše niz biohemijskih procesa kao što su: transportovanje kiseonika, prenošenje elektrona u mitohondrijama, učestvuje u metabolizmu kateholamina (noradrenalina, dopamina) i u sintezi DNA. Oko dve trećine od ukupne količine gvožđa u organizmu (oko 60 do 70%) se nalazi u hemoglobinu čija koncentracija kod većine specijesa prosečno iznosi 13±3 g/100 ml krvi. Gvožđe se nalazi i u ostalim hromoproteinima kao što je mioglobin (3 do 7%), intracelularni depoi feritin i hemosiderin (25%), u plazma transferinu (0,1%), u respiratornim enzimima (citohrom-oksidaza, peroksidaza, katalaza) (0,1%), kao i u sastavu flavoproteina. Pored toga, gvožđe je katalitički centar ili je neophodno za normalno funkcionisanje skoro polovine enzima Krebsovog ciklusa trikarbonskih kiselina.

Farmakokinetika.– Farmakokinetika gvožđa je vrlo kompleksna i obuhvata proces apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije. Step en apsorpcije gvožđa iz hrane u digestivnom sistemu zavisi od procenta iskoristljivosti gvožđa iz nje. Tako, najveći procenat iskoristljivosti gvožđa je iz mleka, a iz obične hrane svega 3 do 6% od ukupne prisutne količine.

Mogućnost apsorpcije gvožđa iz intestinuma takođe zavisi od hemijskog oblika soli gvožđa (neorganske soli gvožđa, organske soli, helirajući oblici gvožđa sa aminokiselinama i šećerima), kao i istovremenog prisustva drugih materija sa gvožđem koje mogu da ubrzaju ili uspore njegovu apsorpciju. Organski izvor gvožđa se bolje

apsorbuje od neorganskog jer je veća količina gvožđa u fero obliku (Fe^{2+}) (koji se bolje apsorbuje) nego u feri (Fe^{3+}). Šećeri, neke aminokiseline (metionin, glicin) i organske kiseline (askorbinska, mlečna i sukcinilna kiselina) povećavaju rastvorljivost gvožđa u intestinumu i sprečavaju oksidaciju gvožđa iz fero u feri oblik. Tim procesima ubrzava se i povećava apsorpcija, odnosno uvećava mu se biološka raspoloživost iz kompleksa sa neorganskim materijama.

Fosfati sa gvoždem grade teško rastvorljive komplekse i smanjuju njegovu apsorpciju iz intestinuma. Upravo, apsorpcija gvožđa iz žitarica i mleka je smanjena jer ova hraniva sadrže fosfate. Pored toga, fitati i soli kalcijuma grade relativno slabo rastvorljive komplekse sa gvoždem i smanjuju njegovu apsorpciju.

Uočeno je da je helatna forma gvožđa, odnosno organski vezano gvožđe za aminokiseline ili peptide bolje iskoristljivi oblik, postojaniji u Fe^{2+} obliku u digestivnom sistemu i ima duže biološko poluvreme eliminacije u odnosu na neorganske forme. Značajan faktor koji reguliše stepen apsorpcije gvožđa je trenutni status prisustva gvožđa u cirkulaciji i depoi. Brzina i količina apsorbovanog gvožđa zavisi od stepena zasićenja apoferitina gvoždem, β_1 globulina – transferina, prisustva transportera gvožđa mobiferina, količine feritina u enterocitima i brzine eritropoeze. Povećana eritropoeza je udružena sa povećanjem broja transferinskih receptora na razvojnim eritroidnim ćelijama. Od raspoloživosti ovih receptora direktno zavisi brzina apsorpcije. Apsorpcija gvožđa se povećava kada su povećane potrebe organizma za njim, i ako su depoi gvožđa u organizmu smanjeni, što je karakteristično za neonatalni period.

Gvožđe se apsorbuje iz duodenuma i gornjih partija jejunuma, pri čemu se fero oblik (Fe^{2+}) apsorbuje bolje od feri (Fe^{3+}). Apsorbovano Fe^{2+} u sluznici prelazi u Fe^{3+} . Ono se u sluznici creva (enterocitima) vezuje za apoferitin i zadržava u obliku feritina ako su depoi popunjeni, ili se otpušta i u plazmi vezuje za transferin i transportuje do kosne srži gde se koristi za sintezu hemoglobina u ćelijama prekursorima eritrocita. Transferin u krvi može da veže velike količine gvožđa. Obično se koncentracija gvožđa u plazmi kreće oko 100 mg/dl što predstavlja oko jednu trećinu kapaciteta vezivanja transferina plazme, a njegovo potpuno zasićenje nastaje kod predoziranja gvožđa tj. kod trovanja. Gvožđe se transportuje kroz enterocite aktivnim transportom ili procesom pinocitoze.

Dostavljanje Fe^{3+} u kompleksu sa transferinom do eritroidnih ćelija koje sazrevaju vrši se uz učešće jednog specifičnog receptornog mehanizma u membrani ovih ćelija. Transferinski receptori su glikoproteini. Ovi receptori vezuju kompleks transferin-gvožđe, a zatim ga internalizuju pa se tako gvožđe ćeliji direktno stavlja na raspolaganje. Kompleks gvožđe-transferin ulazi u ćeliju endocitozom. Kompleksno vezano gvožđe se zatim oslobađa, a transferin se vraća u ekstracelularni prostor. Regulacija aktivnih transferinskih receptora uslovljena je sadržajem gvožđa u ćeliji i interakcijom sa raspoloživim elementarnim gvoždem.

Poznato je da je apsorpcija gvožđa iz enterocita limitirana tzv. „mukoznim blokom“ koji nastaje ako su u organizmu prisutne velike količine gvožđa. Nagomilavanje feritina u sluznici creva sprečava dalju apsorpciju gvožđa. Ovaj mukozni blok je važan mehanizam kojim se sprečava nepotrebno, a često i toksično nagomilavanje gvožđa u organizmu. Naime, regulacija kinetike gvožđa u organizmu vrši se tako da kada postoji nedostatak gvožđa povećava se količina i kapacitet transferina, a smanjuje količina deponovanog gvožđa u obliku feritina što povećava apsorpciju gvožđa. Ako postoji preopterećenje gvoždem onda je smanjena količina transferina, a povećana količina feritina, tako da se inhibiše dalja apsorpcija gvožđa.

Injekcioni preparati kompleksa gvožđe-dekstran apsorbuju se iz mišića u krvotok i u limfni sistem u velikom stepenu već u prvih osam časova od aplikacije tako da posle 24 časa na mestu aplikacije ostaje manje od 50% date doze, koja se u izvesnom stepenu

apsorbuje u naredna tri dana. Reakcija tkiva na uneti lek (inflamacija), olakšava apsorpciju gvožđa iz preparata. Zaostala (ne apsorbivana) doza Fe^{3+} posle 3 dana od aplikacije postepeno se apsorbuje u mnogo manjem stepenu u periodu do 10 dana. Dalja sudbina aplikovanog gvožđa je ista kao u depoima. Među komercijalnim preparatima kompleksa gvožđa sa šećerima postoje značajne razlike u stepenu apsorpcije i biološke raspoloživosti.

Što se tiče eliminacije gvožđa može se sa sigurnošću tvrditi da ne postoje posebni mehanizmi za eliminaciju, već se niske koncentracije gvožđa gube ekstravazacijom, eksfolijacijom ćelija mukoze creva preko fecesa, a u tragovima gvožđe se eliminiše i preko žuči, urina, znoja i mleka.

Indikacije za primenu preparata gvožđa.—Najteži oblik ispoljavanja deficita gvožđa je kod prasadi i dijagnostikuje se kao mikrocitna hipohromna anemija. Ona obično nastaje već u prvoj nedelji života (od 5. dana). Teži oblik anemije ispoljava se kod prasadi uzrasta 2 do 4 nedelje.

Novorođena prasadi imaju malu rezervu gvožđa koja se kreće od 40 do 50 mg i nedovoljna je za odvijanje normalnih biohemijskih i hematopoeznih procesa. Poznato je da su dnevne potrebe za gvožđem u ovom uzrastu oko 15 mg, tako da se rezervna količina gvožđa utroši već u toku prve nedelje života. I kolostrum i mleko krmača sadži svega oko jednu sedminu potrebne dnevne količine gvožđa (1 do 2 mg) što ne obezbeđuje dovoljnu količinu gvožđa za njihov intenzivan rast u prvoj nedelji života kada prase udvostruči telesnu masu. Takođe, ni povećano dodavanje gvožđa u hranu krmača tokom visoke suprasnosti ne može da poveća depoe u jetri, koštanoj srži, niti u mleku krmača. Davanje preparata gvožđa, parenteralno u visokom graviditetu može da poveća nivo hemoglobina kod prasadi tokom prve nedelje, ali ne može da prevenira nastanak anemije. Parenteralni preparati gvožđa ne mogu da povećaju koncentraciju gvožđa u mleku krmača kada se primene u poslednjoj fazi gestacije ili neposredno pred partus, ili u toku laktacije.

Prvi znaci anemije su blede sluznice i hipohromna mikrocitna anemija. Karakteristični znak je otežano disanje posle minimalne aktivnosti u toku dizanja. Kasnije, anemična prasadi postaju sasvim slaba, mršava i zaostaju u rastu. Ukoliko se u prvoj nedelji života ne primeni antianemik, mortalitet može da nastane kod 5 do 10% prasadi. Ako prasadi preživi ovaj period, spontano oporavljanje nastaje za 6 do 7 nedelja.

Preveniranje i lečenje anemije neonatalne prasadi.— Činjenica je da čak 30 do 40% normalno oprašene prasadi ima deficit gvožđa i anemiju u vidljivom ili latentnom obliku. Ona se dijagnostikuje hematološkim i biohemijskim ispitivanjima. Ukoliko se prasadi ne podvrgne peroralnoj ili parenteralnoj terapiji gvožđem vrlo brzo koncentracija hemoglobina opada čak do 30%, kao i drugi hematološki i biohemijski parametri. U nastanku anemije novorođene prasadi pored nedostatka gvožđa, bakra i nekih enzima udela ima i nedovoljna regulacija eritropoeze.

Danas se anemija prevenira preparatima gvožđa koji su pripremljeni za peroralnu i intramuskularnu primenu. Peroralno se daju neorganske, organske soli gvožđa i helatni oblici gvožđa. Od neorganskih i organskih soli gvožđa može se koristiti: fero-sulfat, fero-amonijum-sulfat, fero-fumarat, fero-glukonat, fero-glukoheptonat, fero-hlorid i dihlid, feri-amonijum citrat, feri-holin citrat, feri-askorbat i dr. Sve navedene soli se primenjuju same ili u kombinaciji sa drugim mikroelementima (Cu^{2+} , Co^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Se^{2+} i Ca^{2+}) i vitaminima E, D₃, B₂, B₃, B₆ i B₁₂. Primenjuju se u obliku rastvora, suspenzija, aerosola, elektuarija i pasta.

Efikasnost navedenih soli gvožđa zavisi od: prisustva elementarnog gvožđa u ovim solima, biološke raspoloživosti date soli gvožđa, farmaceutske formulacije, vremena započinjanja primene ovih preparata od prašenja, zdravstvenog stanja prasadi i njihove početne koncentracije hemoglobina, kao i od prisustva sinergističkih supstanci koje mogu

da povećaju apsorpciju gvožđa u crevima prasadi. Tako recimo, fero-glukonat, fero-askorbat i fero-sulfat imaju veću procentualnu zastupljenost elementarnog gvožđa u odnosu na druge neorganske i organske soli gvožđa.

Biološka raspoloživost soli gvožđa iz digestivnog sistema direktno je proporcionalna stepenu rastvorljivosti soli. Dobra biološka raspoloživost se kreće od 80 do 100%, a slaba od 10 do 45%. Bolju biološku raspoloživost imaju organski izvori gvožđa u odnosu na neorganske. Tako na primer, više od 70% apsorbovanog gvožđa iz organske soli fero-fumarata iskorišćava se za eritropoezu u naredne dve nedelje života. Fero-sulfat kao najčešće primenjivana neorganska so gvožđa, data jednokratno peroralno novorođenim prasadima, relativno se slabo i sporo apsorbuje iz digestivnog sistema. Približno oko 60% od primenjene doze ove soli apsorbuje se do 240 časova od aplikacije, a preostalih 40% do 384 časova.

Bolji rezultati u preveniranju neonatalne anemije postignuti su peroralnom primenom dekstranskih preparata gvožđa u odnosu na fero-fumarat i fero-sulfat.

Organski izvori gvožđa, ili kako se još nazivaju gvožđe-proteinati ili helatni oblici gvožđa, u kojima je gvožđe vezano za organski nosač (aminokiseline: metionin, glicin) ili ugljene hidrate: dekstran, sorbitol bolje se apsorbuju iz creva neonatalne prasadi. Zbog toga su gvožđe-metionin i gvožđe-glicin, kao helatni oblici, efikasni kompleksi u preveniranju i lečenju anemije prasadi. Biološka raspoloživost ovih oblika gvožđa, primenjenih 3. dana života prasadi iznosi više od 200% u odnosu na fero-sulfat.

Načini primene i doziranje preparata gvožđa. – Bez obzira na dobru biološku raspoloživost preparata za peroralnu primenu, njihov preventivni ili terapijski efekat nije moguće postići jednokratnom primenom (koja bi zadovoljila potrebe gvožđa za period do 21. dana), već je neophodno primenu ponoviti i 10. dana života. Takav režim doziranja obezbeđuje održavanje zadovoljavajuće koncentracije hemoglobina do odbijanja prasadi. Efikasnost preparata gvožđa nije dozno zavisna, pa je potrebno primeniti optimalnu terapijsku dozu, koja se izračunava na osnovu poznatog deficita gvožđa i pada koncentracije hemoglobina.

Još uvek postoje podeljena mišljenja oko vremena započinjanja p.o. primene preparata gvožđa. Pokazano je da gvožđe-metionin postiže veću koncentraciju gvožđa ako se primeni posle 3. dana u odnosu na prvih 12 sati od prašenja, što nije slučaj sa fero-fumaratom koji dat na isti način postiže veću koncentraciju gvožđa ako se daje posle 3. do 8. sati od prašenja, u odnosu na 3. dan. Ipak, smatra se da je optimalno vreme za peroralnu primenu preparata gvožđa od 12 sati do 3. dana života, i da je srednja terapijska doza gvožđa 200 mg po prasetu. Doza se obično ponavlja posle 10 dana ili u 3. nedelji života. Takođe, ovi preparati se mogu primenjivati i tako što se prva doza daje 12 sati od prašenja, a nastavlja svakodnevno u narednih 28 dana. Efekti preparata gvožđa primenjenih u obliku rastvora i paste su znatno slabiji, pa se njihova primena preporučuje tek posle parenteralne primene preparata gvožđa.

Peroralna primena gvožđa može da se dodatno kombinuje sa lokalnom primenom rastvora fero-sulfata i bakar-sulfata u odnosu 5:1. Ovim preparatima se tretita vime krmača ili se raspršuju posebno pripremljeni preparati gvožđa i bakra u obliku spreja po podu prasilišta za čitav period sisanja. Prasad tada sisanjem ili njuškanjem unosi kontinuirano dodatnu koncentraciju gvožđa koja zadovoljava njihove potrebe. Sprečavanje, a češće ublažavanje simptoma neonatalne anemije prasadi može se postići davanjem preparata koji sadrže gvožđe i bakar krmačama, jer se zna da i nedostatak bakra doprinosi pojavi anemije u novorođene prasadi. Peroralno se mogu koristiti i redukovano gvožđe i gvožđe-pirofosfat. Doza je 0,5 g do 1 g dnevno ili svaki drugi dan tokom 7 do 10 dana.

Peroralna primena preparata gvožđa je manje stresan način aplikacije ovih antianemika kod prasadi u odnosu na parenteralno davanje. Manja je i mogućnost

pojavljivanja uobičajenih neželjenih efekata koji prate parenteralnu primenu, odnosno ovi preparati su sigurniji za primenu i jeftiniji. Međutim, ovaj način primene preparata nema zadovoljavajuću efikasnost u preveniranju i lečenju anemije bez obzira na njihovu višekratnu primenu za duži vremenski period.

Daleko najčešće anemija neonatalne prasadi se prevenira preparatima gvožđa pripremljenim za intramuskularnu primenu. Najčešće su to kompleksi trovalentnog gvožđa sa oksidisanim niskomolekularnim ugljenim hidratom, dekstranom i sorbitolom ili gleptoferanom (koji predstavlja makromolekulski kompleks feri-oksihidroksida sa dekstranom i glikoheptonskom kiselinom). Efikasnost gleptoferana i dekstranskih preparata gvožđa (DPG) je slična kod neonatalne prasadi.

Za preveniranje anemije, dekstranske preparate gvožđa treba primenjivati jednokratno i.m. u dozi od 150 do 200 mg trovalentnog gvožđa (Fe^{3+}) po prasetu, u periodu od drugog do trećeg dana od prašenja, a najkasnije četvrtog. Ukoliko se lek aplikuje u kasnijem periodu života (krajem prve nedelje) efikasnost opada, pre svega zbog već značajno opale koncentracije hemoglobina. Ukoliko anemija već postoji tada se DPG daju u dozi od 200 do 300 mg gvožđa po prasetu. Druga injekcija se obavezno ponavlja posle 7 do 14 dana od prve. Procenat iskorišćavanja gvožđa (Fe^{3+}) iz ovih preparata, za sintezu hemoglobina je vrlo visok (oko 90%) i obrnuto je proporcionalan molekularnoj masi preparata.

Dakle, lečenje nedostatka gvožđa sprovodi se primenom parenteralnih dekstranskih preparata gvožđa, a zatim se ono dalje nastavlja preparatima za peroralnu primenu koji se dodaju u hranu svakodnevno u toku jednog meseca ili duže, odnosno sve dok se ne postigne fiziološka koncentracija gvožđa.

Psima se gvožđe daje u obliku dekstranskih preparata, i to u dozi od 10 do 20 mg/kg, jednokratno i.m. Mačićima se gvožđe aplikuje i.m. u dozi od 50 mg osamnaestog dana života. Ova doza gvožđa je dovoljna da prevenira kongenitalnu anemiju. Za velike vrste životinja terapijska parenteralna doza gvožđa nije utvrđena, ali je definisana peroralna terapijska doza. Tako, dnevna terapijska doza fero-sulfata za goveda kreće se od 8 do 15 g, za konje od 2 do 8 g, a za svinje i ovce od 0,5 do 2 g. Primenjuje se u toku dve nedelje, pa čak i duže.

Neželjene reakcije preparata gvožđa.— Prekomerno unošenje gvožđa može prouzrokovati *hemohromatozu* i *hemosiderozu*. Hemosideroza je proces lokalizovane hiperpigmentacije, a izazvana je lokalnim nakupljanjem hemosiderina. Hemohromatoza je sistemsko oboljenje sa generalizovanom hemosiderozom i razvijanjem ciroze jetre.

Toksičnost preparata gvožđa je direktno proporcionalna njihovom sadržaju gvožđa. Peroralni preparati gvožđa su relativno sigurni za primenu i retko prouzrokuju simptome trovanja kod životinja, što nije slučaj sa parenteralnim preparatima. Klinički znaci trovanja gvoždem kod prasadi su bledilo kože, erozije i ulceracije sluznica, hemoragije u gastrointestinalnom sistemu (melena), tahikardija, hipotenzija, dispneja, letargija i cirkulatorni kolaps. Peroralni preparati gvožđa kod mladih životinja prouzrokuju lokalni nadražaj i povraćanje, konstipaciju ili dijareju.

Parenteralni preparati gvožđa na injekcionom mestu prouzrokuju lokalni nadražaj tkiva, bol i prebojavanje mišića. Ovi efekti su prolaznog karaktera. Ponekad, ovi preparati kod prasadi mogu da prouzrokuju akutnu anafilaktoidnu reakciju koja nastaje već nekoliko minuta posle aplikacije ili 3 do 12 časova, a obično se završava pojedinačnim uginućem ili uginućem čitavog legla. Adekvatna i pravovremena, pa čak i preventivna primena antišok terapije (adrenalin, antihistaminici i glukokortikoidi), obično ne može da spreči uginuće. Ova reakcija preosetljivosti na gvožđe viđa se kod prasadi koja potiču od krmača koje su dobijale hranu bogatu nezasićenim masnim kiselinama, a siromašnu vitaminom E i selenom. Reakcija se može sprečiti ako se neposredno pre primene

injekcionih preparata (najmanje jedan dan ranije) aplikuje terapijska doza kompleksa vitamina E i selen. ili AD₃E+selen.

Mere predostrožnosti.— Kada se preveniranje i lečenje anemije ovim preparatima sprovodi na individualnom sektoru (kod odgajivača), zbog nepoznavanja sastava i izbalansiranosti obroka za krmače, obavezno treba sprovesti probno lečenje (na malom broju prasadi) i kada reakcija izostane tretirati celo leglo.

Lečenje.— Lečenje akutnog trovanja gvoždem sprovodi se deferoksaminom i natrijum-bikarbonatom. Ovaj poslednji se koristi za lavažu sluznica u obliku 6% rastvora. Posle ovoga p.o. može da se primeni deferoksamin, a u slučaju težih trovanja i intramuskularno u dozi od 20 mg/kg na svaka 4 časa. Osnovni mehanizam delovanja deferoksamina je helacija gvožđa, posle čega nastaju netoksična jedinjenja koja se lako izlučuju preko urina. Deferoksamin se takođe, može da koristi u terapiji hemohromatoze.

19.1.2. Kobalt

Neodstatak kobalta kod preživara je udružen sa teškom anemijom, gubitkom apetita, progresivnim slabljenjem, smanjivanjem zapremine krvi, pa prema tome i smanjivanjem sposobnosti prenošenja kiseonika. Svi ovi simptomi su posebno izraženi kod ovaca koje borave na ispašama bez dovoljne količine kobalta. Profilaksa ovih poremećaja u svetu se sprovodi prskanjem pašnjaka kobalt-sulfatom ili kobalt-hloridom. Inače, životinjama se ovi preparati daju peroralno, najbolje pomešani sa hranom, dva puta nedeljno. Parenteralna primena kobalta nije efikasna jer deficijencija kobalta nastaje usled nedostatka vitamina B₁₂, koji sadrži kobalt, a produkuje ga saprofitna mikroflora rumena, odakle se vitamin B₁₂ i apsorbuje.

Doze kobalta za profilaksu anemije su 25 mg za goveda, 10 mg za telad, 5 mg za ovce i 2,5 mg za jagnjad. Ove doze se primenjuju, u hrani, ili u obliku drenča svakodnevno.

Lečenje.— Za terapiju već postojeće anemije soli kobalta se primenjuju u sledećim dozama: 0,5 g za goveda, 0,2 g za telad, 0,1 g za ovce i 0,05 g za jagnjad. Način primene je isti kao što je gore već opisano. Soli kobalta se mogu primenjivati i u retard oblicima iz kojih se aktivna supstanca postepeno oslobađa i apsorbuje iz retikuluma u toku dužeg vremena.

19.1.3. Bakar

Bakar je potreban za normalan proces nastajanja hemoglobina kod sisara i ptica. Bakar i gvožđe učestvuju u raznim enzimskim aktivnostima. Bakar ulazi u sastav više enzima, kao što su oksidaza askorbinske kiseline, polifenol oksidaze i laktaze. Preko raznih enzimskih i katalitičkih procesa bakar je uključen u procesima: rastenja vune, krzna, boje kože i metabolizma kostiju. Deficijencija bakra prouzrokuje vidljivi poremećaj svih ovih procesa.

Simptomi deficijencije bakra.— Kod ovaca variraju, a zavise od toga da li je deficijencija komplikovana još i nedostatkom kobalta ili viškom molibdena, ili još nekim drugim neidentifikovanim faktorima. U nekomplikovanim deficijencijama bakra menjaju se karakteristike vune, pa ona postaje sjajna. Ova promena je udružena sa jakom hipohromnom i mikrocitnom anemijom. Simptomi su posebno izraženi kod jagnjadi, a udruženi su istovremenim prisustvom demijelinizacije mozga i kičmene moždine.

Kod goveda je deficijencija bakra često udružena sa viškom molibdena. Simptomi ove bolesti su anemija, prolazni sterilitet, a ponekad i iznenadna smrt.

Lečenje.— Lečenje deficijencije bakra se vrši primenom mineralnih briketa za lizanje,

koji, pored ostalog, sadrže 0,3% *bakar-sulfata*. Intavenska aplikacija 80 mg bakar-sulfata kod ovaca i 200 mg kod goveda deluje efikasno tokom 4 meseca. *Bakar-glicinat* se koristi kao intramuskularni depo kod ovaca (40 mg) i goveda (120 mg). Parenteralno se mogu primeniti *bakar-kalcijum-edetat* i *bakar-metionin*. Kapsule sa bakar-oksidom primenjuju se peroralno.

Bakar-sulfat se može primenjivati u hrani (2 g dnevno za odrasla goveda i 1 g dnevno za telad). Moguće je i prskanje pašnjaka bakar-sulfatom, tamo gde nedostaje bakar. Obično je dovoljno 4 g bakar-sulfata na jedan hektar pašnjaka. Treba obratiti posebnu pažnju da ovako pripremljena ispaša služi samo za goveda, ali ne i za ovce, jer se one inače izuzetno lako truju bakrom. S druge strane, svinje su relativno otporne na trovanje bakrom, pa se u hranu ovih životinja često dodaje bakar, kao sredstvo za stimulaciju rastenja. Međutim, hrana obogaćena bakrom i pripremljena za svinje, može prouzrokovati trovanje kod ovaca.

19.1.4. Anemija usled nedostatka vitamina

Nedostatak cijanokobalamina (vitamina B₁₂) ili folne kiseline prouzrokuje makrocitnu hiperhromnu anemiju, ponekad sa izuzetno malim brojem eritrocita. I cijanokobalamin i folna kiselina učestvuju u sintezi nukleoproteina koji učestvuju u deobi ćelija. U takvim slučajevima je eritropoeza zaustavljena u intermedijernoj fazi normoblasta.

Nedostatak vitamina B₁₂ i folne kiseline prouzrokuje kod ljudi pernicioznu anemiju. Međutim, kod domaćih životinja ova anemija nije poznata. Postoji deficijencija cijanokobalamina, ali je ona posledica nedostatka kobalta u hrani.

Cijanokobalamin se daje sportskim konjima u cilju povećanja izdržljivosti i teladima u lečenju težih oblika proliva. Osim toga, folna kiselina se daje konjima koji su isključivo na suvoj hrani.

19.2. KOAGULANTNI I ANTIKOAGULANTNI LEKOVI

Koagulacija krvi je složen kaskadni proces proteolitičkih reakcija čiji je krajnji produkt nerastvorljivi fibrin. U svakom od ovih procesa jedan određen faktor podleže proteolizi, ali se na taj način aktivira za dalje učešće u koagulaciji. Ostali detalji u procesu koagulacije prikazani su na slici 19–1.

19.2.1. Koagulantni lekovi

Svi lekovi koji prouzrokuju ili pojačavaju proces koagulacije koriste se za zaustavljanje krvavljenja (hemostaza). U ove svrhe se mogu koristiti fiziološki koagulansi, kao što su: *trombin*, *fibrinogen* i *fibrin*. Pored ovih, koriste se sintetske i druge supstance kao što su *oksidisana celuloza*, *kalcijum-alginat* i *gelatinski sunder*.

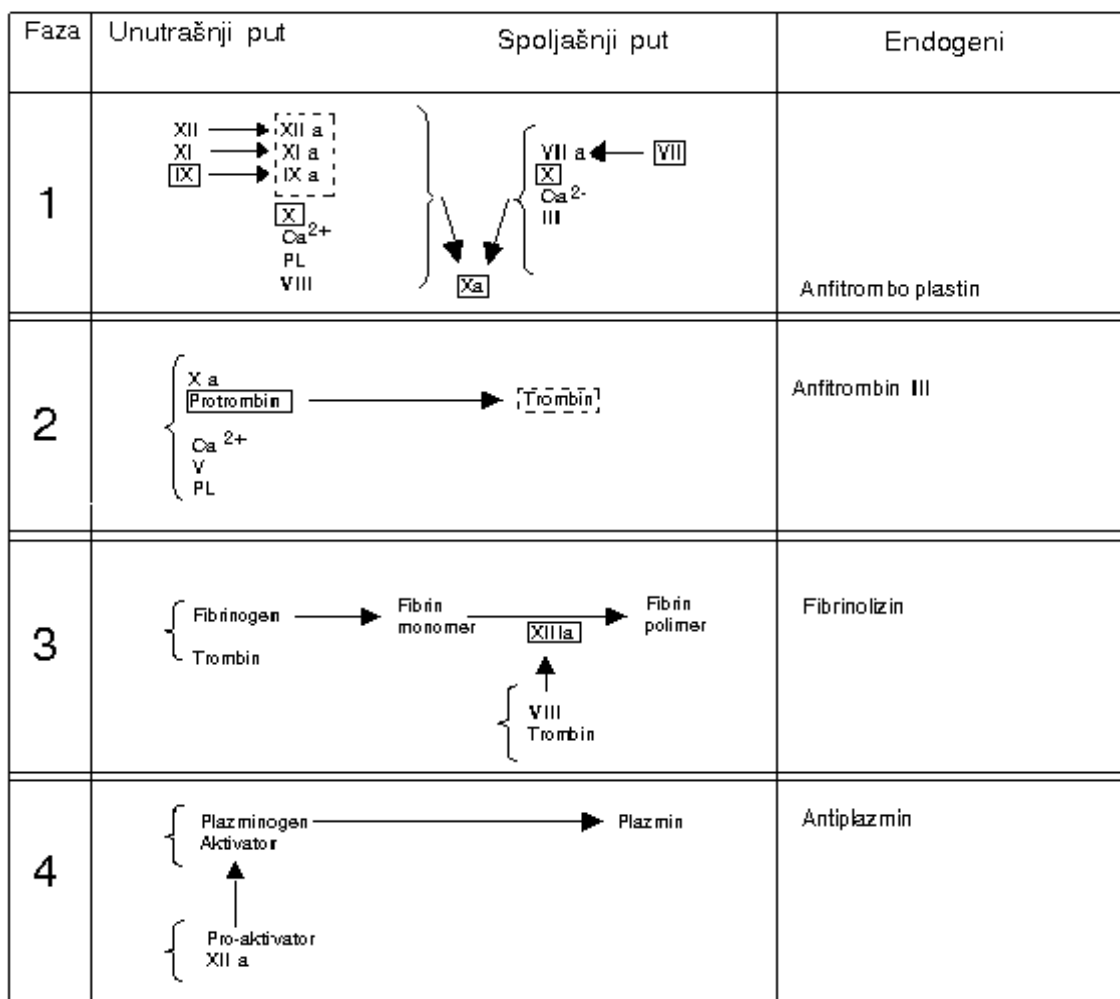
Kada se koriste kao hemostatici, svi ovi lekovi se mogu podeliti na opšte i lokalne hemostatike.

19.2.1.1. Opšti hemostatici

Sistemska hemostaza se postiže primenom *sveže krvi* i *vitamina K*, a u slučajevima otežane koagulabilnosti i *protamin-sulfatom* i smešom *malonske* i *oksalne kiseline*.

19.2.1.1.1. Vitamin K

Vitamin K „vitamin koagulacije” bitan je za sintezu faktora koagulacije u jetri, i to II (protrombina), VII (prokonvertina), IX (Christmasov faktor) i X-og faktora. Nedostatak vitamina K prouzrokuje hemoragije, čak i posle minimalnih trauma. Nedostatak ovog vitamina se retko viđa u životinja jer se sa zelenom hranom unosi u dovoljnoj količini, a pored toga sintetizuje se u crevima pod dejstvom saprofitnih bakterija. Značajno je da neke vrste hrane koje sadrže kumarinske derivate, kao i antikoagulantni lekovi ovog tipa, zaustavljaju delovanje vitamina K u produkciji koagulantnih faktora.



Slika 19–1. Šematski prikaz nastajanja i razlaganja fibrina. Mesta dejstva kumarina prikazana su pomoću pravougaonika (puna linija), a heparina u pravougaonicima (isprekidana linija). Faktor aktivacije je označen sa “a”. PL - trombocitni fosfolipidni faktor

Klinička primena.– Vitamin K se koristi kod pasa, goveda i svinja kao antidot u trovanju kumarinskim antikoagulantnim sredstvima i rodenticidima (koji sadrže varfarin). Kod insuficijencije jetre takođe je otežana sinteza faktora koagulacije, pa se u oba slučaja može koristiti vitamin K.

Postoje dva prirodna oblika vitamina K: vitamin K₁ (filokvinon) i vitamin K₂ (menakvinon). Vitamin K₁ se nalazi u hrani (detelina), a vitamin K₂ sintetizuje crevne bakterije. Pored ovih sintetisan je i veliki broj drugih jedinjenja od kojih je najvažniji vitamin K₃ (menadion). Derivati ovog poslednjeg su hidrosolubilni i mogu se primenjivati i parenteralno.

19.2.1.1.2. Protamin-sulfat

Protamin-sulfat je visokomolekularni protein dobijen iz sperme nekih vrsta riba. Ova supstanca se vezuje za heparin i sprečava njegovo antikoagulantno delovanje. Prema tome, protamin-sulfat se koristi za zaustavljanje samo onih krvavljenja koja nastaju posle primene heparina. Ovaj lek se koristi u obliku spore intravenske infuzije u obliku 1 do 2%-tnog rastvora.

19.2.1.2. Lokalni hemostatici

Sve supstance sa adstringentnim delovanjem koriste se kao lokalni hemostatici. Najpoznatiji među njima su *ferihlorid*, *stipsa* i *taninska kiselina*. Osnovno dejstvo svih ovih supstanci je precipitacija površinskih proteina. Time se zatvara otvoreni deo krvnog suda i pojačavaju normalni procesi koagulacije. Ovi lekovi se mogu primenjivati samo na čiste površine. Njihova efikasnost je pouzdana samo posle manjih krvavljenja, dok je kod većih krvavljenja efekat ovih lekova nepouzdan.

Lokalni hemostatici u hirurgiji.– Izvesni lekovi posle lokalne aplikacije, u toku hiruškog zahvata pojačavaju koagulaciju ili služe kao matriks za ubrzavanje procesa koagulacije. Pogodna im je osobina što se posle aplikacije kompletno apsorbuju. Takvi lekovi su: *fibrinska pena*, *gelatinski sunder*, *oksidisana celuloza* i *trombin*.

Fibrinska pena.– Spravlja se od fibrina ljudske krvi i koristi se isključivo za zaustavljanje sitnih parenhimatoznih krvavljenja u humanoj hirurgiji, koja se ne mogu zaustaviti podvezivanjem krvnih sudova. Takav tip operacije se izvodi na jetri, bubrezima i plućima. Fibrinska pena se ostavlja trajno na mestu aplikacije jer se posle nekog vremena kompletno apsorbuje.

Gelatinski sunder.– Spravljen je od sterilne denaturisane gelatine u obliku tampona. Koristi se na isti način i u istim indikacijama kao i fibrinska pena. I gelatinski sunder se ostavlja na mestu operacije i potpuno se apsorbuje posle dve do tri nedelje.

Oksidisana celuloza (Surgicel).– Spravljena je od oksidisane regenerisane celuloze u obliku sterilnih cevčica. Primenjena lokalno, oksidisana celuloza brzo zaustavlja krvavljenje, a kasnije se potpuno apsorbuje i ne ometa proces epitelizacije i zarašćivanje hiruške rane. Oksidisana celuloza se koristi za zaustavljanje sitnih parenhimatoznih krvavljenja u toku operacije na jetri, bubrezima, slezini i plućima.

Trombin.– Trombin je poznati enzim koji pretvara fibrinogen u nerastvorljivi fibrin. Koristi se isključivo *lokalno* (nikako intravenski!) za zaustavljanje kapilarnih krvavljenja u hirurgiji.

19.2.2. Antikoagulantni lekovi

Antikoagulantni lekovi sprečavaju proces koagulacije delujući na neke od faktora koji učestvuju u procesu koagulacije. Sistemski antikoagulansi su *heparin* i *inhibitori biosinteze protrombina*. Lokalni antikoagulansi su *natrijum-fluorid*, *natrijum-citrat*, *natrijum-oksalat* i *natrijum-edetat*.

19.2.2.1. Lokalni antikoagulansi

Koriste se za sprečavanje koagulacije *in vitro* u cilju laboratorijskih ispitivanja krvi. Svi ovi lekovi deluju tako što vezuju kalcijum iz krvi, a on je neophodan za proces koagulacije. Natrijum-citrat se, ipak, može koristiti za sprečavanje koagulacije krvi pripremljene za transfuziju.

19.2.2.2. Sistemske antikoagulansi

Inhibitori biosinteze protrombina.– Najpoznatiji inhibitori biosinteze protrombina su derivati kumarina: *bis-hidroksikumarin* (*dikumarol*), *etilbiskumacetat* (Tromexan[®]), *acenokumarol*, *fenpropakumon* i *varfarin-natrijum*. Svi ovi lekovi se nazivaju i „peroralni antikoagulansi” jer se primenjuju isključivo peroralno.

Derivati kumarina smanjuju ne samo nivo protrombina u krvi već i drugih faktora koagulacije (VII, IX i X). Delovanje kumarina se odigrava u jetri i nastaje tek 48 sati posle aplikacije. Zbog specifičnog mehanizma delovanja kumarinski derivati ne deluju *in vitro*. Derivati kumarina kompetitivnim mehanizmom antagonizuju delovanje vitamina K, pa prema tome sprečavaju sintezu svih faktora koagulacije na koje deluje vitamin K.

Varfarin-natrijum.– Prvobitno je razvijen kao rodenticid jer kod pacova i miševa prouzrokuje smrtonosna krvavljenja. Ista ova supstanca kod domaćih životinja prouzrokuje fetalnu smrt i abortus. Od nedavno, ovaj lek se koristi i za terapiju navikularne bolesti kod konja.

Neželjene reakcije.– Neželjeni efekti svih inhibitora biosinteze protrombina su krvavljenja u lakšem ili težem stepenu. Ova krvavljenja najčešće nastaju u digestivnom sistemu i bubrezima. U slučaju pojave teških krvavljenja primenu kumarinskih derivata treba odmah prekinuti i primeniti neki od hidrosolubilnih derivata vitamina K. Već je napred istaknuto da je vitamin K antagonist kumarinskim derivatima.

Mnogi lekovi mogu pojačati delovanje kumarinskih derivata tako što ih istiskuju iz veze sa proteinima plazme. Takvi lekovi su, na primer, NSAID, sulfonamidi, tetraciklini i drugi.

19.2.2.2.1. Derivati indandiona

Glavni predstavnik ove grupe lekova je *fenindion*. Indandioni su po sastavu slični kumarinskim derivatima i sličnim mehanizmom deluju antikoagulantno. Međutim, njihova primena je ograničena jer prouzrokuju oštećenje bubrega, alergijske reakcije i leukopeniju.

19.2.2.2.2. Heparin

Heparin je mešavina jako kiselih mukopolisaharida koji se, zajedno sa histaminom i serotoninom, nalaze u granulama mastocita. Danas se skoro isključivo spravlja ekstrakcijom iz sluznice creva teladi i svinja.

Heparin je najjača organska kiselina koja se sintetiše u živom organizmu. Antikoagulantni efekat heparina nastaje odmah, i to kako *in vitro* tako i *in vivo*. Delovanje heparina zavisi od jednog globulinskog kofaktora plazme poznatog pod imenom *heparinski kofaktor* ili *antitrombin III*. U fiziološkim uslovima ovaj faktor inhibiše delovanje trombina, i još nekih proteaza koje učestvuju u procesu koagulacije. U prisustvu heparina dejstvo antitrombina III se hiljadu puta ubrzava. Heparin je sposoban da u vrlo niskim koncentracijama pojača delovanje antitrombina III, pa je zbog toga vrlo efikasno antikoagulantno sredstvo.

U terapijske svrhe heparin se skoro isključivo primenjuje u obliku intravenske injekcije, ili spore intravenske infuzije. Dejstvo terapijske doze od 1 do 15 i.j./kg telesne mase traje 4 do 6 časova. Akutna heparinizacija se sprovodi u cilju preveniranja i lečenja postoperativnih trombotičnih komplikacija.

U slučaju eventualnog predoziranja heparina moguća su teška krvavljenja. U takvim slučajevima se hitno primenjuje *protamin-sulfat*, izrazito bazni protein koji efikasno i trenutno antagonizuje delovanje heparina.

19.3. FIBRINOLITICI I ANTIFIBRINOLITICI

U krvi, pored koagulacijskog postoji i fibrinolitički sistem. Oba ova sistema se u fiziološkim uslovima nalaze u dinamskoj ravnoteži. Za održavanje intaktnog vaskularnog sistema bitno je ne samo da krv može da se koaguliše, već i da se stvoreni koagulum može da razgradi.

Fibrinolitici.– Fibrinolitici mogu da rastvore već stvoreni tromb, dok antikoagulansi mogu samo da spreče njegovo nastajanje. Najpoznatiji fibrinolitici, koji se uglavnom koriste u humanoj farmakoterapiji su: *streptokinaza* i *urokinaza*.

Antifibrinolitici.–Najpoznatiji antifibrinolitici su *dekstran* i *aminokapronska kiselina*. Dekstran se češće koristi kao zamena za plazmu, ali ima i antifibrinolitički efekat. Aminokapronska kiselina kompetitivno antagonizuje enzim koji aktivira plazminogen i tako sprečava nastajanje plazmina.

19.4. ANTIAGREGACIJSKI LEKOVI

Funkciju trombocita regulišu tri vrste endogenih supstanci. Prvu grupu čine supstance koje se stvaraju izvan trombocita, a deluju na receptore na membrani trombocita. Takve su, na primer, kateholamini, kolagen, trombin i prostaciklin.

Drugu grupu supstanci koje regulišu funkciju trombocita čine adenozin-difosfat (ADP), prostaglandini D₂ i E₂, kao i serotonin (5-hidroksitriptamin). Sve ove supstance se stvaraju u samom trombocitu, ali deluju na membranske receptore.

Treću grupu čine jedinjenja koja stvaraju trombociti, i ona deluju u samom trombocitu. Takva jedinjenja su tromboksan A₂, ciklični AMP, ciklični GMP i joni kalcijuma.

Antiagregacijski lekovi deluju tako što, ili inhibišu biosintezu tromboksana A₂, ili povećavaju koncentraciju cikličnog AMP-a u trombocitima. U ovu grupu lekova spadaju: *acetilsalicilna kiselina* i *drugi nesteroidni antiinflamatorni lekovi*, kao i *metilksantini*.

19.5. SREDSTVA ZA NADOKNAĐIVANJE IZGUBLJENE KRV I TEČNOSTI

Hipovolemija, dehidracija i šok.–Regulacija tečnosti u raznim telesnim odeljcima postiže se održavanjem ravnoteže između unošenja i izlučivanja vode. U ovome bitnu ulogu imaju osmoreceptori, antidiuretski hormon i sistem renin-angiotenzin-aldosteron. Tečnost se u raznim odeljcima zadržava zahvaljujući onkotskom i osmotskom pritisku supstanci rastvorenih u telesnim tečnostima.

Kada životinja izgubi vodu prekomernim znojenjem, dahtanjem i hipersalivacijom, međucelijski odeljak tečnosti se smanjuje i njegova osmolarnost se povećava. U takvom slučaju se voda iz unutrašnjosti ćelije kreće prema relativno hipertoničnoj ekstracelularnoj tečnosti, sa težnjom za uspostavljanje izoosmotskog stanja. Posle pojenja vodom ceo proces se odigrava u suprotnom pravcu. Životinja, dakle, raspolaže značajnim fiziološkim mogućnostima za kretanje tečnosti iz jednog u drugi odeljak. Ipak, u ovim adaptacionim mehanizmima postoje granice iza kojih životinja upada u patološko stanje poremećaja vode i elektrolita.

Patološke promene vode i elektrolita se manifestuju ekspanzijom ili smanjenjem vode i elektrolita u jednom ili više odeljaka. Ekspanzija se manifestuje otocima, što se može korigovati diureticima. Smanjenje vode i elektrolita se koriguje unošenjem vode i elektrolita, zamenika za plazmu, kao i transfuzijom krvi. Najteži poremećaji vode i elektrolita dešavaju se u stanjima šoka, čije su glavne karakteristike cirkulatorni kolaps i

neadekvatna perfuzija tkiva. U ovom stanju je smanjena zapremina krvi (hipovolemija). Po uzrocima koji ga izazivaju šok može biti anafilaktički, kardiogeni, traumatski (ili hirurški) i septički.

Cirkulatorni kolaps može da nastane zbog dijareje i dehidracije koja posle toga nastaje. Oslobođanje jakih endotoksina iz *E. coli* uzrokuje septički, odnosno endotoksički šok. Ovaj tip šoka viđa se kod krava sa mastitisom čiji je izazivač *E. coli*. Klinički se šok manifestuje kolapsom, hladnim ekstremitetima, sniženjem telesne temperature, bledilom ili cijanozom sluznica. Puls je ubrzan, a disanje površno. Ukoliko se ovo stanje ne leči, životinja upada u ireverzibilni šok koji se obično završava smrću.

19.5.1. Krv i derivati krvi

Idelano bi bilo izgublenu krv ili tkivnu tečnost nadokanaditi davanjem pune krvi, krvne plazme ili krvnog seruma. Primena pune krvi i njenih derivata ima značajno mesto u veterinarskoj praksi. Inkompatibilnost između davaoca i primaoca krvi, bar kod pasa i konja, retko predstavlja problem, jer su posttransfuzione reakcije vrlo retke, pogotovu posle prve primene.

Direktna transfuzija krvi u veterinarskoj praksi je nepraktična iz dva razloga: što kooperativnost životinja nije moguća, i zbog brze koagulacije u aparatu za transfuziju. Heparinizovana krv se ne može čuvati duže od nekoliko sati. Posude za prikupljanje krvi se moraju za neko vreme, pre punjenja krvlju, čuvati u frižideru da bi se izbegla inicijalna hemoliza. Za sve životinjske vrste krv se mora prikupljati pod sterilnim uslovima. Konzervisanje krvi za velike životinje vrši se tako što se u posudu od oko 4 litre, prethodno autoklavisanu, stavlja 400 ml 4%-tnog rastvora natrijum-citrata, a zatim se od davaoca u ovu posudu prikupi 3,8 litara krvi. Prikupljenu krv treba čuvati u frižideru na temperaturi od 5,5 do 6,5 °C. Krv psa se može čuvati do 21 dan, ali je ipak sigurnije posle 16 dana izdvojiti plazmu. Ovako pripremljena krv se može čuvati tokom nekoliko meseci u frižideru, a zamrznuta čak i do 2 godine.

Prvih 50 ml krvi treba infundovati polako, obraćajući pažnju na neželjene efekte. Ukoliko ih uopšte bude, oni se najčešće manifestuju kao poremećaj disanja. Količina infundovane krvi treba da odgovara zapremini izgubljene tečnosti. Brzina infundovanja krvi zavisi od jačine simptoma šoka i veličine proračunate doze. Velike životinje podnose brzinu infundovanja krvi od 40 do 60 ml/kg/h, u slučaju teškog šoka čak i više. Nasuprot ovome, psu telesne mase od 10 kg ili mački od 5 kg ne treba dati više od 5 do 10 ml/kg/h. Uobičajene preporučene količine krvi ili plazme koje se daju su 10 do 20 ml/kg, u zavisnosti od težine šoka. Prema tome, konj ili goveče težine 450 kg treba da dobiju minimum od 4,5 litara krvi.

Isprani eritrociti.— Isprani eritrociti se koriste samo ako je neophodno povećati kapacitet prenosa kiseonika, čime se izbegava nepotrebno povećanje zapremine cirkulišuće tečnosti. Tehnika primene ispranih eritrocita se izvodi višestrukim ispiranjem pomoću fizioloških izotoničnih rastvora elektrolita i centrifugovanjem, kada se dobija sediment ispranih eritrocita. Sve ovo se vrši pod sterilnim uslovima.

Krvna plazma.— Za primenu u veterinarskoj praksi dobija se centrifugovanjem citratne krvi ili odvajanjem plazme posle sedimentacije eritrocita. Krvna plazma bi mogla da bude idealni ekspander zapremine krvi u terapiji šoka zato što se dovoljno dugo zadržava u krvnim sudovima. Mogući neželjeni efekat posle primene plazme je urtikarija, koja se može sprečiti antihistaminicima ili kortikosteroidima.

Krvni serum i despecificirani goveđi albumin.— Dobijaju se iz krvi goveda. Krvni serum se dobija posle koagulacije krvi, dok se despecificirani albumin dobija posebnim tehnološkim postupkom. Davanje ovih derivata krvi danas se retko koristi u veterinarskoj praksi.

19.5.1.1. Zamena za plazmu

Zamene za plazmu (plazma-ekspanderi) su tečnosti dobijene iz krvi ili su to sintetski koloidalni rastvori koji imaju osmotske karakteristike slične plazmi. Ove tečnosti mogu da nadoknade izgubljenu zapreminu krvi, ali ne i sposobnost prenošenja kiseonika.

Osobine idealnog plazma-ekspandera su: zamena za plazmu treba da sadrži nedifuzibilne makromolekule, sa molekulskom masom oko 70.000 (kao albumin iz plazme), da ima osmotski pritisak kao normalni proteini plazme, da se u plazmi zadržava dovoljno dugo, da njegova viskoznost dozvoljava lako infundovanje, da se može lako sterilisati, i da ne prouzrokuje neželjene efekte.

Dekstrani.– Dekstrani su glikopolisaharidi u kojima su molekuli glukoze glikozidno povezani. Sinteza dekstrana iz glukoze vrši se pod dejstvom bakterije *Leuconostoc mesenteroides*. U toku proizvodnje se dobija molekul sa velikom molekulskom masom, iz koga se zatim dobijaju manji molekuli: *dekstran 70* (sa molekulskom masom 70.000) i *dekstran 40* (sa molekulskom masom od 40.000). Za terapijsku primenu dekstrani su pripremljeni u obliku 6% ili 10%-tnog rastvora (u izotoničnom rastvoru NaCl ili u 5%-tnoj glukozi).

Jedan gram dekstrana može da zadrži u cirkulaciji 20 do 25 ml vode, ili da istu tu količinu vode privuče iz tkiva u krvne sudove, što mu daje karakteristike plazma-ekspandera. Poluvreme zadržavanja dekstrana 40 u plazmi je oko 6 časova, dok za dekstran 70 je preko 24 časa. Dekstrani se jednim delom izlučuju preko bubrega u nepromenjenom obliku, a drugim delom se pretvaraju u glukozu koja se zatim metabolizuje. Onaj deo koji zaostaje u organizmu, deponuje se u retikulo-endotelnom sistemu jetre i slezine.

Doze za psa variraju između 4 i 40 ml/kg telesne mase. Pojedinačna doza iznosi 75 do 250 ml. Brzina infuzije iznosi 10 do 25 ml/min. Kao neželjeni efekti javljaju se anafilaktoidne reakcije, pruritus, urtikarija, bolovi u zglobovima i krvavljenja (dekstran ima antikoagulantno dejstvo slično heparinu).

Preparati gelatine.– Preparati gelatine se dobijaju iz kolagena životinjskog porekla. Vreme zadržavanja ovih preparata u cirkulaciji je kraće nego kod dekstrana. Oko 90% infundovanog preparata napušta cirkulaciju već za nekoliko časova. U obliku 3,5% do 4%-tnog rastvora u izotoničnim elektrolitima, *gelatin-polipeptid* se koristi u terapiji šoka razne geneze. Neželjeni efekti se manifestuju reakcijama preosetljivosti, ali se javljaju izuzetno retko.

Polivinil-pirolidon (PVP).– PVP je kompleksan organski polimer čija se molekulska masa kreće između 30000 i 50000. Zbog toksičnosti PVP se danas ne koristi kao zamena za plazmu, ali se koristi kao podloga za lekovite masti.

19.5.1.2. Rastvori elektrolita

Rastvori elektrolita zamenjuju plazmu sa kristaloidnim osmotskim komponentama, ali ne sadrže komponentu sa onkotskim delovanjem. Ipak, ako se leči dehidracija, ali bez gubitka krvi, onda elektrolitni rastvori imaju preimućstvo za terapiju.

Bilo bi idealno kada bi se pre započinjanja rehidracije ustanovila etiologija i patofiziološka slika dehidracije. U takvim slučajevima je moguće koristiti rastvore elektrolita koji životinji upravo nedostaju. To u praksi, međutim, nije uvek moguće pa se često koriste tipizirani rastvori elektrolita. Najpoznatiji među njima su: *izotonični rastvor natrijum-hlorida*, *izotonična glukoza*, *izotonični rastvor glukoze i natrijum-hlorida*, *Darrow rastvor*, *Hartman-ov rastvor*, *rastvor natrijum-bikarbonata*, *rastvor natrijum-laktata*, *acetata i glukonata*, *rastvor za zamenu želudačne tečnosti*, *hipertonični rastvor glukoze i natrijum hlorida*.

Rastvori laktata i acetata.– Laktati i acetati se metabolišu u jetri i mišićima, a glukonati po celom organizmu u bikarbonate. Koriste se u terapiji acidoze koja nastaje u toku dijareje, povraćanja, oboljenja bubrega, kod trauma, šoka, pre i posle hirurškog zahvata.

Izotonični rastvor natrijum-hlorida.– Sadrži 0,9% natrijum-hlorida („fiziološki rastvor”) i uspešno omogućuje nadoknadu izgubljenog natrijuma i vode, a koristi se kod ketoacidoze životinja. Iako se mnogo koristi, on ipak nije pogodan za nadoknadu izgubljene veće zapremine krvi, jer se izuzetno kratko zadržava u cirkulaciji.

Izotonični rastvor glukoze (5%).– Koristi se za nadoknađivanje izgubljene količine vode, ali i kao izvor energije. Kalorijski sadržaj ovog rastvora je mali. Primera radi, da bi se teletu nadoknadile potrebne kalorije, bilo bi potrebno aplikovati 120 litara ovog rastvora u toku dana, što je potpuno neizvodljivo.

Hipertonični rastvor glukoze (40-50%) i natrijum hlorida (3,5 i 7%).– Ovi rastvori su takođe plazma ekspanderi i povećavaju volumen cirkulišuće tečnosti privlačeći vodu iz intersticijuma i intracelularnih prostora u krvne sudove. Maksimalan efekat postižu posle jednog časa od primene. Loša strana ovih hipertoničnih rastvora natrijum hlorida i glukoze je što se relativno kratko zadržavaju u cirkulaciji.

Koriste se u terapiji hipovolemijskog šoka, hemoragija, trauma, edema mozga i drugih edema organa, sepse, opekotina i za intravensku ishranu. Najčešće se aplikuju u količini od 4 ml/kg. Ne primenjuju se kod hipernatrijemije, dehidriranih životinja, oštećenja bubrega i stanja sa povećanim osmolaritetom krvi.

Izotonični rastvor glukoze (4,3%) i natrijum-hlorida (0,18%).– Primenjuju se za održavanje adekvatne zapremine cirkulišuće tečnosti, odnosno za nadoknađivanje vode i natrijuma. Doza za male životinje iznosi 40 ml/kg/24 h. Ovaj rastvor se koristi posebno za terapiju tzv. hipertone dehidracije.

Darrow rastvor.– Sadrži 0,4%-tni NaCl + 0,27% KCl + 0,58% natrijum-laktata, i koristi se za terapiju *metaboličke acidoze*, koja redovno prati dijareju i tešku dehidraciju. Natrijum-laktat se metaboliše u natrijum-bikarbonat, pa zbog toga ima alkalizirajući efekat. Darrow rastvor se posebno koristi u terapiji dehidracije prouzrokovane dijarejom. Povoljna karakteristika ovog rastvora je što sadrži dovoljnu količinu kalijuma, pa pomaže nadoknađivanju ovog jona u intracelularnoj tečnosti.

Hartman-ov rastvor.– Poznat je i pod imenom Ringer-laktat, po sastavu je sličan prethodnom rastvoru, ali se od njega razlikuje po tome što sadrži jone kalcijuma. Ovaj rastvor se koristi u terapiji dehidracija koje su udružene sa acidozom. U jednom litru ovog rastvora se nalazi: 6 g NaCl, 0,3 g KCl, 0,22 g CaCl₂ i 5 ml 60%-tnog natrijum-laktata.

Natrijum-bikarbonat (1,5 do 5%).– Koristi se za brzo lečenje acidoze, tj. kada nema dovoljno vremena da bi se sačekalo metabolisanje natrijum-laktata u natrijum-bikarbonat. U koncentraciji od 1,5%, natrijum-bikarbonat je izotoničan sa plazmom.

Amoniju-hlorid.– Koristi se u cilju zakiseljavanja tkiva, odnosno za terapiju alkaloze. U jetri se iz amonijumovog jona oslobađa jon vodonika.

Rastvor za nadoknađivanje želudačnog sadržaja.– Sastoji se od: 0,37% NaCl + 0,13% KCl + 0,374% NH₄Cl. Ovaj rastvor se koristi u slučajevima upornog povraćanja udruženog sa alkalozom. Amonijumov jon iz ovog rastvora se metaboliše i oslobađa jone vodonika. Primena ovog rastvora se mora koristiti vrlo obazrivo jer je amonijum-hlorid u većim količinama vrlo toksičan.

19.5.1.3. Načini primene preparata za nadoknađivanje izgubljene tečnosti

Preparati za nadoknađivanje izgubljene tečnosti primenjuju se supkutano, intraperitonealno, intravenski i peroralno.

Supkutana primena.– Pogodna je i laka za terapeuta. Nezgodne osobine ovog načina primene su što je zapremina koja se primenjuje ograničena i što je apsorpcija spora, pa je ovaj način nepogodan za terapiju šoka. Veoma se dobro kombinuje sa intravenskom primenom.

Intraperitonealna primena.– Omogućuje ubrizgavanje veće zapremine, ali je nezgodna što može dovesti do oštećenja unutrašnjih organa. Posebno je pogodna kod mačića i prasadi, jer su kod njih drugi parenteralni putevi neizvodljivi.

Intravenska primena.– To je najidealniji način primene tečnosti. On omogućuje brzo uspostavljanje zapremine cirkulišuće tečnosti, što je bitno za terapiju šoka. Zapremine koje se infunduju zavise od veličine deficita.

Peroralna primena.– Peroralna primena tečnosti je posebno pogodna za terapiju dehidracije izazvane dijarejama. Preimущество ovog načina primene je što rastvori za rehidraciju ne moraju biti predhodno sterilisani. Glukoza i aminokiseline iz tečnosti za peroralnu rehidraciju se takođe mogu apsorbovati u crevima. Toksini iz *E. coli* ne ometaju ovu apsorpciju.

Komercijalni preparati za peroralnu rehidraciju u veterinarskoj praksi pored glukoze sadrže i glicin. Ovakvi rastvori se posebno koriste za terapiju dehidracije kod teladi i prasadi. Poželjno je da ovakvi rastvori budu ukusni za životinju. Ukoliko je uz dehidraciju prisutna i acidoza, neophodno je peroralnoj terapiji dodati intravensku primenu natrijum-laktata ili natrijum-bikarbonata.

Izračunavanje potrebne zapremine.–U teškom hipovolemijskom šoku treba odmah primeniti 10 ml/kg/h i to što pre. Za izračunavanje potrebne zapremine, na primer, kod psa, potrebno je znati da u dijareji pas izgubi do 50 ml/kg, da se svakim povraćanjem izgubi 1 ml/kg, kao i da se u teškoj dehidraciji i kolapsu izgubi 60–80 ml/kg.

Za hidriranje malih životinja u veterinarskoj praksi pripremljeni su praškovi, koji sadrže elektrolite i koji se neposredno pre peroralne primene rastvaraju u odgovarajućoj zapremini vode. Ovi preparati obično sadrže natrijum-hlorid, kalijum-hlorid, natrijum-hidrogenkarbonat, magnezijum-hlorid, natrijum-acetat i natrijum-citrat. Polovinu izračunate potrebne zapremine tečnosti treba aplikovati u prvih 1-2 sata, dok ukupnu zapreminu treba dati u toku sledećih 48 sati. Kod psa ne sme se prekoračiti zapremina od 90 ml/kg u toku jednog sata. Izračunate zapremine se ne smeju prekoračiti, posebno kod malih životinja. Prvi znak povoljnog efekta rehidracije vidi se po započinjanju diureze.

19.5.1.4. Ostali lekovi u terapiji šoka

Glukokortikoidi.– Glukokortikoidi, posebno deksametazon i metilprednizolon, primenjuju se u terapiji kardiogenog, endotoksičnog i septičnog šoka. Terapijska doza iznosi 3 mg/kg i primenjuje se intravenski. Veruje se da glukokortikoidi primenjeni u ovim dozama pomažu perfuziju tkiva i štite ćelije od hipoksije u endotoksičnom šoku. Ista doza se može ponoviti posle 4 do 6 časova u toku 24 časa.

Adrenomimetici.– Adrenomimetici, posebno adrenalin, koriste se u terapiji anafilaktičkog šoka, a u terapiji kardiogenog i septičkog šoka koristi se dopamin. U terapiji anafilaktičkog šoka mnogo je važnije bronhodilatatorno delovanje adrenalina, nego njegovi efekti na kardiovaskularni sistem. Terapijska doza adrenalina za velike životinje iznosi 4 do 8 mg, a za male životinje 0,1–0,5 mg, i primenjuje se intramuskularno, a samo izuzetno intravenski, i to sporo i sa velikom obazrivošću zbog mogućih neželjenih efekata na srcu (tahikardija, aritmije).

19.6. PARENTERALNA ISHRANA

Parenteralna ishrana se koristi samo u slučajevima kada adekvatna peroralna ishrana nije moguća. Parenteralnom ishranom se obezbeđuje energija, proteini i masti. Ona se sprovodi kratkotrajno, sa ciljem da se što pre pređe na peroralnu ishranu. Za ovaj tip ishrane se koriste:

- rastvori ugljenih hidrata, najčešće *glukoze*,
- rastvori *aminokiselina* i *proteinski hidrolizati*, i
- *emulzije masti*, posebno pripremljene da se mogu ubrizgati intravenski. Za optimalno iskorišćavanje ovih hranljivih sastojaka potrebno je dodati elektrolite (Na, K, Mg) i vitamine.

Ovaj način ishrane ima izuzetno veliki značaj u humanoj medicini. U veterinarskoj praksi ova se procedura ređe koristi, izuzetak su psi i mačke.

Glukoza.– Najčešće se koristi u obliku hipertoničnog rastvora (50%), kao doprinos energetske potrebe organizma, za sprečavanje gubitka proteina i za terapiju ketoze goveda i ovaca.

Aminokiseline i proteinski hidrolizati.– Unose se u cilju održavanja pozitivnog bilansa azota. Ako su energetske potrebe organizma velike, onda se najveći deo aplikovanih aminokiselina razgrađuje i koristi za energetske potrebe. Da bi se ovo izbeglo, tj. da bi se unete aminokiseline koristile kao gradivni materijal, neophodno je uz aminokiseline aplikovati i glukozu kao izvor energije.

Emulzije masti (10%).– Najčešće su pripremljene od sojinog ulja, fosfolipida iz žumanceta i od glicerola. One se koriste kao značajan izvor kalorija prilikom parenteralne ishrane. Emulzije masti se ne smeju mešati sa drugim rastvorima za parenteralnu ishranu.

FARMAKOLOGIJA URINARNOG SISTEMA

U ovom poglavlju biće obrađeni lekovi čija se dejstva najvećim delom manifestuju u urinarnom sistemu, a to su:

- Diuretici, lekovi koji povećavaju zapreminu izlučenog urina,
- Antidiuretici, lekovi koji smanjuju zapreminu izlučenog urina,
- Acidotici i alkalotici, lekovi koji menjaju reakciju urina, i
- Urinarni antiseptici, lekovi koji se koriste u terapiji infekcija urinarnog sistema.

20.1. DIURETICI

U izvesnom broju oboljenja povećana je apsorpcija natrijuma u tubulima, što se može manifestovati hipernatremijom, otocima i nagomilavanjem slobodne tečnosti u telesnim šupljinama. Kad god je to moguće, ovakva oboljenja se leče etiološkom terapijom. Ipak, često se mora pribеći primeni lekova koji sprečavaju tubularnu reapsorpciju natrijuma i tako povećavaju zapreminu izlučenog urina. Takav efekt imaju diuretici. Osmotski diuretici takođe povećavaju zapreminu izlučenog urina, ali to čine mehanizmom vezivanja vode za svoje molekule, koja se zatim sa njima zajedno izlučuje.

Podela diuretika.– Po hemijskim i farmakološkim karakteristikama diuretici se mogu podeliti u sledeće grupe:

- tiazidi, kao što su hlorotiazid, hidrohlorotiazid, politiazid i dr.,
- diuretici sa snažnim i brzim dejstvom (diuretici Henleove petlje), u koje spadaju furosemid, bumetanid, etakrinska kiselina i torasemid,
- diuretici koji štede kalijum, kao što su spironolakton i triamteren,
- osmotski diuretici, na primer, manitol,
- inhibitori ugljene anhidraze, na primer, acetazolamid, i
- ostali diuretici, u koje spadaju preparati žive i amonijum-hlorid.

Za praktičnu primenu je od velikog značaja njihova podela po jačini dejstva:

- *Jaki diuretici* su diuretici Henleove petlje,
- *Umereni diuretici* su tiazidi,
- *Slabi diuretici* su spironolakton, triamteren i amilorid.

Svi diuretici jakog i umerenog dejstva, pored pojačanog izlučivanja natrijuma, istovremeno i povećavaju izlučivanje kalijuma, što nije poželjno. Nasuprot ovome, diuretici slabog dejstva imaju povoljnu osobinu da štede kalijum.

20.1.1. Tiazidi

Tiazidi su derivati benzotiadiazina. Među njima, u *veterinarskoj medicini* najviše se koriste *hlorotiazid*, *hidrohlorotiazid* i *bendrofluazid*. Isti mehanizam delovanja, ali znatno duže dejstvo (do 48 časova) imaju takođe predstavnici tiazida, *hlorotalidon* i *klopamid*.

Svi tiazidi se brzo i kompletno apsorbuju iz digestivnog sistema, a zatim se brzo raspodeljuju po svim telesnim tečnostima u tkivima. Diuretičko dejstvo nastaje već jedan čas posle peroralne primene leka. Primenuju se i.m. ili i.v. jednom ili dva puta dnevno u terapijskoj dozi.

Mehanizam delovanja.–Tiazidi smanjuju reapsorpciju natrijuma u distalnim tubulima i time prouzrokuju „natriurezu” i povećanje zapremine izlučenog urina. Paralelno sa

gubitkom natrijuma nastaje i gubitak kalijuma. Tiazidi, najverovatnije inhibišu energetske procese koji učestvuju u transportu natrijuma. Smatra se takođe da oni menjaju permeabilitet ćelija u tubulima, a time inhibišu mehanizam natrijumske pumpe u transtubularnom transportu.

Dejstvo.– Tiazidi deluju diuretiki. Pri tome je pojačano izlučivanje natrijuma, hlora, vode, ali i kalijuma, a smanjeno izlučivanje kalcijuma. U toku njihovog dejstva ne nastupa promena acido-bazne ravnoteže, niti pak postojeći acido-bazni poremećaj utiče na diuretčko dejstvo tiazida. Maksimalni kapacitet inhibicije reapsorpcije natrijuma je oko 10% od ukupne količine natrijuma koja se filtrira kroz glomerule.

Tiazidi deluju antihipertenzivno, najverovatnije smanjivanjem zapremine cirkulišuće tečnosti. Potpuno obrnuto, tiazidi deluju i *antidiuretiki*, ali samo kod životinja sa insipidnim dijabetesom. Mehanizam ovog naizgled paradoksalnog delovanja je za sada nepoznat.

Indikacije.– U veterinarskoj praksi tiazidi se koriste za otklanjanje edema kod porođaja, edema u srčanoj i bubrežnoj insuficijenciji, edema creva (edemska bolest svinja), ascitesa i kod trovanja natrijum hloridom kod svinja. Korisne indikacije su i postoperativni i nespecifični edemi (edem vimena).

Terapijske doze.– Kod hidrohlorotiazida terapijske doze su: za *konja* i *goveče* 100 do 250 mg i.v. ili i.m., a 250 do 500 mg peroralno. *Svinjama* se daje 50 do 75 mg i.m., a *svim malim životinjama* 12,5 do 25 mg takođe intramuskularno. *Psima* i *mačkama* daje se 1,25 do 2,5 mg/kg peroralno. Doze hlorotiazida su oko 10 puta veće, a doze bendrofluazida oko 10 puta manje.

Neželjene reakcije.– Najvažniji i najčešći neželjeni efekti su gubitak kalijuma, hiperurikemija i poremećaj tolerancije ugljenih hidrata (hiperglikemija). Gubitak kalijuma se nadoknađuje davanjem kalijum-hlorida. Ovaj postupak mora da se izvodi oprezno, jer višak kalijuma može da prouzrokuje akutni zastoj srca.

Tiazidi prouzrokuju smanjeno izlučivanje mokraćne kiseline, pa zbog toga nastaje hiperurikemija. U humanoj medicini ovo može biti razlog pojavi gihta.

20.1.2. Diuretici sa snažnim i brzim delovanjem (diuretici Henleove petlje)

Najvažniji diuretici Henleove petlje su *furosemid*, *etakrinska kiselina* i *bumetanid*. Ovi lekovi koče reapsorpciju natrijuma u ascendentnom delu Henleove petlje, i time prouzrokuju vrlo snažan i brz diuretikički efekt. Natriuretikička aktivnost ovih lekova je 8 do 10 puta jača nego kod tiazida.

Furosemid.– U hemijskom pogledu furosemid je sličan tiazidima. Farmakološki se furosemid razlikuje od tiazida po tome što mu dejstvo brže nastaje i kraće traje (oko 4 časa). Primenjuje se peroralno i i.v. Biološka raspoloživost furosemida iz preparata za peroralnu primenu iznosi 80% kod pasa. Za razliku od tiazida, furosemid redovno prouzrokuje dehidraciju, gubitak kalijuma, magnezijuma i kalcijuma i prolaznu gluvoću. Iz ovog razloga se furosemid ne primenjuje istovremeno sa aminoglikozidnim antibioticima, jer se tada gluvoća pogoršava. Ototoksičnost furosemida je naročito izražena kod mačaka koje su ovaj diuretik dobijale i.v.

Zbog snažnog i brzog diuretčkog dejstva furosemid je posebno pogodan za terapiju hitnih stanja, kao što su plućni edem, edem mozga, traumatski, cirkulatorni i alergijski edemi. Posebno je efikasan kod krvavljenja iz pluća i epistaksisa konja u vreme napornih trka (smanjuje preopterećenost kapilarne mreže i prskanje kapilara, odnosno snižava centralni venski protok). Značajno snižava srednji arterijski pritisak i pritisak u pulmonalnim krvnim sudovima, pa se primenjuje kod sistemske i plućne hipertenzije. Furosemid je indikovano kod medikamentoznih trovanja u cilju ubrzavanja njihove

eliminacije iz organizma.

Doze i način primene.– Doze furosevida za psa kreću se od 1 do 5 mg/kg p.o. ili i.v. Efekat ovih doza kod psa traje od 4 do 6 časova. Kod konja, doza od 0,5 mg/kg, koristi se za smanjivanje incidencije epistakse. Kod goveda se furosemid primenjuje u dozi od 0,5 do 1 mg/kg peroralno, na 12 do 24 časa.

Etakrinska kiselina.– Po hemijskom sastavu etakrinska kiselina se razlikuje od svih drugih poznatih diuretika. Ona inhibira reapsorpciju natrijuma u Henleovoj petlji, prouzrokujući brz i snažan diuretički efekat. I etakrinska kiselina prouzrokuje gubitak kalijuma u toku izazvane diureze. Neželjeni efekti su skoro isti kao kod furosevida. Maksimalni efekat se postiže oko 2 časa posle p.o. primene etakrinske kiseline, a ukupan efekat traje 6 do 8 časova. Terapijska doza za psa iznosi 5 mg/kg.

Bumetanid.– Po farmakološkim karakteristikama bumetanid je vrlo sličan furosemidu. Njegovo dejstvo nastaje brzo, već 30 minuta posle p.o. primene, i održava se tokom 3 do 6 časova. Posle i.v. primene njegovo dejstvo nastaje već posle nekoliko minuta, i traje od 6 do 8 časova.

20.1.3. Kombinovana primena tiazida i diuretika Henleove petlje

U praksi je moguća kombinovana primena tiazida i diuretika Henleove petlje. Inhibicija reapsorpcije natrijuma u ascedentnom delu petlje, paralelno sa inhibicijom natrijuma u distalnim savijenim tubulima, prouzrokuje vrlo jak diuretički efekat. Daleko najčešće se kombinuju furosemid i hidrohlorotiazid.

Kombinacija furosevida i hidrohlorotiazida se koristi u terapiji refraktarnog edema ili drugih tipova preopterećenja tečnošću. Kombinovanom primenom se izbegavaju neželjeni efekti svakog od primenjenih diuretika primenjenog u visokim dozama.

20.1.4. Diuretici koji štede kalijum

Najpoznatiji diuretici koji štede kalijum su *antagonisti aldosterona (spironolakton), triamteren i amilorid.*

Spironolakton.– Spironolakton je sintetski steroid koji antagonizuje delovanje aldosterona. Ako se zna da aldosteron prouzrokuje retenciju natrijuma i izlučivanje kalijuma, onda je prirodno očekivati da spironolakton deluje upravo obrnuto, odnosno pojačava izlučivanje natrijuma, ali istovremeno zadržava kalijum.

Intenzitet diuretičkog efekta spironolaktona zavisi od količine aldosterona prisutnog u organizmu. Spironolakton je slab diuretik. Njegovo dejstvo nastaje sporo, dostižući maksimum tek posle 2 do 3 dana od početka lečenja. U cilju pojačanja diuretičkog efekta, spironolakton se obično kombinuje sa tiazidima.

Indikacije za primenu spironolaktona su sva patološka stanja u kojima postoji hiperaldosteronizam. Najteži neželjeni efekat je hiperkalemija. Apsolutna kontraindikacija za primenu spironolaktona je već postojeća hiperkalemija u insuficijenciji bubrega.

Triamteren i amilorid.– Oni nisu aldosteronski antagonisti, ali prouzrokuju iste efekte kao i oni. Ova dva leka prouzrokuju umereno povećanje izlučivanja natrijuma, ali istovremeno značajno smanjuju izlučivanje kalijuma. Diuretički efekat je vrlo slab. Triamteren i amilorid je kontraindikovano primenjivati zajedno sa spironolaktonom zbog razvoja opasne hiperkalemije. Vrlo je racionalna kombinacija ovih lekova sa diureticima koji dovode do gubitka kalijuma (na primer, sa tiazidima). Takvom kombinacijom se postiže jači diuretički efekat, ali se istovremeno izbegava opasnost od hiperkalemije. Terapijske indikacije su razni edemi blažeg stepena. Terapijska doza za psa je 1 do 2 mg/kg.

20.1.5. Osmotski diuretici

Najpoznatiji osmotski diuretik je *manitol*. U ovu grupu diuretika spadaju i *glicerol*, *izosorbid*, *urea* i *hipertonični rastvori*.

Manitol.– Ovaj lek se posle intravenske primene izlučuje u bubregu u nepromenjenom obliku, povlačeći sa sobom veću količinu tečnosti osmotskim putem. Manitol povećava izlučivanje vode, ali značajno manje i natrijuma. Poluvreme eliminacije intravenski primenjenog manitola kod pasa, zavisno od veličine doze, kreće se od 0,5 do 1,5 sati. Primenjuje se isključivo sporo intravenski (15 do 30 minuta) u vidu bolus injekcije ili intravenske infuzije. U veterinarskoj praksi manitol se primenjuje kao hipertonični rastvor od 20%. Terapijska doza za psa kreće se od 1 do 2 mg/kg.

Indikacije.–Manitol se primenjuje za sprečavanje anurija posle trauma i većih hirurških zahvata, kod trovanja barbituratima i salicilatima, kod povećanog intrakranijalnog (edem mozga) i intraokularnog pritiska, i kod poremećaja funkcije bubrega.

Glicerol i izosorbid.– Glicerol i izosorbid su osmotski diuretici i primenjuju se isključivo peroralno, a urea intravenski, u istu svrhu kao i manitol. Jedino se glicerol biotransformiše i eliminiše u tom obliku.

Neželjene reakcije.– Posle primene manitola nastaje prolazno povišenje krvnog pritiska, a zatim hipotenzija (obično posle brže aplikacije i kod dehidriranih životinja) i hiponatremija.

Kontraindikacije.– Manitol se ne primenjuje kod teških dehidratacija, kod kongestije ili edema pluća.

20.1.6. Inhibitori ugljene (karbonske) anhidraze

Najvažniji predstavnik ove grupe lekova je *acetazolamid*.

Acetazolamid.–Ovaj lek inhibiše karbonsku anhidrazu i otežava stvaranje slobodnog jona H^+ koji igra bitnu ulogu u reapsorpciji elektrolita u tubulima, i otežava reapsorpciju bikarbonata i povećava kiselost krvi. Ovo ima za posledicu povećanje diureze, uz znatan gubitak bikarbonata i kalijuma.

Acetazolamid se retko koristi kao diuretik, ali se koristi za smanjivanje intraokularnog pritiska kod *glaukoma* i lečenje umerenih i jakih respiratornih i metaboličkih alkalozia.

20.1.7. Ostali diuretici

Živini diuretici.–Živini diuretici su kompleksna jedinjenja žive, a najpoznatiji među njima je *natrijum-mersalilat*. Ovi lekovi pojačavaju izlučivanje natrijuma, hlora i vode. Zbog toksičnosti naročito kod preživara oni se danas retko koriste. Ipak, živini diuretici se primenjuju kada ostali diuretici ostanu bez efekta, ali ne i kod govoda, jer su ona osetljiva na živine preparate.

Amonijum-hlorid.– Prouzrokuje metaboličku acidozu u kojoj se preko bubrega izlučuju povećane količine natrijuma i hlora. Diuretički efekat amonijum-hlorida traje sve dotle dok bubreg ne počne da sintetiše dovoljne količe amonijaka iz glutamina i drugih aminokiselina. Ovaj proces je, inače, normalna reakcija tubula na metaboličku acidozu.

20.2. ANTIDIURETICI

Antidiuretički efekat nastaje posle sniženja arterijskog krvnog pritiska, izazivanjem vazokonstrikcije u bubrezima, smanjivanjem unošenja vode i povećanim gubitkom vode preko creva. Najvažniji antidiuretik je *antidiuretički hormon* (ADH ili vazopresin).

Antidiuretički hormon-ADH.—On je nanopeptid koji se sintetise u supraoptičkim i paraventricularnim jedrima hipotalamusa, a zatim se transportuje i deponuje u neurohipofizu. Pod određenim uslovima ADH se oslobađa iz neurohipofize i krvlju transportuje do bubrega gde ispoljava antidiuretički efekat.

Mehanizam delovanja.— Vazopresin (ADH) deluje na dva tipa receptora: V_1 i V_2 – receptori se nalaze u glatkim mišićima krvnih sudova i preko njih vazopresin prouzrokuje vazokonstrikciju. Ovaj efekat je izražen u svim krvnim sudovima, uključujući koronarne. V_2 -receptori se nalaze u tubulima bubrega i preko njih ovaj hormon deluje antidiuretički. Antidiureza nastaje usled pojačane reapsorpcije vode. Molekularni mehanizam ovog dejstva je stimulacija adenilne ciklaze i povećana sinteza cikličnog adenozin-monofosfata.

Diabetes insipidus nastaje usled nedostatka ADH. Kod ove bolesti je reapsorpcija vode iz tubula nemoguća, pa se zbog toga izlučuju velike količine tečnosti. Istovremeno pacijent mora da pije velike količine vode. Nasuprot ovome, prekomerna produkcija ADH (na primer, kod nekih tumora i povreda glave) prouzrokuje retenciju vode sa hiponatriemijom.

Indikacije.— Indikacije za ADH su diabetes insipidus i ezofagusna varikozna krvavljenja. Prirodni hormon ADH se primenjuje isključivo parenteralno. Umesto prirodnog hormona može se koristiti sintetski, poznat i pod imenom lizin-vazopresin (lipresin) koji se može primenjivati u obliku nazalnog spreja.

Neželjene reakcije.— Javlja se opšta vazokonstrikcija sa hipertenzijom i crevne kolike.

20.2.1. Dezmpresin

Dezmopresin-acetat je sintetski analog vazopresina, sa dugotrajnim delovanjem. Za razliku od prirodnog hormona desmopresin vrlo malo deluje na V_1 -receptore, pa prema tome vrlo malo prouzrokuje vazokonstrikciju. Na V_2 -receptore dezmopresin deluje 4000 puta jače od prirodnog hormona. Ovo praktično znači da je antidiuretičko delovanje dezmopresina 4000 puta jače od antidiuretičkog dejstva prirodnog ADH.

20.3. URINARNI ACIDOTICI I ALKALOTICI

Urinarni acidotici i alkalotici su lekovi koji zakišeljavaju ili alkalizuju urin.

Urinarni acidotici.—To su lekovi koji reakciju urina čine kiselim. Najpoznatiji lekovi kojima se to postiže su: *amonijum-hlorid i sulfat, kiseli natrijum-fosfat, askorbinska kiselina, metionin i etilen-diamin.*

Amonijum-hlorid i amonijum-sulfat se posle peroralne primene brzo i lako apsorbuju. U krvi se ove soli potpuno disociraju, dajući pri tom znatne količine jona hlora i jona amonijuma. Jon hlora se izlučuje preko bubrega, vezujući sa sobom znatne količine jona natrijuma, i tako deluje diuretički. Ovome svakako doprinosi i to što se jon amonijuma u jetri pretvara u ureju, ostavljajući na taj način višak slobodnog hlora. Pomoću hlora izlučeni natrijum se zatim apsorbuje, ali u zamenu za jone vodonika, što urin čini kiselim. Ovaj proces se nastavlja sve dotle dok bubreg ne počne kompenzatorno da sintetise dovoljne količine amonijaka iz glutamina i drugih amino kiselina. Ovo je inače uobičajena reakcija tubula na metaboličku acidozu.

Doze.— Doze urinarnih acidotika, primenjivanih p.o. za male životinje su: kiseli natrijum-fosfat 0,15 do 0,3g, tri puta dnevno, askorbinska kiselina 250 do 500 mg, tri puta dnevno, metionin 30 mg/kg, dva puta dnevno i etilendiamin 90 mg, tri puta dnevno. Amonijum-hlorid se primenjuje u dozi od 0,1 do 0,3 g tri puta dnevno. Svi pobrojani lekovi se primenjuju peroralno.

Zakišeljavanje urina vrši se iz više razloga. Ovim postupkom se poboljšava izlučivanje baznih supstanci iz organizma, jer se povećanjem njihove jonizacije, smanjuje njihova reapsorpcija kroz zidove tubula. Acidifikacija urina znatno pojačava antibakterijsku aktivnost heksametilen-tetramina, penicilina i tetraciklina u terapiji infekcija urinarnog sistema, a posebno hroničnih bakterijskih cistitisa. Kiseli urin, sam po sebi, je manje pogodna sredina za razmnožavanje bakterija. Urin karnivora, koji se hrane mesom redovno je kiseo jer je renalna reapsorpcija bikarbonata kompletna.

Opstrukcija uretre, naročito kod mačaka može da se lečit ispiranjem rastvorima sa acetatnim puferom čiji je pH 4,5. Kiseli rastvori pomažu da se rastvore uroliti (struvitna komponenta) i otkloni opstrukcija. Tek posle toga se nastavlja sa primenom urinarnih acidotika, a posebno je to indikovano ako je reakcija urina kod životinje alkalna.

Urinarni alkalotici.— To su lekovi koji alkalizuju urin. Najpoznatiji alkalotici su: *natrijum-bikarbonat*, *natrijum-acetat*, *kalijum* i *natrijum citrat*. Navedene supstance su soli jakih baza i slabih kiselina. Sve pobrojane soli deluju diuretiki osmotskim mehanizmom, jer natrijum koji se izlučuje urinom povlači sa sobom i vodu. Oslobođeni citratni i acetatni radikali se metabolizuju, oslobođena baza se izlučuje urinom u obliku bikarbonata, čineći ga alkalnim.

Alkalizovanje urina pojačava antibakterijsku aktivnost aminoglikozidnih antibiotika u infekcijama urinarnog sistema. Posebno je korisno alkalizovanje urina tokom terapije sulfonamidima, koji u kiselom urinu prouzrokuju kristaluriju, dok su u alkalnom urinu rastvorljivi. Alkalizovanje urina značajno ubrzava eliminaciju salicilata i drugih slabih kiselina, jer favorizuje disocijaciju u ultrafiltratu.

Alkalizovanjem urina može se sprečiti ponovljeno stvaranje cistinskih ili uratnih konkremenata u urinarnom sistemu pasa. U ove svrhe se primenjuje natrijumbikarbonat (0,5 do 1,0 g tri puta dnevno). Urin herbivora je fiziološki alkalne reakcije, jer je kod ovih životinja nepotpuna reapsorpcija bikarbonata.

20.4. URINARNI ANTISEPTICI I ANTIBAKTERIJSKI LEKOVI

Uroantiseptici su lekovi koji se koriste u terapiji infekcija urinarnog sistema, jer se prilikom izlučivanja koncentrišu u urinu gde postižu visoke antibakterijske koncentracije. Ovakvi lekovi skoro da se uopšte ne apsorbuju, pa prema tome, ne deluju na sistemske infekcije. Urinarni antiseptici su alternativa sulfonamidima i antibioticima. Mogu da se koriste u slučaju pojave rezistencije mikroorganizama na dejstvo antibiotika.

Najpoznatiji urinarni antiseptici su: *heksamin* (*metenamin* ili *heksametilenamin*), *bademska kiselina*, *nitrofurantoin*, *nitroksolin*, *nalidiksinska kiselina*, *oksolinska kiselina* i *pipemidinska kiselina*.

Heksamin.— Heksametilenamin deluje antibakterijski u urinarnom sistemu ukoliko je pH urina ispod 5. Ovo se postiže primenom kiselog natrijum-fosfata 20 minuta pre aplikacije prve doze heksamina. Postoje i gotovi preparati u obliku tableta koja sadrži 0,3 g heksamina i 0,15 g kiselog natrijum-fosfata.

U kiselom urinu heksamin se razgrađuje u amonijak i formaldehid, koji deluje antibakterijski- antiseptički u terapiji urinarnih infekcija malih životinja. Primenuju se u slučajevima bakterijskih infekcija koje su postale neosetljive na konvencionalne antibakterijske lekove. Oslobođeni formaldehid deluje na većinu gram negativnih i gram pozitivnih bakterija, najčešćih prouzrokovaca ovog tipa infekcije. Slabo deluje na *Proteus mirabilis*. Heksamin može da deluje baktericidno ili bakteriostatski, što zavisi od pH urina (pH urina ispod 5 potencira baktericidno dejstvo formaldehida).

Heksamin se primenjuje isključivo peroralno. Vrlo brzo se apsorbuje posle ove primene, i u visokom stepenu izlučuje preko urina. Terapijska efikasnost heksamina je

znatno manja u odnosu na novije urinarne antiseptike. Ovaj lek deluje nadražajno na sluznicu gastrointestinalnog i urinarnog sistema, pa može da prouzrokuje povraćanje, albuminuriju i hematuriju. Tearpijska doza heksamina za sve vrste životinja iznosi 50 mg/kg.

Bademska kiselina.– Najčešće se primenjuje u obliku *kalcijum-mandelata* i *amonijum-mandelata*. I ove supstance deluju samo ako je pH urina ispod 5. Zbog nadražajnog dejstva, preparati bademske kiseline se ne smeju primenjivati duže od 14 dana.

Nitrofurantoin.– To je derivat nitrofurana sa širokim antibakterijskim spektrom dejstva. U kiselom urinu nitrofurantoin dostiže vrlo visoku koncentraciju i deluje protiv skoro svih patogenih mikroorganizama koji se nalaze u urinu, izuzev na *Pseudomonas* i *Proteus* spp. Kao i drugi nitrofurani, nitrofurantoin je toksičan posle peroralne primene i može da prouzrokuje oštećenje perifernog nervnog sistema, povraćanje i reakcije preosetljivosti, pa čak i kancerogeni efekat. Zbog dokazane sistemske toksičnosti nitrofurana, ova grupa lekova isključivo se primenjuje lokalno za lečenje infekcija kože i sluznica kod domaćih životinja.

Nitroksolin.– Nitroksolin u izvesnoj meri deluje na vrste *Pseudomonas* i *Proteus*. Neželjeni efekat ovog leka je poremećaj u gastrointestinalnom sistemu, a postojeća insuficijencija bubrega je kontraindikacija za primenu nitroksolina. Peroralna doza nitroksolina za psa iznosi 10 mg/kg, u toku 24 sata, u podeljenim dozama.

20.4.1. Hinoloni

Hinoloni su baktericidni hemoterapeutici. Prvu i drugu generaciju ovih lekova čine: *oksolinska*, *nalidiksinska* i *pipemidinska kiselina* i *enoksacin*. Svi ovi hinoloni se koriste isključivo u terapiji infekcija urinarnog sistema. Njihov antibakterijski spektar obuhvata isključivo gram negativne bakterije, koje su inače najčešći uzročnici infekcija urinarnog sistema. Posebno treba istaći da nijedan od ovih lekova posle peroralne primene ne dostiže u krvi dovoljne koncentracije koje bi se mogle koristiti za terapiju sistemskih infekcija.

Nalidiksinska kiselina.–Nalidiksinska kiselina deluje na *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp., a slabije na *Pseudomonas* spp. Peroralna terapijska doza za psa kreće se od 15 do 50 mg/kg podeljena u tri pojedinačne doze u toku 24 časa. Terapija infekcija urinarnog sistema sprovodi se tokom dve do tri nedelje u kontinuitetu. Najčešći neželjeni efekti su povraćanje i dijareja. Ne primenjuje se kod goveda, svinja i živine za lečenje urinarnih infekcija i septikemije.

Pipemidinska kiselina.– Pipemidinska kiselina se dobro apsorbuje posle p.o. primene i izlučuje urinom u nepromenjenom obliku, dostižući pri tom koncentracije koje deluju baktericidno. I ova kiselina deluje na veliki broj gram negativnih bakterija, posebno dobro deluje na *Pseudomonas* spp., kao i na mnoge druge bakterije koje su postale rezistentne na antibiotike i nalidiksinsku kiselinu. Najčešći neželjeni efekti se manifestuju gastrointestinalnim poremećajima.

Fluorohinoloni.– Fluorohinoloni su sintetski hemoterapeutici i pripadaju trećoj generaciji ovih jedinjenja. Za razliku od hinolona, fluorohinoloni imaju znatno jače antibakterijsko dejstvo i širi antibakterijski spektar jer deluju i na gram pozitivne mikroorganizme i mikoplazme. Najpoznatiji među njima su: *enrofloksacin*, *norfloksacin*, *ciprofloksacin*, *ofloksacin*, *perfloksacin* i *drugi novosintetisani fluorohinoloni*. Svi ovi lekovi imaju i bolje farmakokinetičke karakteristike od hinolona, i bolje se apsorbuju posle peroralne primene, pa se zbog toga mogu koristiti i za terapiju sistemskih bakterijskih infekcija. Više informacija o fluorohinolonima pogledati poglavlje 31.

FARMAKOLOGIJA DIGESTIVNOG SISTEMA

Veliki broj lekova obrađenih na drugim mestima u ovoj knjizi deluju i na digestivni sistem. U ovom poglavlju biće obrađeni samo oni lekovi čiji se farmakološki efekti uglavnom ili isključivo koriste u oboljenjima digestivnog sistema. U ovom poglavlju biće obrađene grupe lekova:

1. Sijalogogi i antisijalogogi,
2. Stimulansi apetita,
3. Emetici i antiemetici,
4. Antacidi i lekovi u terapiji ulkusa,
5. Digestivi,
6. Prokinetici,
7. Antidijareici,
8. Laksativi,
9. Lekovi u terapiji intestinalne kolike,
10. Farmakologija predželudaca preživara, i
11. Lekovi koji deluju na jetru i pankreas.

21.1. SIJALOGOGA I ANTISIJALOGOGA

Sijalogoga.– Sijalogogi su lekovi koji povećavaju lučenje pljuvačke. Ovi lekovi povećanjem sekrecije salive povećaju i apetit, pa čak i digestibilnost hrane. Iako za ovo nema ubedljivih dokaza, ipak, ovi lekovi se u veterinarskoj praksi koriste kao „tonici” kod velikih životinja.

Najpoznatiji sijalogoga su: *gorka sredstva (Amara)*. To su gorke droge, među kojima su najpoznatije: *Genitiana radix* (osušeni koren lincure), *Centaurii herba* (osušeni nadzemni delovi kičice), *Absinthii summitas* (osušeni pelen u cvetu).

Sve ove gorke droge se koriste u obliku vodenih ekstrakta, kao što su infuzi i dekokti ili etanolnih ekstrakata (tinkture). One svojim gorkim ukusom refleksno pojačavaju lučenje pljuvačke.

Antisijalogoga.– To su lekovi koji zaustavljaju sekreciju pljuvačke. Ovakav efekat imaju sve antimuskarinske supstance, a među njima se najviše koristi atropin. On se koristi u premedikaciji opšte anestezije, sa ciljem da zaustavi sekreciju pljuvačke i bronhijalne sluzi koja se javlja posebno u toku anestezije isparljivim opštim anestetima. Ovim se izbegavaju postoperativne komplikacije, ili se olakšava rad hirurga prilikom operacije u ustima.

Poznato je da veliki preživari izlučuju dnevno oko 100 litara viskozne pljuvačke dobijene adrenergičkom stimulacijom, na koju atropin nema uticaja. Kod konja se pljuvačka luči samo za vreme mastikacije (do 8 litara dnevno). Sekrecija pljuvačke i bronhijalne sluzi kod konja se može uspešno zaustaviti atropinom.

21.2. STIMULATORI APETITA

Apetit je uglavnom regulisan dejstvom ventralnih i dorzalnih jedara hipotalamusa. Dokazano je da nekoliko glavnih neurotransmitera u CNS-u utiču na apetit. Noradrenalin preko adrenergičkih alfa₂ receptora, dopamin verovatno preko dopaminskih D₁ receptora, GABA preko gabergičkih receptora i opioidni neuropeptidi preko opioidnih receptora

stimulišu apetit, dok neuropeptidi kao što su kalcitonin, holecistokinon i kortikotropni-oslobađajući faktor inhibiraju apetit kod pasa i mačaka. Serotonin (5-HT) takođe inhibira apetit kod ovih vrsta životinja.

Imajući ovo u vidu jasno je da će antagonisti serotoninских receptora, kao što su ciproheptadin i ondansetron, i antihistaminici (H₁ blokatori i antiserotoninski lekovi) pojačati apetit i povećati telesnu masu kod starih i anoreksičnih pasa i mačaka. Takođe, benzodiazepini (diazepam, oksazepam, lorazepam), kao i agonisti gabergičkih receptora u izvesnom stepenu stimulišu centar za apetit u hipotalamusu pasa, a kompletno kod mačaka.

Pojačanje apetita je moguće postići i sa glukokortikoidima i vitaminima B kompleksa, pivskim i pekarskim kvascem (svež ili osušen), odnosno lekovima koji ne deluju na centar za apetit već svojim nespecifičnim delovanjem stimulišu apetit životinja.

Takođe, anabolički steroidi, megestrol-acetat (sintetski gestagen) i prokinetici (metoklopramid i dr.), različitim mehanizmima delovanja mogu da pojačaju apetit.

21.3. EMETICI I ANTIEMETICI

Povraćanje se kao simptom javlja kod monogastričnih životinja. Kod preživara se, međutim, kao značajan problem rumena javlja timpanija. Povraćanje je posledica kompleksne serije refleksa koji započinju zaustavljanjem motiliteta želuca, posle čega nastaje kontrakcija pilorusa i otvaranje sfinktera kardije, da bi se time omogućilo odstranjivanje sadržaja želuca.

Povraćanje vrlo lako nastaje kod pasa i mačaka, a moguće je i kod svinja. Kod preživara i konja je ipak moguća regurgitacija stomahnog sadržaja, ali to nije pravo povraćanje, i obično je kod konja znak teškog oboljenja.

Povraćanje mogu izazvati lokalni nadražaji sluznice želuca, poremećaji funkcije vestibularnog aparata (bolest putovanja), virusne infekcije, hipertermija, toksemija, bolesti metabolizma i povećanje intracerebralnog pritiska. U svim slučajevima se koordinacija refleksa odigrava posredstvom centra za povraćanje koji se nalazi u produženoj moždini, tačnije u lateralnoj retikularnoj formaciji produžene moždine.

Neki neurotransmiteri mogu indirektnim putem da stimulišu centar za povraćanje preko hemoreptorne okidačke zone. Na taj način deluje dopamin, histamin, serotonin, ali i lekovi koji su agonisti ovih receptora.

21.3.1. Emetici

Emetici su lekovi koji prouzrokuju povraćanje. Po mestu i mehanizmu delovanja emetici se dele na periferne (iritantne) i centralne.

Periferni emetici.—Draže sluznicu želuca, farinksa, ezofagusa i refleksnim mehanizmom prouzrokuju povraćanje. U ove lekove spadaju iritantne soli, kao što su: natrijum hlorid, bakar sulfat, cink sulfat i koren ipekakuane.

Natrijum hlorid se primenjuje u obliku supstance i stavlja se na koren jezika ili u faringealnu regiju, ili se daje u obliku zasićenog toplog rastvora. Posle 15 minuta od aplikacije nastaje povraćanje. Ako se koristi rastvor soli, onda se obično 1 do 2 kašičice soli rastvara u pola čaše tople vode i daje psu, p.o. Ukoliko je životinja pod dejstvom nekog prethodnog primenjenog leka sa depresivnim dejstvom, može da izostane povraćanje i da se apsorbuje velika količina soli, što može da prouzrokuje neželjene i toksične efekte. U slučaju trovanja nekorozivnim supstancama može da se koristi i obična topla voda pomoću gastrične sonde. Voda razblažuje otrov u želucu i može da prouzrokuje povraćanje.

Topli zasićeni rastvor *bakar sulfata* može da prouzrokuje povraćanje kod pasa i mačaka. On se daje kao 1% rastvor u zapremini od 50 ml. Povraćanje nastaje 10 minuta posle primene sredstva.

Cink sulfat se takođe primenjuje kao emetik, ali je manje pouzdan od bakar sulfata. Povraćanje kod pasa i mačaka može da prouzrokuje i rastvor senfa u toploj vodi, primenjen peroralno, kao i 3% rastvor vodonik peroksida u zapremini od 5 do 15 ml. U oba slučaja, povraćanje nastaje vrlo brzo. Međutim, ponekad je moguća aspiracija pene od vodonik-peroksida, pa tretman može da dovede do letalnog ishoda.

Koren *ipekakuane* pripremljen u obliku sirupa, infuza ili dekokta sadrži alkaloid *emetin*, koji povećava salivaciju, bronhijalnu sekreciju, lakrimaciju, i na kraju prouzrokuje povraćanje. Ponovljena primena *ipekakuane* može da prouzrokuje toksične efekte pa čak i smrt, naročito kod mačaka, jer su one osetljivije od pasa.

Centralni emetici.– Najpoznatiji centralni emetici su *apomorfina* i *ksilazina*. Oba leka stimulišu hemioreceptorne okidačke zone („trigger”) za povraćanje koje se nalaze u produženoj moždini, posle čega nastaje stimulacija i centara za povraćanje.

Apomorfina se dobija iz morfina pod dejstvom jakih kiselina. Ovaj lek je dopaminski agonista i stimuliše dopaminske receptore u hemioreceptornoj okidačkoj zoni za povraćanje. On ima zanemarljivo slabo depresivno dejstvo na CNS u odnosu na morfin. Emetički efekat ostvaruje posle peroralne, supkutane ili konjunktivalne aplikacije. Tako, terapijska doza *apomorfina* od 3 mg data s.c., 4 mg/kg data p.o. ili 0,25 ml aplikovana u konjunktivalnu vrećicu kod pasa prouzrokuje povraćanje već 2 do 10 minuta posle aplikacije leka. Povraćanje traje do 15 minuta, posle čega nastaje slabost i iznurenost pasa. Psi su kao vrsta osetljiviji na dejstvo *apomorfina* u odnosu na mačke. Napred navedene terapijske doze su ipak samo orjentacione, jer je doziranje ovog emetika individualno (razlikuje se od životinje do životinje), a sprovodi se do postizanja povraćanja.

Najvažnije indikacije za primenu *apomorfina* je akutno trovanje i gutanje stranih tela. Ako je od unošenja otrova proteklo više časova, *apomorfina* se ne primenjuje, jer se otrov već nalazi u crevima, i ne može da se eliminiše povraćanjem. Vrlo visoke doze *apomorfina* mogu da prouzrokuju depresiju CNS-a, naročito centra za respiraciju. Zbog toga je kontraindikovana primena ovog emetika kod depresije CNS-a izazvane hipnoticima, opioidnim analgeticima, anestheticima i drugim depresorima.

Ksilazina je vrlo efikasan sedativ i analgetik kod preživara i konja. Međutim, kod pasa, a naročito kod mačaka, *ksilazina* u preporučenoj terapijskoj dozi od 1 do 3 mg/kg, po pravilu prouzrokuje povraćanje i defekaciju. Kod mačaka povraćanje može da se izazove i sa vrlo niskom dozom *ksilazina* (0,05 mg/kg) i nije praćeno sedacijom, koja se inače viđa posle primene viših emetičkih doza ovog leka. Nije poželjna primena *ksilazina* kod životinja u šoku, jer se ovo stanje sedacijom pogoršava.

21.3.2. Antiemetici

Produženo povraćanje može da prouzrokuje iznurenost, dehidraciju, hiponatremiju, hipohloremiju i alkalozu. U ovakvim situacijama poželjno je zaustavljanje povraćanja pomoću antiemetika. Ovi lekovi mogu da deluju periferno i centralno.

Periferni antiemetici.–To su sluzave materije, lekovi koji moduliraju sekreciju HCl u želucu (antacidi, H₂-antihistaminici, protektivi), lokalni anestetici (benzokain), antiholinergički lekovi koji ne prolaze kroz hematoencefalnu barijeru (*metoklopramid*, *propantelin*, *glikopirolat*) i *antagonisti dopamina* (*domperidon*). Antiholinergici inhibišu aferentne vagusne impulse i perifernu holinergičku neurotransmisiju, smanjuju spazam i sekreciju u gastrointestinalnom sistemu i tako zaustavljaju povraćanje. Svi oni se

primenjuju p.o. kod životinja koje lako povraćaju. Mačkama ne bi trebalo davati metoskopolamin.

Svi ovi antiholinergici prouzrokuju relaksaciju glatkih mišića digestivnog sistema i usporavaju pražnjenje creva što ima za posledicu nastajanje opstipacije. Zbog toga, njihovu primenu u terapiji povraćanja treba ograničiti na period od 3 dana, kako bi se smanjila pojava ovih neželjenih efekata.

Metoklopramid je antiemetik sa perifernim i centralnim delovanjem, a opisan je kod centralnih antiemetika.

Domperidon.– Domperidon je noviji periferni antiemetik i prokinetik. Ovaj lek je antagonist dopaminskih receptora na perifernim strukturama, sa sličnim farmakološkim efektima kao metoklopramid. Domperidon ne prolazi kroz hematoencefalnu barijeru i ne prouzrokuje neželjene efekte od strane CNS-a. Antiemetička i.m. doza domperidona kreće se od 0,1 do 0,5 mg/kg, a p.o. doza od 0,5 do 1 mg/kg kod pasa.

Centralni antiemetici.– To su *metoklopramid*, *neuroleptici* (*fenotiazinski derivati* i *butirofenoni*), *antiholinergički lekovi* (*holinolitici*), *antihistaminici* i *blokatori serotoninских receptora*.

Metoklopramid.– Ovaj lek je dopaminski blokator D₂ receptora, kako na centralnim tako i na perifernim strukturama. Dejstvom na dopaminske receptore u hemioreceptornim okidačkim zonama za povraćanje, metoklopramid zaustavlja centralno povraćanje (na primer, izazvano apomorfinom) ali i periferno povraćanje (na primer, izazvano bakar-sulfatom). Pokazano je da metoklopramid ima 35 puta jače antiemetičko dejstvo od neuroleptika hlorpromazina, i to posebno kod pasa i mačaka. Njegovo antiemetičko dejstvo dobrim delom zavisi i od blokade dopaminskih receptora u digestivnom sistemu. Ovakvim dejstvom se povećava tonus donjeg ezofagusnog sfinktera, ubrzava pražnjenje želuca i povećava motilitet uglavnom tankih creva. Sva ova dejstva sprečavaju regurgitaciju sadržaja želuca čime se najverovanije postiže antiemetički efekat.

Metoklopramid se zbog ovakvog dejstva svrstava i u prokinetike. Zbog toga metoklopramid može da se koristi u rendgenologiji za ubrzavanje pasaže kontrasta iz želuca u creva. Postoje preparati sa metoklopramidom namenjeni za parenteralnu i za peroralnu primenu. Antiemetička doza metoklopramida za psa je oko 1 mg/kg i može da se primeni parenteralno ili peroralno. Ova doza može da se ponovi 3 ili 4 puta u toku dana.

Neuroleptici (*fenotiazinski derivati* i *butirofenoni*).– Fenotiazinski derivati (promazin, hlorpromazin, prometazin, acepromazin) i butirofenoni (haloperidol i droperidol) kao neuroleptici blokiraju centralne efekte dopamina i tako zaustavljaju povraćanje. Osim toga, ovi lekovi deluju sedativno, antihistaminski, antiholinergički i antiadrenergički. Ovako kompleksna dejstva su korisna u zaustavljanju povraćanja kod kinetoza (bolest putovanja) kod pasa i mačaka.

Butirofenoni su snažni blokatori centralnih dopaminskih receptora. Njihov antiemetički efekat je daleko jači od efekta fenotijazina. Tako, efekat droperidola je 10 puta jači od haloperidola, a 1000 puta jači od hlorpromazina i hlorprotiksena (fenotiazinski lekovi). Za sada, koriste se samo kod pasa.

Antihistaminici.– Antihistaminski H₁ blokatori su jaki centralni antiemetički lekovi. Oni se široko koriste u humanoj, dok se u veterinarskoj medicini koriste jedino kod pasa i mačaka. Antiemetički efekat antihistaminika nastaje kao posledica njihovog direktnog delovanja na nervne puteve u vestibularnom aparatu. Registrovani su *difenhidramin*, *ciklizin* i *prometazin* za peroralnu i parenteralnu primenu kod pasa i mačaka. Terapijska dnevna doza ciklizina kreće se od 25 do 100 mg podeljena u nekoliko pojedinačnih doza, a doza prometazina iznosi 2 mg/kg.

Antihistaminici mogu da preveniraju povraćanje kod kinetoza pasa i mačaka, a

njihov antiemetički efekat traje od 8 do 12 časova. Primenuju se peroralno ili parenteralno (s.c.).

Antiholinergički lekovi.– Antiholinergički lekovi (atropin i skopolamin) blokiraju centralne muskarinske receptore koji učestvuju u refleksu povraćanja. Obično se ova dva alkaloida primenuju u podjednanim dozama (0,01 do 0,02 mg/kg) za zaustavljanje povraćanja kod pasa u toku transportovanja. Ovi alkaloidi nisu pogodni za primenu kod mačaka, jer kod njih prouzrokuju ekscitaciju. Trajanje dejstva ovih lekova je do 6 časova.

Antagonisti serotoninskih (5HT₃) receptora.– Najpoznatiji lek iz ove grupe je *ondansetron* koji zaustavlja uporno povraćanje prouzrokovano citostaticima i radijacionom terapijom kod pasa i mačaka. Ondansetron blokira 5HT₃ receptore u aferentnim vlaknima vagusa i u area postrema velikog mozga.

Drugi antagonista serotoninskih receptora je *ciproheptadin* i koristi se kao antiemetik kod malih životinja. Pored ovog dejstva ciproheptadin ima i antihistaminsko i antiholinergičko dejstvo. Zbog navedenih farmakoloških dejstava, ciproheptadin se koristi za sprečavanje i zaustavljanje povraćanja, ali i u terapiji dijareje pasa i mačaka.

Sedativi.– Barbiturati i benzodiazepini mogu takođe, da se koriste za kontrolu (preveniranje) psihogenog i bihevioralnog povraćanja kod malih životinja i ljudi.

Vitamini.– Vitamin B₆ primenjen parenteralno može da zaustavi povraćanje, koje se javlja u toku ranog graviditeta kod kuja i mačaka.

21.4. ANTACIDI I LEKOVI U TERAPIJI ULKUSA

Antacidi su sredstva koja hemijskim putem neutrališu višak HCl-a u želucu. U zavisnosti od toga da li se posle peroralne primene apsorbuje ili ne apsorbuje (deluju lokalno) ova sredstva se mogu podeliti na apsorptivne antacide (antacidi sa sistemskim delovanjem) i neapsorptivne (antacide sa isključivo lokalnim delovanjem).

21.4.1. Sistemski antacidi

Ova sredstva, pored lokalnog delovanja u želucu, delimično se apsorbuju iz gastrointestinalnog sistema pa mogu da prouzrokuju i sistemske efekte u organizmu životinja. Ovako deluje natrijum-bikarbonat, kalcijum-karbonat i amonijum-bikarbonat.

Antacidni efekat natrijum-bikarbonata, posle peroralne primene, nastaje vrlo brzo (već posle 20 minuta), ali je kratkotrajan, svega 1 do 2 časa. Ovaj antacid prouzrokuje bazni pH u želucu, a kao proizvod reakcije između NaHCO₃ i HCl oslobađa se velika količina CO₂ koji prouzrokuje dilataciju želuca, a moguća je i njegova perforacija. Pored toga, CO₂ prouzrokuje sekundarnu sekreciju HCl. Izvestan deo natrijum-bikarbonata se apsorbuje iz gastrointestinalnog sistema pa može da prouzrokuje alkalozu.

21.4.2. Antacidi sa lokalnim delovanjem

U veterinarskoj praksi najčešće se koriste soli aluminijuma, magnezijuma, bizmuta i kalcijuma bilo same ili u kombinaciji sa protektivima, adsorbensima i adstringensima.

Od soli aluminijuma najpoznatiji antacidi su: *aluminijum hidroksid*, *aluminijum magnezijum silikat* i *aluminijum fosfat*. Ove soli imaju relativno slabo antacidno dejstvo ali inaktivišu dejstvo pepsina pa se koriste i u terapiji peptičkog ulkusa. Deluju kao puferi i pH želudačnog soka nikada nije veći od neutralnog. Ovi antacidi ne prouzrokuju naknadnu sekreciju HCl-a.

Aluminijum hidroksid i aluminijum fosfat.–Pored neutralizacione uloge dobri su i adsorbensi i adstringensi.

Aluminijum hidroksid sa HCl stvara $AlCl_3$. On u crevima reaguje sa fosfatima stvarajući nerastvorljiv aluminijum fosfat koji se izlučuje putem fecesa prouzrokujući opstipaciju. Ovaj neželjeni efekat soli aluminijuma se izbegava kombinovanjem sa solima magnezijuma.

Dugotrajna upotreba soli aluminijuma, zbog smanjene apsorpcije fosfata iz intestinuma, prouzrokuje hipofosfatemiju kao neželjeni efekat. Hipofosfatemija je praćena pojačanom mobilizacijom kalcijuma i fosfora iz kostiju, pojačanom apsorpcijom kalcijuma iz digestivnog sistema i povećanom kalcemijom odnosno, kalciurijom. Sindrom hipofosfatemije praćen je slabošću, a ponekad i osteoporozom. Terapijska doza aluminijum hidroksida, koji se najčešće primenjuje, iznosi za tele 30 g, za psa 100 do 200 mg i mačku 50 do 100 mg.

Soli magnezijuma.—Od soli magnezijuma najčešće se koriste: *magnezijum hidroksid*, *magnezijum oksid*, *magnezijum silikat* i *magnezijum karbonat*. Sve ove soli su dobri antacidi jer prouzrokuju brzu neutralizaciju HCl, ali istovremeno imaju produženi efekat pomerajući pH skoro do 7, a to je nepoželjno. U reakciji sa HCl daju magnezijum hlorid koji kao i sve soli magnezijuma, deluju laksantno. Oko jedne petine ukupne doze magnezijuma apsorbuje se i brzo eliminiše putem bubrega. Dugotrajna upotreba ovih soli, kao i prethodno oštećenje bubrega, mogu da prouzrokuju kumulaciju magnezijuma i pojavu toksičnog efekta.

Kalcijum karbonat.—On je antacid sa lokalnim i sistemskim delovanjem. Antacidni efekat ove soli brzo nastaje i dugo traje sa posledičnim oslobađanjem HCl-a u želucu (sekundarna hipersekrecija).

Indikacije.—Ova sredstva se najčešće koriste kod pasa, mačaka, ždrebadi i teladi za lečenje hiperaciditeta, gastritisa, ezofagitisa, peptičkog ulkusa, ezofagealnog refluksa kod pasa i ždrebadi, hroničnih oštećenja bubrega sa uremijom, i za preveniranje i lečenje acidoze rumena i abomazalnih ulceracija kod preživala.

Česta i dugotrajna primena ove soli prouzrokuje metaboličku alkalozu, hiperkalcemiju, kalciuriju i metastatsku kalcifikaciju, urolitijazu i hipofosfatemiju. Sve ove neželjene efekte prati i opstipacija. Doza kalcijum karbonata za konja iznosi od 30 do 60 g, za goveče 60 do 360 g, za ovcu i svinju 8 do 15 g i psa 0,5 do 4 g.

Blokatori histaminskih H_2 receptora.—Blokatori histaminskih H_2 receptora blokiraju sekreciju HCl i pepsina. U veterinarskoj praksi, naročito kod pasa i konja, koriste se, cimetidin, ranitidin, famotidin i nizatidin. Nizatidin je noviji blokator histaminskih H_2 receptora. Svi se oni međusobno razlikuju po jačini inhibitornog dejstva, dužini trajanja dejstva i mestu delovanja.

Cimetidin je najstariji blokator H_2 receptora i najslabiji je po svom delovanju. *Ranitidin* je 5 do 12 puta jači inhibitor sekrecije u želucu od cimetidina, dok je famotidin 9 puta jači od ranitidina i 32 puta jači od cimetidina. Nizatidin je mnogo jači od cimetidina. Famotidin ima najduže delovanje. Cimetidin se posle p.o. primene brzo apsorbuje iz digestivnog sistema pasa. Njegova biološka raspoloživost posle p.o. primene je oko 70%. Poluvreme eliminacije cimetidina je izuzetno kratko, i iznosi jedan čas. Najveći procenat ovog leka eliminiše se preko bubrega u nepromenjenom obliku, a samo jedan manji deo i preko jetre.

Ranitidin ima manju biološku raspoloživost od cimetidina posle p.o. primene, ali mu je poluvreme eliminacije duže.

Famotidin ima još manju biološku raspoloživost posle p.o. primene u odnosu na ranitidin kod pasa, i slabije se apsorbuje iz digestivnog sistema. Nasuprot njemu, nizatidin se brzo i kompletno apsorbuje posle p.o. primene.

Napred navedeni lekovi uspešno se primenjuju u terapiji gastritisa, gastričnog i duodenalnog ulkusa, stresom izazvanog erozivnog gastritisa, hipersekretornog stanja, kao

što je hipergastrinemija (gastrinom), za lečenje ulceracija prouzrokovanih primenom lekova NSAID i pankreatitisa kod pasa.

Za lečenje ulceracija u jednjaku, želucu i duodenumu, kao i za lečenje ezofagogastričnog refluksa koristi se inhibitor protonске pumpe (PPI) *omeprazol*, *pantoprazol* i *esomeprazol* koji vrlo moćno inhibišu sekreciju HCl-a sprečavajući transport H⁺ jona u lumen želuca.

Poznato je da parijetalne ćelije luče HCl pomoću membranske pumpe koja razmenjuje jone vodonika za jone kalijuma. Funkciju ove pumpe reguliše enzim H⁺/K⁺-ATP-aza (vodonik-kalijum-ATPaza, protonска pumpa).

Omeprazol.– Omeprazol se posle peroralne primene koncentriše u parijetalnim ćelijama pa je za postizanje njegovog maksimalnog antisekretornog efekta potrebno da prođe najmanje 3 do 5 dana od početka terapije. Zbog ove osobine omeprazol se primenjuje jednom dnevno kod pasa, a terapija traje oko 3 nedelje. Omeprazol je oko 30 puta jači antacid i antisekretorni lek u odnosu na cimetidin. Omeprazol se primenjuje kod pasa i konja i efikasniji je od svih navedenih od H₂-blokatora.

Neželjene reakcije.– Neželjeni efekti H₂ blokatora se retko viđaju u toku terapije, čak i kada se primene u relativno visokim dozama. Ponekad, kod osetljivih pasa moguća je pojava trombocitopenije. Omeprazol može da prozrokuje dijareju kod pasa.

Pantoprazol.– Slično omeprazolu, pantoprazol inhibiše enzim H⁺/K⁺-ATP-azu i hipersekreciju HCl u želucu. Koristi se za sprečavanje ili lečenje oboljenja prouzrokovana hiperaciditetom kod pasa, mačaka i ždrebadi. Veruje se da je omeprazol jači inhibitor sekrecije HCl od pantoprazola i da za duže vreme održava pH želuca >3. Dokazano je da pantoprazol, kao i omeprazol, smanjuje broj *Helicobacter pylori* u želucu i duodenumu ljudi, zbog čega se uspešno koristi kao deo terapije ulkusa želuca i duodenuma.

Farmakokinetika.– Ne postoje pouzdani podaci o farmakokinetici pantoprazola kod pasa i mačaka. Pantoprazol se posle p.o. primene brzo, ali nedovoljno apsorbuje iz želuca ždrebadi. Pantoprazol može da se detektuje u krvi ždrebadi već 10 minuta posle p.o. primene. Biološka raspoloživost pantoprazola posle peroralne primene iznosi svega 41 %. Terapijski efekat pantoprazola (inhibicija sekrecije HCl) nastaje 24 časa posle p.o. primene, a 2 časa posle i.v. aplikacije.

Neželjene reakcije.– Psi veoma dobro podnose p.o i i.v. primenu pantoprazola. Pantoprazol može ponekad da prouzrokuje povraćanje kod pasa ili dijareju i lokalnu reakciju na mestu injekcije kod ždrebadi i pasa. U slučaju predoziranja, može doći do pojave ataksije, letargije i tremora.

Doze i doziranje.– Pantoprazol se kod pasa primenjuje i.v, jednom dnevno u dozi od 0,7 do 1 mg/kg, a kod ždrebadi u dozi od 1,5 mg/kg. Peroralna doza pantoprazola za psa kreće se od 2 do 5 mg/kg i daje se jednom dnevno. Antisekretorni efekat pantoprazol postiže posle 5 do 7 dana od početka terapije, zbog čega njegova primena mora da traje najmanje tri nedelje.

Esomeprazol.– Esomeprazol je enantiomer omeprazola i za razliku od njega ima bolji farmakokinetički profil kod pasa, odnosno ima duže inhibitorno dejstvo na produkciju HCl od omeprazola. Esomeprazol ima 10 puta veću kliničku efikasnost u odnosu na omeprazol. Primenjuje se p.o. i i.v. u dozi od 1 mg/kg kod pasa. Biološka raspoloživost preparata esomeprazola posle p.o. primene je oko 63% kod pasa. Poluvreme eliminacije esomeprazola nakon i.v. aplikacije je oko 50 minuta, a posle p.o. primene ovaj farmakokinetički parametar je oko 65 minuta. Maksimalnu koncentraciju esomeprazol dostiže posle 1,5 sati od p.o. primene. Psi dobro podnose terapijsku dozu esomeprazola bez pojave vidljivih znakova neželjenih reakcija, kako posle p.o. tako i posle i.v primene esomeprazola.

21.4.3. Lekovi u terapiji ulkusa

U terapiji peptičkog ulkusa koriste se sledeće grupe lekova:

- antacidi i mukoprotektivi,
- antiholinergički lekovi i
- blokatori histaminskih H₂-receptora.

O antacidima je već napred rečeno.

Mukoprotektivi su lekovi koji štite sluznicu želuca kod peptičnog ulkusa. Poznati su: *sukralfat*, *magnezijum trisilikat*, preparati *koloidnog bizmuta*, *kaolin* (*prirodni hidrirani aluminijum silikat*) i *pektin*.

Sukralfat.– Sukralfat je kompleksno jedinjenje koga čine sulfatisana saharoza (disaharid) i aluminijum hidroksid. Ova supstanca se u kiseloj sredini (pH ispod 4) jako polimerizuje stvarajući vrlo lepljiv i gust gel koji štiti ulceracije sluznicu želuca i creva od uticaja HCl-a i pepsina. Ne može da se neutrališe višak HCl-a, već se samo vezuje na epitelne ćelije ulkusa. Ovaj afinitet vezivanja za oštećeni epitel je daleko veći od afiniteta za zdrav epitel. Ovakvim delovanjem površina ulkusa ostaje zaštićena nekoliko sati posle davanja sukralfata. Efikasnost sukralfata je sličana H₂-antihistaminicima.

Sukralfat se minimalno apsorbuje posle p.o. primene, tako da ne prouzrokuje bilo kakve sistemske neželjene efekte. On se aktivira u sredini sa pH ispod 5 i tada postiže maksimalan protektivan efekat. Predstavlja bezbedno i sigurno sredstvo za tretiranje gastroduodenalnog ulkusa i ezofagitisa nastalog zbog hiperaciditeta ili hronične primene NSAIL-a kod pasa, mačaka i ždrebadi. Takođe, ovaj lek može da prevenira nastajanje zapaljenja digestivnog sistema, kao i bolesti bubrega ili jetre koje su praćene pojavom ulceracija u digestivnom sistemu.

Sukralfat može da antagonizuje dejstvo H₂ blokatora, pa se ne primenjuje istovremeno sa njima. Da bi se izbegao ovaj antagonistički efekat preporuka je da se sukralfat primenjuje 1 do 2 časa pre aplikacije bilo kog H₂ blokatora.

Magnezijum trisilikat.– Magnezijum trisilikat deluje protektivno, vrlo sporo ali dugotrajno. Kao proizvod reakcije između dve soli i HCl-a nastaje magnezijum hlorid i koloidna silicijumova kiselina koja stvara zaštitni sloj na površini ulkusa. Takođe, i preparati *koloidnog bizmuta* štite sluznicu želuca od dejstva HCl-a.

Soli bizmuta su davno uvedene u praksu i predstavljaju izuzetno korisne i efikasne lekove sa protektivnim, antisekretornim i antimikrobnim dejstvom. Najčešće primenjivane soli bizmuta su bizmut subkarbonat, bizmut subnitrat i bizmut subsalicilat. Ovaj poslednji sadrži bizmut i salicilat u odnosu 1:1, a pored napred navedenih farmakoloških dejstava ova so ima i antiinflamatorno dejstvo. Iskustva sa bizmutovim solima su kod pasa dovoljna da se one smatraju jednako efikasne kao i H₂-antihistaminici u lečenju peptičkog ulkusa.

Mizoprostol.– Mizoprostol je jedan od analoga prostaglandina, odnosno on je polusintetski derivat prostaglandina E₁. Mizoprostol stimuliše sekreciju sluzi i bikarbonata i tako štiti sluznicu želuca i duodenuma od ulcerogenih supstanci i faktora (ima citoprotektivni efekat), i smanjuje sekreciju HCl-a. Takođe, stabilizuje mastocyte i sprečava njihovo razaranje pod dejstvom ulcerogenih faktora. Zbog toga se mizoprostol primenjuje u preventivne svrhe ili za lečenje gastrointestinalnih poremećaja izazvanih primenom NSAIL. Primenjuje se p.o. i manje je efikasan blokator sekrecije hlorovodonične kiseline od histaminskih H₂ antagonista. Za sada, ovaj lek se primenjuje samo kod pasa.

21.5. DIGESTIVI

Digestivi su lekovi koji pojačavaju proces varenja. Oni obuhvataju normalne digestivne enzime i srodne supstance koje se koriste u supstitucionoj terapiji poremećaja varenja.

Hlorovodonična kiselina.– Razne soli hlorovodonične kiseline koje oslobađaju HCl u želudačnoj tečnosti koriste se za lečenje hipohlorhidrije i ahlorihidije. Najčešće se primenjuju hidrohlorid glutaminske kiseline i betain hidrohlorid. Doze glutamat-hidrohlorida su za psa od 0,1 do 0,6 g na 12 časova, a doza betain-hidrohlorida za psa je od 0,5 do 2 g. Razblažena HCl se takođe koristi u supstanci, ali je treba primeniti pomoću gastrične sonde da bi se izbeglo oštećenje zuba.

Digestivni enzimi.– Preparati pepsina se koriste zajedno sa HCl u terapiji gastrične ahilije. Doze za telad i ždrebad su 4 g, za psa 0,1 do 1 g, a za mačku 0,1 do 0,3 g.

Ekstrakti pankreasa.– koji stimulišu egzokrinu sekreciju koriste se kod hroničnog pankreatitisa i hipoplazije pankreasa. U ove svrhe se koristi pankreatin dobijen iz pankreasa svinje u dozi za psa od 0,5 do 6 g, a za mačku 0,5 do 2 g. Ovaj preparat se primenjuje za vreme obroka, a supstituciona terapija ovim enzimima se sprovodi dugo, najčešće tokom celog života.

Žučne kiseline i njihove soli.– Pojačavaju apsorpciju masnih kiselina i liposolubilnih vitamina. One takođe deluju kao holeretici (vidi kasnije). U ove svrhe se koriste *dehidroholna kiselina* (0,1 g/kg) i henodiol.

Diastaze su amilolitički enzimi koji se koriste kao zamena za pankreasnu alfa-amilazu, a u cilju suzbijanja flatulencije izazvane gasovima nastalim pod dejstvom bakterijske flore na ugljene hidrate.

21.6. PROKINETICI

Izvestan broj oboljenja želuca i creva praćen je hipomotilitetom želuca i zakasnelim pražnjenjem, kako tečnog tako i čvrstog sadržaja. Održavanje motiliteta želuca je kompleksna interakcija miogenih, neurogenih i hormonskih faktora. U fundusnom delu želuca se zadržava hrana, dok pilorusna regija deluje kao ciklična pumpa. Glavni medijator koji inhibiše pokrete fundusa i smanjuje amplitudu njegovih kontrakcija je dopamin. Prema tome, svi inhibitori dejstva dopamina mogu uspostaviti motilitet želuca i ubrzati njegovo pražnjenje (*prokinetički efekat*). Pored toga, veruje se da prokinetici deluju i na muskarinske holinergičke receptore u mienteričnom pleksusu posredstvom acetilholina koji povećava motilitet digestivnog sistema, i ubrzava prolaznost sadržaja creva.

Metoklopramid i domperidon.– To su antagonisti dopamina koji smanjuju relaksaciju gornjeg dela želuca i povećavaju kontrakcije njegovog antralnog dela. Istovremeno dolazi do relaksacije pilorusa i duodenuma, a pojačanja kontrakcije ezofagusnog sfinktera. Svi ovi efekti omogućavaju ubrzano pražnjenje želuca. Paralelno sa ovim efektima skraćuje se prolazno vreme propulzije crevnog sadržaja od duodenuma do ileoceklane valvule.

Metoklopramid pored antidopaminskog dejstva svoj prokinetički efekat postiže i indirektnim putem stimulišući holinergičke muskarinske receptore, i to pretežno u gornjim partijama intestinalnog sistema. Ovo ima za posledicu povećano oslobađanje acetilholina na završecima holinergičkih nerava u intestinalnom sistemu i povećanje tonusa i frekvence peristaltičkih pokreta. Prokinetičko dejstvo metoklopramida traje kratko jer ima kratko poluvreme eliminacije, na primer kod psa svega 1,5 čas.

Neželjeni efekti metoklopramida potiču od strane CNS-a. Manifestuju se depresijom i dezorijentacijom, a ekstrapiramidalni centralni antidopaminski neželjeni efekti metoklopramida praćeni se tremorom, nervozom i motornom uznemirenošću.

Domperidon.—Razlikuje se od metoklopramida po tome što vrlo malo difunduje u CNS, pa prema tome, ne prouzrokuje neželjene ekstrapiramidalne efekte. Domperidon isključivo deluje antagonistički na periferne D₂ receptore, i za razliku od metoklopramida nema dejstvo na holinergički nervni sistem. Deluje isključivo na tanka creva ubrzavajući pasažu sadržaja kroz njih.

Indikacije.—Metoklopramid i domperidon se koriste u svim indikacijama u kojima je potrebno ubrzati pasažu hrane od ezofagusa do kolona. Oba prokinetika se primenjuju kod dilatacije – atonije želuca, volvulusa, postoperativnog ileusa, idiopatske gastropareze, i za rendgenski pregled želuca i creva. Kontraindikovana je primena kod opstrukcije ili perforacije gastrointestinalnog sistema i kod epilepsije. Ne primenjuju se istovremeno sa antiepilepticima, neurolepticima i holinolitikima. Njihovo antiholinergičko dejstvo antagonizuje dejstvo metoklopramida.

Cisaprid.—Cisaprid je prokinetik, a za razliku od metoklopramida i domperidona deluje na kompletan digestivni sistem (želudac, tanka creva i kolon) ubrzavajući njihovo pražnjenje. Ovaj prokinetik povećava motilitet digestivnog sistema stimulišući oslobađanje ACh iz mienteričnog plexusa. Takođe, blokira 5-HT₂ (serotoninske) receptore, a stimuliše 5-HT₄ receptore u ileumu. Primenjuje se kod pasa, mačaka i konja za lečenje ezofagijalnog refluksa i bolesti sa primarnom stazom sadržaja u digestivnom sistemu (opstipacija, atonija, dilatacija želuca, volvulus, postoperativni ileus i idiopatska pareza želuca). Cisaprid se od nedavno koristi kod navedenih vrsta životinja, pa su podaci o kinetici ovog leka oskudni. Zna se da je poluvreme eliminacije ovog leka kratko (kod konja oko 2 časa), i zbog toga, cisaprid mora da se primenjuje najmanje 2 do 3 puta dnevno kako bi se postignuti efekat održavao.

Peroralna doza cisaprida (za postizanje prokinetičkog efekta) za psa iznosi 0,5 mg/kg telesne mase i primenjuje se 2 do 3 puta dnevno. Ukoliko se pojavi abdominalni bol doza se mora smanjivati. Cisaprid je i antiemetik, a njegova antiemetička doza za psa se kreće od 0,1 do 0,5 mg/kg. Mačkama se cisaprid daje peroralno 2 do 3 puta u toku dana u dozi od 2,5 do 5 mg, zavisno od veličine životinje. Konjima se ovaj prokinetik daje u dozi od 0,1 do 0,8 mg/kg, dva puta dnevno. Za sada je ovaj lek registrovan samo za humanu medicinu, pa se kao takav primenjuje kod navedenih vrsta životinja.

21.7. ANTIDIJAREICI

Dijareja je stanje u kome je ubrzan prolazak hrane kroz alimentarni kanal. Vreme potrebno da hrana prođe od usta do anusa zdravog teleta iznosi oko 48 časova, a kod teleta sa dijarejom ovo vreme je 6 sati. Osnovni patofiziološki mehanizmi nastajanja dijareje su hipersekrecija (gubitak tečnosti i lumen creva) i malapsorpcija. Dalje, dijareja je najčešće simptom infekcija digestivnog sistema prouzrokovanih bakterijama, patogenim gljivicama, virusima, protozoama ili endoparazitima. Ona nastaje i kod nepravilne ishrane, naglog prelaza na drugu ishranu, prežderavanja, unošenja pokvarene hrane, kod preosetljivosti na neku hranu ili lek, kod intoksikacije, stresa i neoplazmi.

Lečenje dijareje sprovodi se kauzalno (primenom antibiotika i hemoterapeutika) i otklanjanjem uzroka koji je doveo do ovog patološkog stanja. Ređe, hiperperistaltika se može lečiti i simptomatskom terapijom, odnosno antiholinergičkim lekovima, opioidnim analgeticima, protektivima, adsorbensima, adstrigensima, kao i rehidracijom.

21.7.1. Antimikrobna terapija dijareje

Nekoliko grupa antimikrobnih lekova se koriste u lečenju specifičnih oblika dijareja. U ove svrhe se najčešće koriste *aminoglikozidni antibiotici* (neomicin, streptomycin i dr.), *sulfonamidi* (sukcinitlsulfatiazol, ftalilsulfatiazol i dr.) i *polimiksini* (kolistin). Daleko najčešće, ove grupe lekova se primenjuju peroralno u cilju postizanja lokalnog antibakterijskog efekta u crevima jer se slabo apsorbuju. Dugotrajna upotreba ovih lekova može da prouzrokuje poremećaj normalne bakterijske flore, a samim tim i pojavu superinfekcije neosetljivim mikroorganizmima.

Ako je prisutna i sistemska infekcija, onda je poželjna primena i apsorptivnih antibiotika, kao što su penicilini, tetraciklini, sulfonamidi u kombinaciji sa trimetoprimom, fluorohinoloni i dr. Dizenterija (krvavi proliv) kod svinja čiji je uzročnik *Brachyspira hyodysenteriae* uspešno se leči antibakterijskim lekovima, kao što su: tiamulin, valnamulin, tilozin, eritromicin i dr. Prema ovim lekovima se ipak, može razviti rezistencija, posebno prema tilozinu i dimetridazolu.

21.7.2. Antiholinergici

Antiholinergici smanjuju motornu i sekretornu aktivnost gastrointestinalnog sistema. Oni se koriste kao spazmolitici, a među njima najčešće atropin i skopolamin, kao i njihovi polusintetski i sintetski derivati. Prirodni alkaloidi prolaze kroz hematoencefalnu barijeru i prouzrokuju efekte u CNS-u, dok njihovu kvaternerni derivati ne prolaze pa tako prouzrokuju antiholinergičke efekte.

Kao neželjeni efekti u toku primene ovih lekova mogu nastati: suvoća usta, retencija urina, opstipacija i tahikardija.

21.7.3. Opioidni analgetici

Alkaloidi iz opijuma i sintetski opioidi su poznati po tome što mogu da prouzrokuju opstipaciju. Zbog toga se morfin i njegovi derivati mogu da koriste za nespecifičnu terapiju dijareje. Efekat protiv dijareje je posledica sledećih dejstava morfina. Naime, morfin i njegovi derivati povećavaju tonus glatkih mišića creva, smanjuju frekvenciju peristaltičkih propulzivnih pokreta i povećavaju tonus mišića sfinktera, što sve zajedno smanjuje brzinu kretanja crevnog sadržaja. Pored toga, ovi lekovi inhibišu i sekreciju, ali je ovaj efekat od manjeg značaja nego prethodni. U terapiji dijareja se povremeno koriste *difenoksilat* i *loperamid*.

Difenoksilat.– Difenoksilat je derivat meperidina, a za kontrolu dijareje često se kombinuje sa atropinom ili atropinu sličnim lekovima. Primenjuje se kod pasa u dozi od 0,25 mg/kg. Difenoksilat direktno deluje na periferne opioidne receptore u zidu creva i zaustavlja peristaltiku. Posle apsorpcije pokazuje centralne neželjene efekte, slične morfinu. Primena ovog leka je kontraindikovana kod mačaka zbog mogućeg nadražajnog dejstva na CNS.

Loperamid.–Loperamid je strukturno sličan difenoksilatu, ali je od njega efikasniji antidijareik i nema neželjene centralne efekte jer ne prolazi kroz hematoencefalnu barijeru. Primenjuje se p.o., a deluje direktno na glatku muskulaturu creva pa se koristi za simptomatsko lečenje i zaustavljanje akutnih i hroničnih nespecifičnih dijareja kod pasa i ljudi. Loperamid se kod pasa primenjuje p.o. u dozi od 0,05 do 0,1 mg/kg telesne mase.

Primena opoida u *akutnoj infektivnoj dijareji* životinja može da bude vrlo rizična, jer se zaustavljanjem peristaltike u crevima zadržavaju i prouzrokovali bolesti. Usled toga može da se razvije *toksični megakolon*, posebno kod sasvim mladih životinja. Uloga

opoida u terapiji sekretorne dijareje nije dokazana. Međutim, u slučajevima slabe dijareje, opiodi mogu biti korisni.

21.7.4. Protektivi i adsorbensi

Neki lekovi se ne apsorbuju iz gastrointestinalnog sistema, već deluju samo lokalno oblažući sluznicu creva, ili pak adsorbujući različite toksine i toksične materije. Najpoznatiji lekovi iz ove grupe su: *magnezijum trisilikat*, *kaolin* (prirodni hidrirani aluminijum-silikat), *aluminijum hidroksid* i *fosfat, soli bizmuta, kalcijum karbonat, pektin* i *aktivirani medicinski ugalj*. Od nerastvorljivih soli bizmuta najčešće se koriste: bizmut subkarbonat, bizmut subnitrat i bizmut subsalicilat.

Aktivirani medicinski ugalj prvenstveno deluje adsorbentno vezujući na svoju površinu većinu toksičnih supstanci u crevima. Ovaj proces se vrlo brzo odvija, pa je njegova primena vrlo korisna u terapiji hitnih alimentarnih trovanja. Adsorbentno dejstvo ima i prirodni zeolit, koji predstavlja koncentrat minerala klinoptilolita (najmanje 96%). Po hemijskom sastavu to je hidratirani aluminijum silikat alkalnih i zemnoalkalnih katjona. Preparati sa adsorbentnim dejstvom sadrže preko 80% zeolitskog minerala klinoptilolita koji trajno vezuje i inaktivise mikotoksine u digestivnom sistemu svinje i živine. Gotov preparat Minazel selektivno vezuje aflatoksine (80 do 90%), zearalenon (60%), T-2 toksin (40%) i ohratoksin (35%). Preporučuje se kontinuirana primena Minazela u hrani u koncentraciji od 0,3 do 0,5% (3 do 5 kg na 1 tonu stočne hrane) u cilju sprečavanja mikotoksikoze.

Pektin se primenjuje kao protektiv, adsorbens i demulcent. Najbolje ga je kombinovati sa kaolinom.

21.7.5. Astringenti

Astringenti precipitiraju proteine i stvaraju protektivni sloj na površini sluznice, a da pri tome ne menjaju osnovnu funkciju enterocita.

Najčešće korišćen astringent za terapiju dijareje je *taninska kiselina*. Ona takođe stvara nerastvorljive soli sa nekim teškim metalima, alkaloidima i glikozidima i smanjuje njihovu toksičnost. Visoke koncentracije taninske kiseline prouzrokuju nadražaj creva, a ponekad i centrolobularnu nekrozu jetre. Ovo sredstvo se danas relativno retko koristi u terapiji dijareje.

21.7.6. Ostali lekovi u terapiji dijareje

Postoji veći broj lekova koji imaju antidijarealno dejstvo pa se ponekad koriste u veterinarskoj praksi. Takvi lekovi su glukokortikoidi, NSAIL, sulfasalazin, holestiramin i fenotiazinski neuroleptici.

Glukokortikoidi su delotvorni lekovi u tretiranju upornih hroničnih zapaljenjskih oboljenja digestivnog sistema praćenih dijarejom. U ovim patološkim stanjima glikokortikoidi otklanjaju zapaljenje i imaju antisekretorno dejstvo. Oni stimulišu apsorpciju natrijuma iz tankog i debelog creva, i tako smanjuju sekreciju u intestinumu. Međutim, zbog pojave značajnih neželjenih reakcija u toku terapije primenjivanje ovih lekova ne sme da bude rutinsko, i ne sme da se sprovodi u toku dužeg vremena.

Adrenergički agonisti, a naročito adrenergički alfa₂ agonisti (na primer klonidin) primenjeni u vrlo malim dozama deluje antidijareički tako što povećavaju apsorpciju tečnosti, pa se primenjuju u terapiji sekretornih dijareja. Sličnim mehanizmom deluju i neuroleptici.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi, kao što su aspirin, fluniksin i subsalicilat dobijen iz bizmut subsalicilata inhibišu enzim ciklooksigenazu i sprečavaju sintezu inflamatornog medijatora prostaglandina. Ovi NSAIL su efikasni lekovi i koriste se za lečenje akutnih i hroničnih dijareja, jer pored antiinflamatornog dejstva imaju i spazmolitičko i antisekretorno dejstvo.

Sulfasalazin se pod dejstvom mikroorganizma kolona metaboliše u aktivni metabolit sulfadiazin i aminosalicilnu kiselinu, pri čemu dobijeni sulfadiazin ima antibakterijsko dejstvo, a aminosalicilna kiselina antiinflamatorno dejstvo. Ova dva farmakološka dejstva su vrlo korisna za lečenje hroničnih inflamatornih i bakterijskih oboljenja creva, kao što je ulcerozni kolitis.

Holestiramin je sintetska anjonska smola za razmenu jona. Holestiramin u crevima vezuje žučne kiseline, toksine, holesterol i neutralne masti. Ovaj lek se primenjuje peroralno kod ljudi u cilju snižavanja hiperholesterolemije, a kod pasa i mačaka za tretiranje upornih nespecifičnih ili toksinima prouzrokovanih dijareja. Neželjeni efekti su nauzeja, opstipacija i smanjena apsorpcija liposolubilnih vitamina.

Biološki preparati kao što su liofilizovane kulture *Lactobacillus bifidus*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *Streptococcus faecium* i spore *Bacillus subtilis* se koriste u terapiji dijareje nastale posle duže primene antibakterijskih lekova i uništavanja saprofitske mikroflore. Ove mlečno-kiselinske bakterije se posle p.o. primene razmnožavaju u crevima i deluju antagonistički protiv patogenih bakterija najčešćih prouzrokovaca dijareje (*E. coli*, *Proteus* spp., stafilokoke). Pored toga, *Bacillus subtilis* produkuje enzime koji u crevima omogućavaju potpuno razlaganje hrane pa se svrstava u digestive. Ovaj bacilus ima antibiotsko svojstvo i deluje protiv proteusa, koli bacila i nekih sojeva patogenih stafilokoka.

Indikacije.– U terapiji dijareje koja nastaje usled poremećaja fermentacije, kao i superinfekcije koja nastaje u toku primene antibiotika širokog spektra dejstva. Primenjuju se peroralno kod mladih životinja (prase, jagnje, tele, ždrebe), pasa i mačaka.

21.7.7. Nadoknada tečnosti u terapiji dijareje

Uzrok smrti kod proliva je dehidracija. S druge strane, rehidracijom se može spasiti život životinje i omogućiti potpun oporavak crevnih funkcija, posebno kod virusne dijareje. Uobičajeno je da se nadoknada tečnosti vrši intravenskim putem. Međutim, kod većine životinja je moguć i efikasan peroralni put unošenja tečnosti.

Rastvori za rehidraciju treba da budu izotonični (300 mosm/kg), jer apsorpcija vode iz creva nastaje tek kada se postigne stanje izotoničnosti. Ponekad se koriste i hipertonični rastvori glukoze kako bi se povećao izvor energije. Međutim, veća količina ugljenih hidrata može i pogoršati već postojeći proliv tamo gde postoji malapsorpcija glukoze.

Najčešći sastav tečnosti za peroralnu rehidraciju, kao i efekti koji se postižu pojednim sastojcima, prikazani su u tabeli 21–1.

Tabela 21–1.
Sastav tečnost za peroralnu rehidraciju

| Sastojak | Efekt koji se postiže |
|------------------------|---|
| Glukoza | Izvor energije |
| Glicin | Ubrzanje resorpcije |
| Natrijum-hlorid | Nadoknada izgubljenih elektrolita |
| Kalijum-hlorid | Nadoknada izgubljenih elektrolita |
| Citrat ili acetat | Stimulacija resorpcije i alkalinizacija |
| Natrijum-hidrokarbonat | Alakalinizacija |

21.7.8. Preveniranje dijareje kod mladunčadi

Preveniranje pojave oboljenja u velikoj meri zavisi i od pravilnog i kompletnog sprovođenja svih zoohigijenskih mera. Priprema boksova za partus i njihova dezinfekcija, kupanje životinja i dezinfekcija mamarnih kompleksa pre uvođenja u boksove predstavlja osnovnu proceduru za obezbeđivanje neophodnih uslova za optimalan uzgoj novorođenčadi.

Preveniranje kolibaciloze može da se postigne i primenom probiotika, odnosno održavanjem ravnoteže intestinalne mikroflore. Dokazano je da primena nepatogenih sojeva *E. coli* kao probiotika značajno povećava otpornost mladunaca prema patogenom soju, pre svega kompeticijom i zauzimanjem odgovarajućih receptora na sluznici creva. Na taj način patogena *E. coli* ne može da se veže za receptor na sluznici i da otpočne kolonizaciju i ispolji svoje štetno delovanje. Takođe i *Lactobacillus spp.* (dat u većoj koncentraciji) smanjuje količinu i produkciju toksina kod pojedinih patogenih sojeva. Isparljive masne kiseline, nastale kao produkt bakterija mlečno-kiselinskog vrenja sprečavaju kolonizaciju patogenih sojeva *E. coli*. Bakterije mlečnokiselinskog vrenja proizvode mlečnu kiselinu koja smanjuje pH sredine i snižava oksidoredukциони potencijal sredine potencirajući bakteriostatsko i baktericidno dejstvo kratkih lanaca nedisosovanih slobodnih masnih kiselina. Za proizvodnju probiotika (za postizanje eubioze) koriste se sojevi *Bacillus (B. subtilis)*, *Lactobacillus (L. bifidus, L. acidophylus)*, *Streptococcus (S. faecium)*. Pored bakterija u istu svrhu se koriste i kvasci (*Saccharomyces* i *Torulopsis spp.*). Gotovi preparati mogu da budu sastavljeni od čiste kulture ili od mešanih kultura mikroorganizama.

Prirodni zeolit na bazi klinoptilolita pod zaštićenim nazivom Minazel[®] primenjen u kolostrumu u koncentraciji 0,5% kod novorođenih teladi i prasadi uzrasta od jednog dana za sada nepoznatim mehanizmom dejstva povećava stepen apsorpcije kolostralnih imunoglobulina G, što ima za posledicu povećanje njihove koncentracije u krvi. I ovo je jedan od mogućih načina preveniranja kolibaciloze kod životinja u neonatalnom periodu.

21.8. LAKSATIVI

Laksativni lekovi ubrzavaju peristaltiku creva i olakšavaju (ili ubrzavaju) pražnjenje sadržaja iz kolona i rektuma. Ovi lekovi to postižu na jedan od sledećih načina: *omekšavanjem crevnog sadržaja, povećavanjem zapremine crevnog sadržaja i draženjem nervnih završetaka u sluznici creva*. Na osnovu ovih mehanizama laksativni lekovi se mogu podeliti u tri grupe: *laksativi omekšivači crevnog sadržaja, laksativi koji deluju zapreminom i nadražajni (iritantni) laksativi*.

Laksativi omekšivači crevnog sadržaja.—Najpoznatiji lek iz ove grupe je *tečni parafin*. On ne pojačava peristaltiku, niti deluje iritantno na sluzokožu creva, već se samo meša sa crevnim sadržajem prouzrokujući njegovo omekšavanje i lakše odstranjivanje. Tečni parafin ostaje nepromenjen celom dužinom alimentarnog kanala, u kome ima samo ulogu „podmazivača”.

Neželjeni efekti tečnog parafina su trajno curenje iz anusa, što kod malih kućnih ljubimaca pravi neprijatnost vlasniku (prljanje tepiha, nameštaja, posteljine), ali i otežava zarastanje rana u anorektalnoj regiji. Treba svakako izbeći mogućnost aspiracije parafina prilikom peroralne primene, što se inače može desiti kod konja. Tečni parafin otežava apsorpciju liposolubilnih vitamina (A, D, E, K), kalcijuma i fosfata. Kod malih životinja primena parafina ne odstranjuje postojeće fekolite, već čak omogućuje da razmekšana masa prođe pored njih. Vlasnik životinje, pa čak i veterinar, mogu da steknu pogrešan utisak da su sa omekšanim fecesom izbačeni i fekoliti. Isto može da se desi i u hroničnoj

opstipaciji sa impakcijom. Podmazana creva samo postaju manje razdražljiva pod dejstvom crevnog sadržaja, a opstipacija se i dalje nastavlja.

Terapijske doze tečnog parafina za konje i goveda kreću se od 0,5 do 2 litra, za telad i ždrebad od 60 do 120 ml, za pse 2 do 60 ml i za mačke 2 do 10 ml. U iste svrhe kao i tečni parafin mogu se koristiti neki anjonski surfaktanti, na primer, natrijum dokusat.

Laksativi koji deluju zapreminom.– Povećanje zapremine crevnog sadržaja usled prisustva nerastvorljivih, neresorptivnih i nesvarljivih ostataka hrane deluju kao fiziološki stimulus za nastajanje peristaltike.

Prva grupa zapreminskih laksativa u crevima vezuje vodu za sebe, povećava svoju zapreminu i tako deluje laksativno. U ovu grupu lekova spadaju *agar*, *psyllium*, *metilceluloza* i *karboksimetilceluloza-natrijum*.

Alkoholi, manitol i sorbitol, kao i laktuloza ne podležu procesu varenja već samo privlače veću količinu tečnosti i delujući laksativno. Sve ove supstance se uglavnom primenjuju kod hroničnih opstipacija i hepatičkih encefalopatija malih životinja. Njihovo dejstvo je slabo i uglavnom se koriste kada životinja proguta neki oštar predmet (oštra kost, igla, kamen). Doza agara za psa iznosi 10 g. Doza metilceluloze za psa iznosi od 0,5 do 5 g, a za mačku 0,5 do 1 g.

Drugu grupu zapreminskih laksativa čine laksativne soli ili osmotski laksativi u koje spadaju *magnezijum sulfat*, *magnezijum hidrokسيد*, *magnezijum citrat*, *natrijum sulfat*, *natrijum fosfat* i *natrijum-kalijum tartarat*. Sve ove soli se praktično ne apsorbuju iz digestivnog sistema, ali osmotskim mehanizmom zadržavaju veću količinu vode u crevima, koja svojom zapreminom stimulišu peristaltiku. Činjenica da ovi lekovi vezuju vodu iz organizma, znači da se oni ne smeju da primenjuju kod dehidriranih životinja.

Uobičajeno je da se laksativne soli primenjuju u obliku izotoničnih 6%-tnih rastvora. Kod monogastričnih životinja, dejstvo nastupa posle 3 do 12 časova, a kod preživara čak i posle 18 časova od aplikacije. Dejstvo laksativnih soli je nepouzđano kod konja. Ukoliko se češće primenjuje koncentrovani rastvor magnezijum sulfata (oko 20%) tada može da dođe do apsorpcije magnezijuma, ali i do ispoljavanja njegovog depresivnog dejstva na CNS i oštećenja bubrega. Zbog toga se ove soli retko koriste kod konja. Terapijske doze magnezijum sulfata kreću se kod govečeta od 60 do 120 g, a kod konja od 30 do 60 g, kod psa 2 do 60 g, a mačaka 2 do 5 g. Ukoliko se želi snažniji efekat (purgacija), onda se kod govečeta primenjuje doza od 200 do 400 g. Doza za ovce iznosi 7,5 do 15 g, a za svinje 15 do 30 g.

Natrijum sulfat (Glauberova so), natrijum fosfat, pa čak i velika količina natrijum hlorida su efikasni salinski purgativi i primenjuju se kod svih vrsta životinja.

Nadražajni (iritantni) laksativi.–Nadražajni (iritantni) laksativi draže sluznicu i nervne strukture u crevima i tako ubrzavaju peristaltiku. Najvažniji predstavnici ove grupe laksativa su *fenolftalein*, *bisacodil*, *dokusat natrijum*, *Oleum ricini*, *Oleum lini*, *Oleum olivae*, i *antrahinonske droge* (*Folia Sennae*, *Cortex Frangulae*, *Aloe* i *Cascara sagrada*).

Fenolftalein.–Fenolftalein je poznat indikator koji deluje kako na tanko tako i na debelo crevo. Koristi se uglavnom kod svinja, pasa i mačaka kao purgativ. Doza za svinje iznosi 1 do 2 g, za pse 0,03 do 0,2 g, a za mačku 30 do 65 mg. Dobra osobina ove supstance je što joj dejstvo nastaje već posle 4 do 6 časova od primene, a traje dugo, nekoliko dana, prevashodno zbog njene enterohepatičke cirkulacije. Fenolftalein se zbog ovog dejstva primenjuje za terapiju hronične opstipacije.

Oleum Ricini.– Ricinusovo ulje samo po sebi ne deluje laksativno. Ovo ulje se u gornjim partijama creva hidrolizuje pod dejstvom lipaze oslobađajući ricinolsku kiselinu koja onda deluje laksativno. Ovo dejstvo nastaje brzo i prouzrokuje kompletno pražnjenje creva. Laneno ulje, maslinovo ulje, suncokretovo i druga biljna ulja posle razgradnje

oslobađaju linoleinsku kiselinu koja ima znatno slabiji iritantni efekat, pa je laksativni efekat ovih ulja slabije izražen. Produkt razgranje biljnih ulja je i glicerol, koji doprinosi podmazivanju i omekšavanju fecesa. Laksativni efekat kod malih životinja, posle primene ovih ulja, nastaje posle 4 do 8 časova, a kod konja posle 12 do 18 časova. Terapijska doza lanenog ulja za konja je od 0,5 do 1 litra.

Bisakodil.– Bisakodil se primenjuje peroralno i u obliku klizme najčešće kod malih životinja (pas, mačka). Ova supstanca inhibira apsorpciju glukoze i aktivnost enzima N^+/K^+ -ATP-aze i tako utiče na motornu aktivnost glatkih mišića creva. Od primenjene doze apsorbuje se svega oko 5%. Ovaj lek deluje na kolon i podleže enterohepatičkoj cirkulaciji, kao i fenolftalein. Bisakodil se primenjuje kod opstipacije kolona pasa u peroralnoj dnevnoj dozi od 5 do 25 mg/kg telesne mase, zavisno od veličine životinje. Mačkama se daje u dozi od 5 mg na dan.

Antrahinonske droge (Folia Sennae, Radix Rheum, Cortex Frangulae, Aloe Vera, Cascara Sagrada).– Sadrže glikozide koji se u alimentarnom kanalu pod dejstvom bakterija sporo razlažu, pri čemu se oslobađaju emodini, koji se u tankom crevu apsorbuju, odlaze u cirkulaciju i delimično izlučuju preko kolona gde ispoljavaju laksativno dejstvo. Jedan deo ovih aktivnih sastojaka dospeva do kolona i direktno, bez predhodne apsorpcije. U kolonu emodini deluju nadražajno na nervne završetke mienteričnog plexusa prouzrokujući pojačanje peristaltike i ubrzano pražnjenje kolona. Dugotrajna upotreba antrahinonskih droga prouzrokuje oštećenje mienteričkog plexusa creva, što ima za posledicu gubitak motiliteta intestinalnog sistema.

Aloe.– Aloe se posebno mnogo koristila u veterinarskoj praksi sve dok u terapiju nisu uvedeni čisti antrahinoni, izolovani iz antrahinonskih droga. Naročito se ova biljka koristila kod životinja koje pate od impakcije, kao što je to slučaj kod konja. Slično kao kod konja, antrahinoni deluju i kod svih drugih nepreživara. Kod konja laksativni efekat nastaje tek posle 18 časova, a laksativna doza aloe za konja kreće se od 8 do 30 g.

Sena.– *Primenjuje* se u obliku infuza, ali se u veterinarskoj farmakoterapiji relativno retko koristi.

Reum.–Sadrži razne tipove emodina, uključujući hrizofansku kiselinu i tetrahidroantrahinon. Tetrahidroantrahinon je u stvari boja koja može da oboji feces i mokraću u crvenkasto.

Sintetski antrahinoni.–Sintetski antrahinoni (na primer, dihidroksiantrahinon ili dantron) imaju prednost nad drogama jer su im doze standardizovane i farmakološka aktivnost pouzdana. Ovaj sintetski antrahinon dat peroralno deluje iritantno na debelo crevo, a apsorbovani deo dihidroksiantrahinona izlučuju se putem urina i mleka, pa može da ih oboji u ružičasto.

Laksativni efekat kod velikih životinja (konja) nastaje posle 10 do 12 časova, ali ako se primeni na pun želudac, ovaj efekat može da nastane čak i posle 36 časova od davanja leka. Kod malih životinja laksativni efekat nastaje posle 6 do 14 časova. Terapijske doze dihidroksiantrahinona za konja i goveče kreću se od 10 do 30 g, za ždrebe i tele 3 do 5 g, za psa 0,15 do 3 g, a za mačku i kunića 0,15 do 0,3 g.

Purgativi.–Purgativi su sredstva koja posle peroralne ili parenteralne primene prouzrokuju kompletno pražnjenje digestivnog sistema. Holinergički lekovi (karbahol, betanehol, fizostigmin i neostigmin) primenjeni s.c. već posle 10 do 30 minuta ili p.o. posle 2 do 4 sata prouzrokuju hiperomotilitet gastrointestinalnog sistema i defekaciju, ali i uriniranje. Međutim, ovi lekovi obično prouzrokuju i niz neželjenih muskarinskih holinergičkih efekata, od kojih neki mogu da budu opasni po život životinje (hipotenzija i bradikardija). Primena ovih lekova može da prouzrokuje i koliku pa se oni oprezno koriste. I mnogi drugi lekovi mogu, direktno ili indirektno, da stimulišu glatke mišiće i da prouzrokuju kontrakcije i ubrzanje peristaltike. Tako deluju oksitocin, vazopresin, PGF_{2a} i

drugi analozi prostaglandina (kloprostenol). Ponekad ovi purgativi mogu da prouzrokuju prolapsus rektuma, dijareju, abdominalni bol (kolika), dehidraciju pa čak i šok. Ovi efekti obično nastaju posle predoziranja ovih snažnih laksativa.

Sredstva za klistiranje.—Uvođenje rastvora ili supozitorija u rektum započinje refleks defekacije. Ovo je vrlo korisna i jednostavna metoda primene sredstava za klistiranje kojima se uspešno otklanja opstipacija. Supstance date u obliku klizme najčešće se primenjuju kod malih životinja.

Na ovaj način mogu da se daju: *anjonski sapunski rastvor, izotonični ili hipertonični rastvor natrijum hlorida, sorbitol, glicerol, dokusat natrijum, tečni parafin, maslinovo ulje, bisakodil, surfaktanti (natrijum lauril sulfoacetata)*. Preparati klizme koji sadrže fosfate ne smeju da se primenjuju kod mačaka, jer mogu da prouzrokuju fatalnu hiperfosfatemiju, hipokalcemiju i hipernatremiju.

21.9. TERAPIJA INTESTINALNE KOLIKE

Crevna kolika je patološko stanje koje se najčešće viđa kod konja ali i kod pasa. Kolika zahteva urgentno lečenje, naravno posle postavljanja tačne dijagnoze i isključivanja mogućnosti hirurške intervencije. Pravovremeno lečenje akutne abdominalne kolike simptomatskom i/ili etiološkom terapijom apsolutno povećava procenat preživljavanja životinja u toku ovog teškog, i po život opasnog patološkog stanja. Prvi prilaz u lečenju kolike je potreba da se otkloni akutni jak abdominalan bol. To se postiže lekovima koji različitim mehanizmima delovanja mogu da zaustave bol i tako spreče nastajanje šoka, najteže komplikacije ovog stanja.

Idealan analgetik bi trebao da otkloni bol, a da pri tom ne deprimira funkcije kardiovaskularnog i gastrointestinalnog sistema. Lekovi koji se koriste za otklanjanje bola mogu se svrstati u četiri različite klase:

- Opioidni analgetici (butrofanol, meperidin i dr.),
- NSAIL (fluniksin, metamizol, ramifenazon),
- Agonisti centralnih adrenergičkih alfa₂-receptora (ksilazin, detomidin i dr.),
- Spazmolitici (metil atropin, skopolamin butil bromid, propantelin, glikopirolat i dr.)

Većina od navedenih lekova, u manjem ili većem stepenu, smanjuju motilitet creva i zaustavljaju peristaltiku.

Opioidni analgetici su vrlo efikasni lekovi u otklanjanju ovog visceralnog bola ali zato što istovremeno inhibišu motilitet glatkih mišića creva i otklanjaju peristaltičke talase. Ovi lekovi mogu čak i da pogoršaju stanje. Međutim, meperidin je analgetik sa spazmolitičkim dejstvom pa se sa većim uspehom, u odnosu na druge opioidne analgetike, koristi u lečenju intestinalnih kolika konja i pasa. Pored navedenih farmakoloških efekata koristan je i sedativni efekat opioidnih analgetika, naročito kod vidno uznemirenih životinja.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi deluju analgetički, antiinflamatorno i spazmolitički. Ova dejstva im obezbeđuju primenu u lečenju kolika. Najjači analgetik iz ove grupe lekova je fluniksin-meglumin. Ovaj NSAIL zaustavlja visceralne bolove, ali ne menja motilitet i protok krvi kroz creva. Takođe, on ima antiendotoksično dejstvo i sprečava sintezu proinflamatornih medijatora (koji prouzrokuju progresivnu hipotenziju i slabost miokarda). Fluniksin prevenira nastajanje septičkog šoka, posledicu infektivne kolike. Ipak, primena fluniksina može da maskira neke simptome koji ukazuju na neophodnost izvođenja hirurške intervencije. Međutim, fluniksin primenjen i.v. u dozi od 0,25 mg/kg kod konja ne maskira kliničku sliku kolike, a prouzrokuje analgeziju. Fenilbutazon je slab analgetik i ne otklanja ove visceralne bolove, što nije slučaj sa otklanjanjem bolova mezenterijalnog porekla.

Adrenergički alfa₂ agonisti, kao što su ksilazin i detomidin imaju snažno analgetičko dejstvo, sedativno-hipnotičko, ali i miorelaksantno koje je rezultat centralnog mehanizma delovanja. Zbog svih navedenih farmakoloških efekata ovi lekovi se koriste u terapiji crevne kolike konja. Jedini nedostatak, i to pre svega ksilazina, je što mu dejstvo kratko traje (svega 1 čas). Da bi im se analgetičko dejstvo produžilo ovi lekovi se često kombinuju sa opioidnim analgeticima, najčešće butorfanolom. Lekovi izbora za terapiju kolike konja su kombinacija butorfanola u i.v. dozi od 0,05 do 0,1 mg/kg i detomidina u dozi od 10 mg/kg telesne mase.

Spazmolitici su vrlo efikasni i korisni lekovi u terapiji kolika, naročito ako je bol posledica spazma intestinalne glatke muskulature. Kao spazmolitici se koriste *sintetski derivati atropina i skopolamina* (metil atropin, skopolamin-butil bromid, propantelin i dr.). Spazmolitici se kombinuju i daju istovremeno sa NSAIL, koji imaju jak analgetički efekat.

Acepromazin može da se primenjuje u terapiji kolika, ali samo kada je volumen cirkulišuće tečnosti dovoljan (ili uz kontinuiranu hidraciju), jer primenjen kod hipovolemije redovno prouzrokuje pogoršanje (sam acepromazin ima hipotenzivno dejstvo).

U terapiji kolika se primenjuju i laksativi omekšivači crevnog sadržaja (tečni parafin), koji omekšavaju crevni sadržaj i čine ga skliskim za lakše odstranjivanje. Ukoliko je kolika nastala kao posledica impakcije i fekolita obavezno se primenjuju purgativna sredstva.

Terapija kolike, nastale zbog flatulencije, sprovodi se primenom antizimotika koji redukuju stvaranje gasova u crevima. U praksi se obično daje neomicin, koji se pokazao vrlo efikasnim lekom.

Prokinetici su takođe lekovi koji mogu da se koriste u terapiji kolike nastale zbog optipacije ili volvulusa.

21.10. FARMAKOLOGIJA PREDŽELUDACA PREŽIVARA

Preživari kao grupa biljojeda prvo vare hranu pod uticajem fermenata mikroorganizama predželudaca. Kasnije nastaje postgastroična fermentacija u cekumu i kolonu koja je kod njih od manjeg značaja. Bitne karakteristike za uspešnu fermentaciju u predželucima su: veliki kapacitet, spora pasaža unesene hrane, stalno mešanje, tečna sredina sa optimalnim pH vrednostima, stalno uklanjanje završnih produkata fermentacije i adekvatno snabdevanje kofaktorima koji su potrebni za mikrobne enzimske procese. Kod odraslog preživara svi ovi uslovi su zadovoljeni. Krajnji produkti fermentacije otklanjaju se na više načina. Prilikom svakog pokreta mešanja mala količina sadržaja u rumenu prelazi u omazus u cilju daljeg varenja. Apsorpcija nekih produkata, a posebno isparljivih masnih kiselina, odigrava se i direktno kroz ruminoretikularni epitel. Gasovi (ugljen-dioksid, metan i drugi) uglavnom se izbacuju ruktusom.

Zatvaranje ezofagealnog žleba.– Zatvaranje ezofagealnog žleba, uz istovremenu relaksaciju žleba omazusa, omogućava da progutana tečnost direktno teče u abomazus. Zatvaranje ezofagealnog žleba nastaje u toku sisanja ili pijenja kod mladih životinja. Primarni stimulus za ovaj refleks je postojanje tečnosti u zadnjoj bukalnoj regiji i farinksu, a njegov centar se nalazi u produženoj moždini.

Postoji značajna razlika između relativno spore apsorpcije lekova ubačenih u rumenoretikulum i znatno brže apsorpcije posle brzog prolaska leka direktno u abomazus. Korisna primena refleksa ezofagealnog žleba se zanemaruje u veterinarskoj praksi. Tako, na primer, peroralnoj primeni lekova koji svoje dejstvo treba da ispolje u crevima (purgativi, antidijareici, neki antihelminatici) uvek treba da predhodi primena

odgovarajućih sonih rastvora u cilju zatvaranja ezofagealnog žleba. Kod goveda se zatvaranje žleba postiže pomoću rastvora sledećih soli: *bakar-sulfat* (5%), *cink-sulfat* (5%) i *natrijum-sulfat* ili *natrijum-bikarbonat* (10%). Kod ovaca se primenjuje *bakar-sulfat* u koncentraciji od 1-2%. Posle 5-10 sekundi od primene ovih rastvora zatvara se ezofagealni žleb i u tom stanju ostaje oko 60 sekundi. Sisanje ostaje i dalje značajan stimulus za zatvaranje žleba i kod odraslije teladi i jagnjadi. Tako, moguće je da se lek pripremi u mleku i da ga životinja posisa preko cucle ili popije. Na ovaj način se takođe osigurava da lek brzo dospe u abomazus, iz koga se brzo apsorbuje.

21.10.1. Biohemijske promene lekova u rumenu

Sadržaj rumenoretikuluma može da ima značajne efekte na strane supstance. Ove promene se manifestuju u inaktivaciji ili aktivaciji unesenih supstanci. Razlozi za mogućnost ovih promena su anaerobna sredina u rumenu i mogućnost većeg broja hemijskih reakcija koje zavise od mikroflore rumena (hidroliza, redukcija, dealkilacija, dekarboskilacija, dehalogenacija i deaminacija).

Inaktivacija. – U rumenu se inaktivišu neki lekovi i strane supstance:

- glikozidi digitalisa se inaktivišu u sadržaju rumena,
- paration, njegova nitro-grupa se redukuje u primarni amin,
- oksalati iz hrane se u rumenu brzo razaraju pod dejstvom oksalaze koja se nalazi u rumenu, pa zbog toga preživari nisu posebno osetljivi na trovanje oksalatima,
- gosipol, toksični fenol iz semenki pamuka, dezaminiše se i inaktivise u rumenu,
- fitoestrogeni izoflavoni, kojih posebno ima u detelini (*Trifolium* sp.), inaktivise se u rumenu kao i ostali estrogeni.

Aktivacija. – U rumenu se aktiviraju sledeće supstance:

- cijanogeni glikozidi postaju izrazito toksični jer se iz njih pod dejstvom mikrobnih glikozidaza oslobađa cijanid,
- neke neorganske soli, kao što su nitrati, redukuju se u rumenu u amonijak, a ukoliko su unesene veće količine nitrata, iz njih se stvaraju nitriti, koji zatim prouzrokuju toksične efekte,
- triptofan i indol-sirćetna kiselina se preobraćaju u metilindol, toksični metabolit, koji kod goveda može da prouzrokuje akutni plućni edem i emfizem,
- mizerotoksin, jedan nitro-šećer koji se nalazi u jednoj vrsti grahorice (*Astragalus miser*) u rumenu se metabolizuje u nitropropanol koji je vrlo toksičan,
- tiaminaza u rumenu može da razori svu količinu unesenog tiamina, što se može manifestovati poliencefalomalacijom.

21.10.2. Dejstvo lekova na mikrofloru rumena

Neke supstance uništavaju mikrofloru rumena, dok druge supstance deluju povoljno na nju. Antimikrobni lekovi širokog spektra delovanja, antiprotozalni lekovi, sulfonamidi i drugi imaju vrlo štetno dejstvo na mikrofloru rumena primenjivani peroralno ili parenteralno. Antibiotici i hemoterapeutici smanjuju produkciju isparljivih masnih kiselina.

Perlolin. – Perlolin (alkaloid iz *Festuca arundinacea*) suprimira varenje celuloze i produkciju isparljivih masnih kiselina. Ovaj alkaloid prouzrokuje slabost kod goveda koja pasu ovu biljku.

Neke supstance modifikuju fermentaciju utičući na mikroorganizme rumena i tako povećavaju efikasnost varenja kod preživara. Ove supstance su stimulatori rasta, odnosno

anabolici. Na ovaj način deluju: kokcidiostatici kao što su monenzin, lasalocid, salinomycin (polieterski antibiotici) i flavofosfolipol. Svi ovi lekovi menjaju populaciju mikroflora rumena i njihov metabolizam, tako da su ovi mikroorganizmi u stanju da proizvode više propionske, a manje siroćne i buterne kiseline. Svi ovi lekovi takođe smanjuju produkciju metana koji je štetan za energetski bilans preživara.

21.10.3. Apsorpcija lekova iz rumena

Kod govečeta telesne mase od 600 kg zapremina rumenoretikularnog sadržaja se kreće od 100 do 150 litara, što je približno jednako ukupnom ekstracelularnom prostoru. U tako ogromnoj zapremini svaki peroralno primenjeni lek će biti vrlo razređen i njegova apsorpcija značajno usporena i oslabljena. Rumenoretikularni epitel je permeabilan za liposolubilne supstance, ali relativno nepropustljiv za jone. Apsorpcija iz rumenoretikuluma zavisi od:

- vrsta hrane može značajno uticati na apsorpciju lekova i drugih supstanci iz rumena,
- staza u rumenu po pravilu prouzrokuje smanjenu apsorpciju lekova,
- krvotok rumenoretikuluma može biti ograničavajući faktor u apsorpciji, i
- molekuli vode difunduju kroz rumenoretikularni epitel relativno brzo.

21.10.4. Raspodela lekova u rumenu

Neki lekovi se raspodeljuju u rumenu i posle parenteralne primene, a to može da ima sledeći značaj za terapiju:

- razblaživanje leka u tako velikoj zapremini kakva je u rumenu smanjuje koncentraciju leka u tkivima i plazmi,
- raspodela leka u rumenu se može smatrati kao da se stvara poseban rezervoar lekova,
- raspodela antibakterijskih i antiprotozoalnih lekova u rumenu može imati štetan efekat na mikrofloru rumena,
- doziranje leka može predstavljati problem, ako se zna da oko 20% telesne mase otpada na sadržaj rumena, a da pri tom nije poznato da li se lek raspodeljuje u rumen ili ne.

Mnogi lekovi difunduju u ruminarnu tečnost, kao što su na primer: antipirin, aminopirin, sulfanilamid, sulfadimidin, sulfapiridin, efedrin, hinin, pentobarbiton, salicilati i benzoeva kiselina. Nasuprot ovome, tetraciklin i oksitetraciklin iz sistemske cirkulacije ne prolaze u ruminarnu tečnost.

21.10.5. Lekovi u terapiji timpanije (naduva)

Osnovne karakteristike timpanije.—U toku normalnog procesa fermentacije celuloze u rumenu se stvaraju gasovi koje životinja izbacuje ruktusom. Timpanija nastaje kada je inhibisan ovaj refleks ili se gasovi ne mogu izbaciti iz bilo kojeg drugog razloga. Lečenje timpanije se sprovodi hitnim odstranjivanjem gasova da ne bi zbog pritiska na dijafragmu, došlo do asfiksije. Kad god je to moguće, treba odkloniti uzrok timpanije.

Odstranjivanje gasova sondom ili troakarom.—Na ovaj način brzo se smanjuje pritisak u rumenu. Ako postoji *penasta timpanija* (penasti naduv), gasovi se ne mogu lako odstraniti, pa se u tim slučajevima moraju da primenjuju sredstva protiv pene (silikoni, poliricinati i dr.) ili površinski aktivne materije, surfaktanti. U slučaju opstrukcije ezofagusa stranim telom potrebno ga je hitno ukloniti.

Uspostavljanje normalne mikroflore u rumenu.—Vrši se ako se utvrdi da su faktori iz hrane bitni za nastajanje timpanije. Ovo se sprovodi na taj način što se uzima regurgitirani bolus govečeta koje normalno preživa i odmah ubaci u usta životinje sa naduvom. Umesto toga, postoji mogućnost peroralne primene ruminalnog sadržaja koji se prikuplja od životinja u toku industrijskog klanja. Prema iskustvu, najefikasniji način ovakvog lečenja je davanje kompletnog sadržaja rumena. Poboljšanje nastupa čim se uspostavi normalna bakterijska flora u rumenu.

Antizimotici.— Antizimotici su lekovi koji sprečavaju ili smanjuju fermentaciju mikroorganizama, a na taj način i stvaranje gasova u digestivnom sistemu. Najpoznatiji lekovi iz ove grupe su: *terpetinsko ulje, formalin, derivati hinolina, etanol, salicilna kiselina, biljna ulja (maslinovo, suncokretovo, laneno ulje), tečni parafin, neki antibiotici, poliricinati i silikoni.*

Terpetinsko ulje primenjuje se pomoću drenča ili gastrične sonde. Obično je dovoljno 15 do 30 ml terpentina u 300 do 600 ml lanenog ili bilo kog drugog ulja. Antizimotici se mogu ubrizgati i direktno u rumen kroz kanilu, ako je vršena rumenotomija. U ovom slučaju treba biti apsolutno siguran da je kanila u rumenu, jer u protivnom lek može da se aplikuje u peritonealnu šupljinu. Doza za ovce je manja i iznosi 4 do 8 ml terpentina u 60 do 300 ml lanenog ulja.

Formalin se takođe primenjuje na isti način. Doza za goveda je 4 ml formalina u 300 ml vode, tri puta dnevno. Doza za ovce je 0,6 do 1 ml formalina u 100 ml vode.

Prekomerna ishrana koncentrovanom hranom, na koju inače životinje nisu bile naviknute, može da prouzrokuje naduv. U ovakvim slučajevima dodatna komplikacija timpanije je pojava *acidoze* zbog izuzetno velike produkcije mlečne kiseline. Ovo stanje se može popraviti primenom antacida, na primer, natrijum hidrokarbonata, koji se primenjuje u količini od 150 do 200 g rastvorenog u jednoj litri vode. Primenjuje se pomoću gastrične sonde.

Karminativi.— Karminativi su lekovi koji pomažu ruktus (izbacivanje nagomilanih gasova u rumenu). U ove svrhe se upotrebljavaju biljke, koje kao aktivne principe sardže etarska ulja, među kojima su najpoznatije: *Folium Menthae Piperitae* (list nane), *Fructus Foeniculi* (plod morače), *Fructus Carvi* (plod kima) i *Flos Chamomillae* (cvet kamilice). Umesto ovih droga mogu se koristiti *terpetinsko ulje* i *samleveni đumbir*. Terapijska efikasnost karminativa nije pouzdano dokazana.

Simetikon.— Simetikon (dimetil-polisiloksan) je površinski aktivna supstanca (surfektant) koja se koristi kao antiflatulens za preveniranje, ali i za lečenje meteorizma. Ovaj lek smanjuje površinski napon gasova i tako otklanja flatulenciju. Bitno je da ovaj lek, kao i dimetikon, sprečava formiranje gasnih džepova okruženih mukusom.

Penasta timpanija.— Ne može se lečiti sondiranjem ili troakarom. Ova vrsta timpanije nastaje posle unošenja velikih količina saponina sa hranom, koji prouzrokuju stvaranje visoko viskozne pene. Zna se da timpanija najčešće nastaje posle konzumiranja sveže deteline, a posebno lucerke koja sadrži veliku količinu saponina.

Racionalni pristup lečenju penaste timpanije je zaustaviti proces stvaranja pene pomoću supstanci koje smanjuju stabilnost pene. Već više godina se u ove svrhe koriste terpetinska ulja (eterična ulja) i parafin. U najnovije vreme koriste se i silikoni, poliricinati, surfaktanti i antagonisti 5-HT₂ receptora. U visoko razvijenim zemljama ove supstance se u mešavini koriste za prskanje pašnjaka, posebno deteliništa, da bi se otklonila mogućnost nastajanja timpanije kod goveda (profilaksa).

Silikoni.— Silikoni su organska jedinjenja u kojima su za atom silicijuma vezane metilne i fenilne grupe. Metilovani silikoni (metilsilikon) od posebnog su značaja za veterinarsku praksu jer povećavaju površinski napon tečnosti i smanjuju stabilnost pene kod penastog naduva.

Polimerizovani metil silikon. – To je viskozna, providna, hemijski inertna tečnost, bez posebnog ukusa i nije toksična. U koncentraciji od 2 do 5% u tečnim ugljovodonicima koristi se u terapiji timpanije. Ako se koristi niža koncentracija, onda doza iznosi 100 ml, a ako se lek koristi u višoj koncentraciji, onda doza iznosi 50 ml. Lek se primenjuje pomoću gastrične sonde, drenča ili se čak i direktno ubrizgava u rumen.

Poliricinati. – Poliricinati su mešavina ricinolne kiseline sa etilen-oksidiom. Deluju kao i silikoni smanjujući površinski napon tečnosti. Na taj način oni omogućavaju stapanje manjih mehurića u veće mehure i njihovo odvajanje od kašastog sadržaja. Kod akutne penaste timpanije terapijski efekat ovih lekova obično izostaje.

Poloksalen. – To je surfaktant koji se primenjuje kod penaste timpanije drenčom ili pomoću gastrične sonde. Terapijska doza iznosi 10g/45 kg telesne mase. Ova doza leka se obavezno rastvori u 0,5 litara vode, a kod teških slučajeva u 4 do 5 litara. Ovaj terapijski postupak prouzrokuje poboljšanje već za 15 do 30 minuta. Pokušaj da se poloksalen direktno aplikuje u rumen brizgalicom nije dao zadovoljavajuće rezultate. Poloksalen se primenjuje i u profilaktičke svrhe, tj. 2 do 3 dana pre i u toku rizičnog perioda. Preventivno se daje u hrani (u vidu premiksa) u dozi od 22 do 44 mg/kg telesne mase govečeta, zavisno od veličine rizika za nastajanje penaste timpanije. Akutni penasti naduv može se donekle lečiti i peroralnim davanjem biljnih ulja kao što su: suncokretovo, sojino i laneno ulje.

Antagonisti serotoninskih receptora. – *Ketanserin, ritanserin i mianserin* su antagonisti 5-HT₂ receptora (5-hidroksitriptamin₂-receptori). Ovi lekovi povećavaju frekvenciju kontrakcija rumena i zapreminu gasova koji se kod ovaca odstranjuju ruktusom. Iako su potencijalno od velikog praktičnog interesa, kliničku efikasnost ovih supstanci još uvek treba dokazati.

21.11. LEKOVI KOJI DELUJU NA JETRU

21.11.1. Holagogi i holeretici

Holagogi su lekovi koji prouzrokuju kontrakciju žučne kese i time pojačavaju doticanje žuči u duodenum. Prisustvo masti u duodenumu, kao i direktno ubacivanje koncentrovanog rastvora magnezijum-sulfata u duodenum, prouzrokuju holagogni efekat posredstvom oslobađanja holecistokinin-pankreoizimina iz gornjih partija tankog creva.

Ceruletid je decapeptid, izolovan iz kože jedne vrste australijskih žaba, koji kod sisara ima svojstva gastrina i holecistokinin-pankreoizimina. Zbog svog holagognog dejstva, *ceruletid* se koristi kako u humanoj tako i u veterinarskoj medicini.

Holeretici su lekovi koji pojačavaju sekreciju žuči u hepatocitima. Produkciju žuči stimuliše hormon sekretin. Pa ipak, daleko najvažniji stimulatori sekrecije žuči su *žučne kiseline*, među kojima je najvažnija *dehidrohlorna kiselina*. Prekoračenje terapijskih doza holerektika prouzrokuje dijareju kao neželjeni efekat.

Nekoliko derivata oksibuterne kiseline se posebno u veterinarskoj medicini koriste kao holeretici. Najpoznatiji među njima su *klanobutin* i *menbuton*, registrovani u većem broju evropskih zemalja. Menbuton i klanobutin su sintetski holeretici. Stimulišu sekreciju i zapreminu žuči, sadržaj žučnih kiselina, žučnih pigmenta i suve supstance žuči. Takođe, oni stimulišu i sekreciju pankreasnog i želudačnog soka. Deluju specifično na žlezde digestivnog sistema. Ovi holeretici se primenjuju kod preživara, konja, ovaca i pasa, i to i.m. i u obliku infuzije. Indikovani su u terapiji oboljenja gastrointestinalnog sistema i žuči gde je potrebno stimulisati sekreciju. Primenjuju se kod indigestije preživara, anoreksije, meteorizma, timpanije, opstipacija, kod kolika (konji) i hepatoza.

21.11.2. Hepatoprotektivne i hepatotropne supstance

Hepatotropne supstance su lekovi koji imaju poseban afinitet za jetru i u njoj ispoljavaju specifična dejstva. Lipotropne supstance ubrzavaju otklanjanje masti iz jetre, ili smanjuju deponovanje masti u jetri.

Holin.–Holin je sastavni deo značajnih endogenih supstanci, posebno fosfolipida. Mehanizam lipotropnog delovanja holina je nepoznat. On verovatno favorizuje konverziju masti iz jetre u fosfolipide koji sadrže holin, a koji se zatim relativno brzo prenosi iz jetre u krv. Holin je takođe bitan za sintezu fosfolipida koji su sastavni deo ćelijskih membrana. Lipotropno delovanje imaju *metionin*, *betain* i *lecitin*. Svi oni sadrže holin u svojim molekulima, ali i stimulišu sintezu holina.

Potrebe za holinom se povećavaju u dijabetesu, poremećajima ishrane i u cirozi jetre, kao i za sprečavanje nastajanja masne jetre, ako je ona funkcionalno već oštećena. Terapijske doze holina su: 3 do 4 g za konja, 1 do 8 g za goveče, 40 do 50 mg/kg za psa i 100 mg za mačku. Sve ove doze se primenjuju peroralno.

Metionin.–Metionin je najvažniji davaoc metilnih grupa u organizmu, koje su inače bitne za biosintezu holina. Pored metilne grupe, metionin sadrži i sulfhidrilnu grupu, koja verovatno štiti jetru od štetnog delovanja nekih otrova. Ipak, treba posebno istaći da peroralno primenjeni metionin može da oteža već postojeću hepaticnu komu. Razlog za ovo je što bakterijska flora u crevima može da pretvori metionin u derivate merkaptana, koji i sami po sebi mogu da prouzrokuju komu. Terapijske doze metionina su: 12,5 g za konja, 20 do 30 g za goveče, 25 mg/kg za psa i 100 do 400 mg za mačku.

Vitamin B₁₂.–Vitamin B₁₂ (hidroksikobalamin) deponuje se u jetri, uglavnom u mitohondrijama, ali i u mikrozomalnoj frakciji jetre. Vitamin koji je deponovan u mikrozmima, značajan je za metabolizam proteina, pa deficijencija hidroksikobalamina smanjuje sintezu proteina u jetri. Takođe, hidroksikobalamin ima lipotropno delovanje. On je takođe uključen u metabolizam holina i bitan je za iskorišćavanje masti.

Primena lipotropnih supstanci kao što su holin, metionin, hidroksikobalamin, u cilju povećanja mobilizacije masti iz jetre je opravdana samo ako je već dokazan nedostatak ovih supstanci u organizmu, a zna se da on uvek postoji kod oboljenja jetre. Kod životinja koje konzumiraju adekvatne količine proteina nije potrebno dodavanje lipotropnih supstanci.

Esencijalni fosfolipidi.–Esencijalni fosfolipidi su bitni sastojci ćelijskih membrana i organela. Mitohondrije u jetri sadrže oko 25% fosfolipida. Njihov osnovni značaj je da regulišu propustljivost ćelijskih membrana, a time učestvuju u razmeni jona, unutrašnjem disanju, biološkoj oksidaciji i oksidativnoj fosforilaciji u ćeliji.

Parenhim jetre zdravih životinja sadrži dovoljne količine fosfolipida. Njihov nedostatak, međutim, prouzrokuje nagomilavanje masti u jetri i nastajanje tzv. masne jetre. Jetra je centar metabolizma masti. Esencijalni fosfolipidi su nezamenljivi posrednici u mobilizaciji, transportu i korišćenju masti. Oni vrše emulzifikaciju i stabilizaciju masti u krvi.

Selen i vitamin E.–Selen je bitan element za tkivno disanje i štiti hepatocite od nekroze. Ovaj mikroelement je izuzetno aktivan pa su potrebe životinje u mikrogramskim količinama. Vitamin E pojačava dejstvo selena. Dalje, selen je bitna komponenta *glutation-peroksidaze*, koja katalizuje oksidaciju redukovanog glutathiona. Glutation-peroksidaza katalizuje otklanjanje vodonik-peroksida i hidroperoksida masnih kiselina, ispoljavajući na taj način protektivno delovanje u mišićima, jetri i eritrocitima.

Vitamin E održava glutathion u redukovanom obliku time što sprečava formiranje vodonik peroksida. On je antioksidans jer smanjuje količinu potrebne glutathion-peroksidaze. Zajedničkim delovanjem selen i vitamin E štite ćelije, posebno hepatocite,

od štetnog delovanja peroksida.

Ostali hepatoprotektivi.—Pored pobrojanih, u cilju zaštite jetre koriste se još *glukoza* i *fruktoza*, *vitamin K*, *vitamini B kompleksa*, *glukuronska kiselina* i *anabolički steroidi*. Glukoza i fruktoza se koriste jer je jetra otporna prema ozledama ukoliko su depoi ugljenih hidrata i proteina u jetri zadovoljavajući. Vitamin K se daje jer njegovi depoi u jetri brzo nestaju u oboljenjima jetre. Davanjem glukuronske kiseline se ubrzava eliminacija mnogih toksina, a anabolički steroidi su korisni jer smanjuju katabolizam proteina.

21.11. EKSTRAKT PANKREASA (PANKREATIN)

Alkoholni ekstrakt iz pankreasa je amorfni standardizovani prašak koji sadrži tri enzima: lipazu, amilazu i tripsin. Za praktičnu primenu najvažniji je sadržaj pankreasne lipaze u ovom ekstraktu. Primarni problem supstitucione terapije pankreatinom je ireverzibilna inaktivacija pankreasne lipaze u želucu pod dejstvom HCl. U praksi se ovaj problem otklanja istovremenom primenom natrijum bikarbonata ili davanjem cimetidina na 0,5 časova pre aplikacije pankreatina u cilju neutralizacije HCl, odnosno stvaranja optimalne sredine za zaštitu pankreasne lipaze (pH 7–9).

Glavna indikacija za primenu pankreatina, odnosno pankreasne lipaze je malapsorpcija kod hronične insuficijencije pankreasa kod pasa i mačaka. Doza pankreatina je uglavnom individualna, a zavisi od očuvanosti funkcije pankreasa. Terapijski efekat pankreatina se procenjuje određivanjem sadržaja masti i belančevina u fecesu. Glavna indikacija za primenu pankreatina je malapsorptivna dijareja i indigestija nastala zbog deficijencije egzokrinog pankreasa kod pasa i mačaka.

FARMAKOLOGIJA REPRODUKTIVNOG SISTEMA

UVOD

Hipotalamus kontroliše funkciju prednjeg režnja hipofize tako što sintetiše i oslobađa specifične hormone koji se prenose u hipofizu preko njenog portalnog krvotoka. Ovi hormoni se sintetišu u posebnim neuronima koji su pod kontrolom neurohumoralnih transmitera, kao što su noradrenalin, dopamin, 5-hidroksitriptamin, acetilholin i histamin. Izvestan broj peptida (enkefalini, beta-endorfin, neurotenzin, supstanca P) na različite načine su uključeni u oslobađanje hipotalamusnih hormona, pa prema tome i u funkciju hipofize. Na funkciju sistema hipotalamus-hipofiza u kontroli funkcije polnih žlezda utiču, kako spoljni nadražaji (smenjivanje svetla i tame, temperatura), tako i unutrašnji faktori, kao što su seksualni steroidni hormoni. Prema tome, kad god se primenjuju hormoni za modifikacije reproduktivne funkcije, uvek se moraju imati na umu fini fiziološki mehanizmi koji tu funkciju regulišu.

U ovom poglavlju biće opisana dejstva hormona, placentne i polnih žlezda, kao i prostaglandina na reproduktivnu funkciju životinja.

22.1. GONADOTROPNI OSLOBAĐAJUĆI HORMON

Gonadotropni oslobađajući hormon (GnRH) sintetiše se u hipotalamusu i oslobađa se periodično (na pulsirajući način), svaki stimulus zatim epizodno oslobađa LH i/ili FSH iz prednjeg režnja hipofize. Ovaj efekat se odvija preko specifičnih receptora u hipofizi. Biološko poluvreme GnRH traje vrlo kratko (7 do 12 minuta), jer ga brzo razgrađuju peptidaze iz hipofize. Spravljeni su sintetski oslobađajući („releasing”) hormoni: *gonadorelin*, *deslorelin*, *peforelin* i *buserelin*.

Dejstvo.— Primena GnRH u dozi od 100 µg kod junica oslobađa LH i FSH iz hipofize, a dejstvo mu traje 4 do 6 časova. Ovaj efekat zavisi od doze, načina primene i učestalosti aplikacije GnRH, kao i od endokrinog statusa životinje. Oslobađanje luteinizirajućeg (LH) i folikulostimulirajućeg hormona (FSH) je jače ako je životinja pod dejstvom estrogena, a slabije ako je pod uticajem progesterona.

Primena.— Jedna jedina doza GnRH, aplikovana za vreme folikularne faze estrusnog ciklusa, stimuliše ovulaciju već posle 24 do 48 časova. Potencijalna korist od ovog efekta za veterinarsku praksu je sledeća:

- kontrola vremena ovulacije da bi se u tačno određeno vreme izvršila inseminacija,
- prekidanje zakasnele ovulacije kod krava u laktaciji,
- primena kod kobila za vreme estrusa da bi se osiguralo tačno vreme ovulacije, planirano parenje i povećala sigurnost oplodjenja,
- primena kod krava u vreme inseminacije da bi se povećala mogućnost začeća.

Deslorelin.—Deslorelin je sintetski analog GnRH. Deslorelin je pripremljen u različitim farmaceutskim oblicima (implant, injekcioni rastvor) i namenjen različitim režimima doziranja (jednokratno davanje sa dugotrajnim delovanjem, ponavljajuće doziranje sa kratkotrajnim delovanjem u cilju izazivanja kontracepcije kod raznih vrsta životinja). Ovaj hormon je indikovano za lečenje oboljenja prostate kod pasa, inkontinencije kod ovarioktomisanih kuja, za izazivanje privremene neplodnosti polno zrelih mužjaka pasa i za indukciju ovulacije kod kobila. Deslorelin povećava endogenu koncentraciju LH, i izaziva ovulaciju. Kada se formiraju folikuli čiji je prečnik veći od 30

mm, deslorelin indukuje ovulaciju unutar 48 sati od aplikacije kod 85% tretiranih kobila.

Kada se deslorelin aplikuje u manjim dozama u kontinuitetu od 6 meseci, deslorelin deluje tako što prekida funkciju hipotalamo-hipofizne gonadne osovine. Ova supresija dovodi do inhibicije sinteze i/ili oslobađanja FSH i LH koji su odgovorni za održavanje plodnosti. Postepeno oslobažanje malih koncentracija deslorelina iz supkutano aplikovanog implanta smanjuje funkciju muških polnih organa, libido, spermatogenezu, ali i koncentraciju testosterona u plazmi tokom 4 do 6 nedelja od aplikacije implanta. Na osnovu praćenja koncentracije testosterona u plazmi nakon aplikacije deslorelina, dokazano je da ovaj analog ostvaruje farmakološko dejstvo u trajanju od 6 meseci od aplikacije. Primenjen s.c. u obliku implanta (sadrži dozu od 5 mg) dostiže u plazmi maksimalnu koncentraciju posle 7 do 35 dana od aplikacije, a aktivne koncentracije mogu da se detektuju do 2,5 meseca od aplikacije.

Neželjene reakcije.– Na mestu aplikacije moguća je pojava edema koji se održava do 14 dana od primene. U retkim slučajevima lek prouzrokuje promene na dlačnom pokrivaču (opadanje dlake i alopecija), inkontinenciju urina, smanjenje veličine testisa. Ponekad testisi mogu da se povuku u ingvinalni kanal, a veoma retko zapaža se prolazno povećanje libida, uvećanje i bol u testisima.

Peforelin.–Peforelin je sintetski analog prirodnog gonadotropnog oslobađajućeg hormona (GnRH). Peforelin kontroliše oslobađanje gonadotropina FSH i/ili LH preko specifičnih receptora u prednjem režnju hipofize. Peforelin je indikovano za stimulaciju estrusnog ciklusa krmača nakon odbijanja prasadi i estrusa polno zrelih nazimica. Peforelin se primenjuje jednokratno i.m. u dozi od 150 µg po životinji, odnosno 1,5 µg/kg telesne mase.

Biološka raspoloživost peforelina nakon i.m. aplikacije terapijske doze je visoka. Posle prvog sata od aplikacije leka, FSH dostiže maksimalnu koncentraciju u serumu koja je dvostruko veća u odnosu na početni nivo, a posle 16 sati koncentracija FSH opada na početni nivo. Koncentracija LH je neznatno veća između 3 i 12 sati posle aplikacije peforelina. Ovi farmakokinetički parametri ukazuju da se peforelin brzo apsorbira i relativno brzo eliminiše iz organizma, ali mu farmakološki efekti značajno duže traju. Poluvreme eliminacije peforelina iz plazme kreće se od 3 do 4 sata, i značajno je duže od poluvremena eliminacije prirodnog GnRH. Biološka raspoloživost peforelina posle peroralne aplikacije je veoma mala, jer se ovaj sintetski GnRH u digestivnom sistemu denaturira pod uticajem enzima, želudačnih i crevnih sokova. Iz tih razloga se ne primenjuje p.o.

Buserelin.– Buserelin acetat je sintetski analog prirodnog hipotalamusnog GnRH. U prednjem režnju hipofize indukuje oslobađanje LH i FSH povećavajući njihovu koncentraciju u krvi. Buserelin ima sposobnost da podstakne i sinhronizuje fiziološko sazrevanje folikula ovarijuma, ovulaciju i luteinizaciju i da poveća procenat koncipiranja. Veća doza buserelina od preporučene terapijske, dodatno ne stimuliše veće oslobađenje LH i FSH. Posle parenteralne primene, buserelin se brzo apsorbira i brzo pokreće sekreciju LH i FSH. Eliminiše se uglavnom preko urina. Buserelin se metaboliše u jetri, bubrezima i hipofizi u manje aktivne ili neaktivne metabolite.

Buserelin se koristi za indukciju ovulacije, posle sinhronizacije estrusa po odbijanju kod krmača. Kod nazimica, buserelin se daje posle tretmana progestinom. Inseminacija se sprovodi posle 30 do 33 sata od aplikacije leka. Primenjuje se jednokratno, i.m. ili s.c. u terapijskoj dozi od 10 µg po životinji. Nazimicama se lek daje posle 115 do 120 sati od sinhronizacije estrusa progestinom. Veštačko osemenjavanje treba sprovesti posle 30 do 33 sata od primene ovog leka. Krmačama se buserelin daje u istoj dozi i na isti način aplikacije, i to posle 83 do 89 sati od odbijanja. Veštačko osemenjavanje se sprovodi u istom vremenskom periodu posle primene buserelina, kao kod nazimica.

Neželjene i toksične reakcije.– Nisu uočeni neželjeni efekti posle primene terapijske doze buserelina. Ponavljana primena buserelina u visokim dozama prouzrokuje inhibiciju sekrecije gonadotropina i/ili gonadnih steroida. Inhibicija sekrecije LH i FSH ili gonadnih steroida nastaje zbog smanjene osetljivosti hipofize i gubitka prolaktinskih receptora.

22.1.1. Gonadotropini prednjeg režnja hipofize (LH i FSH)

Luteinizirajući hormon (LH) i folikulostimulirajući hormon (FSH) jesu glikoproteinski hormoni. Oni se vezuju za specifične receptore na membranama ćelija ciljnih organa. Posledica ovoga je pojačana sinteza cikličnog adenozin-monofosfata (cAMP), koji zatim stimuliše fosforilizaciju proteina. Krajnji efekat ovog mehanizma je pojačana sinteza RNA, DNA i proteina. Aminokiselinski sastav LH i FSH varira kod različitih vrsta, pa je to razlog što kod jedne vrste ispoljavaju očekivani efekat, a kod drugih deluju kao antigeni.

Dejstvo.– LH i FSH kontrolišu estrusni ciklus kod ženki i moduliraju funkciju testisa kod mužjaka. FSH je bitan za rast folikula, jer se vezuje za ćelije granulose i stimuliše produkciju estradiola. LH je bitan za konačno sazrevanje i ovulaciju jer se vezuje za tekalne ćelije u folikulu i stimuliše sintezu androgena.

Sintetski androgeni se pod dejstvom aromataza pretvaraju u estradiol. Sa rastenjem folikula povećava se i produkcija estradiola, a to mehanizmom pozitivne povratne sprege povećava oslobađanje LH i FSH. Ovo se sve dešava neposredno pred početak estrusa i traje 6 do 12 časova. Sekretorni talas gonadotropina prouzrokuje ovulaciju. Posle ovulacije LH započinje proces luteinizacije i konačno formiranje žutog tela. LH se vezuje za lutealne ćelije i stimuliše produkciju progesterona.

Sekrecija prostaglandina F₂ alfa deluje luteolitički, prouzrokujući regresiju žutog tela i smanjuje sekreciju progesterona. Istovremeno se povećava sekreciju gonadotropina koji onda započinje ponovo rastenje folikula, pa se ceo ciklus ponavlja.

Kod mužjaka LH se vezuje za Leydigove intersticijalne ćelije testisa i stimuliše produkciju androgena. Zbog svoje hemijske kompleksnosti i specifičnosti za vrstu životinje danas se ovi hormoni teško dobijaju u dovoljnim količinama za terapijsku primenu. Treba se nadati da će se rekombinantnom DNA tehnologijom dobiti dovoljne količine ovih hormona, što bi omogućilo lakše sprovođenje terapije.

Indikacije.– LH se primenjuje za indukciju ovulacije zrelog folikula, luteinizaciju folikulnih cista, indukciju rasteња folikula i ovulaciju. Svi opisani efekti se mogu dobiti i primenom GnRH.

FSH se retko primenjuje sam, osim kada se kod goveda, ovaca i svinja želi da poveća broj zrelih jajnih ćelija za „superovulatorne svrhe” u cilju povećanja broja novorođenih životinja.

22.1.2. Placentarni gonadotropini

Placentarni gonadotropini imaju izvestan značaj za veterinarsku medicinu za kontrolu reproduktivne funkcije.

Dejstva.– Endometrijski horionski gonadotropin kobilica (eCG) ispoljava dejstvo kao i LH, i to samo kod ove vrste, dok kod drugih vrsta životinja deluje kao FSH. Prema tome, kod kobilica eCG će samo luteinizovati već prisutne folikule. Kod drugih vrsta, međutim, eCG stimuliše rastenje folikula i ovulaciju.

Indikacije.– Placentarni gonadotropin se koristi u sledećim indikacijama:

- za indukciju rasta folikula i ovulacije, bilo sam ili posle prethodne primene progesterona kod ovaca, krava i koza. Ovakvim tretiranjem se postiže izražen

- estrus i ovulacija,
- za povećanje broja novorođenih životinja, na primer, kod ovaca, i
- za stimulaciju spermatogeneze i libida kod mužjaka.

22.2. SEKSUALNI STEROIDNI HORMONI

U seksualne steroidne hormone spadaju *gestageni* (na primer, progesteron), *estrogeni* (na primer, estradiol) i *androgeni* (na primer, testosteron). Svi ovi hormoni sintetišu se u gonadama, nadbubrežnim žlezdama i placenti, i to iz holesterola koji im je zajednički prekursor. Veći broj steroidnih hormona je dobijen i sintetskim putem.

22.2.1. Gestageni

Glavno dejstvo gestagena je da osigura i održava graviditet, pripremi endometrijum za implantaciju i da onemogući kontrakciju miometrijuma za vreme graviditeta. Mehanizmom negativne povratne sprege gestageni suprimiraju sekreciju LH i FSH, estrus i ovulaciju. Progesteron se luči u žutom telu i placenti, a manjim delom u nadbubrežnoj žlezdi. Sve dok se luči progesteron, rast i sazrevanje folikula su omogućeni. Kod negravidne životinje prostaglandin F₂ alfa prouzrokuje regresiju žutog tela i omogućuje da životinja ponovo uđe u folikularnu fazu.

Indikacije.–Progesteron mehanizmom negativne povratne sprege suprimira estrus i ovulaciju kod ženki u fazi ciklusa. Za postizanje ovog efekta potrebno je svakodnevno parenteralno primenjivati progesteron. Značajan napredak predstavlja pronalazak poliuretanskih intravaginalnih pesara koji oslobađaju dovoljne količine progesterona da bi se suprimirao estrus i ovulacija kod ovaca. Umesto progesterona danas se u ovim farmaceutskim oblicima koriste sintetski gestageni.

Kod krava se progesteron koristi za sinhronizaciju estrusa i ovulacije. Primena progesterona se i ovde vrši pomoću intravaginalnih pesara. Dužina primene ovih lekova treba da iznosi 9 do 12 dana da bi se osigurala visoka plodnost. Zajedno sa progesteronom se primenjuje i luteolitički hormon da bi se kod preko 90% junica i krava postigla odgovarajuća sinhronizacija. Od luteolitičkih lekova koristi se *estradiol benzoat* i.m. u dozi od 5 mg, baš u vreme intravaginalne aplikacije progesteronskog pesara. Većina životinja je u estrusu već u toku 2 do 3 dana posle vađenja progesteronskog pesara i mogu se pariti ili veštački osemeniti 56 do 72 časa posle toga. Oplođenje je sigurno ako celokupan tretman traje 9 do 12 dana.

Kod svinja se progesteron ne preporučuje za kontrolu estrusa i ovulacije, dok kod kobila ovaj sistem primene progesterona još nije zaživeo u praksi. Ako progesteron treba koristiti, onda se on kod kobila mora i.m. aplikovati (100 do 150 mg) zajedno sa 10 mg estradiola. Ovakav tretman traje 14 dana, a 3 do 10 dana posle toga nastaje estrus i ovulacija. Plodnost posle prirodnog parenja ili inseminacije sperme je na ovaj način osigurana.

Značaj sinhronizacije estrusa kod životinja na farmama.– U uzgoju domaćih životinja, a posebno životinja držanih na farmama, potrebno je tačno znati datum partusa. Kontrolom estrusa se dobijaju jedinke istog uzrasta, što olakšava dalje sprovođenje svih medikamentoznih procedura. Međutim, ima situacija kada estrus treba odložiti (trke, izložbe, transport) ili kada vlasnici kućnih i drugih ljubimaca ne žele estrus (potreba za izostajanjem estrusa).

Osnovni mehanizam kojim se ovarijum sprečava da produkuje folikule pod prirodnim uslovima je blokada gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH) i blokada FSH pod dejstvom progesterona iz žutog tela, za vreme graviditeta još i iz placentе.

Savremenim postupcima za kontrolu estrusa se u stvari podržava depresivno delovanje žutog tela. Progesteron ima jače depresivno delovanje na razvoj folikula nego estrogen, a posebnu pažnju je privukla primena progestina za sinhronizaciju estrusa kod goveda.

Za sinhronizaciju estrusa kod goveda, ovaca i kobilica danas se najčešće koristi prostaglandin F₂ alfa (PGF₂ alfa), njegovi analozi dinoprost, kloprostenol i fenprostalen i progesteron, a kod svinja etiprostin. Prostaglandin F₂ alfa se primenjuje kod krava. Za sinhronizaciju estrusa ovaj prostaglandin treba dati dva puta u razmaku od 10 do 12 dana, a estrus nastaje 3 do 5 dana posle druge aplikacije, i to kod 70% tretiranih životinja. Kobilama se aplikuje dinoprost i fluprostenol, a češće PGF₂ alfa. Luteolitički efekat ovog prostaglandina nastaje za 5 dana od ciklusa. Efekat i interval aplikacije prostaglandina zavisi od statusa folikula. Kada je folikul prisutan, primena PGF₂ alfa prouzrokuje estrus i ovulaciju unutar 6 dana, a kada je folikul u regresiji tada bez obzira na njegovu primenu estrus biva odložen za izvesno vreme. Za postizanje estrusa kod kobilica koriste se dve aplikacije PGF₂ alfa sa razmakom od 14 do 18 dana. Približno 60% tretiranih kobilica pokazuju znake estrusa već posle 4 dana od druge aplikacije, a oko 90% kobilica posle 6 dana.

Kravama se PGF₂ alfa daje i.m. u dozi od 20 do 30 mg, dinoprost u dozi od 25 mg, kloprostenol u dozi od 500 mg i fenprostalen u dozi od 1 mg.

Dinoprost.– Dinoprost trometamol je sintetski analog prirodnog prostaglandina F₂ alfa. Ovaj prostaglandin prouzrokuje luteolizu, involuciju žutog tela, pojavu estrusa i ovulaciju kod ženki koje imaju cikličnu polnu aktivnost, kao što su goveda i svinje. Takođe, dinoprost izaziva stimulaciju glatke muskulature uterusa i prouzrokuje abortus ili partus. Dinoprost se veoma brzo apsorbuje posle aplikacije. Maksimalnu koncentraciju u plazmi goveda dostiže posle 20, a u plazmi svinja posle 10 minuta. Dinoprost ima kratko poluvreme eliminacije, a izlučuje se u obliku glavnog metabolita PGF₂ alfa, i to preko jetre i/ili pluća.

Indikovano je za sinhronizaciju estrusa kod goveda. Dinoprost se primenjuje kod krava i junica, jednokratno, i.m. u terapijskoj dozi od 25 mg po životinji. Ukoliko je neophodno doza se može ponoviti posle 10 do 12 dana od prethodne aplikacije. Takođe, ovaj prostaglandin je indikovano za lečenje subestrusa ili tihog estrusa kod krava koje imaju funkcionalno žuto telo, ali ne pokazuju znake estrusa. U ovu svrhu dinoprost se aplikuje na isti način, i u istoj dozi. Indikovano je i za izazivanje abortusa krava do 120. dana graviditeta, i za indukciju partusa 270. dana graviditeta i kasnije, aplikovan jednokratno u terapijskoj dozi od 25 mg. Partus obično nastaje od 1 do 8 dana, a najčešće posle 3 dana od aplikacije dinoprost. Važno je istaći da se ovaj sintetski analog može koristiti kao pomoćna terapija u lečenju hroničnog metritisa ili piometre kada postoji funkcionalno ili perzistentno žuto telo. U ovu svrhu dinoprost se primenjuje jednokratno, u napred navedenoj terapijskoj dozi, a ukoliko je potrebno aplikacija se ponavlja posle 10 do 12 dana.

Kod svinja, dinoprost je takođe indikovano za indukciju partusa posle 111. dana graviditeta. Ne preporučuje se davanje leka u dužem periodu od 3 dana pre očekivanog partusa. Prašenje se očekuje posle 24 do 36 časova od aplikacije leka. Dinoprost se primenjuje u terapijskoj dozi od 10 mg po životinji. Takođe, dinoprost se može davati i 24 do 36 časova posle porođaja, u cilju izbacivanja zaostalih posteljica i smanjivanja krvavljenja.

Neželjene reakcije.– Kod krava dinoprost može da prouzrokuje prolazno povećanje salivacije i zaostajanje posteljice, što zavisi od vremena primene leka. Moguća je ruptura materice, posebno ako postoji distocia. Kod svinja dinoprost prouzrokuje tahikardiju, pojačanu salivaciju, česte defekacije i uriniranje, crvenilo kože, izrazitu uznemirenost (kopanje nogama, savijanja leđa, češanje, griženje boksa), dispneju, ataksiju i povraćanje.

Uočeni neželjeni efekti se javljaju u kraćem intervalu od znakova koji ukazuju na prašenje kod prirodnog partusa. Neželjeni efekti obično nastaju već 10 minuta posle aplikacije leka, a nestaju tokom 3 časa.

Kontraindikacije.– Lek se ne primenjuje kod gravidnih životinja dok se ne ustanovi dužina graviditeta, jer je poznato da dinoprost prouzrokuje pobačaj. Ne primenjuje se kod životinja kod kojih još uvek cerviks nije dovoljno dilatiran, jer može da prouzrokuje rupturu uterusa.

Metode za sinhronizaciju estrusa kod životinja na farmama, kao i terapijske doze lekova koji se koriste, prikazani su u tabeli 22–1.

Tabela 22–1.
Sinhronizacija estrusa kod životinja na farmama

| Vrsta životinje | Lečenje | Interval do estrusa |
|-----------------|--|--|
| Goveda | 20-30 mg PGF ₂ alfa i.m., bilo kojeg dana od do 16. dana estrusnog ciklusa | 2–4 dana posle PGF ₂ alfa |
| | 5 mg PGF ₂ alfa kao intrauterina infuzija bilo kojeg dana od 5. do 16. dana estrusnog ciklusa | 2-3 dana posle PGF ₂ alfa |
| | 30 mg PGF ₂ alfa i.m., dva puta u razmaku od 10 dana, bez obzira na stadijum ciklusa | 2–4 dana posle druge injekcije PGF ₂ alfa |
| Ovce i koze | 12,5 mg progesterona dnevno u toku 16 dana i.m. | 1–3 dana posle poslednje injekcije progesterona |
| | 10–15 mg PGF ₂ alfa i.m. bilo kojeg dana od 5. do 14. dana ciklusa | 1–3 dana posle PGF ₂ alfa |
| | Sunđer koji sadrži 20 mg flurogeston-acetata stavlja se u vaginu u toku 16–20 dana. Uz ovo se daje i.m. 500 i.j. HCG u vreme kada se sunđer izvadi | 1-2 dana posle vađenja sunđera |
| Svinje | 100 mg metalibura, peroralno u hrani u toku 20 dana | 2–4 dana po prestanku uzimanja metalibura |

22.2.2. Primena sintetskih gestagena (progestini)

Umesto progesterona koji ima kratko biološko poluvreme, danas se u veterinarskoj medicini koriste uglavnom sintetski analog progesterona, sintetski gestageni za kontrolu ili za suprimiranje estrusa i ovulacije. Najpoznatiji među njima su sledeći:

Medroksiprogesteron.– Koristi se za kontrolu estrusa i ovulacije kod ovaca sa ciklusom ili za indukciju estrusa kod anestrusnih ovaca. Primenjuje se u obliku intravaginalnog pesara koji sadrži 60 mg supstance. Pokušana je njegoova primena kod kuja, ali su neželjeni efekti toliko snažni da se njegoova primena kod ove vrste životinja više ne preporučuje.

Fluorogeston acetat-hronolon.–Primenjuje se za kontrolu i indukciju estrusa kod ovaca u obliku pesara koji sadrži 30 mg supstancije.

Melengestrol acetat.– Koristi se za suprimiranje estrusa kod junica. Ovaj progestin blokira talase gonadotropina, ali ne utiče na njihovu osnovnu sekreciju. Pod njegovim dejstvom se razvija veliki anovulatorni folikul, a pojačana sekrecija estrogena podstiče rastenje junica čak i do 10%.

Norgestomet.– Primenjuje se kod junica parenteralno ili pomoću posebnog sistema koji se implantira u uvo, a koristi se za indukciju ovulacije. Takođe, može da se primenjuje i kod ovaca za indukciju estrusa. Primenjuje se u hrani (0,125 mg dva puta dnevno) tokom 9 dana pre početka proleća. Ovim tretmanom se značajno povećava procenat jagnjenja i broj jagnjadi po ovci.

Alil trenbolon.– Koristi se za kontrolu estrusa kod krmača i kobila, a primenjuje se peroralno. Kod krmača se daje 12 do 15 mg dnevno tokom 18 dana. Preko 90% životinja će biti u estrusu 3 do 6 dana kasnije, a plodnost je normalna. Kod kobila alil-trenbolon se primenjuje u dozi od 0,04 mg/kg dnevno tokom 14 do 18 dana. Tri do šest dana posle toga životinja je u estrusu i plodnost je normalna.

Megestrol acetat.– Megestrol acetat je sintetski progestagen sa izraženim antiestrogenim i antiovulatornim dejstvom. Primenjen p.o. ili parenteralno kod kuja i mačaka u fazi anestrusa ili proestrusa potpuno suprimira estrusne manifestacije i odlaže estrus do narednog fiziološkog perioda pojavljivanja. Ovaj gestagen se primenjuje p.o. u dozi od 0,5 mg/kg kod kuja i mačaka. Terapija se kod kuja započinje najkasnije 7 dana pre očekivanog proestrusa, a sprovodi se najduže u toku 32 dana. Za odlaganje estrusa kod mačaka ovaj gestagen se daje u dozi od 2,5 mg dnevno, a doza se ponavlja tri puta nedeljno. Tretman treba prekinuti posle 2 meseca kontinuirane primene, kako bi se omogućilo nastajanje prirodnog estrusa.

Neželjena dejstva koja se javljaju u toku primene ove terapije su cistične hiperplazije epitela endometrijuma, mukometra, pa čak i piometra. Moguća je i letargija, povećanje apetita kao i pojava mamarnih tumora kod kuja koje su učestano tretirane ovim gestagenom.

Medroksiprogesteron acetat.– Medroksiprogesteron acetat je sintetski progestagen (progestin) koji se koristi kod kuja i mačaka za sprečavanje estrusa, pseudograviditeta i kod metroragija. Primenjuje se jednokratno i.m. ili s.c. kod kuja u dozi od 50-100 mg po životinji svakih 5 meseci. Lek se primenjuje u drugoj polovini anestrusa. Mačkama se medroksiprogesteron acetat aplikuje s.c. u dozi od 50 mg po životinji na svaka 3 – 4 meseca, ali ne duže od 2 godine.

Proligeston.– Proligeston je blag gestagen sa antigonadotropnim delovanjem koji se koristi za kontrolu estrusa kod kuja. Terapijske doze se kreću od 10 do 30 mg/kg i primenjuju se u intervalima od 3 do 5 meseci. Neželjeni efekti su tumori mlečnih žlezda, povećan apetit, polidipsija i promena u ponašanju.

22.2.3. Estrogeni

Estrogeni su supstance koje stimulišu rast i održavanje sekundarnih seksualnih karakteristika. Oni se luče u granuloznim ćelijama folikula, žutom telu primata, placenti, nadbubrežnim žlezdama i u testisima. Pored klasičnih hormonskih efekata estrogeni deluju i na opšti metabolizam, distribuciju masti u organizmu, rast kostiju, metabolizam minerala i na sintezu proteina u mišićima. U niskim koncentracijama estrogeni inhibišu sekreciju gonadotropina. U višim koncentracijama, ali u odsustvu progesterona, oni prouzrokuju preovulatorni talas sekrecije gonadotropina, na koji inače deluju gestageni. U testisima nerasta i pastuva produkuju se velike količine estrogena, a u mokraći gravidnih kobila nalaze se estrogeni *ekvilin* i *ekvilenin*.

Prirodni steroidni estrogeni su *estradiol*, *estron* i *estriol*. Najpoznatiji nesteroidni estrogeni su *stilbeni* (ne primer, dietilstilbestrol). Prirodni steroidni estrogeni ne deluju posle peroralne primene, dok nesteroidni deluju. Međutim, dietilstilbestrol i drugi stilbeni su genotoksični, karcinogeni pa je njihova primena u veterinarskoj medicini u mnogim zemljama, uključujući i našu, zabranjena.

Indikacije.– Uprkos snažnim biološkim efektima sami estrogeni se ne koriste za kontrolu reprodukcije, već u kombinaciji sa progesteronom. Ostale potencijalne indikacije za primenu estrogena su:

–*neplanirano parenje kuja*, pri čemu se ovde estrogeni koriste kao postkoitalni antinidacioni lekovi. Najčešće se primenjuju estradiol-benzoat i dietilstilbestrol (DES).

Dietilstilbestrol se primenjuje p.o. u dnevnoj dozi od 75 mg/kg u toku 7 dana za vreme estrusa. Ovakvom primenom se sprečava nidacija oplodene jajne ćelije. Estradiol benzoat se primenjuje s.c. u dozi od 0,01 mg/kg dva puta dnevno (na 3. i 5. dan od koitusa),

–*kontrola trajanja žutog tela* kod goveda se postiže primenom estradiola koji je parcijalni luteolitik. Kod krava i ovaca estrogeni se mogu koristiti za izazivanje abortusa, kada je to i indikovano,

–*primena kod kućnih ljubimaca*. Estrogeni se primenjuju kod pregojenih kuja sa hipogonadizmom, a kod starih kuja u stanju *incontinentio urinae*. Kod pasa se estrogeni koriste za terapiju analnih adenoma i za regresiju hipertrofirane prostate. Ekscesivni libido kod mladih pasa može se uspešno suzbiti estrogenima (peroralno 1 do 3 mg). Laktacija kod mačaka i kuja se može prekinuti estrogenima.

Neželjene reakcije.– Najčešći neželjeni efekti estrogena posle peroralne primene su: gastrointestinalne smetnje i kod mužjaka ispoljavanje sekundarnih seksualnih karakteristika svojstvenih ženka. Mogući su takođe edemi, srčana slabost, pituitarni hipogonadizam. Dugotrajna primena estrogena povećava koagulabilnost krvi. Prisustvo prirodnih estrogena na nekim pašnjacima može prouzrokovati prolapsus vagine kod ovaca, eritem genitalija, polidipsiju i poliuriju. Estrogeni se ne smeju primenjivati kod životinja sa tumorima mlečne žlezde.

Antiestrogeni. – *Tamoksifen* i *klomifen* se vezuju za estrogenske receptore, ali ne započinju njihovu biološku aktivnost. Obe supstance su vrlo korisni lekovi u humanoj medicini, a u veterinarskoj medicini se koriste samo za smanjivanje estrogen-zavisnih tumora kod životinja.

22.2.4. Androgeni

Najpoznatiji androgeni su *testosteron*, *dihidrotestosteron* i *androstendion*. Testosteron se u testisima može da pretvori u dihidrotestosteron koji ima biološku aktivnost, a u mozgu on se pretvara u estradiol i indukuje muški libido.

Androgeni se proizvode u Leydigovim ćelijama testisa, a testosteron se takođe sintetisuje u epididimisu pastuva. Kod mužjaka androgeni stimulišu spermatogenezu, razvoj i sekreciju u testisima, sekundarne polne karakteristike kod mužjaka. Kod ženki su androgeni glavni prekursori u sintezi estrogena u folikulama. Androgeni su deo sistema negativne povratne sprege koja kontroliše sekreciju LH i FSH. Kod životinja je primena androgena u kontroli reprodukcije vrlo ograničena, iako u fiziološkim uslovima imaju značajnu ulogu u spermatogenezi, androgeni se ipak koriste za stimulaciju spermatogeneze ukoliko je ona slaba.

Neželjene reakcije androgena su retencija soli i tečnosti, slabljenje srčanog rada i nepoželjna virilizacija ženki. Moguće je i oštećenje fetusa.

Antiandrogeni.– Najpoznatiji antiandrogen je *delmadinon-acetat*. On se koristi za smanjivanje hiperseksualnosti kod mužjaka pasa i mačaka, za otklanjanje hipertrofije prostate, kao i za otklanjanje agresivnosti. Ovaj lek se kompetetivno vezuje za androgene receptore i time suzbija njihovo delovanje.

22.3. INDUKTORI PARTUSA

Partus se kod krava može izazvati glukokortikoidima i prostaglandinom F₂ alfa. Deksametazon primenjen i.m. u dozi od 20 do 30 mg ili flumetazon u dozi od 8 do 10 mg, na jednu do dve nedelje pre očekivanog teljenja (270 dana i više) u 80 do 90% slučajeva izazivaju teljenje posle 1 do 3 dana od aplikacije. Moguća je retencija placente čak u 75% slučajeva. Mogu se primenjivati i glukokortikoidi dugog dejstva (deksametazon

trimetilacetat, triamcinolon acetat, flumetazon i betametazon u obliku suspenzije). Primenuju se jednokratno i.m. na približno mesec dana pre partusa. Teljenje nastaje 15 dana posle aplikacije ovih lekova. Primenom ovih lekova smanjuje se retencija placentae ali se povećava mortalitet (17 do 45%) u odnosu na primenu glukokortikoida kratkog dejstva. Mortalitet teladi je viši ako se indukcija porođaja vrši između 250. i 260. dana graviditeta, ali je vrlo mali ako se ova procedura sprovodi sasvim blizu termina. Kortikosteroidi ne menjaju sekreciju mleka niti reproduktivnu sposobnost životinja.

Prostaglandin F₂ alfa i njegov sintetski analog kloprostenol, primenjeni i.m. izazivaju teljenje posle 1 do 3 dana od aplikacije (slično glukokortikoidima kratkog dejstva). Kombinacija kloprostenola i deksametazona skraćuje interval od aplikacije do teljenja u odnosu na pojedinačno primenjene lekove. Kod ovaca indukcija porođaja se vrši deksametazonom (15 do 20 mg) ili flumetazonom (2 mg), i.m. na 2 do 3 dana pre očekivanog vremena porođaja. U toku tri dana od primene leka nastaje partus, bez promene u reproduktivnoj sposobnosti.

Kod kobila se partus najčešće indukuje oksitocinom. Posle 10 do najkasnije 90 minuta od i.m. primene oksitocina (doza 60 do 100 i.j.) nastaje ždrebljenje. Međutim, postoji više različitih prilaza doziranju oksitocina i njegovom intervalu davanja, a sve u cilju postizanja indukcije partusa bez pojave značajnijih neželjenih efekata (kolike, preterana kontrakcija materice i dr.).

Prašenje se može izazvati sa PGF₂ alfa, a primenjuje se na dva dana pre očekivanog prašenja. Ako se oksitocin primeni 24 sata posle aplikacije PGF₂ alfa prašenje započinje za 3 do 6 časa kod većine krmača. Indukcija prašenja, prema napred navedenoj šemi, postiže se primenom PGF₂ alfa u dozi od 10 mg i.m. na 112., 113. ili 114. dan gestacije, a 20 časova kasnije primenjuje se oksitocin i.m. u dozi od 30 i.j. Prašenje nastaje posle 2 časa od primene oksitocina.

Kortikosteroidi osim što započinju partus, nemaju druge efekte u kontroli reprodukcije. Danas se zna da sekrecija ACTH iz fetalne hipofize stimuliše oslobađanje fetalnog kortizola, a sa tim se započinje porođaj životinje. Poznati su preparati kortikosteroida sa relativno kratkim dejstvom (deksametazon, betametazon), esterifikovani oblici sa dugim dejstvom, a pripremljeni su i depo-preparati.

22.4. PROSTAGLANDINI

Prostaglandini se sintetišu iz *arahidonske kiseline*. Pod dejstvom izvesnih enzima ova kiselina se oslobađa iz ćelijskih membrana, a od nje nastaju *prostaglandini* (ciklooksigenazni put) i *leukotrijeni* (lipooksigenazni put).

Prostaglandini se brzo metabolišu u plućima, jetri i bubrezima. Dva prostaglandina F₂ alfa i prostaglandin E₂, imaju značajnu ulogu u luteolizi, transportu gameta, motilitetu i kontrakciji uterusa, ekspulziji fetalnih membrana i kretanja sperme u muškom i ženskom genitalnom sistemu. Kloprostenol je sintetski analog prostaglandina F₂ alfa, koji se široko koristi u veterinarskoj praksi.

Mehanizam delovanja. – Vezivanje oksitocina za njegov receptor u toku kasne lutealne faze prouzrokuje oslobađanje prostaglandina F₂ alfa na pulsirajući način, a ovaj zatim prouzrokuje regresiju žutog tela. Detaljniji molekularni mehanizam delovanja prostaglandina još nije poznat.

Žuto telo primata je refraktarno na prostaglandin F₂ alfa. Refraktarnost postoji i kod domaćih životinja u ranoj fazi estrusnog ciklusa (krava do 7 dana, ovaca do 4 dana, krmača do 12 dana, kobila do 15 dana).

Primena. Kod kobila se luteolitička svojstva prostaglandina F₂ alfa koriste za indukovanje estrusa kod parenih ali negravidnih životinja, kao i kod kobila sa produženim

diestrusom.

Regresija žutog tela prostaglandinom kod krava se vrši da bi se sprečila infekcija uterusa koja je povezana sa lutealnom fazom, za indukciju porođaja ako se očekuje za nekoliko dana i za sinhronizaciju ovulacije. Za ovo se koristi više šema primene prostaglandina. Posle 3 do 7 dana od ubrizgavanja prostaglandina kod krava se otkriva estrus.

22.5. UTEROTONICI

Uterotonici su lekovi koji stimulišu kontrakciju miometrijuma, posebno pred partus. Primena ovih lekova u terminu partusa može biti vrlo opasna ukoliko nije nastupila dilatacija cerviksa. Indikacije za primenu uterotonika su: za ubrzavanje porođaja, ako je položaj fetusa normalan i dilatacija cerviksa potpuna, za ubrzanje involucije uterusa post partum, i za zaustavljanje postpartalnih krvavljenja. Veliki broj supstanci može da prouzrokuje kontrakciju uterusa, ali se u terapijske svrhe koriste samo *oksitocin*, *alkaloidi iz *Secale cornutum** i *prostaglandini*.

Oksitocin.—Ovaj hormon se produkuje u hipotalamusu i deponuje u zadnjem režnju hipofize. Kod ovce, krave i primata oksitocin se sintetiše i u žutom telu. Oksitocin ima kratko biološko poluvreme i u organizmu se brzo razgrađuje.

Oslobađanje oksitocina iz zadnjeg režnja hipofize vrši se pod uticajem noradrenalina, acetilholina, opioidnih peptida i estrogena. Oksitocin deluje na taj način što se u mlečnoj žlezdi i miometrijumu vezuje za specifične receptore. Broj ovih receptora se povećava u graviditetu i ostaje konstantan za vreme laktacije. Međutim, u miometrijumu se broj receptora posebno povećava pred sam partus, a posle toga se smanjuje.

Indikacija.—Najvažnija indikacija za oksitocin je ubrzanje ekspanzije fetusa, ako postoji atonija uterusa. Ovaj hormon se ipak više primenjuje kod multifetalnih vrsta. Pored toga, oksitocin pomaže ekspanziju ostataka placente i ubrzava involuciju uterusa. Po završetku sectio caesarea oksitocin može da se ubrizgava intramuralno, u sam zid uterusa, da bi se ubrzala involucija i smanjilo krvavljenje iz uterusa.

Oksitocin se primenjuje u terapiji agalaksije kod krmača. Intravenska primena 10 do 40 i.j. oksitocina se koristi za terapiju mastitisa krava. Ona omogućuje ejakciju mleka iz inflamiranog i edematoznog vimena.

Kod malih životinja postoji opasnost od predoziranja ovog hormona. Iz tih razloga oksitocin je bolje dati u više pojedinačnih manjih doza nego jednokratno u većoj dozi. Princip doziranja ovog hormona je „doziranje do željenog efekta”. Najbolji način za primenu oksitocina u toku porođaja je u obliku spore intravenske infuzije.

22.5.1. Alkaloidi iz ražne glavnice

Ražena glavica (*Secale cornutum*) sadrži više alkaloida sa vrlo snažnim farmakološkim dejstvom, od kojih je za veterinarsku medicinu najvažniji *ergometrin*. On prouzrokuje kontrakciju uterusa, ali deluje i vazokonstriktorno.

Ergometrin.—Više se ne koristi za vreme porođaja jer može da prouzrokuje grčevitu kontrakciju uterusa, i realno otežati i odložiti porođaj. Ipak, ovaj alkaloid ostaje vrlo koristan lek u postpartalnom periodu kada svojim snažnim vazokonstriktornim i uterotoničkim delovanjem ubrzava involuciju uterusa i smanjuje krvavljenje.

Metilergometrin.—Metilergometrin je polusintetski derivat ergometrina koji deluje kao uterotonik, ali nije vazokonstriktor.

Doze.—Doze ergometrin maleata za peroralnu ili parenteralnu primenu su: kod kobila i krava 10 do 20 mg, ovaca i krmača 0,5 do 1 mg, kuja 0,2 do 1 mg i mačka 0,125 mg.

22.6. TOKOLITICI

Uterusni spazmolitici (tokolitici) su lekovi koji smanjuju kontrakcije uterusa, a primenjuju se u stanjima pretećeg abortusa, predoziranja uterotonika i pojave nekoordinisanih spastičkih kontrakcija za vreme porođaja. Najvažniji lekovi u grupi tokolitika su beta-adrenomimetici *klenbuterol* i *izoksuprin*.

Klenbuterol.– To je beta₂ agonist koji se inače koristi i kao bronhodilatator kod konja. Primenjuje se kod krava za odlaganje partusa za 6 do 8 časova, kada treba sačekati bolje uslove za teljenje. Za ovu indikaciju klenbuterol se primenjuje i.m. ili sporo i.v. u dozi od 0,3 mg po životinji. Ako je potrebno doza klenbuterola se može ponoviti za 4 časa.

Izoksuprin.– Izokuprin je beta agonista koji direktnim dejstvom na beta receptore u uterusu prouzrokuje njegovu relaksaciju. Doza od 0,5 mg/kg je ista za sve životinje i primenjuje se intramuskularno. Dejstvo počinje posle 15 minuta od aplikacije, a traje 1 do 2 časa. Neželjeni efekti su tahikardija, periferna vazodilatacija i tremor skeletnih mišića.

ENDOKRINA FARMAKOLOGIJA**UVOD**

Hormoni su važne biološki aktivne materije koje se sintetišu i oslobađaju iz jednog tkiva, a zatim krvotokom prenose do odgovarajućih ciljnih organa i tkiva, gde vrše koordinaciju njihovih funkcija.

Za većinu hormona u ciljnim ćelijama postoje specifični receptori. U mnogim slučajevima vezivanje za specifične receptor prouzrokuje aktivaciju adenilatne ciklaze i povećanje intracelularne koncentracije cAMP-a. Steroidni hormoni ulaze u ćeliju i u citosolu se vezuju za receptorni protein, a zatim pojačavaju sintezu RNA i proteina. Neki hormoni povećavaju propustljivost ćelijske membrane (na primer, insulin) (slika 23–1).

Daleko najčešće, hormoni se primenjuju u *supstitucionoj terapiji*, kada se koriste u fiziološkim dozama. Međutim, veće („farmakološke”) doze nekih hormona mogu da imaju i druge efekte osim onih posle fizioloških doza. Najbolji primer su glikokortikoidi koji u višim dozama ispoljavaju antiinflamatorna, imunosupresivna i citostatička dejstva.

23.1. HIPOFIZA

Iz hipofize se oslobađa veći broj tropnih hormona koji regulišu funkciju mnogih endokrinih žlezda. Sekretornu aktivnost adenohipofize reguliše hipotalamus, i to ne nervnim vezama, već oslobađanjem specifičnih hormona („releasing hormones”) koji u hipofizu dospevaju hipofiznim portalnim sistemom. Neki od ovih hormona se koriste kao lekovi u veterinarskoj praksi. Mnogi od ovih hormona su već dobijeni sintetskim putem.

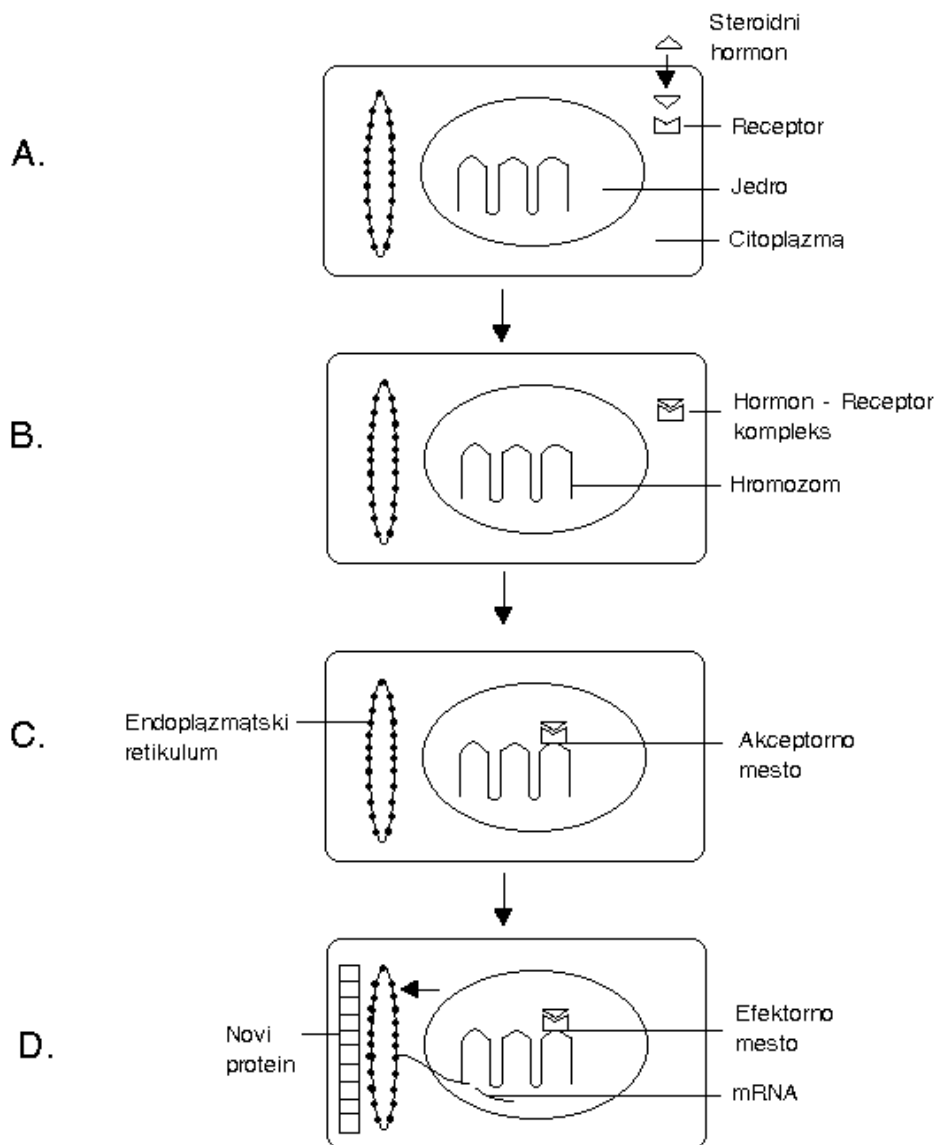
23.1.1. Prednji režanj hipofize

Prednji režanj hipofize (adenohipofiza) luči sedam polipeptidnih tropnih hormona koji stimulišu sekretornu aktivnost drugih žlezda, a to su: folikostimulirajući hormon (FSH), luteinizirajući hormon (LH), tireotropin (TSH), kortikotropin (ACTH), hormon rasta (GH), melanocitostimulirajući hormon (MSH) i prolaktin.

23.1.1.1. Kortikotropin

Adrenokortikotropni hormon (ACTH, kortikotropin) jeste polipeptidni hormon u kome su 24 aminokiseline zajedničke kod svih specijesa. U ovom aminokiselinskom ostatku je koncentrisana i biološka aktivnost hormona. Sintetisan je produkt sa ove 24 aminokiseline (*tetrakozaktrin*), koji se može primeniti bez opasnosti od antigene aktivnosti. Biološko poluvreme eliminacije hormona je oko 15 minuta, ali su tehnološkim postupkom pripremljeni posebni preparati sa produženim delovanjem.

Dejstva.– ACTH stimuliše srednje i unutrašnje zone kore nadbubrežne žlezde da sintetiše glikokortikoide, prvenstveno *kortizol* i *kortikosteron*. U ćeliji ACTH prouzrokuje povećanje koncentracije cAMP-a, a on povećava sintezu enzima bitnih za biosintezu steroida. Na ovaj način ACTH povećava konverziju holesterola u pregnenolon, osnovni proces u biosintezi steroida. Ovaj proces se vrlo brzo odigrava jer je potrebno svega nekoliko minuta pa da se koncentracija glikokortikoida u adrenalnim venama poveća. Inače, u žlezdi ne postoji mehanizam za deponovanje glikokortikoida.



Slika 23-1. Mehanizam dejstva steroidnih hormona. Steroidi ulaze u sve ćelije, ali samo ciljne ćelije sadrže ciljne receptore (A) za koje se vezuje hormon (B). Kompleks hormon-receptor ulazi u jedro ćelije (C) i vezuje se za posebno mesto na hromozomu koje sadrži ćelijske gene (DNA). Na efektornom mestu kompleks steroid-receptor prouzrokuje sintezu mRNA, u zavisnosti od vrste gena. mRNA zatim ulazi u endoplazmatski retikulum (D), gde stimuliše sintezu novog proteina

Oslobađanje kortikotropina iz hipofize reguliše kortikotropin-oslobađajući hormon (CRH) koji se oslobađa iz hipotalamusa, a glavni pokretači tog procesa su hipoglikemija i stres. Na ovaj način centralni nervni sistem osposobljava nadbubrežnu žlezdu da se odupre stresu i da osigura ritam u sekreciji glukokortikoida u toku 24 sata.

Primena.— ACTH se može primeniti u iste svrhe kao i glukokortikoidi. Egzogeni glukokortikoidi vrlo brzo prouzrokuju supresiju hipofize i kore nadbubrežne žlezde. Nezgodna osobina ACTH je što mora da se primenjuje isključivo parenteralno.

ACTH može da se koristiti i za funkcionalno ispitivanje kore nadbubrežne žlezde, na primer u Addisonovoj bolesti pasa.

Doze ACTH kod velikih životinja kreću se od 200 do 600 i.j. a za male životinje 2 i.j./kg telesne mase, i primenjuju se i.m.

23.1.1.2. Hormon rasta

Hormon rasta (somatotropin, GH) luči se u somatotrofnim ćelijama u hipofizi. Osnovna funkcija ovog hormona je stimulacija rasta. Pored toga, on deluje anabolički, povećava sintezu proteina i favorizuje pozitivni bilans azota. Glikemija i koncentracija slobodnih masnih kiselina u plazmi se povećava pod dejstvom ovog hormona. Poluvreme eliminacije somatotropina je 20 do 30 minuta.

Hormon rasta ima antigena svojstva, i samo homologni hormon se može koristiti kao lek. Njegova metabolička dejstva su toliko snažna da se u veterinarskoj praksi za sada retko koristi kao promotor rasta. Brzinu oslobađanja somatotropina reguliše *somatostatin* (inhibatorni faktor iz hipotalamusa).

23.1.1.3. Prolaktin

Prolaktin (laktogeni hormon, mamotropin) ima važnu ulogu u razvoju mlečne žlezde i u održavanju laktacije.

Kao i hormon rasta, prolaktin se oslobađa u određenim vremenskim intervalima („pulsirajući”), i to pod uticajem stresa, napora, sisanja, i u toku spavanja. Identifikovan je „releasing” hormon iz hipotalamusa koji omogućava oslobađanje prolaktina. Utvrđen je, a u praksi iskorišćen nalaz, da *dopamin* deluje kao prolaktin-inhibirajući faktor. On smanjuje sintezu, deponovanje i oslobađanje prolaktina. *Bromokriptin* je polusintetski derivat ergokriptina i agonista je za dopaminske receptore, te prouzrokuje iste efekte kao i dopamin. Isto tako, ergokriptin kao prirodni alkaloid iz ražene glavnice prouzrokuje supresiju razvoja dojki kod krmača posle trovanja ovom gljivicom.

Nasuprot ovome, lekovi koji blokiraju dopaminske receptore u centralnom nervnom sistemu (fenotiazinski derivati, butirofenoni) značajno pojačavaju sekreciju prolaktina i produkciju mleka. Očekuje se da će neka od ovih dejstva biti iskorišćena u veterinarskoj praksi.

23.1.1.4. Intermedin

Melanocitostimulirajući hormon (MSH, intermedin) stimuliše sintezu melanina u melanocitima. *Melatonin* je hormon hipofize koji deluje u obrnutom smeru od intermedina tj. prouzrokuje svetliju boju kože. Za sada se melatonin koristi u terapiji *acanthosis nigricans* u pasa.

23.1.1.5. Tireotropni hormon

Tireotropni hormon (TSH), posredstvom aktiviranja adenilatne ciklaze, pojačava sintezu i oslobađanje tireodnih hormona. TSH se luči u adenohipofizi pod dejstvom jednog oslobađajućeg hormona iz hipotalamusa (TRH). TSH se koristi za ispitivanje funkcije tireoideje.

23.1.1.6. Folikostimulirajući (FSH) i luteinizirajući hormon (LH)

FSH i LH se oslobađaju iz hipofize pod dejstvom njihovih oslobađajućih hormona (FSH-RH i LH-RH) (detaljnije vidi poglavlje 22).

23.2. KORA NADBUBREŽNE ŽLEZDE

Kora nadbubrežne žlezde proizvodi dve vrste hormona: *glukokortikoide* i *mineralokortikoide*. Glukokortikoidi regulišu metabolizam ugljenih hidrata i proteina, a mineralokortikoidi regulišu promet elektrolita i vode.

Kortizol.– Kortizol je najvažniji glukokortikoidni hormon u organizmu. Njegovu sekreciju u potpunosti reguliše ACTH.

Aldosteron.–To je najvažniji mineralokortikoidni hormon u fiziološkim uslovima, a njegovu sekreciju reguliše renin-angiotenzinski sistem. Hipofunkcija kore nadbubrežne žlezde je poznata pod imenom *morbus Addisoni*, a hiperfunkcija se manifestuje kao *Cushingov sindrom*.

Dejstva mineralokortikoida.– Mineralokortikoidi deluju na bubrege i prouzrokuju apsorpciju natrijuma i hlora, a time i zadržavanje vode. Istovremeno pod dejstvom ovih hormona nastaje gubitak kalijuma, fosfata i kalcijuma. Bitna karakteristika Cushingovog sindroma je retencija natrijuma, edemi i hipokalemija.

Osnovna dejstva glikokortikoida.– Glukokortikoidi deluju na metabolizam glukoze povećavajući glukoneogenezu, tj. produkciju glukoze iz proteina. Zbog ovoga se urinom povećava izlučivanje azota. Glukokortikoidi imaju antagonističko dejstvo prema insulinu. Istovremeno, glukokortikoidi prouzrokuju hiperglikemiju jer smanjuju periferno iskorišćavanje glukoze. Ovi hormoni favorizuju lipolizu. Prema tome, posle dugotrajne primene glukokortikoida nastaje gubitak mišićne mase i redistribucija masti („mesečevo lice” u Cushingovom sindromu), uz istovremenu osteoporozu zbog smanjene kalcifikacije.

Glukokortikoidi deprimiraju odbrambene snage organizma. Oni smanjuju veličinu i aktivnost limfoidnog tkiva, kao i broj limfocita. Istovremeno suprimiraju sekreciju interleukina-2. Produkcija antitela se smanjuje, kao i broj eozinofilnih leukocita. Deprimirane su sve faze akutnog inflamatornog odgovora. Smanjuje se: produkcija prostaglandina, celularna infiltracija, eksudacija, fibroza i zarastanje rana. Glukokortikoidi ispoljavaju antiinflamatorno delovanje, ali samo posle primene visokih doza.

Mehanizam delovanja.– Steroidni hormoni se nalaze u plazmi vezani za jedan transportni protein (transkordin), koji ih doprema do odgovarajućih ciljnih ćelija. U ćeliji steroidi reaguju sa specifičnim receptornim proteinima koji se zatim vezuju za hromatin i DNA, što konačno dovodi do povećane sinteze proteina (slika 23–1).

Mehanizam antiinflamatornog delovanja glukokortikoida je nedovoljno poznat, ali je zasigurno višestruk. U antiinflamatornom delovanju glukokortikoida učestvuju: vazokonstrikcija, stabilizacija lizozomnih membrana, smanjenje oslobađanja histamina, supresija sinteze prostaglandina, leukotrijena i faktora aktivacije trombocita (PAF). Glukokortikoidi pomažu sintezu faktora *lipokortina*, koji inhibiše enzim fosfolipazu A₂. Na ovaj način onemogućuje se oslobađanje arahidonske kiseline, kao primarnog supstrata za sintezu prostaglandina i leukotrijena, koji su, inače, medijatori zapaljenja. Kortikosteroidi povećavaju sintezu cAMP.

Sintetski steroidi.– Veliki broj steroidnih supstanci, sa dejstvom glukokortikoida i mineralokortikoida, dobijen je sintetskim putem: *prednizon*, *prednizolon*, *metilprednizolon*, *fluocinolon*, *flumetazon*, *triamcinolon*, *deksametazon*, *betametazon* i *fludrokortizon*. Svi oni ispoljavaju višestruko jača dejstva od kortizola. Sve pobrajane supstance su uglavnom glukokortikoidi, a samo je *fludrokortizon* izraziti mineralokortikoid.

23.2.1. Mineralokortikoidi

Aldosteron je najjači mineralokortikoid. Od njega je 20 do 50 puta slabiji po dejstvu *dezoksikortikosteron-acetat* (DOCA). Međutim, DOCA je dovoljno aktivan, i dovoljno jeftin zbog čega se koristi u veterinarskoj praksi. On se brzo absorbuje posle parenteralne, a vrlo slabo posle peroralne primene.

DOCA prouzrokuje retenciju natrijuma, hlora, vode, a pojačava eliminaciju kalijuma i vodonika, sa tendencijom izazivanja alkaloze. Ovaj lek primenjuje se u veterinarskoj medicini za terapiju akutne insuficijencije kore nadbubrežne žlezde.

23.2.2. Glukokortikoidi

Prvi glukokortikoidi primenjeni u kliničkoj praksi bili su: *kortizon*, *hidrokortizon*, *prednizon* i *prednizolon*. Svi oni imaju kvalitativno ista dejstva, ali se razlikuju po tome što prednizon i prednizolon imaju 3 do 5 puta jače dejstvo.

Noviji glukokortikoidi su *triamcinolon*, *fluocinolon*, *flumetazon*, *betametazon*, *deksametazon* i dr. Oni imaju znatno jače dejstvo na metabolizam glukoze i antiinflamatorno u poređenju sa prednizonom i prednizolonom. Njihova mineralokortikoidna aktivnost je praktično zanemarljivo niska.

Dejstva glukokortikoida-antiinflamatorno, antialergijsko i imunosupresivno.– Glukokortikoidi izrazito smanjuju stepen zapaljenske reakcije, alergije i imunološke reakcije. Značajno je da glukokortikoidi inhibišu, ne samo rane faze zapaljenskog procesa (edem, deponovanje fibrina, dilatacija kapilara, migracija leukocita u području zapaljenja, fagocitna aktivnost) već i kasnije manifestacije zapaljenja (proliferacija kapilara, proliferacija fibroblasta, deponovanje kolagena i cikatrizacija).

Male doze glukokortikoida nisu u stanju da inhibišu produkciju antitela, reakciju antigen-antitelo, niti da smanjuju oslobađanje histamina iz osetljivih ćelija. Glukokortikoidi smanjuju ekspresiju enzima ciklooksigenaze u inflamiranim ćelijama, posebno COX₂. Velike doze glukokortikoida sprečavaju produkciju antitela i inhibišu razvoj kasne preosetljivosti.

Antiinflamatorno dejstvo glukokortikoida je nespecifično. Oni zaustavljaju zapaljensku reakciju bez obzira na uzroke (mehanički, hemijski, fizički, infektivni, imunološki). Zbog toga se njihovo delovanje smatra simptomatskim. Imunosupresivno dejstvo glukokortikoida je uglavnom posledica gore opisanih efekata.

Dejstvo na hematopoezu.–Glukokortikoidi smanjuju broj limfocita (T i B), monocita, eozinofila i bazofila, a povećavaju broj neutrofila u cirkulaciji. Neutrofilija nastaje zbog povećane migracije neutrofila iz koštane srži, ali i zbog smanjene penetracije kroz zidove kapilara.

Dejstvo na kardiovaskularni i respiratorni sistem.–Glukokortikoidi imaju pozitivno inotropno i hronotropno dejstvo na srce. Oni blokiraju permeabilnost kapilara u akutnoj inflamaciji i sprečavaju ekstravazaciju proteina kroz oštećene kapilare, odnosno održavaju mikrocirkulaciju.

Glukokortikoidi povećavaju osetljivost glatkih mišića krvnih sudova na dejstvo kateholamina i tako održavaju vaskularni tonus. Delujući direktno na krvne sudove, prouzrokuju vazokonstrikciju i povišenje krvnog pritiska. Glukokortikoidi povećavaju broj i afinitet beta adrenergičkih receptora, pa delujući tim mehanizmom povećavaju snagu kontrakcije miokarda i potenciraju dejstvo beta adrenergičkih agonista.

Dejstvo na CNS.– Glukokortikoidi delujući na CNS životinja menjaju psihi, odnosno mentalne i psiho-fizičke sposobnosti. Veruje se da ovi lekovi prouzrokuju raspoloženje (euforija). Glukokortikoidi stimulišu centralni nervni sistem, mada kod pasa i mačaka

deluju suprotno i prouzrokuju letargiju i depresiju. Velike doze glukokortikoida mogu da prouzrokuju prenadraženost ili depresiju funkcija CNS-a.

Dejstvo na gastrointestinalni sistem i jetru.– Glukokortikoidi stimulišu apetit i povećavaju sekreciju HCl-a. Hronična primena ovih lekova prouzrokuje stvaranje novih i aktiviranje starih ulceracija i peptičkog ulkusa. Prouzrokuju mikronodularnu cirozu, hepatopatiju i hepatomegaliju.

Dejstvo na skeletnu muskulaturu.–Dugotrajna primena glukokortikoida prouzrokuje atrofiju muskulature koja je rezultat kataboličkog efekta ovih steroidnih hormona. Životinje pokazuju slabost ekstremiteta, a inhibiran je i rast kostiju. Kao posledica antagonizovanja dejstva vitamina D i sprečavanja apsorpcije Ca^{++} iz digestivnog sistema nastaje osteoporoza.

Dejstvo na kožu.– Glukokortikoidi smanjuju sintezu kolagena i usporavaju zarastanje rana, a kod pasa veće doze ovih lekova prouzrokuju bilateralnu simetričnu alopeciju poznatu pod nazivom „Kušingoid”. Mačke su manje osetljive na ovakvo dejstvo glukokortikoida. Koža postaje tanka, dlaka lako lomljiva, a kapilari lako pucaju.

Dejstvo na metabolizam elektrolita i vode.– Glukokortikoidi, iako daleko slabije od mineralokortikoida, mogu da prouzrokuju retenciju natrijuma, pojačano izlučivanje kalijuma i hipokalemijsku alkalozu.

Ostala dejstva.– Glukokortikoidi prouzrokuju polidipsiju i poliuriju. Ovi efekti nastaju zbog smanjenog oslobađanja i dejstva antidiuretičkog hormona. Ovaj efekat glukokortikoida se viđa već posle nekoliko dana od početka terapije.

Indikacije.– Glukokortikoidi se primenjuju u sledećim indikacijama: ketoza goveda, graviditetna toksemija, stanja stresa, zapaljenske bolesti (artritis, tendinitis, burzitis, miozitis, neuritis), alergijska stanja, indukcija porođaja, bolesti kože, mastitis-metritis, kao i kod trauma. Glukokortikoidi se primenjuju kod svih vrsta životinja.

Ketoza.–Glavna indikacija za primenu glukokortikoida je ketoza goveda. Mehanizam ove bolesti još uvek nije dovoljno poznat. Glavni simptomi su hipoglikemija, povišena koncentracija ketona u krvi, depresija, gubitak apetita i smanjena mlečnost. Egzogen primena glukokortikoida otklanja ove simptome. Za nekoliko dana koncentracija ketona u krvi se normalizuje, životinji se vraća apetit, a i mlečnost se vraća na normalne vrednosti.

Graviditetna toksemija.–„Produkciona” bolest ovaca je po svojim simptomima slična ketozi goveda, ali se ona ne može korigovati glukokortikoidima. Glavni razlog za nastajanje toksemije kod ovaca verovatno je prisustvo blizanaca.

Stres.– Glukokortikoidi povećavaju sposobnost organizma da se odupre stresu, kakav postoji kod trauma, bolesti i umora. Smatra se da postoje opravdani razlozi za primenu glukokortikoida kad god postoje stresogeni faktori kao što su šok, oštećenje tkiva, alergija i toksemija. U praksi se takva stanja često leče kombinovanom primenom glukokortikoida, antibiotika i antihistaminika.

Antiinflamatorno delovanje.– Sposobnost glukokortikoida da zaustave proces zapaljenja u svim njegovim fazama koristi se za terapiju zapaljenskih procesa u mišićno-skeletnom aparatu, na koži i u reakcijama preosetljivosti uključujući astmu, kao i za supresiju odbacivanja presađenog kalema. Tako, na primer, glukokortikoidi se koriste u terapiji hromosti kod konja koja nastaje zbog otoka burze i tetivnih omotača. Vrlo često se glukokortikoidi ubrizgavaju direktno u zapaljenu regiju ili u leziju. Ponovljeno intraartikularno ubrizgavanje ponekad prouzrokuje ireverzibilna oštećenja zglobnih površina, poznata pod imenom steroidna artropatija. Kod malih životinja se koristi sistemska primena ovih lekova.

Indukcija porođaja.– Kod preživara sekrecija fetalne nadbubrežne žlezde igra važnu ulogu u započinjanju lanca događaja čija je kulminacija porođaj. Izlučeni kortizol deluje na placentu i modifikuje njenu endokrinu aktivnost. Produkcija progesterona u placenti se

smanjuje, dok se produkcija estrogena i prostaglandina F₂ alfa povećava. Zbog ovih dejstava miometrijum postaje osetljiviji prema oksitocinu i prostaglandinu F₂ alfa. Primena jedne injekcije deksametazona (10 do 30 mg) ili flumetazona (5 do 10 mg) kod krava u kasnom graviditetu prouzrokuje porođaj u toku 72 časa. Ovi indukovani porođaji su praćeni povećanom incidencijom zadržavanja placente, a i mortalitetom teladi. Zbog toga se ovaj postupak ne koristi često u praksi. Indukcija porođaja je takođe moguća kod ovca, koza i kobilica.

Šok i akutna stanja.—Primena glukokortikoida u različitim oblicima šoka još uvek je kontroverzna. Ipak, rana primena ovih lekova (do 4 sata) povećava procenat preživljavanja, naročito u hemoragičnom i septičkom šoku. Svakako, ovoj terapiji treba dodati i sredstva za rehidraciju, a u septičkom šoku i primenu baktericidnih antibakterijskih lekova širokog spektra dejstva. Antibakterijski lekovi deluju sinergistički sa glukokortikoidima u ranoj fazi sepse, odnosno u prva dva sata od pojavljivanja prvih simptoma sepse.

Akutno stanje septičkog šoka leči se aplikacijom velikih doza glukokortikoida kratkog dejstva (deluju do 24 sata), kao što su: kortizon, hidrokortizon, prednizon, prednizon triamcinolon, metilprednizonol acetat i metilprednizonol natrijum sukcinat.

Osobine pojedinih glukokortikoida.—Kortizol ima fiziološki balansirano glukokortikoidno i mineralokortikoidno dejstvo, pa se prema njemu upoređuju svi noviji sintetski glukokortikoidi. Prednizon je 4 puta jači po dejstvu od kortizola dok su triamcinolon, metilprednizonol i fluoroprednizonol 6 puta jači, betametazon i deksametazon oko 30 puta, a flumetazon čak 200 puta. Sva ova poređenja vršena su na osnovu antiinflamatornog i hiperglikemijskog delovanja. Fludrokortizon ima 15 puta jače glukokortikoidno i 150 puta jače mineralokortikoidno dejstvo od hidrokortizona, pa je prema tome pogodan za terapiju hipofunkcije nadbubrežne žlezde. Zbog specifičnog mehanizma delovanja efekti glukokortikoida traju daleko duže nego što im iznosi biološko poluvreme. Tako, na primer, biološko poluvreme eliminacije deksametazona je 3,5 sati, ali njegovi farmakološki efekti traju oko 72 sata.

Dužina trajanja efekta glukokortikoida zavisi i od njihove rastvorljivosti u vodi, odnosno u lipidima. Bolja rastvorljivost obezbeđuje bržu apsorpciju i kraće trajanje dejstva i obrnuto. Estri glukokortikoida su značajno rastvorljiviji oblici, u odnosu na bazu, mada postoje i takvi estri koji se vrlo slabo rastvaraju, pa imaju izuzetno dugo dejstvo. Takođe, visoko su rastvorljivi estri glukokortikoida u obliku sukcinata, fosfata i hemisukcinata (metilprednizonol natrijum sukcinat, prednizonol natrijum sukcinat, betametazon natrijum fosfat i dr.), a dejstvo im traje do 24 sata. Manje su rastvorljivi i sporije se apsorbuju posle i.m. ili s.c. primene glukokortikoidi u obliku acetata, diacetata, fenilpropionata i dejstvo im traje od 2 do 14 dana, pa se ovi estri glukokortikoida svrstavaju u depo preparate. Nerastvorljivi estri glukokortikoida (na primer acetoni) se sporo apsorbuju posle parenteralne primene, pa im dejstvo traje nedeljama ili mesecima. Pored injekcionih preparata glukokortikoida na tržištu se nalaze i tablete, masti, kreme i kapi za lokalnu primenu na koži i sluzokožama.

Principi terapije glukokortikoidima.—U terapiji glukokortikoidima koriste se najmanje doze kojima može da se postigne željeni efekat. U toku terapije uvek postoji mogućnost razmnožavanja patogenih bakterija, što uvek zahteva posebnu pažnju. Sepsa je, na primer, kontraindikacija za intraartikularnu aplikaciju glukokortikoida.

Dugotrajna primena većih doza glukokortikoida prouzrokuje supresiju sekrecije ACTH, pa prema tome, i smanjenje sekrecije glukokortikoida u nadbubrežnoj žlezdi. Sve dok traje terapija egzogenim glukokortikoidima, ova hipofunkcija se ne primećuje. Nagli prestanak primene ovih lekova može da prouzrokuje sindrom hipofunkcije nadbubrega. To je razlog da se prekidanje terapije obavlja postepenim smanjivanjem doza u trajanju

od nekoliko dana. Opasnost od pituitarno-adrenalne supresije i skoro sigurna pojava Cushingovog sindroma posle dugotrajne terapije, razlog su da se glukokortikoidi, kad god je moguće, koriste lokalno (subkonjuktivalno, u samu leziju, intraartikularno). U toku terapije ovim lekovima treba imati na umu da je delovanje glukokortikoida *simptomatsko*, a ne *etiološko*.

Kontraindikacije.—Glukokortikoidi su kontraindikovani u ranom i kasnom graviditetu (osim u graviditenoj toksemiji), skorašnjem hirurškom zahvatu jer je onemogućeno ili usporeno zarastanje rana, duboke kornealne ulceracije, steroidnog dijabetesa, srčane insuficijencije, dijabetes melitusa, laminitisa kod konja, ulkusa želuca i bakterijske infekcije.

Steroidni inhibitori.—DDD (dihlor-difenil-dihloretan), metabolit DDT-a, može da razori koru nadbubrežne žlezde kod pasa ili da prouzrokuje značajno smanjenje sekrecije glukokortikoida. *Aminoglutetimid*, *metirapon* i *trilostan* specifičnim mehanizmima inhibišu biosintezu steroidnih hormona, uključujući i glukokortikoide.

Trilostan.— Trilostan je inhibitor sinteze steroidnih hormona kore nadbubrežne žlezde (mineralokortikoidi, glukokortikoidi). On deluje tako što selektivno i kompetitivno inhibira enzimski sistem 3-beta hidrosisteroid dehidrogenaze čime se smanjuje sinteza kortizola, kortikosterona i aldosterona u kori nadbubrežnih žlezda. Inhibicija je reverzibilna i isključivo zavisi od veličine primenjene doze trilostana. Takođe, trilostan antagonizuje delovanje adrenokortikotropnog hormona (ACTH).

Trilostan je indikovano za lečenje hiperadrenokorticisma zavisnog od funkcije hipofize (pojačana funkcija hipofize i stvaranje ACTH zbog čega nadbubrežne žlezde pojačano sekretuju kortizol) i hiperadrenokorticisma zavisnog od funkcije nadbubrežnih žlezda-Kušingov sindrom (prekomerna funkcija nadbubrežne žlezde-neoplazije ili hiperplazije) kod pasa.

Trilostan se brzo apsorbuje posle p.o. primene i dostiže maksimalnu koncentraciju u krvi posle 1,5 do 2 sata. Posle 18 sati od primene, njegova koncentracija opada na početni nivo (pre davanja leka). Dejstvo trilostana na produkciju kortizola traje maksimalno do 20 sati, a najčešće 10 sati od njegove aplikacije. Trilostan se metaboliše u jetri u primarni aktivni metabolit, *ketotrilostan*. Trilostan i ketotrilostan ne podležu procesu kumulacije tokom protoka vremena od aplikacije. Izučavanjem biološke raspoloživosti trilostana posle p.o. primene ustanovljeno je da hrana povećava ovaj farmakokinetički parametar, tj. da se trilostan bolje apsorbuje u prisustvu hrane. Trilostan se uglavnom eliminiše preko žuči, odnosno fecesom kod pasa.

Za lečenje hiperadrenokorticisma trilostan se primenjuje u početnoj dnevnoj dozi u rasponu od 2 do 10 mg/kg, a primenjuje se peroralno, jednom dnevno. Doza se podešava u odnosu na ustanovljene vrednosti koncentracija ACTH i kortizola u serumu. Psi tolerišu dnevnu dozu trilostana do 50 mg/kg, bez pojave neželjenih reakcija. Predoziranje leka prouzrokuje simptome hipoadrenokorticisma (letargija, anoreksija, povraćanje, dijareja, kardiovaskularni poremećaji). Lečenje treba prekinuti i primeniti simptomatsku i potpurnu terapiju, uključujući kortikosteroide i korekciju disbalansa elektrolita.

Neophodna je precizna dijagnoza hiperadrenokorticisma. Ukoliko nema odgovarajućeg odgovora organizma na primenu leka potrebno je ponovo potvrditi dijagnozu.

Posebne mere opreza pri upotrebi leka kod pasa.— Hiperadrenokorticismam je dijagnostikovano kod pasa starosti od 10 do 15 godina kod kojih je obično poremećena funkcija bubrega i jetre. Važno je ustanoviti prisustvo primarnog oboljenja jetre i insuficijencije bubrega, jer je kod takvih stanja kontraindikovana primena ovog leka.

Neželjene reakcije.— Slab elektrolitni disbalans i bezvoljnost obično su uočeni tokom prvih nekoliko dana od započinjanja terapije, a predstavljaju prateće simptome pada

koncentracije hormona nadbubrežnih žlezda. Moguće je povraćanje i dijareja. Prekidanje terapije tokom nekoliko dana i davanje leka svakog drugog dana tokom jedne nedelje može da ublaži bezvoljnost i povraćanje. Moguća je pojava simptoma hipoadrenokortizma, a retko i akutno uginuće.

Kontraindikacije.—Trilostan se ne primenjuje kod pasa sa primarnim oboljenjem jetre i/ili bubrežne insuficijencije, kod pasa preosetljivih na trilostan i telesne mase ispod 3 kg. Ne primenjuje se kod gravidnih kuja, niti tokom laktacije

23.3. TIREOIDNI HORMONI

Normalna tireoidna žlezda luči dva hormona: *trijod-tironin* (T_3) i *tiroksin* (T_4). Oba ova hormona su aminokiseline koje sadrže jod. Jod iz hrane u krvi cirkuliše kao *jodid*. U tiroideji jodid se oksidiše u *jod*, koji vrlo brzo ulazi u sastav tirozina gradeći na taj način monojod-tirozin (MIT) i dijod-tirozin (DIT). Ceo proces biosinteze T_3 i T_4 reguliše tireotropni hormon (TSH).

Tiroksin.—Tiroksin ubrzava metabolizam i pojačava iskorišćavanje ugljenih hidrata, usled čega nastaje osiromašenje rezervi glikogena u jetri. On pojačava sagorevanje masti i proteina, što se vidi po povećanju sadržaja azota u mokraći. Hipertireoidno stanje je redovno praćeno povećanom osetljivošću cirkulatornog sistema prema kateholaminima.

Trijod-tironin (liotironin, T_3).—Liotironin, lakše ulazi u ćeliju od tiroksina. Njegova prednost nad tiroksinom je što mu dejstvo brže nastaje i kraće traje, pa ne postoji mogućnost kumulacije.

Neželjene reakcije.—Primena većih doza tiroksina i liotironina može da prouzrokuje jatrogenu hipertireozu, čiji su simptomi tahikardija, aritmija, gubitak telesne mase, povećanje apetita, blago povišenje telesne temperature i osteoporoza.

Primena.—Tireodni hormoni, kao i sam jod, koriste se za terapiju insuficijencije tireoideje kod svih vrsta životinja. Insuficijencija tireoideje je u veterinarskoj medicini opisana pod različitim nazivima kao što su „ćelava telad”, „ćelava prasad”, „veliki vrat”, struma i miksedem. Ostale indikacije za tireoidne hormone su usporen rast, poremećaj boje krzna, letargija, prekomerna gojaznost, edemi, ninfomanija kod krava, gubitak libida i deprimirana spermatogeneza kod ovnova, veprova i bikova.

Doziranje.—U akutnoj fetalnoj deficijenciji joda i insuficijenciji tireoideje kod životinja koje prežive prva tri dana primenjuje se jod i tireoidni hormoni. Teladima se daje natrijum-jodid intravenski, a nastavlja se peroralnom primenom ovog leka ili kalijum-jodida u dozi od 1 mg/kg. Kod bikova sa smanjenim libidom i fertilitetom tiroksin se primenjuje supkutano u dozi od 5 do 8 mg/dan ili peroralno, 50 mg/dan. Terapijska peroralna doza tiroksina kod malih životinja iznosi 5 µg/kg dnevno. Kod pasa, početna peroralna doza liotironina iznosi 1,25 µg/kg tri puta dnevno. Velikim životinjama ovaj hormon daje se peroralno oko 400 µg dnevno.

Antitireoidne supstance.—Smanjenje aktivnosti tireoidne žlezde može da se postigne smanjenjem sinteze T_3 i T_4 . Na ovaj način deluje *karbimazol*, *tiamazol*, *metiltiouracil* i još neki derivati tioureje. Za veterinarsku praksu ovi lekovi bi mogli biti interesantni jer oni smanjuju metabolizam i ubrzavaju nagomilavanje masti. Međutim, oni svojim delovanjem smanjuju kvalitet mesa, pa se zbog toga ne koriste u komercijalne svrhe. Iako retko, antitireoidne supstance ponekad se koriste u terapiji hipertireoze.

Tiamazol (metimazol).—Tiamazol inhibira sintezu hormona tireoidne žlezde i efikasan je u lečenju hipertireoze mačaka. Ovaj antitireoidni lek inhibira aktivnost tiroksina (T_4) i trijodtironina (T_3) koncentrisanih u štitastoj žlezdi, ali ne utiče na ove hormone u cirkulaciji, niti sprečava njihovo dejstvo nakon egzogenog unošenja, bilo p.o

ili parenteralno.

Tiamazol izaziva koncentracijski zavisnu inhibiciju sinteze tireoidnih hormona, tako što blokira aktivnost peroksidaze štitaste žlezde i sprečava ugradnju joda u tirozinske grupe tireoglobulina i spajanje di- i mono-jodtirozina u formiranje T_4 i T_3 . Inhibitorno delovanje tiamazola je reverzibilno. Tiamazol ne utiče na preuzimanje neorganskog joda od strane štitaste žlezde, lučenje prethodno formiranog T_3 ili T_4 iz tkiva štitaste žlezde. Takođe, ne utiče na pretvaranje T_4 u T_3 u perifernim tkivima, tako da T_3 može da ostane aktivan čak i kada je T_4 smanjen. Na osnovu mehanizma dejstva tiamazola unutar štitaste žlezde je moguće da on indirektno inhibira ukupnu koncentraciju T_4 u serumu. Ovaj lek je indikovano za stabilizaciju hipertireoidizma pre sprovođenja tireoidektomije kod mačaka, kao i za dugotrajno lečenje hipertireoidizma.

Tiamazol se brzo i skoro u potpunosti apsorbuje (>80%) posle peroralne primene. Prosečno poluvreme eliminacije tiamazola iz seruma kreće se od 4 do 8 časova. Tiamazol dostiže maksimalnu koncentraciju u plazmi posle 1 do 2 časa od primene. Poluvreme eliminacije T_3 i T_4 iz seruma je manje značajno za adekvatnu kontrolu hipertireoidnog stanja, u odnosu na intratireoidne koncentracije. Vreme zadržavanja tiamazola u štitastoj žlezdi još uvek nije definisano kod mačaka. Međutim, veruje se da tiamazol deluje na tiroksin iz seruma i posle njegovog poluvremena eliminacije.

Doze i način primene.– Tiamazol se primenjuje p.o. u početnoj dnevnoj terapijskoj dozi od 5 mg/kg. Ova doza se deli na dve pojedinačne i daju ujutru i uveče. Tiamazol se za lečenje hipertireoidizma mačaka primenjuje doživotno. Pre početka primene leka neophodno je da se ustanovi koncentracija T_4 u serumu. Provera koncentracije obavlja se posle 3, 6, 10 i 20 nedelja od započinjanja primene tiamazola, a zatim svaka tri meseca. Posle svake provere koncentracije T_4 u serumu veličina propisane doze se podešava, tj. tiamazol se dozira prema postignutom efektu. Cilj je da se ustanovi najmanja doza leka koja će postići zadovoljavajući terapijski efekat. Maksimalna podnošljiva doza tiamazola za mačke je 20 mg/kg t.m.

Neželjene reakcije.– Neželjene reakcije tiamazola su zabeležene posle dužeg lečenja hipertireoidizma. U mnogim slučajevima simptomi su slabi i prolaznog su karaktera, tako da nije neophodno obustavljati terapiju. Može nastati povraćanje, slab apetit, letargija, izraženi svrab, hemoragična dijateza i žutica povezani sa hepatopatijom, kao i hematološki poremećaji (eozinofilija, neutropenija, limfocitoza, slaba leukopenija, trombocitopenija, agranulocitoza i hemolitička anemija). Ove neželjene reakcije nestaju posle 7 do 45 dana od prekidanja terapije tiamazolom. Bezbednost leka nije ispitana kod gravidnih mačaka niti za vreme laktacije. Iz tih razloga tiamazol se ne primenjuje tokom graviditeta i laktacije.

23.4. ENDOKRINI PANKREAS

Pankreas sadrži dva potpuno različita tipa glandularnog tkiva. Egzokrini pankreas luči digestivne enzime, dok endokrini pankreas čine Langerhansova ostrvca rasuta po celom tkivu pankreasa. U ostrvcima se nalaze četiri tipa ćelija koje luče hormone: *beta-ćelije* luče insulin, C-peptid i proinsulin, *alfa ćelije* luče glukagon, *delta-ćelije* proizvode somatostatin i *F-ćelije* proizvode pankreasni polipeptid (PP). Glukagon i insulin imaju bitan značaj za regulaciju metabolizma glukoze, masti i proteina.

Dejstva insulina.– Dejstvo insulina započinje njegovim vezivanjem za specifične insulinske receptore na ćelijskoj membrani. Insulin inhibiše lipolizu i favorizuje deponovanje masti. Sve ovo pokazuje da insulin ima vrlo značajnu ulogu u regulaciji metabolizma. Insulin, hormon rasta i seksualni steroidi deluju kao anabolici. Nasuprot njima, glukokortikoidi, tireoidni hormoni, glukagon i kateholamini deluju kao katabolici i

u odnosu na insulin imaju suprotne efekte na sintezu glikogena, deponovanje masti i azotnu ravnotežu.

Primena.– Insulin se koristi za terapiju diabetes mellitusa kod pasa. Pod dejstvom insulina se smanjuje glikemija, prestaje glikozurija i ketonurija. Insulin se primenjuje zajedno sa glukozom kod acetonemija goveda i graviditetne toksemije ovaca.

Doziranje i način primene.– Optimalna doza insulina za terapiju dijabetesa kod pasa je ona koja je dovoljna da količinu šećera u mokraći svede na tragove. Lečenje se započinje sa insulinom u dozi od 0,5 i.j./kg telesne mase, a zatim se doza podešava prema postignutom efektu. Za ove svrhe se mogu koristiti različiti preparati insulina čije delovanje može biti kratko (oko 8 časova), umereno (lente insulini sa delovanjem od 18 do 24 sata) i dugo (protamin-cink-insulin, oko 48 sati). Insulini se primenjuju supkutano. Eventualne reakcije preosetljivosti se izbegavaju tako što se prelazi na drugi monokomponentni insulin (na primer, sa govedeg na svinjski).

23.4.1. Peroralni hipoglikemici (antidijabetici)

U veterinarskoj praksi koriste se dve glavne grupe peroralnih antidijabetika: *derivati sulfonilureje (hlorpropamid, tolbutamid) i derivati bigvanida.*

Derivati sulfonilureje snižavaju glikemiju na tri načina: pojačavaju oslobađanje insulina iz beta-ćelija pankreasa, povećavaju broj insulinskih receptora i smanjuju koncentraciju glukagona u krvi. Ovi lekovi neće delovati ukoliko funkcija pankreasa nije očuvana. Kao i kod insulina, doziranje derivata sulfonilureje se podešava tako da se posle primene leka u urinu otkriju samo tragovi šećera.

Derivati sulfonilureje nisu se pokazali značajno efikasnim u terapiji dijabetesa kod pasa, verovatno što se u trenutku traženja pomoći veterinara bolest već nalazi u poodmakloj fazi.

23.4.2. Glukagon

Glukagon je polipeptidni hormon koji se sintetiše u alfa-ćelijama Langerhansovih ostrvaca. Dejstva ovog hormona su suprotna od onih kod insulina, tj. on prouzrokuje *hiperglikemiju*, lipolizu i povećanje koncentracije slobodnih masnih kiselina u krvi. Glukagon je snažan stimulan adenilatne ciklaze, čime se povećava koncentracija cAMP-a, koji zatim aktivira razne proteinske kinaze. Glavna terapijska indikacija za glukagon je izrazita hipoglikemija, kakva je inače u insulinskoj komi.

23.5. PARATIREODNI HORMON I KALCITONIN

Paratireoidni hormon (PTH) jeste kompleksan polipeptid, čiju sekreciju i/ili oslobađanje reguliše nivo kalcijuma u krvi koji protiče kroz paratireoidnu žlezdu. Hipokalcemija prouzrokuje hipertrofiju žlezde i povećanu sekreciju i oslobađanje PTH, dok hiperkalcemija smanjuje njegovu sekreciju i prouzrokuje involuciju žlezde. Takođe i hiperfosfatemija može indirektnim putem da stimuliše paratireoidnu žlezdu, snižavajući koncentraciju kalcijuma.

U organizmu životinje ne postoji depo ovog hormona, već se njegova koncentracija menja iz minuta u minut. Metabolizam kalcijuma zavisi od više regulatornih mehanizama u kojima pored parathormona učestvuju još vitamin D, kalcitonin i kalcijum iz hrane.

Hipoparatireoidizam.– Retko se viđa kod domaćih životinja. Ovo stanje se kod pasa manifestuje hipokalcemijom, neuromišićnom razdražljivošću i tetanijom. Lečenje se sprovodi intravenskom primenom soli kalcijuma i ishranom bogatom kalcijumom, a siromašnom fosforom, zajedno sa vitaminom D₃ u dozi od 25.000 do 50.000 i.j. dnevno.

Supstituciona terapija parathormonom sporo prouzrokuje poboljšanje, preskupa je, a često i neefikasna zbog brzog stvaranja antitela protiv PTH-a.

Hiperparatireoidizam.— Manifestuje se hiperplazijom žlezde i prekomernom produkcijom PTH, što se manifestuje izrazitom demineralizacijom kostiju koja prouzrokuje frakture i deformitete kostiju. Hronični hiperparatireoidizam prouzrokuje nefrokalkulozu zbog prekomernog izlučivanja kalcijuma u urinu. Moguća je i kalcifikacija mekih tkiva, uključujući i bubreg. Tako poremećena funkcija bubrega prouzrokuje hiperfosfatemiju (umesto očekivane hipofosfatemije), jer tubuli ne izlučuju fosfate. Terapija hiperparatireoidizma se najčešće sprovodi hirurški.

Kalcitonin.— Stvara se u parafolikularnim ćelijama tireoidne žlezde i aktivno učestvuje u metabolizmu kalcijuma. On se oslobađa u svim stanjima hiperkalcemije i prouzrokuje brzo sniženje koncentracije kalcijuma u krvi, a često i fosfata. Kalcitonin inhibiše demineralizaciju kostiju, pa tako deluje suprotno parathormonu i velikim dozama vitamina D. Deficijencija kalcitonina nije još opisana kod domaćih životinja, a njegova terapijska primena tek treba da se utvrdi.

23.6. HORMONI TIMUSA

Hormoni timusa, uključujući *timozin* indukuju sazrevanje T-limfocita. Oni takođe pojačavaju aktivnost T-helper ćelije, pojačavaju oslobađanje interleukina-2 i stimulišu citotoksičnu aktivnost T-ćelija. Struktura nekoliko hormona iz timusa je poznata, ali se malo zna o njihovom mehanizmu delovanja.

23.7. BIOLOŠKI AKTIVNI PEPTIDI GASTROINTESTINALNOG SISTEMA

U gastrointestinalnom sistemu otkriveno je do sada 35 peptida sa značajnom regulatornom ulogom. Do sada su najbolje proučeni: *gastrin*, *holecistokinin*, *sekretin*, *somatostatin*, *glukagon*, *pankreasni polipeptid*, *vazoaktivni intestinalni peptid (VIP)*, *neurotenzin*, *opioidni peptidi* i drugi. Praktičnu primenu za sada, i to samo u humanoј farmakoterapiji, imaju: *gastrin*, *holecistokinin*, *somatostatin* i *glukagon*.

Pentagastrin, kao sintetski pentapeptid, sličan gastrinu primenjuje se supkutano umesto histamina, u cilju ispitivanja sekretorne aktivnosti gastične mukoze.

FARMAKOLOGIJA KOŽE I SLUZOKOŽE

Mnogi lekovi se koriste za spoljašnju upotrebu. Oni imaju specifično terapijsko dejstvo koje je uglavnom ograničeno na kožu i vidljive sluznice, oči i uši.

Podela ovih lekova može da se izvrši prema osnovnom dejstvu na *umirujuća* (sedativna) sredstva i *nadražujuća* (iritantna) sredstva. Ova sredstva svojim fizičkim i hemijskim osobinama deluju umirujuće ili nadražajno na kožu i sluznice.

U umirujuća sredstva spadaju:

- emolijencije,
- demolijencije,
- protektivi,
- adstringentna i adsorbentna sredstva.

Nadražujuća sredstva mogu da se podele u sledeće grupe:

- kaustična sredstva i
- flogistička sredstva.

Međutim, prema postignutom farmakološkom efektu lekovi koji se koriste u terapiji kože i sluznica mogu da se podele na: *antiinflamatorne lekove*, *antialergijske*, *antimikrobne*, *antimikotičke*, *antiseptičke*, *antiparazitske lekove* i *dr.*

24.1. SREDSTVA SA UMIRUJUĆIM DEJSTVOM NA KOŽU I SLUZNICE

24.1.1. Emolijencije

Emolijencije su materije koje omekšavaju kožu, čine je elastičnom i smanjuju njenu osetljivost na dejstvo različitih faktora. Pored toga, ova sredstva se koriste kao podloge za pravljenje mekih farmaceutskih oblika lekova. Većina emolijentnih sredstava su ulja, masti ili voskovi.

Ulja.– Obično su izolovana iz različitih biljaka, a najčešće se koriste: *maslinovo*, *kukuruzno*, *bademovo*, *ricinusovo*, *suncokretovo* i *riblje ulje*. Sva ova ulja su tečna na sobnoj temperaturi, izuzev ulja iz teobromina (kakaovo maslo), koje je čvrsto. Ulja su blaga emolijentna sredstva kada se primenjuju na površinu kože. Primenjena peroralno deluju iritantno, tj. purgativno, jer se iz njih u toku varenja oslobađa ricinoleinska kiselina.

Masti i voskovi.– Od životinjskih masti i voskova koriste se: *lanolin*, *vazelin*, *parafin*, *glicerol*, *prirodni* i *sintetski voskovi*. Masti i voskovi su čvrsti na sobnoj temperaturi. Na telesnoj temperaturi masti se otapaju, dok voskove pre primene treba rastopiti.

Lanolin.– Lanolin je žuta, ljušpičasta, lepljiva mast karakterističnog mirisa, a dobijena je ispiranjem vune ovaca. Ova mast je produkt lojnih žlezda kože ovaca. Ima osobinu da na svoju površinu adsorbuje od 25 do 30% vode. Moguća je pojava alergijskih reakcija na lanolin, pa se nastoji da se lanolin zameni polietilen-glikolima.

Vazelin i tečni parafin.–Vazelin se u prometu nalazi u žutoj boji (*Vaselinum flavum*) i beloj (*Vaselinum album*), koji se dobija iz žutog vazelina posebnim farmaceutskim postupkom.

Tečni parafin ili mineralno ulje (*Parafinum liquidum*) i vazelin su emolijentna

sredstva koja povećavaju i ubrzavaju epitelizaciju rana i štite kožu od dejstva raznih noksi. Ova sredstva se koriste kao podloge (vehikulumi) za linimente i druge meke farmaceutske oblike lekova.

Glicerol.– Glicerol je dobijen od životinjskih i biljnih masti posebnim tehnološkim postupkom. On je bistra, bezbojna, gusta tečnost, skoro bez mirisa, a slatkog je ukusa. Glicerol ima sposobnost da privuče vodu iz tkiva. Ako se primeni na kožu i sluznice u nerazblaženom obliku prouzrokuje nadražajni efekat, zato se se primenjuje prethodno razblažen sa jednim do dva dela vode.

Voskovi.– Voskovi mogu da budu prirodni i sintetski. Prirodni voskovi su životinjskog porekla, od kojih se najčešće koriste: *Cera flava*, *Cera alba* i *Cetaceum*.

Od sintetskih voskova kao emolijensi koriste se anijonski emulzificirajući voskovi i nejonski emulzirajući voskovi. Najvažniji nejonski sintetski voskovi su *polietilen-glikoli*, a naročito *polioksietilen-glikol*. To su visokomolekularna jedinjenja etilen-glikola i njegovih polimera nastalih procesom kondenzacije. Voskovi niže molekulske mase su tečni, a više molekulske mase čvrste supstance.

Najpoznatiji sintetski, nejonski, niskomolekulski vosak je *propilen-glikol*. On je prozirna tečnost bez mirisa, i slatunjavog je ukusa. Lako se meša sa vodom, etanolom i hloroformom. Propilen-glikol pored emolijentnog delovanja ima slabo antiseptičko dejstvo, a koristi se i kao rastvarač za mnoge lekovite supstance koje su nerastvorljive u vodi. Ovo sredstvo može da se daje parenteralno, a koristi se i kod acetone mije krava.

24.1.2. Demolijencije

Demolijencije su inertne materije koje smanjuju nadražaj, pre svega sluznica, na dejstvo različitih faktora. Većina demolijentnih sredstava su velike molekulske mase i lako se rastvaraju u vodi. To su najčešće *sluzave materije*, *gelatina* i *arapska guma*.

Sva ova sredstva se primenjuju lokalno na sluznice premazivanjem, raspršivanjem u vidu magle (aerosol), enteralno (klizmom) ili (drenčom) i na kožu u vidu obloga (kataplazme). Pored toga, ova sredstva se koriste i kao podloge, stabilizatori, korigensi za mnoge lekovite preparate, a naročito suspenzije i emulzije.

Sluzave materije (mucilaginoza).– Sluznice i u normalnim fiziološkim uslovima neprestano luče sluz koja ima zaštitni i antiinflamatorni efekat. Na sličan način deluju i u istu svrhu se primenjuju i sluzave materije. One se dele na prirodne (skrob, sluz, guma i različite biljke) i veštačke mucilaginozne materije koje su srodne polisaharidima. Obe ove grupe mucilaginoznih sredstava su hidrofilni koloidi koji se u vodi razmekšavaju, bubre ili otpuštaju sluz (biljke) i tako stvaraju viskoznu tečnost koja može da pređe i u pihtijastu masu. Rastvori sluznih materija deluju tako što oblažu sluznice i kožu i smanjuju nadražaj raznih supstanci na završetke senzitivnih nerava.

Mnoge biljke (cele ili njihovi delovi) sadrže sluzave materije koje se ekstrahuju u obliku macerata. Najčešće korišćene biljke: *Althaeae radix* (koren belog sleza), *Malvae folium et flores* (list i cvet crnog sleza), *Glycyrrhiza herba et radix* (sladić i njegov koren). Od sladića dobijen je suvi ekstrakt i sirup koji se koristi kao korigens neprijatnog ukusa supstanci. Takođe, koriste se i *Gummi arabica* (arapska guma) i *Tragacanth* (tragakant). Od obe biljke dobijeni su suvi ekstrakti koji rastvoreni u vodi bubre i prave guste lepljive sluzi.

Za dobijanje sluzavih materija često se koristi i seme lana, pirinča, zobi i pšenice, kao i skrob (*amylum*) dobijen iz krompira, kukuruza, pšenice i pirinča. Sluzave materije iz semena i skroba navedenih biljaka dobijaju se kuvanjem (*dekokt*) ili prelivanjem ključalom vodom (*infuz*), a imaju protektivno, blago adstrigentno i adsorbentno delovanje. Ove sluzave materije mogu se primenjivati peroralno i rektalno kod

gastroenteritisa i proktitisa.

Želatina (Gelatina).– Želatina se dobija hidrolizom kolagena hrskavica i kostiju. Čista želatina za medicinske svrhe je u obliku prozirnih, bezbojnih ili žućkastih finih ljušpica. U vodi se ne rastvara, ali brzo bubri stvarajući lepljivu sluz.

24.1.3. Protektivi

Mnogi protektivi su hemijski inertne materije nerastvorljive u vodi, a koriste se za lokalnu primenu na koži i sluznicama. Ove materije stvaraju zaštitni sloj i mehanički štite kožu i sluznice od dejstva nadražajnih supstanci. Isto tako, one sprečavaju trenje, smanjuju nadražaj tkiva, adsorbuju toksine i eksudate, odnosno zasušuju rane.

U protektivne materije spadaju mucilaginozna sredstva, neka adsorbentna i astrigentna sredstva, biljna ulja, mineralna ulja, lanolin. Od svih njih najčešće se koriste: *skrob, talk, jedinjenja cinka* (cink-oksidi, cink-sulfat, cink-stearat i cink-karbonat), *borna kiselina, lanolin i maslinovo ulje*. Ova sredstva se koriste u obliku praška za posipanje (konspergencija), masti ili kreme na promenjenu ili intaktnu kožu. Pored zaštitnog efekta ova sredstva imaju blago antiseptičko i adstrigentno delovanje.

24.1.4. Adsorbentna sredstva

Adsorbentna sredstva su sastavni deo mnogih preparata za veterinarsku upotrebu u kojima predstavljaju vehikulum za aktivnu supstancu. Adsorbentna sredstva imaju osobinu da na svoju površinu privlače (vezuju) čvrste čestice, tečnost, toksine, bakterije i gasovite materije. Primenjeni na površinu oštećene - promenjene kože, štite je od dejstva navedenih materija. Jedno sredstvo će imati veći adsorbentni efekat ako mu je površina adsorpcije veća, a ona je veća ukoliko su čestice koje vrše adsorpciju sitnije, mikronizovana. Adsorptivnu površinu povećava i poroznost čestica.

Sposobnost adsorpcije nekog sredstva zavisi i od električnog naboja njegovih čestica. Prema električnom naboju čestica adsorbentna sredstva se mogu podeliti na: *elektronegativna* (kaolin), *elektropozitivna* (aluminijum-hidroksid i gvožđe-hidroksid) i *elektroneutralna* (medecinski ugalj itd.). Elektropozitivni adsorbentni lekovi adsorbuju na svoju površinu elektronegativne čestice, elektronegativni adsorbentni privlače elektropozitivne čestice, a elektroneutralni – i elektronegativne i elektropozitivne čestice.

Efekat ovih sredstava nastaje već posle nekoliko minuta (1 do 3 min.) od primene. Ova sredstva bolje adsorbuju nedisosovane od disosovanih materija. Posle peroralne primene adsorbentnih lekova, a naročito kod preživara, zbog dužine alimentarnog sistema i vremena zadržavanja ovih lekova u njemu, može da nastane otpuštanje dela adsorbovanih materija. U tim slučajevima potrebno je primeniti laksativno sredstvo koje bi ubrzalo pražnjenje digestivnog sistema.

24.1.4.1. Medicinski ugalj

Medicinski ugalj (*Carbo medicinalis*) dobija se iz animalnog otpada zbog čega se zove i životinjski ugalj (*Carbo animalis*). Medicinski ugalj je crni, vrlo fini, lagani prašak bez mirisa i ukusa, nerastvorljiv u vodi. On je elektroneutralni adsorbentni lek i na svoju površinu privlači čestice, gasove (nastale pod dejstvom mikroorganizama), tečnosti (različite otrove) i delove mikroorganizama.

Međutim, medicinski ugalj, kao i svi drugi adsorbentni lekovi mogu da adsorbuju alkaloidne, antibiotike, hemoterapeutike i druge lekove primenjene peroralno zajedno sa

njim. Ovo sredstvo smanjuje ili antagonizuje apsorpciju i svih drugih korisnih materija iz intestinuma. Duža upotreba ovog leka ili primenjivanje u visokim dozama, može da prouzrokuje adsorpciju vitamina i fermenta iz digestivnog sistema životinja i da poremeti varenje hrane. Pored toga, ovaj lek ima sposobnost da adsorbuje i nagomilava kiseonik, pa može da se koristi i kao oksidaciono, odnosno dezodorantno sredstvo kada se primeni na kožu.

Indikacije. – Medicinski ugalj se upotrebljava kod egzogenih trovanja malih i velikih životinja. U tu svrhu primenjuje se peroralno, u vodi za piće. Govedima se daje od 50 do 500 g na životinju, konjima od 50 do 400 g, ovcama i kozama od 25 do 100 g, psima od 5 do 20 g i mačkama od 5 do 10 g, jednom do dva puta dnevno. Daje se i kod gastroenteritisa, metritisa, meteorizma, a može da se koristi i za zasušivanje i dezodoriranje zagađenih vlažnih rana i ekcema na koži.

24.1.4.2. Kaolin

Kaolin ili bela glina po hemijskom sastavu je uglavnom aluminijum-silikat. Slabije je adsorbentno sredstvo od medicinskog uglja, a adsorbuje samo elektropozitivne čestice. Primenjuje se zajedno sa crevnim antimikrobnim i astrigentnim sredstvima za lečenje dijareje, egzogenih trovanja i meteorizma. Takođe se primenjuje i spolja na kožu i kao antiinflamatorno sredstvo kod kontuzija tkiva.

Aluminijum-hidroksid i gvožđe-hidroksid. – Adsorbuju čestice negativno naelektrisane (na primer, kiseline). Obe ove soli imaju izraženo i adstrigentno delovanje. Primenjene peroralno imaju antidijski efekat.

24.1.5. Adstrigentna sredstva

Danas ova sredstva imaju ograničenu primenu u veterinarskoj medicini. Adstrigentna sredstva se primenjuju lokalno i namenjena su za spoljašnju i unutrašnju upotrebu. Ova sredstva prouzrokuju taloženje (precipitaciju) proteina na površini sluznica i kože gradeći albuminate. Ovi precipitirani proteini formiraju zaštitnu skramu koja smanjuje uticaj fizičkih i hemijskih nadražajnih materija.

Površina tkiva, posle dejstva nižih koncentracija adstrigentnih sredstava zgušnjava se (smanjena permeabilnost ćelija), postaje bleđa (lokalna hemostaza), suva (smanjena sekrecija) i manje osetljiva. Ovako promenjeno tkivo nije povoljno za razvoj mikroorganizama.

Više i visoke koncentracije adstrigentnih sredstava zahvataju i menjaju i dublje slojeve tkiva pa prouzrokuju inflamaciju ali i nekrozu. Zato što mogu da zaustave slaba krvavljenja, ovi lekovi su i lokalni hemostatici.

Prema poreklu adstrigentna sredstva mogu da se podele na:

- mineralna (neorganska) sredstva i
- biljna (organska) adstrigentna sredstva.

24.1.5.1. Mineralna adstrigentna sredstva

Mineralna adstrigentna sredstva su teški metali i njihove soli. Oni imaju snažan afinitet prema belančevinama ćelija stvarajući metalne albuminate. Najjači adstrigentni lekovi su soli aluminijuma, pa gvožđa, bakra, srebra, cinka, žive, bizmuta i kalijum permanganata. Soli koje najlakše disosuju, kao na primer hloridi i nitrati, deluju najjače adstrigentno, zatim slede sulfati, acetati, citrati i tartarati. Jedinjenja olova sa slabom kiselinom daje slabo adstrigentno sredstvo (olovo acetat), a jedinjenje žive sa jakim

kiselinom (živin hlorid). Međutim, ako su soli metala nerastvorljive ili vrlo teško rastvorljive, onda ne deluju kaustično, iako su obe komponente jakog dejstva. Tako je na primer, živin hlorid (*Mercuri chloridi*) lako rastvorljiv u vodi, pa mu je dejstvo korozivno.

Jačina delovanja mineralnih adstringentnih lekova ne zavisi samo od hemijske strukture već i od koncentracije i ekspozicije datih sredstava na kožu ili sluznice. Što je koncentracija adstringentnog sredstva veća a ekspozicija duža, sredstvo ima jače adstringentno delovanje, odnosno kaustično, pa i nekrotično. Niske koncentracije soli teških metala, za razliku od adstringenata biljnog porekla, prouzrokuju jaku dehidraciju tkiva koja tada postaju više konzistentna i manje elastična. Na dejstvo adstringentnih lekova naročito su osetljive sluznice intestinalnog sistema i oka.

Neželjena dejstva.—Česta primena mineralnih adstringentnih sredstava na promenjenu kožu ili sluznice omogućava apsorpciju teških metala, njihovo kumuliranje u parenhimske organe, a često i pojavu sistemskih toksičnih efekata. Peroralna primena visokih koncentracija soli teških metala može da prouzrokuje povraćanje i dijareju sa primesama krvi. Isto tako, česta i dugotrajna p.o. primena terapijskih koncentracija adstringentnih lekova prouzrokuje hemoragični enterokolitis, proktitis, nefritis, masnu degeneraciju jetre i anuriju.

Od mineralnih adstringentnih sredstava najčešće se koriste:

Jedinjenja olova.— Olovo-acetat je jako adstringentno sredstvo sa izrazitim afinitetom prema belančevinama ćelija. Ova so se primenjuje u oftalmologiji za lečenje konjunktivitisa. Indikovana je primena i kod proktitisa, metritisa, cistitisa, kao i kontuzije tkiva, i to kako kod velikih, tako i kod malih životinja.

Jedinjenja aluminijuma.— Kalijum-aluminijum-sulfat (stipsa) u rastvorima koncentracije od 2 do 5% deluje adstringentno i hemostatički. Stipsa se indikovana kod stomatitisa, faringitisa i svih drugih primena navedenih kod olovo-acetata. Aluminijum-acetat pored adstringentnog dejstva ima i antiseptičko, pa se ovo sredstvo koristi u lečenju infekcija rana, ekscema, kontuzija i edema tkiva. Sličnu primenu ima i Burow rastvor koji se sastoji od stipse i olovo- acetata. Posebna indikacija za primenu ovog oficinalnog rastvora je pododermatitis.

Jedinjenja bakra.— Bakar-sulfat se kao adstringent uspešno koristi u oftalmologiji za lečenje konjunktivitisa i oboljenja korneje kod pasa. Pored toga, ovo sredstvo ima i emetički i antiseptički efekat.

Jedinjenja gvožđa.— Feri-hlorid je rastvor tamno-smeđe boje sa adstringentnim i lokalnim hemostatičkim efektom, pa se najčešće primenjuje u hirurgiji posle amputacije repa, prstiju, rogova, bradavica, kao i za lečenje manjih rana.

Jedinjenja cinka.— Cink-karbonat, cink-oksidi i cink-sulfat primenjuju se spolja na koži ili sluznicama. Sve ove soli cinka deluju slabo adstringentno, antiseptički i protektivno. One se primenjuju u obliku pasta, losiona, linimenata, masti i krema. Cink-oksidi i cink-karbonat umešani u masnu podlogu široko se primenjuju u obliku protektivnih zavoja.

Jedinjenja bizmuta.— Soli bizmuta primenjuju se peroralno, ali i spolja na površini kože i sluznica, sa ciljem da prouzrokuju prevashodno lokalni adstringentni efekat. Najčešće se koriste: *bizmut-subnitrat*, *bizmut-subgalat*, *bizmut-subkarbonat*, *bizmut-subcitrat* i *bizmut-subsalicilat*.

Ove soli ispoljavaju različita farmakološka dejstva kada se primene peroralno. Pored adstringentnog dejstva soli bizmuta imaju antacidno dejstvo, pojačavaju sekreciju mukusa (protektivno dejstvo), a imaju izvesno antimikrobno i antiparazitsko dejstvo.

Neke od ovih soli mogu da se primenjuju i spolja na koži. Sali bizmuta se praktično ne apsorbuju posle peroralne primene. Ipak, česta i dugotrajna upotreba ovih soli može da prouzrokuje apsorpciju bizmuta ili nitrata koji su nastali

razlaganjem bizmut-subnitrata u kiseloj sredini, i da prouzrokuju neurotoksične efekte kod životinja.

24.1.5.2. Biljna adstringentna sredstva

Od biljnih adstringentnih lekova koriste se tanini, koji se nalaze u raznim biljkama. Intenzitet delovanja tanina na sluznice i kožu, prvenstveno zavisi od njihove koncentracije. Način delovanja tanina vrlo je sličan delovanju mineralnih adstringentnih lekova. Naime, tanini na površini ćelija sluznice, a ređe i kože, precipitiraju proteine smanjujući sekreciju žlezda i prouzrokujući blagu hemostazu. Na taj način na površinama se formira zaštitni sloj koji smanjuje nadražaj sluznice i osećaj bola. Više koncentracije tanina mogu da deluju štetno na sluznice i izazovu promene slične onima koje nastaju pod dejstvom mineralnih adstringentnih lekova. Zbog toga, tanini se retko primenjuju u izvornom obliku, već se upotrebljavaju vezani za albumine. Iz ovog kompleksa tanini se sporo oslobađaju posle peroralne primene, pa tako izostaje njihovo neželjeno dejstvo na sluznicu digestivnog sistema.

Tanini se primenjuju za lečenje kolpitis, faringitisa, stomatitisa, subakutnih i hroničnih gastroenteritisa, a ponekad i kao slabi hemostatici. Ređe se koriste za lečenje vlažnih ekcema.

24.2. SREDSTVA SA IRITANTNIM DEJSTVOM NA KOŽU I SLUZNICE

Stimulativna sredstva se primenjuju na kožu ili sluznice prouzrokujući lokalni nadražajni efekat. Jačina nadražaja zavisi od prirode samog sredstva, njegove koncentracije, dužine ekspozicije i stanja tkiva (promenjeno – nepromenjeno). Nadražajni efekat stimulativnog sredstva povećava se ako se upotrebi jače sredstvo, u višoj koncentraciji za duži vremenski period i na oštećenom tkivu.

24.2.1. Kaustici, keratolitici i antiseboreici

Kaustična sredstva ili korozivi se primenjuju za razaranje patoloških izraslina na koži, kao što su: prekomerna granulacija rana (*Caro luxurians*), skidanje superficijalnih tumora i bradavica, stimulisanje spore granulacije rana i za razaranje začetaka rogova, odnosno sprovođenje dekonuacije. Poznato je od ranije, da kaustična sredstva mogu da se koriste i kao keratolitici jer prouzrokuju deskvamaciju stratum korneuma, pa se primenjuju kod keratoze i drugih hiperplastičnih oboljenja kože.

Od kaustičnih-keratolitičkih sredstava najčešće se koriste: aluminijum-hlorid, gencijana violet, srebro-nitrat, fenol, antimoni-trihlorid, salicilna kiselina, glacijalna sirćetna kiselina i podofilin. Kaustična sredstva se ne primenjuju na koži obrasloj dlakom, na vlažnoj, prljavoj i masnoj koži, pa mesto tretmana treba prethodno pripremiti. Dekonuacija ovim kausticima kod mladunaca izvodi se u toku 48 sati od partusa. Mnogi od navedenih keratolitika imaju i antiseboreički efekat, odnosno smanjuju produkciju lojnih žlezda kože. Zbog toga se dosta koriste u veterinarskoj dermatologiji.

Antimonil-trihlorid je najčešće korišćeni kaustik. To je kristalna obojena supstanca nerastvorljiva u vodi, ali se rastvara u razblaženoj hlorovodoničnoj kiselini, apsolutnom etanolu, hloroformu i etru. Ovo sredstvo se često meša sa salicilnom kiselinom u odnosu 28% antimonil-trihlorida i 5 do 7% salicilne kiseline. Smeša se koristi kao keratolik, i to najčešće kod goveda.

Salicilna kiselina.—Salicilna kiselina se primenjuje isključivo lokalno na površinu kože, a ima keratolitičko, antiseboreičko i izvesno antibakterijsko i antigljivično dejstvo. Primenjuje se u koncentraciji od 2 do 10% i prouzrokuje smrt ćelija stratum korneum,

odnosno deskvamaciju i propadanje ovog sloja kože. Salicilna kiselina se široko primenjuje u dermatologiji kod većine vrsta životinja i može da prouzrokuje iritaciju kože i dermatitis.

Benzoil peroksid.– Benzoil peroksid je keratolitik, antiseptik, izuzetno snažno oksidaciono dezinfekciono sredstvo i sredstvo sa antimikrobnim dejstvom. Zbog svih navedenih farmakoloških dejstava ovo jedinjenje se široko koristi u dermatologiji. Benzoil peroksid se u koži metaboliše u benzoičnu kiselinu koja takođe ima antibakterijsko dejstvo. Ovo jedinjenje se koristi za lečenje pioderme i keratoza.

Rezorcinol i sumpor.– Oba leka imaju keratolitičko dejstvo, baktericidno, antiseptično, a sumpor i antipruriginozno i ektoantiparazitsko dejstvo. Mogu se koristiti u ove svrhe bilo sami ili u kombinaciji sa drugim keratolicima.

Retinoidi.– Retinoidi su klasa prirodnih ili sintetskih jedinjenja koja su po dejstvu slična vitaminu A (retinoična kiselina). Danas se u kliničkoj veterinarskoj praksi u ograničenom stepenu koriste samo tri retinoida (tretinoin, izotretinoin i etretinat). Primenuju se lokalno na koži ili p.o. sa ciljem da pospeše rast i regulišu diferencijaciju ćelija kože, odnosno da „normalizuju” epitel u oboljenjima kože i da inhibišu sekreciju lojnih žlezda. Ovi lekovi imaju keratolitički efekat. Koriste se za lečenje ozbiljnih oboljenja kože pasa i mačaka, ali sa promenljivim uspehom.

24.2.2. Flogistici – rubefacijensi

Flogistička sredstva su hemijske materije koje prouzrokuju hiperemiju kože i smanjuju osećaj bola. Flogistici (iritansi) izazivaju inflamaciju prouzrokujući lokalnu vazodilataciju i pojačanu cirkulaciju krvi u koži. Ubrzana cirkulacija krvi poboljšava ishranjenost tkiva, aktivira lokalne odbrambene snage organizma (broj leukocita), ubrzava eliminaciju raspadnutih produkata iz venskog i limfnog sistema, povećava toplotu, pa koža postaje toplija i crvenija.

Sredstva koja prouzrokuju samo hiperemiju kože (crvenilo i povećana toplota, „srednja iritacija”) nazivaju se *rubefacijenti*. Ova sredstva mogu često da ublaže ili otklone osećaj bola, pa čak i bol prouzrokovan upotrebom drugih lekova.

Pored hemijske rubefacijencije, flogistički efekat može da se postigne i primenom toplote. U humanoj i veterinarskoj medicini često se primenjuje toplota termofora, toplotnih lampi, vlažnih toplih obloga i kratkotalasne dijatermije. U veterinarskoj medicini ova sredstva se praktično ne primenjuju zbog nekooperativnosti pacijenata. Zbog toga se u veterini za postizanje rubefacijentnog efekta koristi i veliki broj različitih lekova, kao što su: *jod, kamfor, metil-salicilat, terpentinsko ulje i amonijak*.

Sredstva koja prouzrokuju jaču iritaciju tkiva, sa oštećenjem kapilara i lučenjem seroznih eksudata u površinski sloj kože, kada nastaju vezikule, zovu se vezikantna flogistička sredstva ili „blisteri”. Najčešće primenjivana sredstva iz ove grupe flogistika za veterinarsku upotrebu su: živin hlorid, živin jodid, kantaridin (izolovan iz španske ili ruske muve), kapsaicin (izolovan iz paprike).

Pustulacija je najviši stepen promena na koži posle primene flogistika. Ova sredstva prouzrokuju izrazito jak nadražaj i oštećenje dubljih slojeva kože. Tada vezikule bivaju ispunjene ćelijskim detritusom (gnojem). Ovako oštećeni slojevi kože gube sposobnost da se regenerišu pa takvo tkivo postaje kontrahovano i sa ožiljcima.

Važno je napomenuti da ni jedno od napred navedenih sredstava, pod uslovom da se primeni na predviđen način i u određenom farmaceutskom obliku, neće prouzrokovati viši stepen nadražaja od pojave vezikula.

Indikacije.– Flogistički lekovi se upotrebljavaju u svim slučajevima kada treba prividno umanjiti osećaj bola, a hroničnu inflamatornu reakciju preobratiti u akutnu i tako

ubrzati ozdravljenje.

Ovi lekovi se primenjuju u obliku masti, paste ili losiona. Najčešće se utrljavaju (do 10 min.) u kožu, a koriste se kod subakutnog i hroničnog miozitisa, tendinitisa, burzitisa, artritisa i neuralgija kod malih i velikih životinja.

24.3. ANTIBAKTERIJSKI I ANTIGLJIVIČNI LEKOVI ZA LOKALNU PRIMENU

Lekovi primenjeni na kožu mogu da se apsorbuju sa mesta aplikacije i da dospeju u sistemsku cirkulaciju, da distribuiraju u dublje slojeve kože i da ostanu na površini kože. U kom stepenu će se apsorbovati lokalno primenjeni lekovi, zavisi od fizičko-hemijskih osobina samog leka i od farmaceutskog oblika u kome je pripremljeno lekovito sredstvo.

Aminoglikozidni antibiotici se sasvim slabo apsorbuju sa površine kože i sluznica. Njihova kvaternerna struktura i vezivanje za gnoj na površini kože otežava im distribuciju kroz slojeve kože. Ona se povećava ako se pre aplikacije ovih lekova koža i sluznice temeljno očiste od eksudata.

Lokalno se primenjuju i polipeptidni antibiotici – polimikisini (polimiksin E i B). Ovi antibiotici postižu značajno veću antibakterijsku efikasnost u terapiji infekcije kože kada se primene direktno na kožu, nego posle sistemske primene. Sistemskom primenom se ne postižu dovoljne antibakterijske koncentracije ovih lekova u slojevima inficirane kože. Polimikisini se primenjuju u obliku masti, pasta, gelova i praškova za lečenje infekcije kože prouzrokovane gram negativnim mikroorganizmima (*Pseudomonas* spp., *Proteus* spp.). Bacitracin je drugi polipeptidni antibiotik namenjen isključivo za lokalnu primenu na koži i sluznicama. Za razliku od predhodne grupe antibiotika, bacitracin deluje na gram pozitivne mikroorganizme prouzrokovaoče infekcija kože i sluznica.

Nitrofurani, kao što su nitrofurazon i furazolidon su zabranjeni za sistemsku primenu kod životinja, ali se koriste za lokalnu primenu i imaju vrlo širok antibakterijski spektar dejstva. Slabo se apsorbuju kroz kožu i predstavljaju vrlo pouzdane lekove za lečenje površinskih bakterijskih infekcija kože kod raznih vrsta životinja.

Jod je jedan od najstarijih elemenata sa antibakterijskim, antigljivičnim i antivirusnim dejstvom posle lokalne primene na kožu i sluznice. Primenjuje se u obliku etanolne tinkture, vodenog rastvora u kalijum jodidu (Lugolov rastvor) i u obliku jodida gde je jod vezan za polivinilpirolidon. Iz ovog kompleksa se elementarni jod postepeno oslobađa i ostvaruje baktericidno i fungicidno dejstvo.

Hlorheksidin se široko primenjuje u veterinarskoj dermatologiji. On je antiseptik sa baktericidnim dejstvom. Organske materije i gnoj na koži mogu da antagonizuju dejstvo hlorheksidina. Hlorheksidin glukonat ima rezidualno antibakterijsko dejstvo kada se primeni na površinu kože jer se vezuje za proteine stratum korneuma. Koristi se za lečenje inficiranih rana, apscesa, kao antiseptik u hirurgiji i za tretiranje ruku hirurga.

Gljivične infekcije kože i sluznica mogu da se leče antimikoticima i drugim lekovima sa fungicidnim dejstvom, koji se primenjuju lokalno i/ili sistemski. Mikoze kože i sluznica leče se lokalnom aplikacijom benzalkonijum hlorida, cinka, mikonazola, klotrimazola, nistatina, povidon jodida, joda, salicilne kiseline i dr.

24.4. ANTIINFLAMATORNI LEKOVI ZA LOKALNU PRIMENU

Glukokortikoidi su snažni antiinflamatorni lekovi. Primenjuju se na koži i sluznicama sami ili u kombinaciji sa antibioticima ili antigljivičnim lekovima. Indikovani su za lečenje alergijskih dermatoza, kontaktnih dermatitisa, konjunktivitisa, blefaritisa, autoimunih bolesti koje se manifestuju promenama na koži, pruritusa i dr. Lokalno se primenjuju u obliku masti, krema, rastvora i suspenzija sledeći glukokortikoidi:

hidrokortizon, deksametazon i flucinolon. Oni se obično koriste sami za lečenje inflamacije kože, površinskih lezija na koži i pruritusa. Njihova primena traje više dana pa i nedelja.

Za lečenje alergijskih dermatoza i inflamacije kože koriste se i nesteroidni antiinflamatorni lekovi (na primer, metilsalicilat) i H₁ antihistaminici. Ovi lekovi se primenjuju na površini kože, a pripremljeni su u obliku masti, krema i pasta.

Treći deo
ANTIMIKROBNI LEKOVI

PRINCIPI ANTIMIKROBNOG DELOVANJA LEKOVA

Princip selektivne toksičnosti.– Antimikrobni ili hemioterapijski lek je supstanca koja selektivno sprečava razmnožavanje ili ubija patogene bakterije i druge mikroorganizame u organizmu obolele životinje, a da pri tome ne oštećuje njen organizam. Idealni antimikrobni lek treba da deluje po principu *selektivne toksičnosti*. U praksi se, međutim, primenjuju antimikrobni lekovi koji nisu idealni i mogu da prouzrokuju razne neželjene reakcije, ali su one *podnošljive za domaćina* (obolelu životinju).

Poreklo antibiotika i drugih antimikrobnih lekova.– Antibiotici su supstance koje stvaraju gljivice i neke bakterije. Naročito dobar izvor antibiotika su plesni i streptomicete. Do sada je izolovano preko 300 antibiotika, ali se u praksi koristi oko 50.

Prirodni antibiotici se polusintetskim hemijskim procedurama mogu da promene radi poboljšanja nekih osobina prirodnih antibiotika, kao na primer za proširenje antibakterijskog spektra, za poboljšanje nekih fizičko-hemijskih i farmakokinetičkih osobina i dr. Na ovaj način, dobijen je veliki broj polusintetskih penicilina, cefalosporina, makrolidnih antibiotika, i dr., koji zbog boljih osobina imaju širu terapijsku primenu od prirodnih antibiotika.

Mnogi antibakterijski lekovi su dobijeni sintetskim putem i njihov broj je sve veći. Istraživanje i uvođenje novih antibakterijskih supstanci se i dalje nastavlja. Osnovni razlog za ovo je razvijanje rezistencije patogenih bakterija na već postojeće antibiotike. Od novih antibakterijskih supstanci se očekuje da imaju jače delovanje protiv nekih izuzetno patogenih mikroorganizama, kao što je na primer *Pseudomonas spp.* Takođe, očekuje se da novi antibiotici bolje deluju na specifičnim mestima infekcije, kao što su CNS, zglobovi, vime i dr.

Bakteriostatski i baktericidni lekovi.– Bakteriostatici su lekovi koji samo inhibišu rastenje i razmnožavanje mikroorganizama, dok baktericidni lekovi prouzrokuju smrt mikroorganizama. Pregled bakteriostatskih i baktericidnih antimikrobnih lekova prikazan je u tabeli 25–1.

Tabela 25–1.

Bakteriostatski i baktericidni antimikrobni lekovi

| Bakteriostatici | Baktericidi |
|---------------------------------|----------------------------------|
| Sulfonamidi | Penicilini (uklj. polusintetske) |
| Tetraciklini | Streptomycin |
| Hloramfenikol i njegovi analozi | Gentamicin |
| Eritromicin | Neomicin |
| Novobiocin | Framomicin |
| Tiamulin | Kolistin (polimiksin E) |
| | Kanamycin |
| | Vankomicin |
| | Bacitracin |
| | Cefalosporini |
| | Fluorohinoloni |

Kod mnogih antimikrobnih lekova razlika između bakteriostatskog i baktericidnog dejstva je samo kvantitativna, što znači da u nižim koncentracijama deluje samo

bakteriostatski, dok u višim deluju i baktericidno (makrolidni antibiotici). Kliničko iskustvo pokazuje da su baktericidi efikasniji u terapiji teških infekcija od bakteriostatika. Terapijski uspeh primene bakteriostatika u mnogome zavisi od imuno-bioloških karakteristika obolele životinje. Iz iskustva se zna da su ovi mehanizmi nedovoljno efikasni za postizanje izlečenja kod starih ili vrlo mladih životinja, kao i kod onih kod kojih je bolest već prouzrokovala teška oštećenja organa. Prema tome, baktericidni lekovi će u praksi uvek imati prednost ukoliko je imuni sistem oslabljen.

Antibakterijski spektar.– Svaki antimikrobni lek, uključujući antibiotike, ima svoj određeni „antibakterijski spektar”. Svaki od njih deluje na određene mikroorganizme, dok na druge deluje slabo ili uopšte ne deluje. Benzilpenicilin deluje pretežno protiv gram pozitivnih bakterija, dok aminoglikozidni antibiotici deluju pretežno na gram negativne bakterije. Prema tome, benzilpenicilin i aminoglikozidni antibiotici spadaju u antibiotike sa uskim antibakterijskim spektrom dejstva. Prednost ovih antibiotika je u tome što oni ne menjaju normalnu mikrobiotu digestivnog sistema životinja. Za razliku od njih, tetraciklini i hloramfenikol i njegovi analozi spadaju u antibiotike sa širokim antibakterijskim spektrom delovanja jer deluju kako na gram-pozitivne, tako i na gram negativne bakterije, rikecije, spirohete i prouzrokovača psitakoze.

25.1. ODREĐIVANJE ANTIBIOTIKA

U istraživačke svrhe, kao i za potrebe praktične primene, ponekad je neophodno određivanje koncentracije antibiotika i drugih antimikrobnih lekova u telesnim tečnostima. Za to određivanje koriste se biološke i fizičko-hemijske metode.

Biološko određivanje se vrši u mikrobiološkim laboratorijama korišćenjem osetljivih mikroorganizama, na primer, *Bacillus subtilis*. Biološko određivanje je metoda izbora, posebno za neke antibiotike, na primer za peniciline. *Fizičko-hemijske metode određivanja antibiotika* su spektrofotometrija, spektrofotofluorimetrija, a u poslednje vreme sve više i tečna hromatografija (HPLC).

25.2. TESTOVI ZA ODREĐIVANJE OSETLJIVOSTI BAKTERIJA IN VITRO

Određivanje osetljivosti mikroorganizma prouzrokovača infekcije, često je vrlo bitan za izbor pravog antibiotika za lečenje određene infekcije.

Testovi uz pomoć diskova.– Pre izvođenja testa neophodno je prvo da se izoluje patogeni mikroorganizam iz obolele životinje. Diskovi od porozne hartije impregnirane antibiotikom stavljaju se na Petrijevu šolju na kojoj je zasejan mikroorganizam čija osetljivost treba da se ispita. Pomoću ove vrste testova dobijaju se „antibiogrami”, čija je vrednost više kvalitativna nego kvantitativna. Nedostatak ovih testova je u tome što mora da protekne 24 do 36 časova od zasejavanja mikroorganizama do dobijanja rezultata antibiograma. Kod životinja sa teškim bakterijskim infekcijama, ovo vreme je suviše dugo jer postoji mogućnost da životinja uginge pre nego što stignu rezultati ispitivanja osetljivosti mikroorganizama. Zbog toga je veterinar-praktičar često u situaciji da se opredeljuje za sledeće mogućnosti: 1) da čeka rezultat, 2) da započne lečenje na osnovu sopstvenog kliničkog iskustva i pretpostavke o izazivaču infekcije i njegovoj osetljivosti, 3) ili da direktno zaseje bris na odgovarajuću podlogu. Ovaj treći postupak može dati rezultat već posle 12 sati, ali je često netačan i nepouzdan pošto se u brisu mogu da nađu mnogobrojne saprofitne bakterije.

Minimalna inhibitorna koncentracija.– Za razliku od disk testova, koji imaju samo kvalitativne vrednosti o osetljivosti bakterija, testovi uz primenu minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) obezbeđuju *kvantitativne* podatke o osetljivosti bakterija. Minimalna

inhibitorna koncentracija se dobija zasejavanjem bakterije u nekoliko razblaženja antibiotika. MIC je ustvari najniža koncentracija antibiotika koja sprečava (inhibiše) vidljivi rast bakterija u kulturi. Da bi metoda bila tačna, poželjno je da broj inokulisanih bakterija ne pređe 10^5 /ml.

Minimalna baktericidna koncentracija.—I ovde se zasejavanje bakterija vrši u seriji razblaženja antibiotika, ali se obično koristi masivniji inokulum. Rezultati se procenjuju na sledeći način:

- ako je rast bakterija sličan kao u kontrolnim uslovima pre inkubacije, onda antibiotik deluje samo *bakteriostatski*,
- ako rast i dalje postoji, ali je znatno smanjen, onda je antibiotik *delimični baktericid*, i
- ako kultura bakterija ostaje potpuno sterilna, onda antibiotik deluje kao *kompletan baktericid*.

Najniža koncentracija antibiotika koja prouzrokuje ovakav efekat naziva se *minimalna baktericidna koncentracija* (MBC).

Minimalna antibiotska koncentracija.— U praksi je moguće da se povoljni terapijski efekti dobijaju i posle primene antibiotika u dozama kojima se ne postiže MIC. Takve koncentracije obično deluju samo *in vivo* uz učešće imunoloških odbrambenih mehanizama životinja. Minimalna antibiotska koncentracija (MAC) može da bude čak 4 do 10 puta niža od MIC. Na ovaj način može da se objasni da čak i „supterapijske” doze antibiotika prouzrokuju neočekivano dobre terapijske rezultate.

25.3. MEHANIZAM DELOVANJA ANTIBIOTIKA

Poznata su četiri mehanizma delovanja antibiotika:

- inhibicija sinteze ćelijskog zida mikroorganizama,
- inhibicija sinteze proteina, tj. inhibicija translacije i transkripcije genetskog materijala,
- inhibicija sinteze nukleinskih kiselina, i
- promena permeabilnosti ćelijske membrane ili aktivnog transporta kroz ćelijsku membranu mikroorganizama.

25.3.1. Inhibicija sinteze ćelijskog zida bakterija (penicilini, cefalosporini, bacitracin, cikloserin, vankomicin)

Bakterijske ćelije sadrže čvrst rigidni spoljašnji omotač koji kompletno okružuje citoplazmatsku ćelijsku membranu. Animalne ćelije nemaju ovaj omotač. Ovaj rigidni zid održava oblik bakterije i štiti je od mogućih osmotskih oštećenja. On omogućava neuobičajeno visok osmotski pritisak u unutrašnjosti bakterije. Glavni sastojak ćelijskog zida, kod gram pozitivnih bakterija, je jedan mukopeptid, poznat i pod imenom „murein” ili „peptidoglukan”. Ovaj mukopeptid sastoji se iz polisaharida i unakrsno vezanih polipeptida. U polisaharidima se uvek nalazi N-acetilglukozamin i acetilmuraminska kiselina, supstance koje su karakteristične samo za bakterijske ćelije.

Kod gram negativnih bakterija ćelijski zid se sastoji od mukopeptida i jednog lipidnog dvosloja. Konačna rigidnost zida zavisi od peptidoglikanskog sloja. On je mnogo deblji kod gram pozitivnih nego kod gram negativnih bakterija. Unutrašnji osmotski pritisak je tri do pet puta veći kod gram pozitivnih nego kod gram negativnih bakterija. Oštećenje ćelijskog zida ili inhibicija njegovog stvaranja prouzrokuju smrt bakterijske ćelije.

Penicilini i cefalosporini su selektivni inhibitori sinteze ćelijskog zida bakterija. U zidu bakterije postoje posebni proteini za vezivanje penicilina koji su poznati pod imenom „proteini za vezivanje penicilina” (*PBP = Penicillin-Binding Protein*). Ovi proteini su ustvari receptori koji mogu da imaju različite afinitete za različite antibiotike. Postoji više tipova ovih receptora. Prva faza u dejstvu antibiotika na bakteriju je njegovo vezivanje za specifični receptor. S obzirom na različitost receptora, može da se desi da se penicilin vezuje za jedan tip receptora i prouzrokuje samo izduživanje bakterije, dok vezivanje penicilina za drugi tip receptora prouzrokuje kompletnu lizu bakterije. Pouzdano se zna da su „proteini za vezivanje penicilina” (PBP) pod hromozomskom kontrolom.

Vezivanje penicilina i cefalosporina za PBP prouzrokuje inhibiciju reakcija transpeptidacije, pa se time zaustavlja sinteza peptidoglikana. Posle ove prve faze, nastaje otklanjanje ili inaktivacija jednog inhibitora autolitičkih enzima u zidu bakterijske ćelije. Ova dva biohemijska procesa su dovoljna da posle njih nastane kompletna liza bakterije.

Posebno treba naglasiti da u ćelijama sisara ne postoji peptidoglikanski tip ćelijskog zida kao u bakterijama. Ovim se može da objasni *selektivna toksičnost* antibiotika koji zaustavljaju sintezu ćelijskog zida bakterije, uz istovremeno odsustvo bilo kakve značajne toksičnosti za ćelije sisara. Pored toga, razlika u sastavu ćelijskog zida između gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija objašnjava zašto penicilini prevashodno deluju na gram-pozitivne bakterije.

Zaustavljanjem sinteze ćelijskog zida, bakterija dobija specifični oblik poznat pod imenom *protoplast*. Međutim, ako su neki elementi ćelijskog zida bakterije ipak očuvani, onda se naziva *sferoplast*. Ovakvi oblici bakterijske ćelije nastavljaju da žive, jer na njih antibiotici (penicilini) više ne deluju. Oni se održavaju u latentnom obliku. Po prestanku primene penicilina, ovi oblici bakterija mogu da nastave sintezu ćelijskog zida.

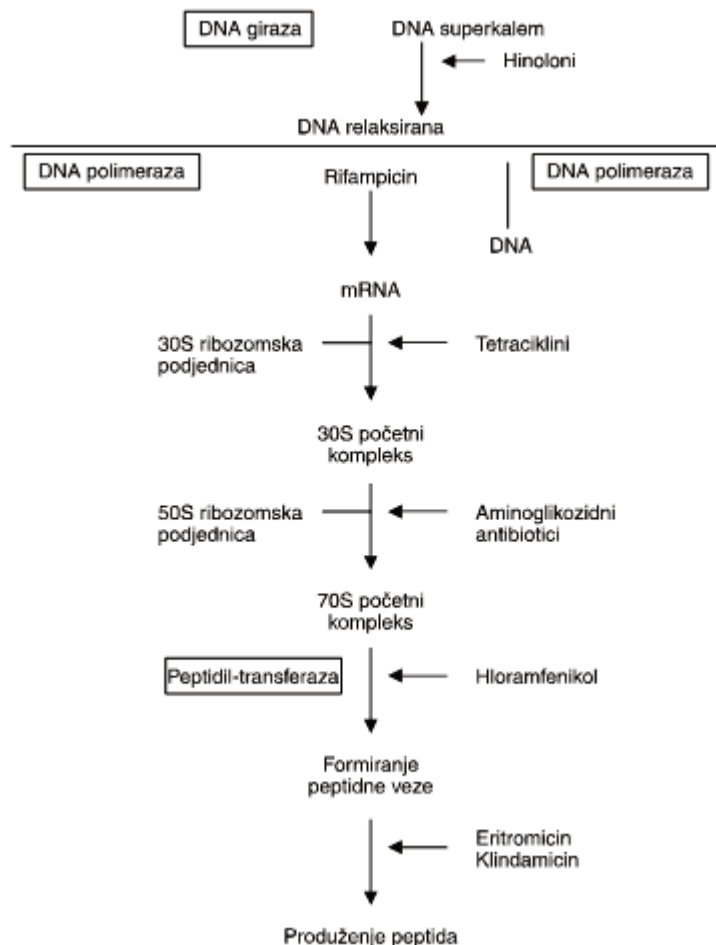
Penicilini i cefalosporini su po hemijskom sastavu beta-laktamati. Neke bakterije, kao što su stafilokoke, produkuju *enzime beta-laktamaze* koji otvaraju beta-laktamski prsten i tako razgrađuju peniciline i cefalosporine. Postoji veliki broj podtipova beta-laktamaza, a većina od njih je pod kontrolom *plazmida*. Plazmidi, koji su inače nosioci gena, osim kod stafilokoka, nalaze se i u gram negativnim enterobakterijama. Poznate su supstance koje su sposobne da inhibiraju beta laktamaze. Takve su *klavulanska kiselina* i *sulbaktam*. One vezuju beta laktamaze i na taj način sprečavaju njihovo razorno dejstvo na beta laktamske antibiotike.

Bacitracin, vankomicin i ristocetin prvo moraju da uđu u unutrašnjost bakterijske ćelije da bi ispoljili svoje delovanje. Oni inhibišu rane faze u sintezi peptidoglikana, koje se odigravaju u unutrašnjost ćelije. Navedeni antibiotici ometaju delovanje fosfolipida koji prenosi materijal za ćelijski zid iz centra ćelije prema ćelijskom zidu.

Cikloserin je u hemijskom pogledu analog D-alanina. On inhibiše sintezu peptidoglikana tako što blokira delovanje alanin racemaze, jednog enzima koji je bitan za inkorporaciju D-alanina u peptidoglikan.

25.3.2. Inhibicija sinteze proteina (aminoglikozidni antibiotici, hloramfenikol i njegovi analozi, tetraciklini, makrolidi, linkozamini)

Ovi antibiotici deluju tako što inhibišu sintezu proteina koji su neophodni za rast bakterija. Ovaj efekat se ostvaruje njihovim dejstvom na 70S ribosome u bakterijama. Mesto delovanja pojedinih antibiotika i hemoterapeutika u lancu sinteze peptida i proteina prikazano je na slici 25–1.



Slika 25–1. Mehanizam i mesto delovanja nekih antibiotika na sintezu peptida i proteina. Tetraciklini deluju na 30S podjedinicu ribozoma, dok aminoglikozidni antibiotici deluju na posebnu 30S podjedinicu bakterijskog 70S ribozoma. Hloramfenikol se vezuje za 70S podjedinicu, ali inhibira i peptid-transferazu. Eritromicin i klindamicin ometaju formiranje peptidnih veza i omogućuju produženje peptida

Aminoglikozidni antibiotici.– Antibakterijsko dejstvo aminoglikozida započinje njihovim vezivanjem za specifični receptorni protein na 30S podjedinici bakterijskog 70S ribozoma. Uporedo sa ovim, aminoglikozidi blokiraju normalnu aktivnost tzv. „inicijalnog kompleksa” za formiranje peptida. Pored ovih dejstava, aminoglikozidi sprečavaju mRNA da pravilno očita pravo mesto raspoznavanja u ribozomu. Kao rezultat toga ubacuje se potpuno pogrešna amino kiselina u peptid, što u krajnjoj liniji dovodi do nagomilavanja pogrešnih proteina u ćeliji i zaustavljanja njene funkcije. Pod dejstvom aminoglikozidnih antibiotika nastaje pucanje polizoma i njihovo razdvajanje u „monozome” koji nisu sposobni da sintetišu proteine. Svi opisani procesi se odigravaju istovremeno i konačno prouzrokuju smrt bakterijske ćelije.

Prema aminoglikozidnim antibioticima su rezistentne bakterije koje na 30S subjedinici ribozoma nemaju specifični receptorni protein za aminoglikozide. Pored toga, moguće je da bakterije proizvode razne enzime koji mogu da razgrade aminoglikozide (plazmidska rezistencija). Rezistentne su i one bakterije kod kojih aminoglikozidi ne mogu da uđu u unutrašnjost bakterije, i pri tom, dospeju do njihovih ribozoma.

Hloramfenikol i njegovi analozi.–Specifično mesto za vezivanje hloramfenikola u bakteriji je 50S podjedinica ribozoma. Takođe, on inhibiše peptidil transferazu (slika 25–1), što onemogućuje vezivanje aminokiselina u početni peptidni lanac. Ovakvim dejstvom, hloramfenikol samo zaustavlja dalji rast bakterija (bakteriostatsko dejstvo) i

one nastavljaju sa rastom i deljenjem po prestanku delovanja hloramfenikola.

Neke bakterije proizvode enzim hloramfenikol-acetiltransferazu, koji razgrađuje hloramfenikol. Svakako da su takve bakterije rezistentne prema hloramfenikolu.

Tetraciklini.—Specifično mesto za koje se vezuju tetraciklini u bakterijama je 30S podjedinica ribozoma. Posledica ovog delovanja je inhibicija sinteze proteina, jer je onemogućeno uvođenje novih aminokiselina u početni peptidni lanac. Kao i kod hloramfenikola, ovo dejstvo je samo bakteriostatsko i traje samo dok je bakterija izložena dejstvu tetraciklina. Kod bakterija koje su osetljive na tetracikline, ovi antibiotici se koncentrišu u unutrašnjosti ćelije, i primenjeni u višim dozama mogu da deluju baktericidno.

Eritromicin i linkomicin.—Eritromicin i linkomicin prouzrokuju translokaciju, tj. kretanje amino-kiseline prema odgovarajućem mestu na ribozomu. Inače, specifično mesto vezivanja za eritromicin i linkomicin je 50S podjedinica ribozoma. Prema tome, oba leka sprečavaju produženje peptida i onemogućuju sintezu proteina.

25.3.3. Inhibicija sinteze nukleinskih kiselina (rifampicin, fluorohinoloni, sulfonamidi, trimetoprim, pirimetamin)

Rifampicin inhibiše sintezu bakterijske RNA na taj način što se čvrsto vezuje za DNA-zavisnu RNA-polimerazu (sl. 25–1).

Hinoloni i fluorohinoloni su snažni inhibitori sinteze nukleinskih kiselina. Osnovni mehanizam njihovog dejstva je inhibicija DNA giraze.

Sulfonamidi inhibišu dejstvo para-amino-benzoeve-kiseline (PABA) u bakterijama. Inače, PABA je za mnoge mikroorganizme bitan metabolit, jer je prekursor u sintezi folne kiseline značajne za sintezu nukleinskih kiselina. PABA se ustvari kondenzuje sa pteridinom, pri čemu nastaje dihidropteroinska kiselina. U ovoj reakciji sulfonamidi deluju kompetitivno sa PABA. Oni se vezuju za aktivni centar enzima pteroat-sintetaze, pri čemu se stvaraju nefunkcionalni analozi folne kiseline. Ovo ima za posledicu inhibiciju sinteze nukleinskih kiselina i zaustavljanje daljeg rasta bakterijske ćelije. Životinjske ćelije ne sintetišu folnu kiselinu i nisu osetljive na dejstvo sulfonamida.

Trimetoprim je inhibitor dihidrofolat reduktaze. Ova inhibicija je 50.000 puta jača u bakterijama nego u ćelijama sisara. Inače, zna se da je ovaj enzim bitan za sintezu nukleinskih kiselina.

Pirimetamin inhibiše dihidrofolat-reduktazu u protozoama. Kako trimetoprim tako i pirimetamin se kombinuju sa sulfonamidima i takva kombinacija deluje baktericidno. Kombinacija sulfonamida i pirimetamina predstavlja terapiju izbora za toksoplazmozu i mnoge druge infekcije protozoama.

25.3.4. Inhibicija funkcije ćelijske membrane (amfotericin B, polimiksini, polienski antibiotici)

Ova grupa antibiotika prouzrokuje poremećaj funkcije citoplazmatske membrane ćelije. Posle dejstva ovih antibiotika značajno se menja funkcija ćelijske membrane. Tom prilikom joni i makromolekuli izlaze iz ćelije, zbog čega na kraju nastaje smrt bakterijske ćelije.

Polimiksini deluju prevashodno na gram negativne bakterije. Njihovo dejstvo je znatno jače ukoliko se u membrani nalazi više fosfatidil-etanolamina. Ovim istim mehanizmom deluju i polienski antibiotici protiv patogenih gljivica.

25.4. REZISTENCIJA BAKTERIJA PREMA ANTIBIOTICIMA

Posle kraće ili duže upotrebe antibiotika, osetljive bakterije mogu da razviju rezistenciju prema njima. Postoji više mehanizama pomoću kojih bakterije stiču rezistenciju prema antimikrobnim lekovima, a među njima najvažniji su:

1. *Produkcija enzima koji razaraju antibiotike.*—Stafilokoke proizvode enzime beta laktamaze koje razaraju prirodne peniciline (benzilpenicilin) i još neke polusintetske peniciline. Zbog toga su stafilokoke rezistentne prema ovim penicilinima, ali su osetljive prema meticilinu i flukoksacilinu, odnosno penicilinima koji nisu osetljivi na beta laktamaze.

Veliki broj gram negativnih bakterija proizvode više enzima koji mogu da razore ili bar ponište dejstvo antibiotika. Ovi enzimi vrše adenilaciju, acetilaciju i fosforilaciju antibiotika. Streptomycin i gentamicin su osetljivi prema ovim enzimima, dok je amikacin manje osetljiv pa deluje i na one gram negativne bakterije na koje gentamicin i streptomycin više ne deluju. Neke gram negativne bakterije proizvode hloramfenikol acetyltransferazu pomoću koje mogu da razore molekule hloramfenikola.

2. *Promena u strukturi mesta za koje se vezuje antibiotik.*—Napred je već rečeno da se antibiotici vezuju za sasvim određenu podjedinicu bakterijskog ribozoma. Poznato je da se prema aminoglikozidnim antibioticima može da razvije hromozomska rezistencija, koja nastaje zbog promene (ili gubitka) specifičnog proteina na 30S podjedinici bakterijskog ribozoma. Inače, ovaj protein služi kao receptor za vezivanje aminoglikozida. Slična promena na 30S podjedinici ribozoma prouzrokuje rezistenciju prema eritromicinu.

Promena u proteinima za vezivanje penicilina (PBP) može da prouzrokuje rezistenciju kako prema penicilinima, tako i prema cefalosporinima.

3. *Promena metaboličkih puteva.*—Antibiotici i druge antibakterijske supstance deluju na sasvim određeni put (ili mesto) u metabolizmu bakterije. Međutim, neke bakterije su u stanju da razviju alternativni put u svom metabolizmu, pa tako izbegnu delovanje lekova protiv njih. Kada bakterija sasvim normalno koristi PABA u svom metabolizmu, onda je ona osetljiva prema sulfonamidima. Međutim, ako bakterija može da razvije alternativni put u metabolizmu, odnosno ako uspe da koristi gotovu folnu kiselinu iz spoljašnje sredine, kao što to mogu ćelije sisara, onda ona postaje neosetljiva prema sulfonamidima.

4. *Promena permeabilnosti membrane prema leku.*—Da bi razvili svoje antibakterijsko dejstvo, neki antibiotici moraju da se nagomilavaju u unutrašnjosti bakterijske ćelije. Ovo se dešava kod svih bakterija koje su osetljive prema tetraciklinima, ali ne i kod bakterija koje su prema njima rezistentne. Promena propustljivosti membrane bakterija je razlog za nastajanje rezistencije prema polimiksinima. Streptokoke imaju prirodnu barijeru za dejstvo aminoglikozidnih antibiotika. Međutim, ako se aminoglikozidni antibiotici primene zajedno sa nekim antibiotikom koji deluje na zid bakterije (na primer, benzilpenicilinom), tada aminoglikozidi dobijaju mogućnost da deluju i na streptokoke.

5. *Razvoj alternativnog enzima.*—Neki sojevi bakterija ponekad stvaraju alternativni enzim koji može da obavlja svoju funkciju u životu bakterije, ali koji nije osetljiv prema lekovima. Ovakav tip rezistencije može da se razvije prema sulfonamidima.

25.4.1. Genetsko i negenetsko poreklo rezistencije

Genetska rezistencija.—Vrlo veliki broj mikroorganizama je razvio rezistenciju prema antibioticima genetskim promenama i procesom selekcije. Ovaj tip rezistencije može da bude hromozomski i ekstrahromozomski.

Hromozomska rezistencija je posledica spontane mutacije na bakterijskom hromozomu, od koga inače zavisi osetljivost prema antibiotiku. Dugotrajni kontakt antibakterijskog leka sa bakterijom omogućava selekcionu mehanizam, jer lek ubija osetljive bakterije, ali pomaže razvoj rezistentnih mutanata.

Daleko najčešće, bakterijski hromozomski mutanti su rezistentni na antibiotik zbog promene u strukturi receptora na koji se vezuje antibiotik. Hromozomski tip rezistencije može da se razvije prema streptomycinu, eritromycinu, tetraciklinima, linkomicinu i penicilinima. Tako, ako se genetski promeni struktura DNA-giraze kod bakterija, onda one postaju rezistentne prema hinolonima.

Ekstrahromozomska rezistencija se stiče posredstvom plazmida. Plazmidi su cirkularne DNA molekule koje se nalaze u citoplazmi bakterija.

R faktori (Resistance factors) su posebna klasa plazmida koja nosi gene za rezistenciju prema jednom ili više antibiotika. Od plazmidskih gena zavisi razvoj enzima koji mogu da razore antibiotike. Ovakav tip rezistencije se razvija prema aminoglikozidnim antibioticima, beta-laktamskim antibioticima, tetraciklinima i hloramfenikolu.

Plazmidi (R faktori) prenose gene na jedan od sledećih načina:

- *Transdukcija* se dešava kada se plazmid-DNA već nalazi u nekom bakterijskom virusu, koji ga sa jedne bakterije može preneti na drugu. Ovakav tip prenošenja može da se odigra u kliničkim uslovima.
- *Transformacija* je proces u kome DNA sa jedne bakterije prelazi na drugu i tako menja njen genotip. Ovaj proces se odvija i spontano, ali se bez teškoća može da izvede i u laboratoriji uz primenu rekombinantne DNA tehnologije.
- *Konjugacija* je proces u kome se genetski materijal za rezistenciju prenosi sa jedne na drugu bakteriju u toku oplodnje (konjugacija). Veruje se da je ovaj tip prenošenja rezistencije možda najvažniji među plazmidskim tipovima rezistencije.
- *Transpozicija* je prenos u kome se vrši razmena (premeštanje) kratkih sekvenci DNA sa jednog plazmida na drugi. Ove kratke sekvence obično nose samo po nekoliko gena.

Rezistencija koja nije genetskog porekla.—Većina antibakterijskih lekova deluje samo na bakterije koje se aktivno dele. Antibiotici ne deluju na bakterije koje se ne dele, tj. nisu metabolički aktivne. Međutim, potomstvo ovih bakterija koje miruju može da bude potpuno normalne osetljivosti prema antibioticima.

Ako bakterija u toku dejstva antibiotika ili nekim drugim mehanizmom, izgubi ciljno mesto na koje antibiotici deluju, tada ona postaje rezistentna prema njima. Napred je već pomenuto da neke bakterije koje su osetljive prema penicilinima menjaju se u protoplaste (ili L-forme). U tom obliku, one postaju rezistentne prema penicilinima jer više nemaju zid bakterije na koji inače deluju penicilini. U ovom rezistentnom obliku bakterija može da se održi relativno dugo. Međutim, čim se vrati u svoj prethodni oblik, sa normalno razvijenim zidom bakterije, ona postaje osetljiva prema penicilinima.

Ukrštena rezistencija.—Prema hemijski srodnim antibioticima bakterije mogu da razvijaju ukrštenu rezistenciju tj. toleranciju. Bakterija rezistentna prema jednom tetraciklinu, istovremeno je rezistentna i prema svim drugim tetraciklinima. Ukrštena tolerancija je moguća i prema antibioticima različite hemijske strukture, ali sličnog ili istog mehanizma delovanja. Primer za takav vid tolerancije javlja se posle primene eritromicina i klindamicina.

Sprečavanje rezistencije bakterija.—Postoji više postupaka pomoću kojih može da se spreči nastajanje rezistencije bakterija, a najvažniji su sledeći:

- izbegava se ili smanjuje izloženost mikroorganizmima dejstvu antibiotika kada za to ne postoje ubedljivi razlozi. Tako, na primer, izbegava se neopravdana

profilaktička primena antibiotika,

- strogo se pridržavati preporučenih terapijskih doza antibiotika, i to za ograničeno vreme,
- koristiti kombinacije antibiotika, samo u slučajevima kada se kombinacijom pojačava antibakterijsko dejstvo.

25.5. PRINCIPI ANTIBIOTSKE TERAPIJE

Antibiotici su nezamenjivi lekovi, pod uslovom da se njihova primena vrši u skladu sa naučnim principima antibiotske terapije. Pre njihove primene veterinar treba da odgovori na sledeća pitanja:

1. Da li je antibiotik zaista neophodan i da li se infekcija može da izleči drugim lekom koji će manje negativno uticati na saprofitnu mikrofloru-mikrobiotu životinje?

2. Ako je antibiotik već indikovano, može li da se primeni neki od antibiotika uskog antimikrobnog spektra dejstva koji imaju selektivno dejstvo na izazivača bolesti? Takav antibiotik neće da prouzrokuje ili će samo delimično da dovede do poremećaja mikroflore kod domaćina.

3. Ako je antibiotik već indikovano, koliko dugo i u kojim dozama ga treba primeniti? Bolje je primeniti visoke doze za kratko vreme, pod uslovom da se za to vreme izvrši kompletna eradikacija infekcije. Sa ovakvim postupkom je manja verovatnoća da će se razviti rezistentne bakterije.

4. Da li je pouzdano i ekonomski opravdano primeniti antibiotik u terapijskim dozama i za određeni period, ili se isto može da postigne sa jeftinijim lekom, ali za duže vreme?

Ako već treba primeniti antibiotik, onda ga treba primeniti odmah, a on treba da ima specifično antimikrobno dejstvo. Doza leka treba da bude takva da za što je moguće kraće vreme osigura maksimalno dozvoljenu terapijsku koncentraciju u tkivima. Terapija bakteriostaticima treba da se nastavi još 48 sati posle iščezavanja bolesti, pod uslovom da se nisu pojavili bilo kakvi simptomi toksičnosti.

Razlozi za ovakav postupak su:

- što su bakterije posebno osetljive prema antibiotiku u ranoj fazi svoga rasta i razmnožavanja. Ukoliko se terapija pre započne, to će se pre bakterija „uhvatiti” u ovoj fazi,
- potrebno je na samom početku lečenja, dok je broj bakterija još relativno mali primeniti dovoljno velike doze antibiotika. Poznato je inače, da efikasnost antibiotika slabi ukoliko se značajno poveća broj bakterija. Izuzetak predstavljaju penicilini i polimiksini, jer na njihovu antibakterijsku efikasnost ne utiče broj prisutnih bakterija.

Za brzinu nastajanja dejstva antibiotika važan je i izbor pravog načina primene. Za terapiju sistemskih bakterijskih infekcija poželjna je intramuskularna primena. Posle njihove intramuskularne i intravenske primene postiže se relativno brzo terapijska koncentracija u krvi.

25.6. KOMBINOVANJE ANTIBIOTIKA

Istovremena primena dva antibiotika, ili bilo koja dva antibakterijska leka, može da ima za posledicu četiri moguća efekta:

- *indiferentno delovanje*, kada je efekat kombinacije potpuno jednak efektu aktivnijeg (jačeg) leka u kombinaciji,
- *sumirajuće delovanje*, kada je efekat kombinacije jednak aritmetičkom zbiru efekata oba leka u kombinaciji,

- *sinergističko delovanje*, kada su efekti kombinacije veći (jači) od prostog zbira efekta oba leka u kombinaciji, i
- *antagonističko delovanje*, kada jedan lek antagonizuje dejstvo drugog leka u kombinaciji.

25.6.1. Mehanizmi sinergizma između antibiotika

Sinergizam među antibioticima može da se ostvari pomoću tri moguća mehanizma:

1. Blokiranje različitih procesa u metabolizmu bakterija.– Već je pomenut sinergizam između sulfonamida i trimetoprima. U praktičnoj farmakoterapiji takva kombinacija je poznata pod imenom *kotrimoksazol*, u kome su kombinovani *sulfametoksazol* i *trimetoprim*. Prva komponenta kombinacije ometa sintezu folne kiseline, dok trimetoprim (druga komponenta kombinacije) inhibiše pretvaranje folne u aktivnu folinsku kiselinu. Pojedinačno primenjeni, sulfametoksazol i trimetoprim deluju samo bakteriostatski. Zajedno primenjeni u kombinaciji pod imenom kotrimoksazol deluju *baktericidno*.

2. Inhibicija enzima koji inaktiviraju lek.– Klavulanska kiselina i sulbaktam su supstance koje inhibišu beta-laktamaze i tako pojačavaju dejstva onih penicilina koji su osetljivi prema dejstvu beta-laktamaza. Polusintetski penicilin, amoksicilin se lako razgrađuje pod dejstvom ovih enzima. Ali, ako se primeni u kombinaciji sa klavulanskom kiselinom ostaje zaštićen i njegovo antibakterijsko dejstvo se pojačava.

3. Olakšavanje ulaska leka u ćeliju.– Već je pomenuto da streptokok poseduje barijeru za ulazak aminoglikozidnih antibiotika u ćeliju, pa je dejstvo ovih antibiotika na streptokok vrlo slabo. Međutim, ako se aminoglikozidi primene zajedno sa penicilinom, koji inhibiše sintezu ćelijskog zida bakterija, onda će to omogućiti lakši ulazak aminoglikozida u bakteriju, pa će kao rezultat istovremene primene penicilina i aminoglikozidnog antibiotika antibakterijski efekat biti pojačan i ubrzana smrt bakterije.

25.6.2. Mehanizam antagonizma između antibiotika

Najbolji primer antagonizma između antibiotika je istovremena primena bakteriostatskih i baktericidnih lekova. Baktericidni antibiotici mogu da ispolje svoje puno dejstvo samo na bakterijama koje se aktivno razmnožavaju. Bakteriostatici zaustavljaju samo rast i deobu bakterija. Prema tome, ako se bakteriostatikom onemogućiti dalji rast i razmnožavanje bakterija, time će se istovremeno onemogućiti i antibakterijsko dejstvo baktericidnih lekova. Iz ovog proizilazi da se klasični baktericidi, kao što su penicilini, polimiksini, aminoglikozidni antibiotici i cefalosporini, ne mogu (i ne smeju!) kombinovati sa klasičnim bakteriostaticima, kao što su hloramfenikol, tetraciklini, sulfonamidi i eritromicin.

Racionalne indikacije za kombinovanu primenu antibiotika su:

- *lečenje mešovitih bakterijskih infekcija* koje su izazvane aerobnim i anaerobnim mikroorganizmima (na primer, posle perforacije creva). Za lečenje anaerobnih infekcija koriste se klindamicin i metronidazol, a protiv gram-negativnih crevnih aeroba koristi se gentamicin ili neki drugi aminoglikozidni antibiotik.
- *u cilju postizanja sinergizma*, kada se najčešće kombinuju penicilin i gentamicin (ili streptomycin). Postoji izvesna rezerva prema frekvenciji primene ove kombinacije u veterinarskoj medicini. Smatra se da uključivanje streptomicina u kombinaciju sa penicilinom može da bude i kontraproduktivno. Ova kombinacija ponekad može da prouzrokuje neželjene efekte (posebno kod mačaka). Pored toga, streptomycin ostavlja dugotrajne rezidue (čak do 30 dana) na mestu aplikacije i u bubrezima. Zbog

toga, smatra se da česta primena ove kombinacije u veterinarskoj praksi verovatno i nema potpuno opravdanje.

– *kombinovanje u cilju sprečavanja razvoja rezistencije*, što se sprovodi u toku terapije tuberkuloze. Da bi se izbegao razvoj rezistencije mikobakterija, najčešće moraju da se istovremeno primene tri hemioterapeutika: izoniazid, rifampicin i etambutol.

– *kombinovanje u cilju smanjivanja toksičnosti*, što je slučaj kada se istovremeno primene amfotericin B i flucitozin u terapiji sistemskih gljivičnih infekcija.

– *kombinovanje u cilju izbegavanja enzimske inaktivacije antibiotika*, što je slučaj kada se istovremeno primenjuju amoksisilin i klavulanska kiselina.

PENICILINI I CEFALOSPORINI

UVOD

Pojam *antibioze* uveo je A. Fleming 1928. godine, a supstanca koja ispoljava takav efekat nazvana je *antibiotik*. Te godine Fleming je identifikovao gljivicu *Penicilium notatum* koja proizvodi aktivnu supstancu-*penicilin*. Tako je nastala penicilinska era u farmakoterapiji infekcija.

Prirodni penicilin (benzilpenicilin ili penicilin G) ima dragocene karakteristike, ali i neke nedostatke. Zbog toga je iz njegove osnovne molekule dobijena serija *polusintetskih* penicilina koji predstavljaju značajno poboljšanje karakteristika prirodnog benzilpenicilina. Grupa beta laktamskih antibiotika značajno se povećala uvođenjem cefalosporina. Od njih je dalje razvijen veliki broj polusintetskih derivata koji predstavljaju značajan napredak u terapiji, posebno infekcija izazvanih gram negativnim bakterijama. Osetljivost beta laktamskih antibiotika prema beta laktamazama je bio razlog za istraživanje i uvođenje prirodnih i polusintetskih inhibitora ovog enzima. Slika 26–1 pokazuje kako se za tridesetak godina iz tri prirodne gljivice razvila čitava „šuma” antibiotika.

26.1. HEMIJSKI SASTAV

U beta laktamske antibiotike spadaju: *penicilini*, *cefalosporini*, *monobaktami* i *karbapenemi*. Sve ove supstance sadrže beta laktamski prsten koji je bitan za antibakterijsku aktivnost.

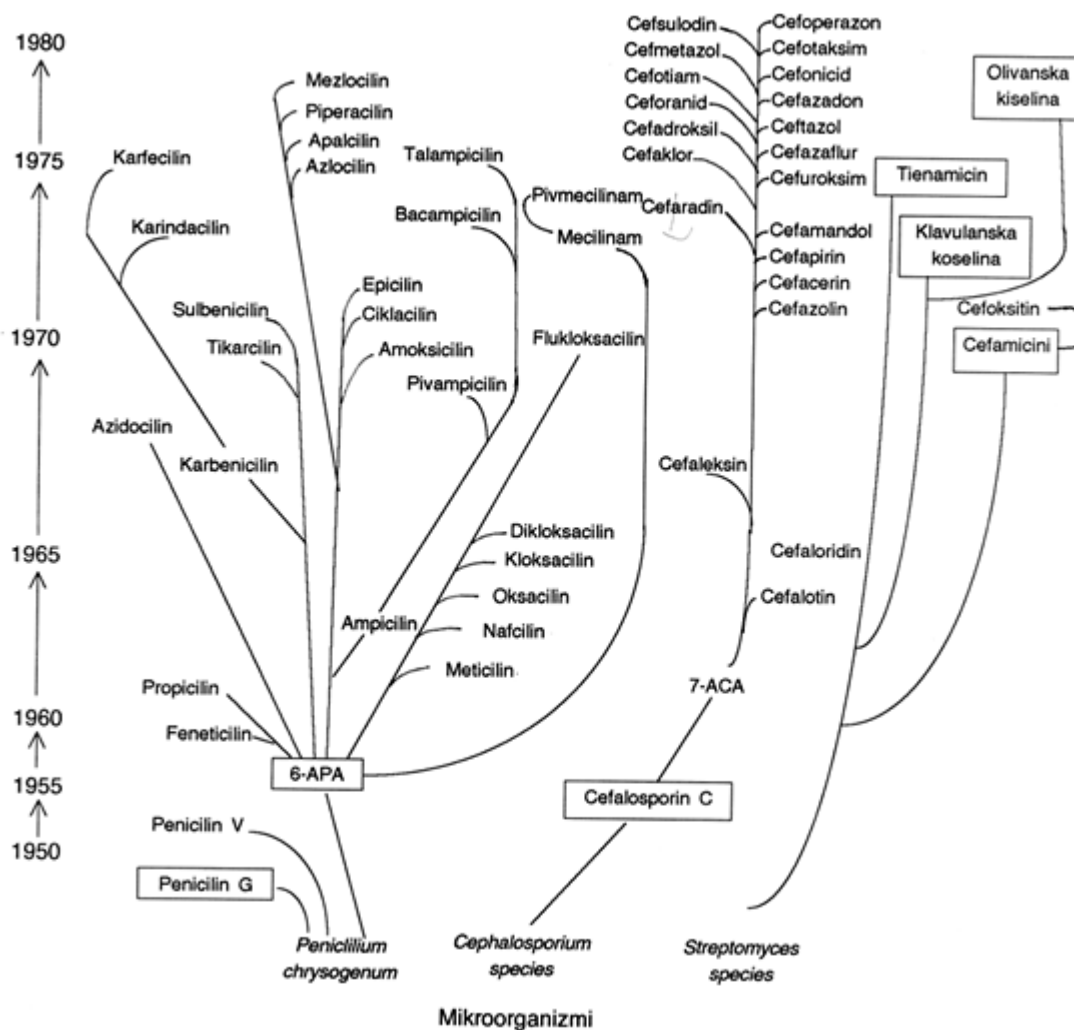
Osnovno jezgro za sve *peniciline* je 6-amino-penicilinska kiselina koja se sastoji iz beta laktamskog (B) i tiazolidinskog prstena (A) (slika 26–2). U molekulu 6-amino-penicilanske kiseline, na mestu obeleženom sa R, mogu da se supstituišu različiti kiseli radikali. Na ovaj način dobija se veliki broj polusintetskih penicilina, od kojih su neki navedeni u donjem delu slike 26–2.

Očuvanost strukture beta laktamskog prstena je bitna za antibakterijsku aktivnost. Otvaranje ovog prstena, pa samim tim i potpunu inaktivaciju penicilina, mogu da obave razne bakterijske beta laktamaze. Prvi razgradni produkt beta laktamskih antibiotika pri dejstvu beta laktamaza je *peniciloinska kiselina*, koja više nema bilo kakvu antibakterijsku aktivnost, ali je još uvek nosilac antigenske osobine penicilina. Kada se peniciloinska kiselina spoji sa proteinima domaćina, ona deluje kao senzibilizirajući agens.

Prema osnovnim karakteristikama svi penicilini se mogu podeliti u šest grupa:

1. Prirodni penicilini (na primer, benzilpenicilin ili penicilin G i penicilin V) se dobijaju iz kulture gljivica. Benzilpenicilin se brzo hidrolizuje pod dejstvom HCl u želucu, pa se isključivo primenjuje parenteralno. Ova grupa penicilina ima najjaču aktivnost protiv gram pozitivnih bakterija i slabu aktivnost protiv gram negativnih bakterija. Oni su vrlo osetljivi prema dejstvu beta laktamaza.

2. Acido-rezistentni penicilini (na primer, fenoksimetilpenicilin, poznat i pod imenom penicilin V, ampicilin, kloksacilin i drugi polusintetski i sintetski penicilini) su otporni prema kiseloj sredini u želucu, pa mogu da se primenjuju peroralno.



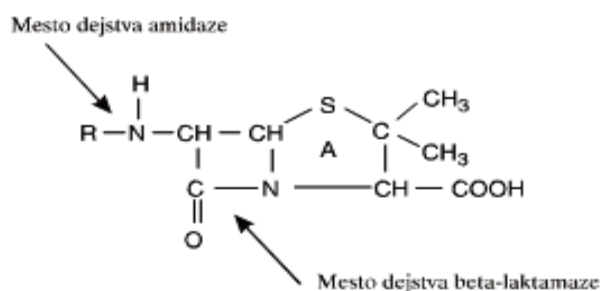
Slika 26.1. Razvoj beta-laktamskih antibiotika (penicilina i cefalosporina) i inhibitora beta-laktamaza. Izvorne gljivice iz kojih su dobijene ove grupe antibiotika su *bile* *Penicillium chrysogenum*, *Cephalosporium* spp. i *Streptomyces* spp. Istraživanje i uvođenje novih beta-laktamskih antibiotika nastavlja se do današnjih dana.

3. Penicilinaza-rezistentni penicilini (na primer, oksacilin, nafcilin, meticilin, kloksacilin, dikloksacilin, flukloksacilin) sa supstituentima na aromatičnom prstenu imaju sterički zaštićen beta laktamski prsten od dejstva beta laktamaza. Ova grupa penicilina se ponekad naziva i *antistafilokokni penicilini* jer deluju i protiv stafilokoka koje stvaraju beta laktamaze. Protiv drugih gram pozitivnih mikroorganizama oni deluju slabije od benzilpenicilina, a potpuno su neaktivni protiv gram negativnih mikroorganizama.

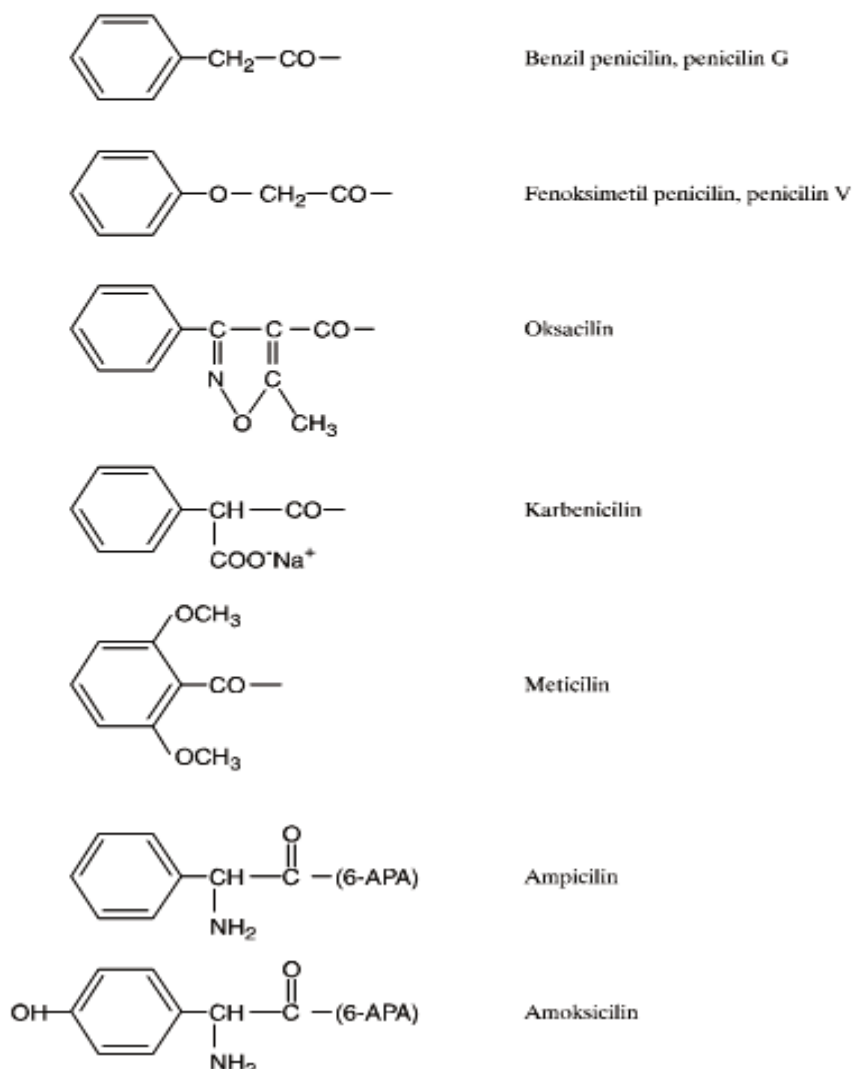
4. Penicilini sa širokim antimikrobnim spektrom delovanja (na primer, aminopenicilini: ampicilin, amoksicilin, kao i hetacilin, pivampicilin i metampicilin) deluju protiv gram pozitivnih i gram negativnih bakterija.

5. Penicilini sa relativno visokom aktivnošću protiv gram negativnih bakterija, kao što su: *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., a zato što deluju na *Pseudomonas* spp. često se nazivaju i antipseudomonasni penicilini (na primer, karbenicilin, tikarcilin). Oni deluju i protiv gram pozitivnih mikroorganizama, ali ih beta laktamaze mogu razoriti.

Većina penicilina u prometu se nalazi u obliku natrijumovih i kalijumovih soli. Soli penicilina sa prokainom i benzatinom su posebno pogodne za dobijanje depo oblika penicilina koji se primenjuju isključivo intramuskularno.



6-Aminopenicilanska kiselina



Slika 26–2. Hemijski sastav najpoznatijih penicilina. U gornjem delu slike je prikazana aminopenicilanska kiselina. A = tiazolidonski prsten. B = beta-laktamski prsten. Strelicama su prikazana dejstva beta laktamaza i amidaza enzima koji razgrađuje peniciline. Na mestu R u aminopenicilanskoj kiselini mogu biti vezani razni ostaci koji su prikazani u donjem delu slike. Penicilin G i penicilin V su prirodne supstance, a svi ostali su dobijeni polusintetskim putem

6. Potencirajući penicilini koji predstavljaju kombinaciju polusintetskih penicilina i inhibitora beta laktamaza. Takvi su:

- amoksicilin sa klavulanskom kiselinom,
- ampicilin sa sulbaktamom,
- piperacilin sa tazobaktamom, i
- tikarcilin sa klavulanskom kiselinom

Određivanje aktivnosti penicilina.– Aktivnost prirodnog penicilina benzilpenicilina i penicilina V se izražava u internacionalnim jedinicama (i.j.). Jedna i.j. je antibakterijska aktivnost penicilina sadržana u 0,6 µg internacionalnog standarda penicilina. Ovo znači da 1 mg benzilpenicilina u obliku natrijumove soli ima aktivnost od 1667 i.j. Aktivnost i nekih drugih antibiotika može da se izražava u i.j. (bacitracin, neomicin). Aktivnost svih ostalih penicilina se izražava u težinskim jedinicama.

26.2. MEHANIZAM DELOVANJA

Mehanizam delovanja penicilina je detaljno opisan u prethodnom poglavlju. Ovde će sasvim ukratko biti pomenute samo faze kroz koje se mehanizam njihovog delovanja odvija:

- vezivanje za specifični protein na bakterijama (PBP) koji služi kao receptor za peniciline,
- inhibicija sinteze ćelijskog zida bakterije tako što se blokira transpeptidacija peptidoglikana pomoću transpeptidaza i
- aktiviranje autolitičkih enzima u ćelijskom zidu bakterije, što se konačno manifestuje smrću bakterije, i njenom potpunom lizom.

Treba još jednom istaći da penicilini i cefalosporini deluju baktericidno samo na bakterije koje se aktivno razmnožavaju tj. ako se vrši aktivna sinteza peptidoglikana. Ovi antibiotici ne deluju na metabolički neaktivne bakterije.

26.3. ANTIMIKROBNA AKTIVNOST PENICILINA

Na osnovu antimikrobne aktivnosti penicilini se mogu podeliti u četiri grupe:

1. Penicilini uskog spektra dejstva (na primer, benzilpenicilin),
2. Antistafilokokni penicilini (oksacilin, kloksacilin, nafcilin, meticilin),
3. Penicilini širokog spektra dejstva (ampicilin, amoksicilin, hetacilin) i
4. Antipseudomonasni penicilini (karbenicilin, tikarcilin, azlocilin, mezlocilin).

Prva grupa penicilina deluje prvenstveno protiv gram pozitivnih bakterija, druga deluje protiv stafilokoka koje su rezistentne na benzilpenicilin, treća grupa penicilina deluje protiv gram pozitivnih i gram negativnih bakterija, dok četvrta grupa deluje protiv *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp. i još nekih bakterija na koje drugi penicilini ne deluju.

U tabeli 26–1. prikazan je najvažniji antibakterijski spektar dejstva pojedinih grupa penicilina, njihova aktivnost posle peroralne primene, kao i njihova osetljivost prema beta laktamazama.

26.4. REZISTENCIJA PREMA PENICILINIMA

Postoje pet tipova rezistencije prema penicilinima.

1. Neke bakterije, kao što su *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* i većina gram negativnih enterobakterija, produkuju enzime beta laktamaze koje inaktivišu neke peniciline. Ovi enzimi vrše otvaranje beta laktamskog prstena u molekuli penicilina.

Genetska kontrola produkcije beta laktamaza, a ima ih oko 50 različitih tipova, leži u prenosnim plazmidima. Neki penicilini, na primer nafcilin, rezistentni su prema beta laktamazama, pa prema tome deluju i na bakterije koje proizvode ove enzime.

2. Poznati su sojevi bakterija koji ne proizvode beta laktamaze, ali su ipak rezistentni prema penicilinima. Uzrok ove rezistencije je, ili nedostatak specifičnog receptornog proteina za vezivanje penicilina, ili zbog poremećaja propustljivosti spoljašnjih slojeva bakterije. U svim ovim slučajevima lek ne može da dospe do receptora.

3. Neki sojevi bakterija su neosetljivi prema baktericidnom dejstvu penicilina jer se u zidu bakterija ne vrši aktivacija autolitičkih enzima. Ovako „tolerantne” mikroorganizme (neke stafilokoke, streptokoke, listerije) penicilini ne ubijaju već ih samo inhibišu.

4. Mikroorganizmi kod kojih ne postoji ćelijski zid (*Mycoplasma spp.*, *L-forme*) su metabolički neaktivni, pa samim tim i neosetljivi na peniciline. Ovakvi prouzročivači ne sintetizuju peptidoglikane, upravo proces na koji penicilini deluju. Pošto izostaje njihova sinteza izostaje i dejstvo penicilina.

5. Stafilokoke mogu da budu rezistentne i prema penicilinima koji su otporni na beta laktamaze. Takva rezistencija je zapažena prema meticilinu. Mehanizam ove rezistencije nije još uvek sasvim razjašnjen, ali se pretpostavlja da nastaje zbog nedostatka ili teškog prilaza do specifičnih PBP receptora.

Tabela 26.1.

Podela penicilina prema antibakterijskom spektru delovanja

| Grupe penicilina | Aktivnost posle peroralne primene | Osetljivost prema penicilinazi | Bitni deo spektra |
|--|-----------------------------------|--------------------------------|--|
| <i>Penicilini uskog spektra dejstva</i> | | | |
| Penicilin G | Vrlo slaba | +++ | Gram-pozitivne bakterije |
| Penicilin V | Dobra | +++ | |
| <i>Antistafilokokni penicilini</i> | | | |
| Oksacilin | Dobra | --- | Pen-G-rezistentni <i>S.aureus</i> |
| Kloksacilin | Dobra | --- | |
| Nafcilin | Nepouzdana | --- | |
| Meticilin | Ne postoji | --- | |
| <i>Penicilini širokog spektra dejstva</i> | | | |
| Ampicilin | Dobra | ++ | Gram-pozitivne i gram-negativne bakterije |
| Amoksicilin | Dobra | ++ | |
| Hestacilin | Dobra | ++ | |
| <i>Antipseudomonasni penicilini</i> | | | |
| Karbenicilin | Ne postoji | +++ | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella</i> , i dr. |
| Tikarcilin | Ne postoji | +++ | |
| Azlocilin | Ne postoji | ++ | |
| Mezlocilin | Ne postoji | ++ | |

+ = osetljiv; - = neosetljiv

26.5. FARMAKOKINETIKA

Apsorpcija.—Mnogi penicilini u obliku vodene suspenzije brzo se apsorbuju posle i.m. i s.c. aplikacije. Maksimalne koncentracije u krvi postižu se već posle 15 do 30 minuta. Penicilini se najčešće primenjuju i.m., mada vodeni rastvori benzilpenicilina mogu da se primene i intravenski.

Izvesna koncentracija penicilina se apsorbuje i u prvim satima posle intramamarnе infuzije. Krvni serum igra značajnu ulogu u prenošenju penicilina iz tretiranih u netretirane delove vimena. Posle intramamarnе aplikacije velikih doza penicilina, u krvi se mogu identifikovati značajne koncentracije. Deo penicilina primenjenog i.m. izlučuje se i preko mleka. Ovakvo mleko nije za humanu upotrebu, ali ni za upotrebu kod mladunaca tokom 2 do 5 dana od primene, odnosno sve dok se rezidue penicilina ne eliminišu iz mleka.

Apsorpcija penicilina iz preparata u kojima je on suspendovan u neutralnom ulju je usporena i traje do 18 časova. Iz suspenzije prokain-penicilina u ulju apsorpcija penicilina je još sporija i traje 24 i više časova. Dodavanje 2% aluminijum-monostearata uljnim suspenzijama prokain-penicilina još više usporava apsorpciju penicilina i ona se odvija tokom 2 do 3 dana. Primena suspenzije penicilina se često koristi kod većine vrsta životinja, a ređe kod konja kod kojih može da prouzrokuje neželjene efekte. Penicilin se apsorbuje i iz uterusа krava kada se primeni u obliku prokain-benzilpenicilina u dozi od 1,5 miliona i.j. na životinju. Posle ovakvog načina aplikacije, penicilin može da se detektuje u mleku krava tokom 60 do 84 časa od njegove aplikacije. Preporučene doze penicilina kod konja i goveda kreću se od 10000 do 40000 i.j./kg, a kod pasa i mačaka od 10000 do 25000 i.j./kg.

Fenoksimetil-penicilin (penicilin V) se primenjuje peroralno kod konja kada treba sprovesti dugotrajnu terapiju. Peroralna doza od 110000 i.j./kg prouzrokuje antibakterijsku koncentraciju penicilina u krvi.

Prokain-benzilpenicilin (prokain penicilin G) je kombinacija prokaina i benzilpenicilina. Apsorpcija iz ovog oblika penicilina je spora, a iz i.m. depoa traje oko 24 časa. Apsorpcija je još sporija posle primene benzatin-benzilpenicilina, a traje do 7 dana posle njegove i.m. primene.

Distribucija. – Penicilin se brzo i neravnomerno raspodeljuje po telesnim tečnostima. U tkivima i organima raspodela penicilina takođe nije ravnomerna. U bubrezima i jetri nalaze se znatno više koncentracije benzilpenicilina nego u ostalim organima.

Benzilpenicilin se u krvi vezuje za proteine od 52 do 54% od ukupne koncentracije u krvi. Biološko poluvreme eliminacije ovog penicilina za većinu vrsta životinja je približno oko 60 minuta. Distribucija benzilpenicilina u CNS-u je relativno ograničena. Njegov prolazak kroz hematoencefalnu barijeru je nešto veći ako su moždane ovojnice inflamirane. Međutim, ovaj prolazak nije dovoljan da bi se postigle terapijske koncentracije u cerebrospinalnom likvoru.

Posle i.m. aplikacije benzilpenicilin relativno brzo i lako difunduje u apscese. On takođe prolazi kroz placentalnu barijeru, ali su koncentracije penicilina u krvi fetusa znatno niže od onih u krvi majke. Ovaj proces distribucije kroz placentu dešava se u toku 1 do 1,5 časa od i.m. primene penicilina kod većine vrsta životinja. Važno je da se u krvi fetusa ipak ne postižu terapijske koncentracije penicilina posle primene uobičajenih terapijskih doza kod majke.

Eliminacija. – Penicilin G se skoro kompletno (oko 100%) izlučuje preko urina. Najveći deo penicilina aplikovanog i.m. izluči se tokom prva dva časa. Od ove količine oko 80% se izluči tubularnom sekrecijom, a preostalih 20% penicilina izluči se glomerularnom filtracijom.

Benzilpenicilin se izlučuje preko mleka. Za sve vreme dok se penicilin izlučuje u mleku, ono se ne koristi za ishranu ljudi kako bi se sprečilo nastajanje alergije prema penicilinu kod ljudi. Posle i.m. aplikacije penicilina male koncentracije ovog antibiotika mogu da se otkriju u mleku tokom 3 do 4 dana od poslednje aplikacije. Rezidue penicilina u mesu tretiranih životinja predstavljaju opasnost po zdravlje ljudi zbog mogućnosti razvoja alergije prema penicilinu kod osetljivih osoba i dece.

Ako se kravama *intramamarno infunduje* penicilin na 60 dana pre teljenja, tada se rezidue penicilina u mleku ne mogu da otkriju posle teljenja. Međutim ako se infundovanje izvrši na 30 do 45 dana pre teljenja, tada rezidue penicilina u mleku krava u nekim slučajevima mogu da perzistiraju i do 14 dana posle teljenja. Oksacilin i kloksacilin primenjeni intramamarno kod krava u periodu zasušenja ostavljaju rezidue u vimenu u toku 3 nedelje posle aplikacije. Posle intrauterine aplikacije penicilin se takođe u izvesnom stepenu eliminiše putem mleka.

26.6. DOZIRANJE PENICILINA

Terapijske doze benzilpenicilina kod malih životinja (pasa i mačaka) uvek su srazmerno veće od onih za velike životinje (goveče, konj), kada se preračunavaju na telesnu masu (t.m.). Doziranje penicilina zavisi i od brzine njegovog metabolisanja. Kod životinja koje brže eliminišu penicilin, njegove terapijske doze moraju da budu veće da bi se u krvi održale antibakterijske koncentracije.

Minimalna terapijska doza benzilpenicilina za psa i mačku iznosi 11 000 i.j./kg telesne mase. U slučaju jakih infekcija, doza benzilpenicilina može da se udvostručiti. Minimalna terapijska doza prokain benzilpenicilina (depo-oblik) iznosi 22 000 i.j./kg. Dalje povećanje terapijske doze ovog penicilina može samo da produži antibakterijsko dejstvo, ali ne i da poveća njegovu antibakterijsku koncentraciju.

Frekvencija primene penicilina zavisi od vrste penicilina i vehikuluma u kome se on nalazi. Doza za održavanje se kod benzilpenicilina primenjuje na svakih 4 do 6 časova, kod prokain-benzilpenicilina u vodenoj suspenziji na svakih 12 do 24 časa, kod prokain-benzilpenicilina u ulju na svakih 48 časova, a kod benzatin-benzilpenicilina na svakih 3 do 4 dana.

Kod konja, krava, ovaca i svinja minimalna terapijska doza benzilpenicilina iznosi 11 000 i.j./kg, a u teškim infekcijama ova doza može da se udvostruči. Kod konja se preporučuje primenjivanje vodene suspenzije penicilina. Kada se primeni uljni vehikulum penicilina, na mestu i.m. aplikacije nastaje lokalna reakcija, kao neželjena reakcija.

Doziranje i način primene penicilina kod raznih vrsta životinja prikazani su u tabeli 26–2.

26.7. NAČIN PRIMENE

Parenteralna primena.– Daleko najčešće benzilpenicilin G se primenjuje intramuskularno, ali može da se aplikuje intravenski i supkutano. Intravenska primena se koristi kada se terapijski efekat penicilina želi da dobije što je pre moguće.

Peroralna primena.– Sintetski penicilini suprimiraju metabolizam saprofitskih bakterija u digestivnom sistemu herbivora, pa se kod ovih vrsta životinja ne primenjuju peroralno. Izuzetak čine sasvim mlade životinje, kao i starije životinje kod kojih se naduv leči namernim peroralnim davanjem penicilina da bi suprimirao bakterijsku fermentaciju.

Peroralna primena penicilina se više koristi kod malih životinja (psi i mačke) i ljudi. U ove svrhe se najčešće koristi penicilin V jer je acidorezistentan i dobro se apsorbuje iz creva. Oksacilin, dikloksacilin, ampicilin i kloksacilin se primenjuju peroralno jer su takođe postojani u želucu i ne podležu hidrolizi.

Lokalna primena.– Zbog opasnosti od brze senzibilizacije, penicilin se ne primenjuje lokalno. Izuzetak su samo stanja kada drugi lokalni antibakterijski lekovi ne mogu da se upotrebe.

Intramamarna i intrauterina primena.– U lečenju mastitisa i endometritisa, penicilin se primenjuje na ove načine, ali i sistemski. Mleko kontaminirano penicilinom je

dvostruko štetno. Kod preosetljivih osoba i mladunčadi životinja može da prouzrokuje senzibilizaciju, a prisustvo penicilina u mleku remeti tehnološki proces proizvodnje sireva i mlečnih napitaka. U vimenu i mleku duže se zadržavaju preparati penicilina spremljeni u liposolubilnim vehikulima.

Tabela 26.2.
Terapijske doze, način primene i interval davanja penicilina kod raznih vrsta životinja

| Penicilin | Doze (i.j. ili mg/kg) | Način primene | Interval davanja (u satima) | Vrsta životinja |
|--|-----------------------|------------------|-----------------------------|--|
| Penicilin G | 15-20000 | i.m., i.v. | 6-8 | Konj, psi, mačke, goveda, ovce, koze, svinje |
| Prokain-penicilin | 10-30000 i.j. | i.m., s.c. | 12-24 | Konj, psi, mačke, goveda, ovce, koze, svinje |
| Benzatin-penicilin | 10-40000 i.j. | i.m., s.c. | 48-72 | Konj, psi, mačke, goveda, ovce, koze, svinje |
| Penicilin V | 15000 ili 8-10 | p.o. | 8 | (samo kod visoko osetljivih bakterija) |
| Oksacilin | 40-60 | p.o. | 8 | (samo kod visoko osetljivih bakterija) |
| Kloksacilin | 4-10 | i.m. | 8-12 | (samo u terapiji stafilokoknih infekcija) |
| Meticilin | 25-50 | i.m., i.v. | 6 | (samo u terapiji stafilokoknih infekcija) |
| Ampicilin | 20-30 | p.o., i.m., i.v. | 8-12 | Psi i mačke |
| | 10 | p.o. | 12-24 | Goveda, konji, ovce, svinje |
| | 7 | i.m. | 12-24 | Goveda, konji, ovce, svinje |
| Amoksicilin | 20-30 | p.o., i.m. | 12 | Konji |
| | 10 | p.o. | | Goveda, ovce, svinje, psi i mačke |
| | 7-15 | i.m, i.v. | 12 | Psi, mačke, telad |
| Amoksicilin + klavulanska kiselina | 14 | p.o. | 12 | Psi, mačke, telad |
| Karbenicilin (obično sa nekim aminoglikozidom) | 50 | i.m., i.v. | 6-8 | Psi |
| Tikarcilin | 50-75 | i.m., i.v. | 6-8 | Psi |

26.8. PENICILINI USKOG ANTIMIKROBNOG SPEKTRA DEJSTVA

Najvažniji penicilini iz ove grupe su *benzilpenicilin* (penicilin G) i *fenoksimetilpenicilin* (penicilin V). Benzilpenicilin u obliku natrijumovih i kalijumovih soli primenjuje se parenteralno, dok se drugi aplikuje peroralno. Benzilpenicilin deluje protiv aerobnih gram pozitivnih bakterija kao što su: *Staphylococcus aureus*, beta-hemolitičke streptokoke, većine korinebakterija, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Bacillus* spp. i dr. Benzilpenicilin deluje, ali znatno slabije i protiv nekih gram negativnih aeroba, kao što su: *Haemophilus* spp. i neki sojevi *Actinobacillus-a*, ali ne deluje protiv enterobakterija, *Bordatella* i *Pseudomonas* spp. Većina anaerobnih bakterija je osetljiva na benzilpenicilin, a neosetljive su samo *Bacteroides fragilis* i još neki bakteroidi.

Visoko osjetljivim mikroorganizmima prema benzilpenicilinu smatraju se oni za koje su dovoljne koncentracije od 0,07 i.j. benzilpenicilina/ml. U takve spadaju: *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Corynebacterium pyogenes*. Mikroorganizmi koje ne inhibiše koncentracija od 1 i.j. benzilpenicilina/ml se smatraju neosetljivim ili rezistentnim.

26.8.1. Terapijske indikacije za benzilpenicilin

Benzilpenicilin je lek izbora u terapiji infekcija izazvanih gram pozitivnim bakterijama, kao što su: streptokoke, korinebakterije, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, klostridije, *Listeria* spp. Slično, ali dosta slabije, benzilpenicilin deluje i na neke gram negativne bakterije, kao što su *Haemophilus* i *Pasteurella* spp., kao i na anaerobe. Benzilpenicilin je takođe lek prvog izbora za lečenje leptospiroze i lajmske borelioze izazvane sa *Borrelia burgdorferi*.

Goveda, ovce i koze.—Benzilpenicilin je lek prvog izbora u terapiji infekcija izazvanih osjetljivim bakterijama, kao što su: antraks, infekcije klostridijama, *Corynebacterium renale*, infekcije sa *Haemophilus* spp., pneumonija prouzrokovana *Pasteurella* spp., infekcije izazvane nesporogenim anaerobima, kao što su *Fusobacterium necrophorum* i *Bacteroides* spp. Dejstvo benzilpenicilina je slabije u terapiji aktinomikoze i hroničnog mastitisa izazvanog sa *S. aureus*.

Listerioza se uspešno leči primenom benzilpenicilina u dnevnoj dozi od 44 000 i.j./kg, u toku 7 do 14 dana. Na sličan način leči se i leptospiroza. Međutim, kod obe ove indikacije danas se češće primenjuje ampicilin. Infekcije sa *Moraxella bovis*, konjunktivitis se uspešno leči supkonjunktivalnom aplikacijom prokain benzilpenicilina.

Za terapiju pneumonije prouzrokovane pasterelama koristi se prokain benzilpenicilin u dozi od 45000 i.j./kg s.c. ili i.m. Mastitis izazvan streptokokama (posebno *Streptococcus agalactiae*) ili osjetljivim sojevima *S. aureus* leči se i.m. primenom prokain benzilpenicilina u dozi od 25000 i.j./kg, jedanput ili dvaput dnevno. Ipak, daleko češće se benzilpenicilin primenjuje u obliku intramamarnе infuzije, i to u kombinaciji sa streptomycinom, čime se postižu izuzetno dobri rezultati u terapiji streptokoknih mastitisa kod krava za vreme laktacije. Rezultati lečenja su daleko nepouzdaniji ako je izazivač mastitisa *S. aureus*.

Svinje.—Benzilpenicilin je lek izbora u lečenju crvenog vetra i raznih infekcija izazvanih streptokokama, klostridijama i korinebakterijama. Meningitis izazvan sa *Streptococcus suis* može da se leči prokain benzilpenicilinom.

Konji.—Kod novorođene ždrebad i benzilpenicilin se primenjuje u terapiji oportunističkih infekcija beta hemolitičkim streptokokama, kao što su poliartritis i meningitis izazvani sa *S. zooepidermicus*. Benzilpenicilin se primenjuje kod konja u terapiji infekcija respiratornog i urogenitalnog sistema, kao i infekcija rana. Benzilpenicilin primenjivan u dnevnoj dozi od 100000 i.j./kg tokom 5 uzastopnih dana je lek izbora u lečenju hronične respiratorne bolesti (CRD). Ostale indikacije su tetanus i pneumonija izazvana sa *R. equi*, obično u kombinaciji sa gentamicinom.

Psi i mačke.—Benzilpenicilin je lek izbora u lečenju infekcija izazvanih streptokokama i klostridijama, kao i nekim gram negativnim bakterijama (*Pasteurella multocida*). Zbog toga, benzilpenicilin deluje protiv anaerobnih bakterija. On je pogodan lek za terapiju periodontalne bolesti, zubnog apscesa, infekcije rana, kao i u terapiji piometre. U svim ovim indikacijama može da se koristi i ampicilin koji ima prednost jer se primenjuje i peroralno. Zbog izuzetno visokih koncentracija koje se benzilpenicilinom i ampicilinom mogu da postignu u urinu, ova dva penicilina se kod pasa koriste u terapiji urinarnih infekcija prouzrokovanih *S. aureus*, streptokokama, *E. coli* i *P. mirabilis*.

26.8.2. Fenoksimetil penicilin (penicilin V)

Penicilin V je pogodan i ekonomičan antibiotik jer se zbog acidorezistencije može da primenjuje peroralno. On je indikovano za terapiju infekcija izazvanih gram pozitivnim bakterijama, ali se danas u ovim indikacijama ređe koristi od polusintetskih penicilina širokog antimikrobnog spektra delovanja, kao što su ampicilin i amoksicilin. Danas se primenjuje u terapiji streptokoknog meningitisa kod svinja. Terapijska doza penicilina V kreće se od 8 do 10 mg/kg, a primenjuje se peroralno.

26.9. PENICILINI ŠIROKOG ANTIMIKROBNOG SPEKTRA DELOVANJA

U prethodnom poglavlju je već istaknuto da benzilpenicilin ima tri značajna nedostatka:

- slabu aktivnost protiv gram negativnih bakterija,
- brzu razgradnju pod dejstvom HCl-a u želucu, i
- brzu razgradnju pod uticajem beta-laktamaza koje proizvode neke vrste bakterija.

To je razlog da je već 1960. godine pa nadalje uvedena serija *polusintetskih penicilina*. Među njima najvažniji su penicilini sa širokim antibakterijskim spektrom delovanja i *penicilini rezistentni prema beta-laktamazama* (o kojima će biti reči u sledećem poglavlju).

Penicilini sa širokim antibakterijskim spektrom delovanja dele se u dve podgrupe:

1. Penicilini sa širokim antibakterijskim spektrom, koji jednako dobro deluju na gram pozitivne i gram negativne bakterije, imaju dobru apsorpciju posle p.o. primene, a u malom procentu se vezuju za proteine plazme. U ovu grupu penicilina spadaju: *ampicilin* i *prekursori ampicilina, odnosno nekoliko jedinjenja koja hidrolizom oslobađaju ampicilin (hetacilin, metampicilin, talampicilin i pivampicilin) i analozi ampicilina (amoksicilin i epicilin)*.

2. Penicilini koji deluju protiv *Pseudomonas aeruginosa* (zbog čega se zovu i antipseudomonasni penicilini) i drugih gram-negativnih bakterija (*Proteus, Klebsiella, Shigella* i *Enterobacter spp.*). Imaju visok stepen stabilnosti protiv stafilokokne beta-laktamaze (penicilinaze). U ovu grupu penicilina spadaju: *karbenicilin, azlocilin, mezlocilin, karindacilin, mecilinam, tikarcilin, piperacilin i temocilin*.

26.9.1. Ampicilin

Ampicilin pripada grupi aminobenzil-penicilina. Deluje dobro protiv gram pozitivnih bakterija, ali i gram-negativnih bakterija. Ampicilin po širini svog antibakterijskog spektra može se svrstati u antibiotike sa širokim antibakterijskim spektrom dejstva.

Ampicilin je acidorezistentan antibiotik i može da se primenjuje peroralno. Natrijumove soli ampicilina su hidrosolubilne i mogu da se aplikuju p.o., i.m. i i.v. Rastvori ampicilin-Na su nestabilni i moraju da se primene u toku 3 do 4 časa posle rastvaranja.

Farmakokinetika.— Kod većine vrsta životinja ampicilin se dobro apsorbuje posle peroralne primene, mada prisustvo hrane smanjuje njegovu apsorpciju. Maksimalna koncentracija ampicilina u krvi postiže se već 2 sata od aplikacije. Udvostručavanjem doze udvostručava se koncentracija leka u krvi. Poluvreme eliminacije ampicilina kreće se od 1 do 1,5 sati.

Ampicilin se raspodeljuje po svim tkivima organizma, ali se ipak najviše koncentriše u jetri i bubrezima. Samo niske koncentracije leka dospevaju u cerebrospinalnu tečnost.

Ampicilin se izlučuje u nepromenjenom obliku preko urina i žuči. Interesantno je da koncentracija ampicilina u žuči može da bude čak do 40 puta viša nego ona u plazmi. Ampicilin zajedno sa žuči dospeva u creva, odakle se ponovo apsorbuje (enterohepatična cirkulacija). Ova osobina može da bude posebno korisna kod lečenja infekcija izazvanih enteralnim bakterijama, bilo da su lokalizovane u crevima ili u žuči.

Antibakterijski spektar.— Ampicilin je baktericidni penicilin sa širokim antibakterijskim spektrom delovanja. Deluje kako *in vitro* tako i *in vivo* protiv gram pozitivnih i gram negativnih mikroorganizama, kao što su: streptokoke, stafilokoke, *Corynebacterium* i *Clostridium spp*, *Fusiformis spp.*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Salmonella*, *Proteus*, *Brucella* i *Pasteurella spp*. Ampicilin je osetljiv prema beta-laktamazama koje stvaraju razne bakterije.

Terapijske indikacije.— Ampicilin je vrlo značajan lek za terapiju infekcija malih životinja (pasa i mačaka), kao i velikih životinja. On se primenjuje u sledećim indikacijama:

Goveda: Infekcije digestivnog sistema (enteritis, dijareja), respiratornog sistema, septikemija kod teladi prouzrokovana sa *Salmonella spp.*, mastitis izazvan sa *E. coli*, metritis i pijelonefritis.

Svinje: enteritis i pneumonija udruženi sa *E. coli* infekcijom, crveni vetar i metritis.

Ovce: mastitis, metritis, pneumonija, apsces, zarazna šepavost.

Konji: enteritis i septikemija kod novorođene i mlade ždrebadi, metritis, respiratorne infekcije, posebno one udružene sa influencom konja.

Živina: enteritis prouzrokovana sa *E.coli*, infekcije izazvane klostridijama.

Psi: infekcije respiratornog sistema, urogenitalne infekcije, sekundarne infekcije posle dermatitisa, enteritis, infekcije uva, leptospiroza, faringitis i tonzilitis, postoperativne infekcije rana i dr.

Mačke: sekundarne bakterijske infekcije udružene sa respiratornim virusima, enteritis, infekcije uva.

Doziranje.—Ampicilin se primenjuje u peroralnim terapijskim dozama od 10 mg/kg ili 7 mg/kg parenteralno. Daleko najčešće, ove doze ampicilina se primenjuju na 24 sata, a samo izuzetno, kod teških akutnih infekcija doze se daju dva puta dnevno (na 12 sati). Ukoliko se primena ampicilina započne ranije utoliko je njegova terapijska efikasnost veća.

Preparati ampicilina.— Za terapijski tretman ampicilin je pripremljen u obliku praška, tableta, masti, injekcija, injekcionih oblika sa produženim delovanjem (retard oblici-primenjeni na 2 dana), kao i za intramamarnu primenu.

Neželjene reakcije.—Kao i svi drugi penicilini, tako se i ampicilin može da primenjuje u vrlo visokim dozama, bez da se pojave bilo kakvi neželjeni efekti. Izuzetak čine zamorci, kunići i hrčkovi kod kojih su mogući ozbiljni neželjeni efekti, pa čak i letalitet, zbog čega je njegova primena kontraindikovana kod ovih vrsta životinja. Posle peroralne primene ampicilin može da prouzrokuje poremećaj u varenju hrane, superinfekciju, kao i pojavu alergije.

26.9.2. Lekovi koji oslobađaju ampicilin

Izvestan broj preparata je pripremljen tako da se iz njih u organizmu životinja oslobađa ampicilin. Ovakvi antibiotici su prekursori ampicilina („prodrugs”) među kojima su poznati:

Hetacilin iz koga se hidrolizom oslobađaju ampicilin i aceton. Apsorpcija ovog predstavnika familije aminopenicilina iz digestivnog sistema je relativno dobra.

Pivampicilin, talampicilin i bakampicilin se znatno bolje apsorbuju iz digestivnog

sistema od ampicilina. Svi ovi antibiotici su estri koji se lako razlažu, oslobađajući dovoljno visoku koncentraciju ampicilina u plazmi. Svi ovi antibiotici nemaju bilo kakve značajne prednosti u odnosu na ampicilin.

26.9.3. Amoksicilin

Amoksicilin je po hemijskom sastavu sličan ampicilinu. I on je polusintetski penicilin i predstavnik klase aminopenicilina.

Farmakokinetika.—Posle peroralne primene, amoksicilin je stabilan u kiselj sredini i brže se apsorbuje iz digestivnog sistema od ampicilina. U poređenju sa ampicilinom, istom dozom amoksicilina postižu se dvostruko više koncentracije u krvi.

Posle intravenske primene, amoksicilin se brzo eliminiše preko urina. Njegovo poluvreme eliminacije kod pasa i teladi je oko 1,5 sati. Isto tako posle p.o. primene, amoksicilin se izlučuje preko urina u kome dostiže 100 puta višu koncentraciju nego u krvi. Amoksicilin se dobro raspodeljuje u telesnim tečnostima. Ovaj antibiotik se izlučuje i preko mleka, ali u njemu dostiže koncentracije koje su oko 10 puta niže nego u krvi.

Antibakterijski spektar.— Antibakterijski spektar amoksicilina je sličan antibakterijskom spektru ampicilina, ako se upoređuju minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) ova dva antibiotika. Međutim, eksperimentalne studije na miševima su pokazale da amoksicilin brže prouzrokuje baktericidni efekat od ampicilina.

Indikacije.— Kao antibiotik sa širokim antibakterijskim spektrom, amoksicilin se primenjuje u terapiji različitih infekcija kod životinja. Glavne indikacije kod *pasa* i *mačaka* su infekcije respiratornog sistema, infekcije gastrointestinalnog sistema, infekcije kože i mekih tkiva i infekcije urinarnog sistema. Kod drugih životinja (goveče, konj, svinja, ovca i koza) amoksicilin se koristi u terapiji infekcija respiratornog, digestivnog i urinarnog sistema, kao i mastitisa.

Doze.— Terapijska doza amoksicilina je 10 mg/kg kada se primenjuje p.o. i to na 12 časova. Amoksicilin se aplikuje i parenteralno u terapijskoj dozi od 7 do 15 mg/kg.

Preparati.— Amoksicilin je pripremljen u obliku tableta, suspenzije i praška za peroralnu primenu. Preparati za parenteralnu primenu su pripremljeni u obliku vodene ili uljne suspenzije (depo-preparat). Ovi preparati amoksicilina osiguravaju terapijsku koncentraciju tokom 1 do 2 dana od aplikacije. Spremljeni su i posebni preparati za intramamarnu aplikaciju. Vrlo često na tržištu se nalaze preparati koji su kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline, sa ciljem da preparat deluje i na bakterije koje proizvode beta laktamaze.

Neželjene reakcije.— Kao i kod drugih penicilina, toksičnost amoksicilina je izrazito mala kod većine vrsta životinja. Izuzetak i ovde čine mali herbivori kao što su zamorac, kunić i hrčak kod kojih amoksicilin (kao i drugi penicilini) prouzrokuje specifične toksične efekte. Za sada se smatra da teški neželjeni efekti kod ovih životinja nastaju usled prekomernog rasta anaeroba *Clostridium difficile*, što se manifestuje teškim pa i smrtonosnim enteritisom. Inače, kod ostalih životinja se enteritis, kao neželjeni efekat javlja izuzetno retko. Moguća je pojava alergijskih reakcija, i ona je obično ukrštena sa drugim penicilinima.

26.10. PENICILINI REZISTENTNI PREMA BETA LAKTAMAZAMA

Mnoge gram pozitivne i gram negativne bakterije proizvode enzime (beta laktamaze, odnosno penicilinaze) koji lako hidrolizuju beta laktamski prsten, a time kompletno inhibiraju antibakterijsko delovanje penicilina. Od svih ovih bakterija najvažnija je *Staphylococcus aureus*.

Najznačajniji penicilini rezistentni na beta laktamaze su: *oksacilin*, *kloksacilin*, *flukloksacilin*, *nafcilin*, *mecilinam (amdinocilin)*, *temocilin* i *meticilin*.

Kad je benzinpenicilin uveden u terapiju, većina patogenih stafilokoka na farmama i mlekarama bila je vrlo osetljiva na njega. Međutim, broj stafilokoka rezistentnih na ovaj penicilin se brzo povećao, tako da je 80-tih godina na farmama bilo već preko 80% rezistentnih (penicilinaza-pozitivnih) stafilokoka, a u mlekarama je posle dugotrajne terapije mastita nađeno oko 73% rezistentnih stafilokoka. Dakle, samo oko 20% bilo je još uvek osetljivih (penicilinaza negativnih) stafilokoka. Danas se skoro sa sigurnošću može da pretpostavi da je procenat rezistentnih stafilokoka daleko veći. Veruje se da su se rezistentni sojevi razvijali procesom selekcije. Upravo, zbog toga se često ova grupa penicilina naziva „antistafilokokni penicilini”.

26.10.1. Oksacilin i kloksacilin

Oksacilin i kloksacilin su rezistentni prema beta laktamazama koje proizvode stafilokoke, pa prema tome deluju na sve stafilokoke koje su inače rezistentne na benzilpenicilin. Oba ova antibiotika su rezistentna i prema kiseloj sredini u želucu, pa mogu da se primenjuju peroralno.

Farmakokinetika.—Oksacilin i kloksacilin se apsorbuju iz gastrointestinalnog sistema. Međutim, kloksacilin se ipak brže apsorbuje iz ove sredine. Terapijske koncentracije oba antibiotika održavaju se u krvi tokom 4 do 6 sati posle p.o. primene. Oksacilin i kloksacilin se delimično metabolizuju u organizmu, a njihovi metaboliti imaju antibakterijsku aktivnost.

Antibakterijski spektar.—Oksacilin i kloksacilin deluju kako na penicilinaza pozitivne stafilokoke, tako i na penicilinaza negativne, tj. i na one koje su još uvek osetljive na benzilpenicilin.

Indikacije.— Protiv streptokoka ova dva leka deluju slabije od benzilpenicilina (penicilin G), ali se posle njihove primene u organizmu, ipak, postižu dovoljne antibakterijske koncentracije. Posle parenteralne primene kloksacilina, već posle 30 minuta od primene u organizmu postiže dovoljne antibakterijske koncentracije. Kloksacilin je indikovano za terapiju infekcija kože i sluzokoža, mekih tkiva, rana, opekotina i septikemije izazvane gram pozitivnim mikroorganizama.

Zbog svoje aktivnosti protiv stafilokoka rezistentnih na benzilpenicilin, kloksacilin je posebno pogodan za lečenje mastitisa krava prouzrokovanih sa *S. aureus*. U mnogim organizovanim programima za terapiju mastitisa kloksacilin se primenjuje kao lek prvog izbora. U ove svrhe, kloksacilin se primenjuje ili kao kloksacilin-Na za terapiju mastitisa krava u laktaciji, ili kao benzatin-kloksacilin za lečenje i preveniranje mastitisa krava u zasušenom periodu. Obe soli kloksacilina su pripremljene u ulju kao vehikulumu za infundovanje u mlečni kanal. Kloksacilin-Na se primenjuje tri puta u obolelu četvrt vimeni u razmaku od 12 sati, a benzatin-kloksacilin jednokratno u svaku četvrt vimeni, na kraju laktacije. Dejstvo benzatin-kloksacilina traje od 3 do 4 nedelje. U praksi je pokazano da je antistafilokokna terapija mastitisa za vreme zasušenog perioda tri puta efikasnija nego ako se lek primeni za vreme laktacije. Čak i posle 20-godišnje upotrebe kloksacilina u terapiji mastitisa, do sada još nije zapažena pojava rezistencije prema njemu. Oksacilin i kloksacilin, primenjeni peroralno, koriste se u terapiji kožnih infekcija kod pasa, prouzrokovanih, daleko najčešće stafilokokom.

Doze.— Parenteralne doze kloksacilina i oksacilina za *male životinje* kreću se od 4 do 10 mg/kg. Kloksacilin-Na se primenjuje intramamarno u dozi od 200 mg po četvrti vimeni krava. Na isti način se primenjuje i kloksacilin- benzatin u dozi od 500 mg, po četvrti vimeni.

Neželjene reakcije.—Ni posle dugogodišnje primene kloksacilina nisu zapaženi bilo kakvi neželjeni efekti ni kod majki, a ni kod mladunaca.

26.10.2. Nafcilin, flukloksacilin, mecilinam i temocilin

Svi ovi antibiotici imaju slične karakteristike kao oksacilin i kloksacilin. Nafcilin se primenjuje intramamarno. Flukloksacilin se kompletnije apsorbuje iz digestivnog sistema čoveka, ali nema dokaza da je to slučaj i kod životinja.

Mecilinam, posebno dobro deluje protiv gram negativnih bakterija. Ovaj lek se razlikuje od ostalih penicilina i po mehanizmu delovanja. Umesto da produkuje filamentozne oblike *E. coli* (kao što čini ampicilin), ili da brzo prouzrokuje lizu bakterija (kao što to radi amoksicilin), mecilinam prouzrokuje stvaranje ovoidnih oblika bakterija. Ovi oblici su osmotski stabilni. Smrt ćelije nastaje kada se ona potpuno zaokruži.

Temocilin je takođe aktivan samo protiv gram negativnih bakterija, ali je vrlo otporan na dejstvo beta laktamaza, po čemu se razlikuje od mecilinama.

26.10.3. Meticilin

Meticilin je antistafilokokni penicilin koji se primenjuje isključivo parenteralno (i.v. ili i.m.). Meticilin je izrazito rezistentan prema dejstvu beta laktamaza. Ovaj lek dobro prolazi kroz hematoencefalnu barijeru i postiže terapijske koncentracije u centralnom nervnom sistemu. Najvećim delom, meticilin se izlučuje preko urina, a samo manjim delom preko žuči.

Glavne indikacije za primenu meticilina su infekcije prouzrokovane stafilokokama koje su rezistentne na benzilpenicilin. Meticilin se primenjuje parenteralno (i.m. i i.v.) kao i intramamarno, infuzijom. Moguća je pojava bola posle intramuskularne aplikacije. Kod životinja sa smanjenom funkcijom bubrega, kao i kod mladunaca, dozu meticilina treba smanjiti, jer je u takvim slučajevima eliminacija leka znatno usporena.

Moguća je pojava rezistencije prema meticilinu, a ona je naročito izražena posle primene u terapiji mastitisa. Poreklo ove rezistencije nije potpuno razjašnjeno. Zbog pojave rezistencije, kao i zbog mogućnosti da prouzrokuje oštećenje bubrega, ovaj penicilin se danas sve ređe koristi.

26.11. ANTIPSEUDOMONASNI PENICILINI

Najvažniji predstavnici ove grupe penicilina su: *karbenicilin*, *tikarcilin*, *azlocilin* i *mezlocilin*.

Karbenicilin ima širok antibakterijski spektar delovanja, ali je za praksu najkorisnije njegovo dejstvo protiv *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus-a* i nekih sojeva *E. coli*. Ovo je njegova bitna prednost nad ostalim penicilinima. Karbenicilin je nestabilan u kiseloj sredini želuca, pa se primenjuje isključivo parenteralno u dozi od 50 mg/kg na svakih 6 do 8 časova. Najbolji način je intravenski. Eliminacija karbenicilina se vrši preko bubrega.

Karbenicilin i gentamicin dati zajedno imaju sinergističko dejstvo protiv *Pseudomonas-a*. To je korisno i za terapiju, a pored toga i cena lečenja je manja. Dalje, karbenicilin ima istu sposobnost senzibilizacije organizma kao i ostali penicilini. Karbenicilin-indanil je estar karbenicilina sa indanilom. Ovaj preparat je acidorezistentan, pa može da se primenjuje peroralno.

Tikarcilin je polusintetski penicilin sa snažnim dejstvom protiv *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus-a*, ali i mnogih drugih gram pozitivnih i gram negativnih bakterija.

Ovaj penicilin se ne apsorbuje iz digestivnog sistema, pa mora da se aplikuje parenteralno. Oko 45% od apsorbovane koncentracije leka vezuje se za proteine krvi. Eliminacija tikarcilina obavlja se preko bubrega. U slučaju oštećenja bubrega, dozu tikarcilina treba smanjiti.

Tikarcilin deluje baktericidno protiv pseudomonasa. Protiv ovog prouzrokovala tikarcilin je sinergista sa aminoglikozidnim antibioticima, kao što su gentamicin i amikacin. Tikarcilin je osetljiv prema dejstvu beta laktamaza, a neželjeni efekti su retki, ali ponekad i on može da prouzrokuje reakcije preosetljivosti, kao i svi penicilini. Intravenska ili intramuskularna terapijska doza tikarcilina kod konja iznosi 44 mg/kg, a primenjuje se svakih 6 časova. Farmakokinetičke karakteristike tikarcilina su slične kod konja i pasa.

Ureidopenicilini (azlocilin, mezlocilin, piperacilin).– Svi ovi penicilini imaju širok antimikrobni spektar delovanja i ispoljavaju snažnu aktivnost protiv *Pseudomonas aeruginosa*.

Azlocilin je oko 10 puta aktivniji protiv pseudomonasa od karbenicilina. Kao i drugi penicilini, azlocilin se izlučuje preko bubrega, a poluvreme eliminacije je nešto duže od 1 sata. Oko 10% primenjene terapijske doze azlocilina izlučuje se preko žuči. Azlocilin je baktericidni antibiotik i osetljiv je prema dejstvu beta laktamaza. Sa aminoglikozidnim antibioticima je sinergista protiv pseudomonasa. Rezistencija bakterija, posebno pseudomonasa prema azlocilinu je moguća, ali se sporo razvija. Terapijske doze za intravensku primenu kreću se od 100 do 300 mg/kg, na svakih 6 sati. Moguće su reakcije preosetljivosti pod dejstvom azlocilina.

Mezlocilin je takođe antibiotik sa širokim antimikrobnim spektrom delovanja, ali je posebno aktivan protiv *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella* spp. On se primenjuje intravenski i intramuskularno. Apsorpcija iz mišića je dobra, a eliminacija leka se vrši preko bubrega. Mezlocilin se vrlo slabo apsorbuje iz gastrointestinalnog sistema.

Mezlocilin je baktericidni antibiotik koji se zajedno sa aminoglikozidnim antibioticima može da koristi u terapiji infekcija izazvanih sa *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp. i drugim gram negativnim i gram pozitivnim bakterijama, odnosno aerobnim i anaerobnim bakterijama. Terapijske i.m. ili i.v. doze kreću se od 100 do 300 mg/kg na 6 sati. I ovaj penicilin može da prouzrokuje reakcije preosetljivosti.

Piperacilin deluje vrlo snažno protiv *Pseudomonas aeruginosa*. Po ostalim karakteristikama, piperacilin je sličan amplicilinu i karbenicilinu, ali je aktivniji.

26.12. PREGLED TOKSIČNOSTI I NEŽELJENIH EFEKATA PENICILINA

U napred iznetoj farmakologiji pojedinih preparata penicilina istaknuto je da je njihova toksičnost minimalna. Međutim, sposobnost penicilina da prouzrokuju reakcije preosetljivosti kod životinja, a posebno kod ljudi je od izuzetno velikog značaja. Reakcije preosetljivosti su moguće kako posle primene prirodnih, tako i polusintetskih penicilina. Preosetljivost prema penicilinima je obično ukrštena. Životinja ili čovek osetljivi prema jednom penicilinu, istovremeno su osetljivi i prema svim drugim penicilinima. Zbog hemijske sličnosti, ukrštena preosetljivost je čak moguća i sa cefalosporinima.

Pojava reakcije preosetljivosti zavisi od načina primene penicilina. Najveća incidencija reakcija preosetljivosti javlja se posle parenteralne primene penicilina, a najređa je posle peroralne primene. Simptomi preosetljivosti sastoje se od blagih i prolaznih reakcija na koži, pa sve do anafilaktičkog šoka. U veterinarskoj i humanoj medicini smatra se da je penicilin jedan od najčešćih uzročnika alergije prema lekovima.

Kod veterinarara, lekara, veterinarskih tehničara, medicinskih sestara, farmaceuta, kao i radnika koji rukuju preparatima penicilina moguća je pojava konaktnog dermatitisa.

Reakcije preosetljivosti bi bile izuzetno česte kada bi se penicilin primenjivao lokalno na kožu. Iz tih razloga penicilini se ne primenjuju lokalno. Alergijska reakcija je česta i posle intramamarnih primena penicilina u terapiji mastitisa.

Smatra se da oko 10% humane populacije ispoljava neki tip preosetljivosti prema penicilinima. Veruje se da alergija, pored ostalog, nastaje i usled konzumiranja mleka, mlečnih proizvoda i mesa kontaminiranih reziduama penicilina, njegovim degradacionim produktima ili metabolitima. Antibiotici sa širokim antibakterijskim spektrom, kao što su tetraciklini, nemaju značaja za razvoj alergije kod ljudi.

Zbog toga, lečenje mastitisa penicilinima može da predstavlja opasnost po zdravlje ljudi, pa su zbog toga donešena posebna uputstva o reziduama antibiotika u mleku i mesu i karenci. Dužnost veterinara je da dobro poznaje i poštuje preporučenu karencu za meso i mleko životinja lečenih antibioticima. Razrađene su posebne osetljive biološke i hemijske metode za određivanje rezidua penicilina u mesu i mleku, o čemu je već bilo reči u uvodnom delu ovog poglavlja.

Akutne alergijske reakcije prema penicilinu se javljaju *kod pasa*. One se manifestuju salivacijom, drhtanjem, povraćanjem i urtikarijom. Posle intravenske aplikacije benzilpenicilina kod pasa i mačaka su mogući neurološki simptomi, kao što su ataksija i konvulzije. Anafilaktičke reakcije su moguće *kod goveda*, kako posle primene penicilina, tako i posle primene kombinacije penicilina i streptomocina. Neželjeni efekti se manifestuju i *kod svinja* (u toku terapije crvenog vetra penicilinom). Oni se manifestuju drhtanjem, odbijanjem hrane, povraćanjem, cijanozom, povišenom temperaturom, a kod gravidnih krmača čak i abortusom. Takođe, mogući su pojačana vaginalna sekrecija i otok vulve. Reakcije preosetljivosti tipa I su registrovane i *kod konja*. Karboksimetilceluloza, kao adjuvans u preparatima penicilina, znatno potencira anafilaktoidne reakcije kod goveda. Kod životinja sa tankom i osetljivom kožom (na primer, kod pasa i belih konja) reakcije preosetljivosti na penicilin se manifestuju dermatitisom.

Fatalne anafilaktičke reakcije, kako na prirodne tako i na sintetske peniciline su uobičajene kod *zečeva*, *zamoraca*, *hrčkova* i *gerbila*. Veruje se da je ovaj tip reakcije na neki način povezan sa superinfekcijom koja se razvija kod ovih životinja posle primene penicilina. U cekumu ovih životinja se oko 10 miliona puta povećava broj koliformnih bakterija, koje obilno produkuju toksine. Slična reakcija, iako znatno ređe, zapažena je i kod pasa.

Kod životinja koje su prethodno lečene penicilinom, naknadna lokalna primena penicilina (na primer, penicilinske masti za terapiju konjuktivitisa) prouzrokuje reakcije preosetljivosti. Jedini način da se one izbegnu je *da se penicilin ne primenjuje lokalno*.

Direktna primena penicilina u centralni nervni sistem može da prouzrokuje konvulzije kod mačaka, pasa, majmuna, kao i kod čoveka. Prazna doza koja prouzrokuje ovaj efekat je 1000 i.j., aplikovana lokalno. Očigledno je da se ovaj neželjeni efekat može da vidi samo posle intratekalne aplikacije penicilina. Treba napomenuti da se penicilinske konvulzije mogu da zaustave intravenskom primenom barbiturata.

Mnoge bakterije su čak i posle višegodišnje primene penicilina i dalje ostale osetljive prema njemu. Takve su na primer streptokoke. Nažalost, to nije slučaj sa stafilokokama i enterokokama koje su u toku vremena stekle rezistenciju prema nekim penicilinima. To je bio razlog da su protiv njih sintetisani i uvedeni posebni penicilini, o kojima je bilo reči u prethodnom poglavlju. *Staphylococcus aureus* je najčešća bakterija koja u veterinarskim i humanim kliničkim uslovima prouzrokuje superinfekciju. Prema tome, dva najvažnija aspekta terapijske primene penicilina su: razvoj bakterijske rezistencije i opasnost primene penicilina u veterinarskoj praksi za zdravlje ljudi.

Terapija anafilaktoidnih reakcija izazvanih penicilinom.– Sprovodi se i.m. primenom adrenalina, nekog antihistaminika (ali isključivo parenteralno), aminofilina (u cilju smanjivanja bronhospazma) i glukokortikosteroida. U najvećem broju slučajeva dovoljna je samo primena adrenalina. U slučaju teške anafilaksije može da se ukaže potreba za primenom i drugih pobrojanih lekova. Vrlo je bitno da se aplikacija lekova vrši upravo navedenim redom. Dejstvo adrenalina, antihistaminika i aminofilina nastaje brzo, dok dejstvo glukokortikosteroida nastaje sporo. Životinja može da uginu pre nego što se ispolji dejstvo kortikosteroida! U praksi se, međutim, dešava da se penicilinski šok leči upravo obrnutim redom, što se svakako može da smatra profesionalnom greškom.

26.13. SPECIFIČNI INHIBITORI BETA LAKTAMAZA

Beta laktamaze su porodica enzima, sa različitim karakteristikama, ali je svima zajedničko da otvaraju beta-laktamski prsten u penicilinima i cefalosporinima. Kao produkt dejstva beta laktamaza nastaje metabolit koji je u antibakterijskom pogledu neaktivan.

Produkcija beta laktamaza zavisi od određenog gena koji se nalazi u bakteriji. Gen može da se nalazi u hromozomu ili u citoplazmatskim plazmidima. Plazmidski materijal kod gram negativnih enterobakterija može da se prenosi s jedne na drugu bakteriju.

Gram pozitivne bakterije proizvode enzime koji su ekstracelularni, pa oni mogu da difunduju u okolinu. Ovim može da se objasni neuspeh terapije penicilinima kada je izazivač bolesti očigledno osetljiv. Ovo se objašnjava prisustvom nekog nepatogenog mikroorganizma u blizini (na primer, *Staphylococcus epidermidis*) koji proizvodi beta laktamaze i otpušta ih u okolinu.

Najpoznatiji specifični inhibitori beta-laktamaza su *klavulanska kiselina*, *sulbaktam* i *tazobaktam*.

Klavulanska kiselina.– Napred je već rečeno da kloksacilin i još neki penicilini nisu osetljivi prema dejstvu beta laktamaza. Međutim, kloksacilin deluje samo delimično kao inhibitor ovog enzima, a to njegovo dejstvo je blago i reverzibilno. Klavulanska kiselina je snažan inhibitor beta laktamaza. Za vreme tog procesa i sama kiselina biva razgrađena, ali enzim biva permanentno inaktivisan. Ovaj tip inhibicije nazvan je „samoubilačka inhibicija”. Klavulanska kiselina je sama po sebi beta laktamski antibiotik. Izolovana je iz *Streptomyces clavuligerus*, a ima slabo antibakterijsko dejstvo.

Kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline (Xiclav[®], Panklav[®]) deluje i protiv bakterija koje proizvode beta laktamaze. Ovakva kombinacija se pokazala posebno korisna u terapiji infekcija kože i gastrointestinalnog sistema.

Napravljena je takođe kombinacija *klavulanske kiseline i tikarcilina*, kombinacija *ampicilina i sulbaktama*, kao i kombinacija *piperacilina i tazobaktama*. Ove kombinacije se češće primenjuju u humanoj medicini u cilju lečenja bolničkih superinfekcija, a samo po neke u veterinarskoj medicini za istu indikaciju.

Sulbaktam.–Po mehanizmu dejstva, sulbaktam je sličan klavulanskoj kiselini, ali je slabiji inhibitor beta laktamaza. Kao i klavulanska kiselina, kombinuje se sa nekim penicilinima koji su osetljivi prema beta laktamazama u cilju pojačanja antibakterijskog dejstva penicilina.

Tazobaktam.– Ovaj inhibitor beta laktamaza ima širi spektar dejstva na različite beta laktamaze od klavulanske kiseline i sulbaktama. On ima sličnu aktivnost kao i klavulanska kiselina. Često se kombinuje sa piperacilinom u odnosu 1:8 i povećava aktivnost ovog antipseudomonasnog penicilina za 5 i više puta protiv bakterija koje proizvode beta laktamaze, a naročito protiv *Pseudomonas* spp.

26.14. CEFALOSPORINI

Cefalosporini su velika grupa polusintetskih beta-laktamskih antibiotika dobijenih iz 7-amino-cefalosporanske kiseline, a koja je dobijena iz prirodnog cefalosporina C (prirodne supstance dobijene iz *gljivice Cephalosporium acremonium*). Ova kiselina odgovara 6-amino-penicilanskoj kiselini u penicilinima. Osnovu amino-cefalosporanske kiseline čini beta-laktamski prsten koji je bitan za antibakterijsko delovanje cefalosporina. Po hemijskoj strukturi, mehanizmu delovanja, antibakterijskom spektru i antigenim svojstvima, cefalosporini su slični penicilinima.

Podela cefalosporina. – Cefalosporini su za sada podeljeni u četiri „generacije”. Kako su se cefalosporini razvijali od prve do četvrte generacije, sve se više proširivao njihov antibakterijski spektar prema gram negativnim bakterijama, povećavala se njihova aktivnost protiv anaeroba, istovremeno se smanjivala aktivnost protiv gram pozitivnih bakterija, pronalazeni su i uvođeni derivati koji deluju protiv rezistentnih mikroorganizama i povećavala se njihova otpornost prema beta laktamazama. U tabeli 26–3. prikazana je podela cefalosporina po generacijama i načinu primene.

Tabela 26-3.

Podela cefalosporina po generacijama i načinu primene

| Prva generacija | Druga generacija | Treća generacija | Četvrta generacija |
|-----------------|------------------|--------------------|--------------------|
| Cefaleksin † | Cefaklor † | Cefotaksim ‡ | Cefepim ‡ |
| Cefadroksil † | Cefuroksim †‡ | Cefoperazon ‡ | Cefpirom ‡ |
| Cefradin † | Cefoksazol ‡ | Ceftizoksim ‡ | |
| Cefaglicin † | | Ceftriakson ‡ | |
| Cefazolin ‡ | | Ceftizidim ‡ | |
| Cefacetril ‡ | | Ceftiofur ‡ (vet.) | |
| Cefaloridin ‡ | | Cefkvinom ‡ | |
| Cefapirin ‡ | | | |

†Oralni; ‡ Parenteralni; (vet.)-samo u veterinarskoj medicini

Cefalosporini prve generacije. – Osnovne karakteristike cefalosporina prve generacije su da deluju protiv gram pozitivnih mikroorganizama i samo protiv nekih gram negativnih (*E. coli*, *Proteus* spp., *Klebsiella* spp.). Ovi cefalosporini pokazuju umerenu stabilnost prema beta laktamazama. Značajno je da se neki od cefalosporina prve generacije mogu da primenjuju parenteralno i peroralno.

Cefalosporini druge generacije. – Ovi cefalosporini su stabilniji prema beta-laktamazama, bez obzira da li ovi enzimi potiču od gram negativnih ili gram pozitivnih bakterija. Njihov antibakterijski spektar je proširen na neke gram negativne mikroorganizme, koji su postali rezistentni na cefalosporine prve generacije (*Enterobacter* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. i *Serratia* spp.). Nijedan od predstavnika cefalosporina druge generacije ne pokazuje značajno dejstvo protiv *Pseudomonas aeruginosa*. Od značaja je da cefalosporini ove grupe deluju slabije protiv gram pozitivnih mikroorganizama, u odnosu na cefalosporine prve generacije. Primenjuju se enteralno i parenteralno.

Cefalosporini treće generacije. – Ovi cefalosporini su stabilniji prema beta laktamazama, od predstavnika cefalosporina druge generacije. Oni donekle dobro deluju na *Pseudomonas* spp. Njihova aktivnost protiv gram pozitivnih bakterija je nešto manja u odnosu na cefalosporine prve i druge generacije. Ni jedan od predstavnika cefalosporina

treće generacije nije pogodan za peroralnu primenu već se svi primenjuju parenteralno.

Ceftiofur.– Ceftiofur je beta laktamski antibiotik koji spada u III generaciju cefalosporina i primenjuje se isključivo u veterinarskoj praksi. Ima širok antimikrobni spektar dejstva. Deluje protiv gram pozitivnih i gram negativnih bakterija uključujući i one koje stvaraju beta-laktamaze, kao i protiv nekih anaeroba. Dobro deluje protiv *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae*, *P. multocida*, *Streptococcus suis*, *Salmonella choleraesuis* kod svinja, kao i *Mannheimia haemolytica*, *P. multocida*, *Trueperella pyogenes (Histophilus somni)*, *Fusobacterium necrophorum* i *Bacteroides melaninogenicus* kod goveda, ovaca i koza. Ceftiofur deluje protiv *Streptococcus zooepidemicus*, prouzrokača respiratornih infekcija kod konja. Veoma dobro deluje i protiv *E. coli* i *Proteus mirabilis*, prouzrokača urinarnih infekcija pasa i mačaka.

Primenjuje se kod goveda, konja, svinja, ovaca i koza za lečenje respiratornih infekcija, a kod preživara i za lečenje zarazne šepavosti ili interdigitalne nekrobaciloze prouzrokovanih navedenim vrstama mikroorganizama. Kod pasa i mačaka primenjuje se za lečenje urinarnih infekcija čiji su prouzrokači neosetljivi na dejstvo aminoglikozidnih antibiotika i fluorohinolone.

Kao i svi drugi beta laktamski antibiotici, ceftiofur ima baktericidni efekat. Deluje tako što inhibira sintezu peptidoglukana i njegovu ugradnju u ćelijski zid bakterija. Vezuje se za enzime (transpeptidaze), PBPs (penicillin-binding proteins), a kao posledica ove aktivnosti nastaje liza bakterijskih ćelija.

U prometu se nalazi u obliku hlorida, natrijumovih soli ili slobodne kiseline u kristalnom obliku koja se lako rastvara. Sve soli lako disosuju u rastvoru na anjon ceftiofura i katjonski ostatak, bez obzira što se ovi oblici ceftiofura u čvrstom stanju razlikuju. Ceftiofur u obliku slobodne kiseline predstavlja najnoviji oblik ceftiofura koji se od prethodnih ne razlikuje ni po antimikrobnoj aktivnosti, farmakokinetičkom profilu, biološkoj raspoloživosti, bezbednosti i primene, kao ni po vrednostima MRL koje je odobrila Evropska agencija za procenu medicinskih proizvoda (EMA).

Farmakokinetika.–Ceftiofur se posle parenteralne aplikacije (s.c. ili i.m.) kod goveda, konja, svinja, ovaca i koza brzo apsorbuje i dostiže maksimalne antibakterijske koncentracije u krvi već posle 1 sata od primene, a ona je nekoliko puta viša od vrednosti MIK₉₀ za većinu osetljivih mikroorganizama. Odmah posle apsorpcije ceftiofur se brzo metabolize u aktivnu furoičnu kiselinu i desfuroil-ceftiofur. Oba metabolita imaju istu antibakterijsku aktivnost kao i sam ceftiofur. Ovaj cefalosporin se u visokom stepenu vezuje za albumine krvne plazme, što mu obezbeđuje antibakterijsko dejstvo za duže vreme. Ceftiofur dostiže najvišu koncentraciju u bubrezima, zatim u plućnom parenhimu, jetri, a značajno manju u mišićima. Dobro distribuira u koštano tkivo. Dostignuta koncentracija ceftiofura u sinovijalnoj tečnosti održava se tokom 24 sata i ima vrednost MIK-a protiv većine mikroorganizama. Ceftiofur prolazi kroz placentalnu i hematoencefalnu barijeru. Poluvreme eliminacije se kreće od 8 do 12 časova, mada postoje i oblici ceftiofura sa poluvremenom eliminacije dužim od 8 dana. Takvi farmaceutski oblici se primenjuje jednokratno.

Terapijska primena.– Ceftiofur se primenjuje parenteralno, pre svega za lečenje infekcija respiratornog i urogenitalnog sistema prouzrokovanih gram negativnim i gram pozitivnim mikroorganizmima, kod goveda, konja, ovaca i koza, kao i za lečenje akutne interdigitalne nekrobaciloze goveda i ovaca i septikemije teladi. Ceftiofur primenjen intramamarno, indikovano je za lečenje subkliničkog i kliničkog mastitisa kod goveda. Takođe, koristi se za lečenje infekcija respiratornog sistema, infekcija mekih tkiva, septikemije i bakterijemije pasa i mačaka.

Terapijska doza ceftiofura za i.m. i s.c. primenu kreće se od 1,1 do 2,2 mg/kg za velike i male preživare, od 2,2 do 4,4 mg/kg za konje i pse, a od 3 do 5 mg/kg za svinje.

Lek se kod većine vrsta životinja primenjuje jednom dnevno, a terapija traje od 3 do 5 dana, izuzev kod pasa kod kojih se dnevna doza ceftiofura može aplikovati jednom ili može da se podeli i primeni na 12 sati. Terapija kod pasa traje od 3 do 5 dana, a ponekad i do dve nedelje, što zavisi od vrste prouzrokovala i težine kliničke slike bolesti.

Uljne suspenzije ceftiofura za jednokratnu i.m. aplikaciju primenjuju se kod goveda i svinja za lečenje istih oboljenja, kao i lako rastvorljivi oblik ceftiofura. Iz uljne suspenzije ceftiofur se vrlo sporo oslobađa i apsorbuje tako da za duže vreme održava antibakterijsku koncentraciju u plazmi. Njegovo poluvreme eliminacije je oko 8 dana. Terapijska doza ovog ceftiofura za goveda i svinje iznosi 5 mg/kg.

Neželjene reakcije.– Sve vrste životinja veoma dobro podnose primenu ceftiofura u terapijskoj dozi. Dokazano je da 25 puta veća doza ceftiofura od terapijske, aplikovana jednom dnevno tokom pet dana ne prouzrokuje sistemske toksične efekte kod svinja, goveda, ovaca i pasa. Ceftiofur prouzrokuje blage i retke neželjene reakcije kod životinja. Prouzrokuje lokalno nadražajno dejstvo koje se manifestuje prolaznim zapaljenjima, otokom i bolom na mestu i.m. i s.c. aplikacije, a često se zapaža i promena boje dlake do potpunog obezbojavanja. Moguća je pojava alergijske reakcije kod životinja koje su prethodno senzibilisane. Praćena je groznicom, otokom limfnih žlezda, osipom po koži, otokom kapaka i eozinofilijom. Postoji ukrštena alergijska reakcija između penicilina i cefalosporina.

Kontraindikacije.– Ceftiofur se ne koristi kod jedinki sa poznatom preosetljivošću na cefalosporine i druge beta laktamske antibiotike. Osobe koje rukuju ovim lekom treba da izbegavaju direktan kontakt leka sa kožom i sluznicama.

Rezidue.– Karenca za meso svinja je 5 dana, za meso goveda 8 dana, a za mleko nula dana.

Cefalosporini četvrte generacije.– Ovi cefalosporini su stabilniji prema više vrsta beta laktamaza koje proizvode gram negativni i gram pozitivni mikroorganizmi. Oni, pre svega, deluju na multirezistentne mikroorganizme.

Cefepim.– Cefepim je polusintetski cefalosporin IV generacije. Registrovan je kod nas za primenu kod ljudi, pre više od jedne decenije. U novije vreme koristi se i u veterinarskoj kliničkoj praksi za lečenje infekcija prouzrokovanih osetljivim mikroorganizmima kod pasa i ždrebadi. Pokazuje izrazitu antibakterijsku aktivnost protiv mnogih gram negativnih i gram pozitivnih mikroorganizama. Značajno jaču antibakterijsku aktivnost pokazuje protiv gram pozitivnih mikroorganizama u odnosu na predstavnike cefalosporina III generacije. Otporan je na dejstvo beta laktamaza, posebno onih koje proizvode gram negativne bakterije. Međutim, cefepim ne deluje na enterokoke, *L. monocytogenes*, stafilokoke rezistentne na meticilin, *Clostridium* spp. i *Bacteroides* spp. u kliničkim uslovima. Cefepim, bolje od svih ostalih cefalosporina, deluje protiv *Enterobacteriaceae* uključujući: *Enterobacter* spp., *E. coli*, *Proteus* spp. i *Klebsiella* vrste. Efikasan je i protiv *Pseudomonas* vrsta.

Farmakokinetika.– Cefepim se praktično ne apsorbuje iz digestivnog sistema zbog čega se isključivo primenjuje parenteralno (i.v, i.m). Brzo se apsorbuje posle i.m. aplikacije, ali se brzo i eliminiše. Poluvreme eliminacije cefepima kod pasa i ždrebadi je približno isto i kreće se oko 1,5 sati. Široko distribuira po svim tkivima i organima i lako prolazi kroz ćelijske membrane. U visokoj koncentraciji se nalazi u telesnim tečnostima. Cefepim se u vrlo malom stepenu metaboliše i oko 85% od primenjene doze izluči se urinom, u nepromenjenom obliku.

Neželjene reakcije.– Primena cefepima je vrlo ograničena u kliničkoj veterinarskoj praksi, pa su i saznanja o profilu neželjenih dejstava minimalna. Postoje izveštaji u kojima se navodi da cefepim prouzrokuje razmekšavanje fecesa ili dijareju. Cefepim dat i.m. prouzrokuje prolazni bol i otok na mestu aplikacije.

Doze i doziranje.– Cefepim se kod pasa primenjuje i.v. (na 6 sati) u dozi od 40 mg/kg

za lečenje infekcija prouzrokovanih osetljivim mikroorganizmima, a kod ždrebadi i.v. (na 8 sati) u dozi od 11 mg/kg t.m.

26.14.1. Podela cefalosporina prema načinu aplikacije

26.14.1.1. Cefalosporini za peroralnu primenu

Najpoznatiji cefalosporini za peroralnu primenu su *cefaleksin*, *cefradin* i *cefaklor*. Svi ovi lekovi su stabilni u kiseloj sredini želuca, pa mogu da se primene na ovaj način. Apsorpcija je dovoljna da se u krvi postigne odgovarajuća terapijska koncentracija. Njihovo vezivanje za proteine plazme je vrlo nisko (oko 15%). Oni su u izvesnom stepenu stabilni prema beta laktamazama, ali ih razlažu enzimi koje stvaraju gram negativne bakterije. Cefaleksin deluje baktericidno. Njegovo dejstvo nastaje relativno sporo po čemu je sličan ampicilinu i drugim aminopenicilinima.

26.14.1.2. Cefalosporini za intramamarnu primenu

Intramamarno se primenjuju: *cefapirin*, *cefradin*, *cefalonijum*, *cefoksazol*, *cefuroksim*, *cefacetril*, *cefoperazon* i *ceftriakson*.

Cefapirin se primenjuje kod krava u laktaciji, kao i u zasušenom periodu (u ovom poslednjem slučaju primenjuje se benzatinski derivat cefapirina).

Cefalonijum je derivat cefaloridina koji je slabo rastvorljiv u vodi, pa je pogodan za primenu kod krava u zasušenju. Njegovo dejstvo vrlo dugo traje, tako da je ponekad dovoljno da se jednom primenom cefalonijuma postigne efekt za ceo zasušeni period. Eliminacija cefalonijuma je toliko spora da se rezidue u mleku mogu da otkriju čak i nekoliko dana posle telenja. Obično se koristi terapijska doza od 250 mg cefalonijuma po četvrti vimena, a ona se infunduje na početku perioda zasušenja krava.

Cefoksazol deluje na gram pozitivne mikroorganizme. Po antibakterijskom spektru je sličan kloksacilinu. U nekim zemljama postoje lekovi u kojima je cefoksazol (250 mg) kombinovan sa prokain-penicilinom G (250 mg). Kako sam cefoksazol, tako i ova kombinacija, koristi se samo u periodu laktacije krava.

Cefuroksim i *cefacetril* se primenjuju u terapijskim dozama od 250 mg po četvrti vimena krava i koriste se za terapiju kliničkih i subkliničkih mastitisa u periodu laktacije.

Cefoperazon se takođe primenjuje u terapijskoj dozi od 250 mg po četvrti vimena. Ovaj cefalosporin pripada trećoj generaciji cefalosporina i ima širok antibakterijski spektar.

Ceftriakson je takođe pripremljen za intramamarnu primenu.

26.14.1.3. Cefalosporini za parenteralnu primenu

Za parenteralnu primenu koriste se: *cefalotin*, *cefaloridin*, *cefazolin*, *cefacetril*, *cefapirin*, *cefuroksim*, *cefamandol*, *cefoksitin*, *ceftiofur*, *ceftriakson*, *cefkvinom*, *cefaperazon*, *ceftiazidim*, *cefepim*.

Cefalotin se dobro apsorbuje posle i.m. primene. On je stabilan prema stafilokoknoj beta laktamazi, ali ne i prema beta laktamazi koju proizvodi *E. coli*.

Cefaloridin se posebno često koristi kod malih životinja. Preporučena terapijska doza je 11 mg/kg, dva puta dnevno. Međutim, ovaj cefalosporin prouzrokuje oštećenje bubrega kod skoro svih životinja kod kojih je primenjivan. Ovo je posebno opasno kod životinja kod kojih je već utvrđen poremećaj funkcije bubrega.

Prednost cefaloridina nad cefalotinom su što ima širi antibakterijski spektar, stabilniji

je i manje prouzrokuje lokalni nadražajni efekat, odnosno bol na mestu aplikacije. Međutim, cefaloridin je osetljiv na sve tipove beta laktamaza, kako stafilokoknih, tako i onih koje produkuju gram negativne bakterije.

Cefazolin je sličan cefaloridinu, ali jače deluje na *E. coli*.

Cefacetil i *cefapirin* su slični cefalotinu.

Cefuroksim, *cefamandol* i *cefoksitin* se dobro apsorbuju posle i.m. primene. Sva tri cefalosporina su stabilni prema dejstvu svih tipova beta laktamaza.

Ceftiofur je namenjen za terapiju respiratornih infekcija kod goveda. On ima širok antibakterijski spektar i koristi se za terapiju „transportne groznice”. Preporučena terapijska doza je 1mg/kg. Ona je dovoljna da prouzrokuje terapijsku koncentraciju u krvi protiv *Pasteurella* spp. u toku 24 sata posle i.m. aplikacije.

Ceftriakson, *cefkvinom*, *cefaperazon* i *ceftiazidim* imaju visoku aktivnost protiv *Pseudomonas aeruginosa*. Deluju i na druge gram negativne, ali i gram pozitivne mikroorganizme pa su po širini spektra slični cefalosporinima četvrte generacije.

Ovi antipseudomonasni cefalosporini su sinergisti sa aminoglikozidnim antibioticima u terapiji infekcija prouzrokovanih sa pseudomonasom.

26.14.2. Terapijska primena cefalosporina

Cefalosporini imaju dobru antibakterijsku aktivnost, pogodne farmakokinetičke karakteristike i nisku toksičnost. Uvođenje većeg broja cefalosporinskih derivata za relativno kratko vreme navodi na zaključak da neki od njih tek čekaju svoje prave indikacije.

Mastitis.– Zbog širokog antibakterijskog spektra delovanja, cefalosporini treće generacije su pogodni za terapiju mastitisa izazvanog gram negativnim i gram pozitivnim bakterijama. Oni su sigurno lekovi prvog izbora u terapiji teškog nediferenciranog kliničkog i supkliničkog mastitisa. Ipak, *Serratia* spp. mogu biti rezistentne i prema cefalosporinima.

Kod goveda uopšte, uključujući i telad, cefalosporini se relativno retko koriste, osim u terapiji meningitisa izazvanog koliformnim bakterijama i pneumonijama izazvanim pasterelama.

Konji.– Jedina indikacija za cefalosporine treće generacije je meningitis izazvan koliformnim bakterijama kod ždrebadi.

Psi i mačke.– Kod pasa i mačaka cefalosporini prve, druge, treće i četvrte generacije koriste se u terapiji infekcija izazvanih sa *Staphylococcus aureus*, anaerobima, kao i kod infekcija urogenitalnog sistema izazvanih sa *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* i piogenim streptokokama. U ove svrhe se posebno koristi cefaleksin.

26.15. KARBAPENEMI I MONOBAKTAMI

Najnoviji i najmlađi članovi porodice beta laktamskih antibiotika su karbapenemi i monobaktami. Najvažniji predstavnici grupe karbapenema su *imipenem*, *meropenem*, *cilastatin* i *feropenem*. Za sada, jedini predstavnik grupe monobaktama je *aztreonam*.

Karbapenemi imaju najširi antibakterijski spektar od svih predstavnika beta laktamskih antibiotika. Ne deluju na meticilin rezistentne stafilokoke, mikoplazme i hlamidije. Međutim, danas je ipak 30% bakterija rezistentno na karbapeneme. Rezistencija se razvija sporo i ne postoji unakrsna neosetljivost. *Imipenem* se redovno primenjuje sa cilastatinom, koji je inhibitor bubrežnih dipeptidaza koje vrlo brzo razgrađuju imipenem do toksičnog metabolita. Ovom kombinacijom produžava se poluvreme eliminacije imipenema, koje je vrlo kratko. Aplikuju se parenteralno.

Karbapenemi imaju postantibiotski efekat koji je vremenski i koncentracijski zavisian. Malo se koriste u veterinarskoj praksi, izuzev pasa i mačaka za lečenje infekcija prouzrokovanih multirezistentnim bakterijama.

Aztreonam.– Aztreonam je monobaktamski baktericidni antibiotik sa širokim antibakterijskim spektrom dejstva. Deluje protiv velikog broja gram negativnih bakterija kao što su *E. coli*, *Aeromonas*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* i *Serratia* spp. Ne deluje na gram pozitivne bakterije i anaerobe.

Mehanizam antibakterijskog delovanja aztreonama sastoji se u inhibiciji sinteze ćelijskog zida bakterija koja nastaje na isti način kao pod dejstvom penicilina. Delovanje aztreonama protiv *Pseudomonas* vrsta može da se pojača primenom aminoglikozidnih antibiotika, koji su sinergisti ovom monobaktamu. Inače, ovaj antibiotik je relativno otporan na dejstvo beta laktamaza koje produkuju gram negativne bakterije osetljive, ili slabije osetljive na aztreonam.

Aztreonam ima jaku antibakterijsku aktivnost i uspešno se primenjuje u lečenju teških infekcija respiratornog i urinarnog sistema pasa, posebno onih čiji su gram negativni prouzrokovaci neosetljivi na dejstvo aminoglikozidnih antibiotika i fluorohinolona. Aztreonam se primenjuje i kod pasa kod kojih je kontraindikovana primena aminoglikozidnih antibiotika i fluorohinolona, koji se inače često koriste u terapiji takvih infekcija. Malo je kliničkih podataka o efikasnosti ovog beta laktamskog antibiotika pošto još uvek nisu utvrđene efikasne terapijske doze, zbog čega mu je primena ograničena. Aztreonam nije registrovan za upotrebu u veterinarskoj medicini već se koriste lekovi iz humane prakse.

Farmakokinetika.– Malo je podataka o farmakokinetici aztreonama jer se ovaj monobaktam tek od nedavno koristi u kliničkoj veterinarskoj praksi. Primenjuje se isključivo parenteralno (i.m., i.v. ili s.c.) kod pasa. Brzo se apsorbuje posle i.m. primene i maksimalnu koncentraciju u krvi dostiže posle 20 do 30 minuta od aplikacije.

Aztreonam se kod pasa u malom stepenu vezuje za albumine plazme (20 do 35%) u odnosu na procenat vezivanja kod ljudi (65%). Neravnomerno se raspodeljuje po organizmu dostižući najveću koncentraciju u bubrezima koja je oko 2,5 puta viša od koncentracije u plazmi. Aztreonam se brzo eliminiše iz organizma pasa. Njegovo poluvreme eliminacije je oko 1 sat i dva puta je kraće nego kod ljudi. Uglavnom se eliminiše nepromenjen (77 do 86%), u najvećem stepenu preko urina.

Indikacije.–Aztreonam se primenjuje isključivo kod pasa za lečenje respiratornih i urinarnih infekcija prouzrokovanih gram negativnim mikroorganizmima.

Doze.– Efikasna terapijska doza aztreonama kod pasa nije sasvim precizno ustanovljena. Preporučena i.m. i s.c. doza ovog monobaktama kreće se od 20 do 25 mg/kg, i primenjuje se 3 do 4 puta tokom dana (interval od 6 do 8h). Terapija se sprovodi tokom 3 do 5 dana.

Neželjeni reakcije.–Profil neželjenih efekata aztreonama nije ustanovljen kod pasa jer su klinička iskustva minimalna u pogledu saznanja o efikasnosti. Može da se očekuje da ovaj, kao i svi drugi beta laktamski antibiotici kod pasa prouzrokuje preosetljivost, pseudomembranozni enterokolitis, bol i otok na mestu i.m. primene, a flebitis posle i.v. aplikacije.

Kontraindikacije.– Aztreonam ne sme da se primeni kod pasa kod kojih je ustanovljena alergija na beta laktamske antibiotike, kao ni kod oboljenja bubrega i jetre.

AMINOGLIKOZIDNI ANTIBIOTICI

UVOD

Aminoglikozidni antibiotici, kao što su *streptomycin*, *dihidrostreptomycin*, *gentamicin*, *neomicin*, *sisomicin*, *kanamicin*, *tobramicin*, *amikacin*, *netilmicin* i *dibekacin* su aminošećeri vezani glikozidnim vezama, a aminociklitoli kao što su *spektinomycin* i *apramicin*, imaju amino grupe na ciklitolu umesto na šećerima. Zajedničke osobine svih aminoglikozidnih i aminociklitolnih antibiotika su:

- slabo se apsorbuju posle peroralne primene,
- relativno uzan antimikrobni spektar dejstva (prvenstveno deluju protiv gram negativnih mikroorganizama),
- potencijalno su neurotoksični i nefrotoksični lekovi kada se primene parenteralno,
- deluju baktericidno i sinergisti su sa beta laktamskim antibioticima, i
- na njih bakterije relativno brzo razvijaju rezistenciju.

Aminoglikozidni antibiotici se dobijaju iz kultura različitih vrsta streptomiceta, a delimično i polusintetskim putem. U terapiji se koriste u obliku sulfata. Aminoglikozidni antibiotici su polarne organske baze rastvorljive u vodi, a rastvori su postojani. Oni jače deluju u alkalnoj nego u kiselj sredini. Ovi antibiotici primenjeni parenteralno efikasni su u terapiji sistemskih infekcija prouzrokovanih gram negativnim mikroorganizmima kod različitih vrsta životinja.

Mehanizam delovanja.– Aminoglikozidni antibiotici imaju dozno-zavisno baktericidno dejstvo na osetljive mikroorganizme. Oni to postižu tako što prodiru u ćeliju i ireverzibilno se vezuju za receptor na 30S subjedinici bakterijskog ribozoma pri čemu nastaje inhibicija sinteze proteina. Ovaj proces ulaska antibiotika u ćeliju jednim delom se odigrava aktivnim transportom, a drugim delom posebnom difuzijom. Penetracija aminoglikozidnih antibiotika, naročito pasivnom difuzijom, može da bude značajno povećana u prisustvu beta laktamskih antibiotika koji deluju na zid bakterijske ćelije. Precizan mehanizam baktericidnog dejstva aminoglikozidnih antibiotika još uvek nije utvrđen.

Rezistencija na aminoglikozidne antibiotike.– Rezistencija bakterija prema aminoglikozidnim antibioticima je česta, a nastaje različitim mehanizmima. Jedan od mogućih mehanizama nastajanja rezistencije je da aminoglikozidni molekul podleže acetilaciji, fosforilaciji ili adenilaciji. Ovaj proces je pod uticajem plazmida pa se ovakav tip rezistencije može prenositi sa jedne na drugu bakteriju. Drugi mehanizam nastajanja rezistencije je smanjena permeabilnost bakterijske ćelije čime se onemogućuje prodiranje leka, na primer amikacina u unutrašnjost bakterije. Poznato je da se između streptomicina i dihidrostreptomicina javlja ukrštena hromozomska rezistencija. Bakterije koje su rezistentne na dihidrostreptomycin takođe su rezistentne i na streptomycin, neomicin i kanamicin.

27.1. STREPTOMICIN I DIHIDROSTREPTOMICIN

Streptomycin je izolovan iz *Streptomyces griseus*. Izmenom njegove hemijske strukture dobijen je 1946. godine dihidrostreptomycin.

Antibakterijsko dejstvo.– Streptomycin i dihidrostreptomycin (DHS) deluju baktericidno prvenstveno na gram negativne mikroorganizme, mikobakterije i neke gram

pozitivne bakterije (*Staphylococcus aureus*) (tabela 27–1).

Tabela 27–1.
Antibakterijsko dejstvo pojedinih aminoglikozidnih antibiotika
(relativna jačina dejstva 1-4).

| | <i>Staphylococcus aureus</i> | <i>Streptococcus agalactiae</i> | <i>Streptococcus dysgalactiae</i> | <i>Corynebacterium pyogenes</i> | <i>Clostridium spp.</i> | <i>Escherichia coli</i> | <i>Salmonella spp.</i> | <i>Klebsiella spp.</i> | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | <i>Bordetella bronhiseptica</i> | <i>Pasteurella spp.</i> | <i>Bacteroides spp.</i> | <i>Brachyspira hyodysenteriae</i> | <i>Mycoplasma spp.</i> |
|----------------------|------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------|------------------------|
| Streptomycin | 2 | – | – | – | – | 3 | 3 | 3 | – | – | – | – | – | – |
| Neomicin | 4 | – | – | – | – | 3 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | – | – | – |
| Framicetin | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| Spektinomycin | – | – | – | – | – | 3 | 3 | 3 | – | – | – | – | – | 2 |
| Tobramicin | 3 | – | – | – | – | 4 | 4 | 3 | 4 | 4 | 4 | – | – | – |
| Kanamycin | 2 | – | – | – | – | 3 | 4 | 3 | 2 | 1 | 1 | – | – | – |
| Gentamicin | 4 | 3 | 3 | 3 | – | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | – | – | – |

Oba antibiotika deluju na bakterijske ribosome, inhibišu sintezu proteina i ometaju prepisivanje genetskog koda. U molekul proteina tom prilikom ugrađuje se pogrešna aminokiselina pa stvoreni protein postaje nefunkcionalan.

U toku korišćenja ovih lekova većina gram negativnih bakterija je postala rezistentna prema njima. Rezistencija, koja nastaje različitim mehanizmima, obično se razvija brzo već posle 2 do 3 dana od njihove primene. Između streptomicina i DHS postoji ukrštena rezistencija. Bakterije koje su rezistentne na streptomycin i DHS, delimično su rezistentne i na neomicin i druge aminoglikozidne antibiotike.

Farmakokinetika.—Oba antibiotika se primenjuju peroralno i parenteralno. Primenjeni peroralno, streptomycin i DHS kao visoko polarna jedinjenja, praktično se ne apsorbuju iz creva (oko 10% od primljene doze). Primenjeni na ovaj način, koriste se za lečenje crevnih infekcija (lokalno delovanje). Eliminiraju se preko fecesa u nepromenjenom obliku kada se primene p.o. i ne ostavljaju značajne rezidue u jestivim tkivima tretiranih životinja. Takođe, njihova apsorpcija je ograničena i posle inhalacije.

Posle i.m. ili s.c. primene streptomycin i DHS se brzo apsorbuju, a maksimalne koncentracije u krvi postižu tokom 1 do 1,5 časa. Apsorpcija je znatno sigurnija i kompletnija kada se ovi lekovi infunduju u telesne šupljine. Ovaj način aplikacije po brzini nastajanja efekata je sličan i.v. aplikaciji. Ne preporučuje se intravenska aplikacija streptomicina ili DHS jer može da prouzrokuje akutnu fatalnu toksičnost i tromboflebitis. Apsorpcija oba aminoglikozidna antibiotika je ograničena posle intramamarnе i intrauterine primene.

Posle apsorpcije streptomycin i DHS se brzo raspodeljuju po organizmu i zadržavaju se u ekstracelularnoj tečnosti, jer zbog svoje male liposolubilnosti i katjonske strukture ne mogu da prođu kroz ćelijsku membranu. Vezuju se manje od 25% za albumine krvne plazme. Njihova koncentracija u seroznim šupljinama je upola manja od koncentracije u plazmi, a visoke koncentracije su prisutne u žuči. Oba leka posle apsorpcije u vrlo ograničenom stepenu difunduju po organizmu i ne postižu terapijske koncentracije u većini organa. Vrlo slabo prolaze u cerebrospinalni likvor, očnu vodicu i sekret respiratornog sistema. Oni prolaze kroz placentalnu barijeru i ulaze u fetalni krvotok i

amnionsku tečnost. Njihov volumen distribucije je relativno mali (manji od 0,35 l/kg), a poluvreme eliminacije je kratko i kreće se od 1 do 2 časa kod domaćih životinja.

Oko dve trećine od ukupno primenjene doze streptomicina i DHS izlučuje se tokom 24 časa u nepromenjenom obliku u urinu, gde dostižu visoke koncentracije. Kada je funkcija bubrega insuficijentna, izlučivanje streptomicina i DHS je veoma usporeno, pa može da dođe do njihove kumulacija i pojave toksičnih efekata. Izvesna količina oba leka, primenjenih parenteralno, izlučuje se preko žuči (2 do 5%), fecesa i mleka.

Terapijska primena.– Streptomicin i DHS primenjeni p.o. koriste se za lečenje infekcija digestivnog sistema izazvanih enterobakterijama. Ako se primene u obliku inhalacije (aerosol) mogu se koristiti za lečenje infekcija respiratornog sistema. Takođe, streptomicin se koristi u terapiji infekcija kože i mlečne žlezde. U tabeli 27–2 date su terapijske doze, način i interval primene oba aminoglikozidna antibiotika kod raznih vrsta životinja.

Tabela 27–2.
Terapijske doze, način primene i intervali aplikacije streptomicina i dihidrostreptomicina kod raznih vrsta životinja.

| Antibiotik | Način primene | Doza mg/kg | Interval davanja (čas) | Vrsta životinje |
|------------------------------------|----------------------------------|------------|------------------------|--------------------------------------|
| Streptomicin i dehidrostreptomicin | i.m., s.c | 20-30 | 12 | konj, goveče, ovca, koza, pas |
| | i.m., s.c | 20 | 24 | mačka |
| | p.o. | 20-40 | 8 | konj, goveče, ovca, koza, pas, mačka |
| | int. mamarno / po četvrti vimena | 100 | 24 | krave-laktacija |
| | int. mamarno/ po četvrti vimena | 500 | 24 | krave-zasušenje |

Oba antibiotika mogu da se uspešno kombinuju sa penicilinima u terapiji stafilokoknih ili streptokoknih mastitisa, bilo da se primenjuju intramamarno ili parenteralno. U terapiji streptokoknih infekcija ili crvenog vetra kod svinja ova antibakterijska kombinacija je vrlo efikasna. Osim toga, efikasnija je i kod aktinobaciloze, leptospiroze, bruceloze, salmoneloze i koli infekcija.

Neželjene reakcije.– Streptomicin i DHS, ako se primenjuju kraće vreme i u terapijskim dozama retko prouzrokuju neželjene efekte kod životinja. Međutim, oba antibiotika, primenjeni i.m. ili i.v. u većim dozama od terapijskih (5 do 10 puta), prouzrokuju akutne toksične efekte kod životinja, a naročito kod pasa i mačaka. Simptomi akutne intoksikacije su: ataksija, inkoordinacija, nistagmus, povraćanje, depresija disanja, hipotenzija, koma i na kraju smrt. Ovo stanje u mnogim slučajevima može da se popravi, pod uslovom da se održava telesna temperatura životinje i krvni pritisak. Parenteralna primena antihistaminika doprinosi da se ove životinje brže izvuku iz stanja šoka. Streptomicin može da prouzrokuje alergijsku reakciju koja se češće viđa kod starije u odnosu na mlađe kategorije goveda. Iz tih razloga se ne preporučuje i.v. primena aminoglikozidnih antibiotika.

Posle duže primene (duže od 10 dana) većih doza, ovi lekovi prouzrokuju neurotoksične i nefrotoksične efekte. Na dejstvo aminoglikozidnih antibiotika mačke i psi pokazuju visok stepen osetljivosti, koji se manifestuje simptomima oštećenja vestibularnog aparata. Neurotoksično dejstvo streptomicina, kod većine vrsta životinja,

uglavnom je praćeno oštećenjem kohlearnog dela (vestibulum) osmog kranijalnog nerva. Kao posledica toga nastaje ataksija i poremećaj ravnoteže, a ukoliko se nastavi sa njegovom primenom nastaje nepovratan gubitak ravnoteže. Ako se posle pojave prvih vidljivih simptoma toksičnosti smanji doza ovog leka ili prekine njegova parenteralna primena, nastaje kompletno oporavljanje životinje.

Dihidrostreptomycin prouzrokuje oštećenje sluha, češće kod pasa nego kod maćaka, bez prethodno vidljivih simptoma, tako da nastavljanje terapije i kumulacija leka u perilimfi i endolimfi prouzrokuje trajnu gluvoću. Oba tipa oštećenja, nastaju posle primene većih doza za duže od 7 dana. Velike doze streptomicina i DHS, kao i produženo lećenje ovim lekovima, može da prouzrokuje oštećenje proksimalnih tubula i poremećaj funkcije bubrega. Naroćito su ugrožene životinje koje već imaju oštećenje ovih organa.

Oba leka primenjena u visokim dozama prouzrokuju neuromišićnu blokadu, odnosno deluju slićno kurareu prouzrokujući mišićnu paralizu, pa čak i apneju. Ovaj neželjeni efekat može da bude pojaćan u prisustvu opšćtih anestetika, miorelaksantnih lekova i drugih lekova koji prouzrokuju neuromišićnu blokadu, pa se izbegava njihova istovremena primena sa aminoglikozidnim antibioticima. Popravljanje nastalog poremećaja postiže se intravenskom primenom 10% rastvora kalcijum-borogluconata i s.c. aplikacijom reverzibilnih antiholinesteraza, na primer, neostigmina u dozi od 0,22 mg/kg t.m. Na mestu aplikacije, streptomycin relativno malo draži tkiva.

Mogući rizik nastajanja toksićnih efekata posle primene raznih aminoglikozidnih antibiotika prikazan je u tabeli 27–3.

Kontraindikacije.– Za primenu streptomicina i DHS kontraindikacije su: oštećenja sluha i ravnoteže, alergija, poremećaj funkcije bubrega i graviditet (intrauterino oštećenje statoakustićkog nerva kod mladunćadi). Maćke su posebno osetljive na streptomycin pa se zbog toga ovaj lek oprezno primenjuje kod njih. Oba leka se ne primenjuju intravenski.

Interakcija sa drugim lekovima.– *Ne primenjuju se zajedno sa drugim aminoglikozidnim antibioticima, kao ni sa nefrotoksićnim lekovima, na primer cefaloridinom i amfotericinom B. Ne daju se zajedno sa opšćtim anestheticima i miorelaksantnim lekovima.* Streptomycin i DHS su sinergisti sa penicilinima (prošćirivanje antimikrobnog spektra delovanja), naroćito protiv streptokoka i stafilokoka.

Tabela 27–3.

Mogući rizik od nastajanja toksićnih efekata posle primene terapijskih doza nekih od aminoglikozidnih antibiotika.

| Lek | Vestibularna toksićnost | Kohlearna toksićnost | Nefro toksićnost |
|---------------------|-------------------------|----------------------|------------------|
| Streptomycin | +++ | ++ | + - |
| Dihidrostreptomycin | ++ | +++ | + - |
| Neomicin | + | +++ | +++ |
| Kanamycin | + | ++ | ++ |
| Amikacin | + - | + | ++ |
| Gentamicin | ++ - | + | ++ |

Rezidue.– Streptomycin i DHS posle parenteralne primene duže vremena ostavljaju visok nivo rezidua u bubrezima i mišićima. Karenca za meso posle parenteralne primene ovih antibiotika iznosi 30 dana. Kada se oni primenjuju peroralno karenca se kreće do 10 dana.

27.2. NEOMICIN

Neomicin je izolovan iz aktinomicete *Streptomyces fradie*. Ovaj aminoglikozidni antibiotik upotrebljava se u obliku sulfata. Neomicin se u komercijalnim formulacijama sastoji iz dve hemijski i biološki slične komponente, neomicina B i C.

Antibakterijsko dejstvo.– Neomicin prvenstveno deluje baktericidno protiv gram negativnih enterobakterija, a slabo protiv streptokoka, korinebakterija i klostridija (tabela 27–1). Nekoliko puta je aktivniji od streptomcina, ali je manje aktivan od gentamicina, kanamicina i tobramicina. Mehanizam baktericidnog delovanja neomicina sličan je mehanizmu delovanja ostalih aminoglikozidnih antibiotika.

Farmakokinetika.– Kao i prethodna dva aminoglikozidna antibiotika, tako i neomicin može da se primenjuje na više različitih načina i to: peroralno, lokalno (intramamarno, na kožu, intrauterino, u oko), a ređe i parenteralno.

Neomicin se posle p.o. primene apsorbuje oko 3% od primenjene peroralne doze. Primenjen na ovaj način, služi za lečenje infekcija gastrointestinalnog sistema prouzrokovanih uglavnom gram negativnim mikroorganizmima. Isto tako, ovaj antibiotik se ne apsorbuje ni preko kože. Međutim, primenjen parenteralno, obično i.m., neomicin postiže maksimalnu koncentraciju u krvi u toku 1 časa, a značajne terapijske koncentracije se održavaju unutar 4 do 8 časova. To nameće potrebu da se neomicin primenjuje p.o. na 6 do 12 časova, odnosno dva do četiri puta u toku dana. Posle apsorpcije, neomicin prolazi kroz krvno-moždanu, pleuralnu i peritonealnu barijeru, a brzo i potpuno se eliminiše preko urina. Neomicin primenjen p.o. se najvećim delom izlučuje preko fecesa u nepromenjenom obliku.

Terapijska primena.– Kao i streptomcin, neomicin može da se primenjuje kod životinja na više načina. Međutim, zbog visoke neurotoksičnosti i nefrotoksičnosti (tabela 27–3), koja nastaje posle parenteralne primene, ovaj antibiotik se retko primenjuje na ovaj način, već se uglavnom koristi za lokalnu terapiju infekcija digestivnog i urogenitalnog sistema, infekcija kože i sluznica, kao i infekcija vimena prouzrokovanih mikroorganizmima osetljivim na neomicin. Primenjen p.o., neomicin se zbog izrazito slabe apsorpcije iz digestivnog sistema, koristi kao antidijareik kod crevnih infekcija prouzrokovanih enterobakterijama kod prasadi, teladi, ždrebadi, pasa i mačaka. Kod teladi i ždrebadi za lečenje ovih stanja neomicin se primenjuje u vodi za piće u dozi od 1 do 2 g, dva puta dnevno. Kod pasa i mačaka se koristi za lečenje lokalnih infekcija spoljašnjeg ušnog kanala i analnih vrećica.

Peroralna doza neomicina iznosi 10 mg/kg/dan, a daje se na 6 časova. Peroralna terapija neomicinom traje 5 do 7 dana. Intramamarna doza neomicina po četvrti vimena iznosi 0,5 g, a preparati neomicina za spoljašnju primenu (rastvori, masti, praškovi) obično sadrže 0,5% neomicina i namenjeni su za lečenje infekcija kože, oka i uva. Ovi preparati, često pored neomicina sadrže i bacitracin sa kojim se proširuje antimikrobni spektar delovanja prema gram pozitivnim prouzrokovateljima infekcije. Neomicin se za lečenje sistemskih infekcija može da primeni parenteralno (i.m.) i to samo u slučaju kada infekcija ugrožava život životinje. Terapijska i.m. doza neomicina kreće se od 10 do 15 mg/kg/dan podeljena u dve do četiri pojedinačne doze, a terapija ne sme da traje duže od 1 do 2 dana.

Neželjene reakcije.– Neomicin, više od svih drugih aminoglikozidnih antibiotika, posle parenteralne primene većih doza od terapijskih i dužeg davanja prouzrokuje oštećenje sluha i bubrega, nervno-mišićnu blokadu i kalciuriju. Oštećenje sluha, naročito kod pasa i mačaka, može da bude ireverzibilno. Posle peroralne primene neomicin prouzrokuje prolaznu dijareju kod većine tretiranih životinja. To ne treba da bude razlog za prekidanje terapije.

Rezidue.– Karenca za meso tretiranih životinja kojima je parenteralno aplikovan neomicin iznosi 30 dana, a posle peroralne primene karenca je 10 do 14 dana.

27.3. GENTAMICIN

Gentamicin je aminoglikozidni antibiotik a predstavlja mešavinu tri antibakterijske supstance C₁, C_{1a} i C₂ izolovane iz jedne vrste aktinomiceta *Micromonospora purpurea*.

Antibakterijski spektar.– Gentamicin ima širi antibakterijski spektar u odnosu na druge aminoglikozidne antibiotike (tabela 27–1). Pogotovo je značajno njegovo delovanje na *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *E. coli*, streptokoke i stafilokoke. Delovanje je još jače ako se gentamicin kombinuje sa karbenicilinom, tikarcilinom i cefalosporinima treće generacije.

Mehanizam baktericidnog delovanja gentamicina sličan je mehanizmu delovanja streptomocina. Ovaj baktericidni efekat gentamicina naročito je izražen u alkalnoj sredini.

Farmakokinetika.– Posle i.m. primene, gentamicin dostiže za 30 do 60 minuta maksimalnu koncentraciju u serumu kod većine vrsta životinja. Terapijska koncentracija gentamicina održava se u toku 8 do 10 časova kod teladi, 4 do 6 časova kod konja i oko 4 časa kod svinja. Poluvreme eliminacije gentamicina posle i.m. aplikacije kod mačke je oko 10 časova, kod konja oko 2 časa, dok je kod pasa svega 1 čas. Kao i svi drugi aminoglikozidi tako se i gentamicin vrlo slabo apsorbuje posle p.o. primene. Mali deo gentamicina vezuje se za proteine plazme, a veći, slobodni deo difunduje i raspodeljuje se u ekstracelularnom prostoru. Gentamicin u malom stepenu prolazi kroz krvnomoždanu barijeru, a sasvim dobro i u velikom procentu prolazi kroz placentalnu barijeru.

Najveći deo (oko 80%) gentamicina izlučuje se preko urina glomerularnom filtracijom. Pri tome se ovaj antibiotik duže vremena zadržava u bubrezima, tako da se u mokraći postiže vrlo visoka koncentracija aktivnog antibiotika. Oko jedne trećine do jedne polovine od koncentracije gentamicina u serumu izluči se preko mleka. U dovoljnoj koncentraciji on je prisutan i u žuči, a izlučuje se i preko bronhijalnog sekreta i drugih telesnih tečnosti. Značajno je napomenuti da se jedna trećina doze gentamicina datog u obliku intrauterine infuzije apsorbuje iz uterusu krava.

Terapijska primena.– Gentamicin, zbog svog širokog antimikrobnog spektra delovanja, često se parenteralno primenjuje u terapiji urinarnih, respiratornih, genitalnih infekcija, kao i infekcija kože i mekih tkiva prouzrokovanih gramnegativnim mikroorganizmima i stafilokokama kod goveda, konja, ovaca, koza, svinja, pasa, mačaka i živine. Pored toga, ovaj antibiotik se koristi u terapiji enteritisa prouzrokovanih enterobakterijama, naročito kod mladih životinja. Primenjuje se peroralno ili parenteralno ili istovremeno na oba načina. Takođe, gentamicin se primenjuje i u terapiji mastitisa i metritisa, a aplikuje se direktno u uterus i mlečni kanal vimena.

Značajna je i njegova primena u infekcijama kože i sluznica kao što su: otitis, dermatitis, konjunktivitis, ulcerozni keratitis, kada se ovaj antibiotik primenjuje u obliku masti ili rastvora.

Više od dve decenije od uvođenja u terapiju, gentamicin predstavlja lek izbora za lečenje urinarnih infekcija kod pasa i mačaka. Više od 90% izolovanih uzročnika infekcije urinarnog sistema, osim *Pseudomonas* spp., pokazuje osetljivost na gentamicin. Zbog neracionalne primene ovog antibiotika kod većine vrsta životinja se značajno povećao broj i vrsta rezistentnih bakterija na ovaj antibiotik.

Terapijska i.m. ili s.c. doza gentamicina se kreće od 7 do 10 mg/kg za većinu vrsta životinja, a daje se jedanput ili dva puta dnevno. Terapija gentamicinom traje od 3 do 5, a najduže 7 dana.

Neželjene reakcije.– Kao i ostali aminoglikozidni antibiotici tako i gentamicin u

terapijskim dozama, predviđenom intervalu davanja (12 ili 24 časa) i dužini tretmana obično ne prouzrokuje neželjene efekte. Međutim, izvesni predisponirajući faktori mogu da povećavaju frekvenciju pojave neželjenih efekata, naročito nefrotoksičnost. Najčešće su to: prethodno oštećenje bubrega, starost, acidoza, dehidracija, visoka telesna temperatura, istovremena upotreba diuretika, na primer furosemida, kao i drugih poznatih nefrotoksičnih lekova (cefalotin, cefaloridin, amfotericin B), hipokalemija i oštećenje jetre. Takođe je zapaženo da su mačke, štenad, ždrebad i kunići posebno osetljivi na gentamicin, tako da se ovim vrstama životinja ovaj lek daje oprezno i sa produženim vremenskim intervalom davanja (na 24 časa).

Gentamicin prouzrokuje poremećaj ravnoteže i dovodi do oštećenja sluha koje se naročito viđa posle visokih doza i česte primene (na 6 do 8 časova), a naročito produženog njegovog davanja (duže od 7 dana). Može da prouzrokuje neuromišićnu paralizu kao i druge neželjene reakcije koje su zapažene kod drugih aminoglikozida. Gentamicin može da prouzrokuje i hipotenziju, koja nastaje zbog prebrze i.v. aplikacije.

Interakcije sa drugim lekovima.—Za gentamicin važe iste interakcije kao i za druge aminoglikozidne antibiotike koji su napred navedeni, a to je sinergizam sa beta laktamskim antibioticima.

Rezidue.—Karenca za meso lečenih goveda je 192 dana, za meso svinja 146 dana, a za mleko lečenih krava je 8 dana.

Kontraindikacije.—Gentamicin se ne daje gravidnim životinjama (rani graviditet), životinjama sa oboljenjem bubrega ili unutrašnjeg uha, novorođenčadima, zajedno sa drugim ototoksičnim i nefrotoksičnim lekovima, miorelaksansima, opštim anestheticima, kao i životinjama preosetljivim na gentamicin.

27.4. KANAMICIN

Kanamycin ima širi antibakterijski spektar od streptomycina i neomicina, veću antibakterijsku aktivnost, a deluje protiv *E. coli*, nekih vrsta enterobakterija kao što su *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Staphylococcus* i *Campylobacter* spp. Neki sojevi *E. coli* i stafilokoke vrlo brzo razvijaju rezistenciju prema kanamicinu, a ona je obično ukrštena i sa drugim aminoglikozidnim antibioticima (neomicin, gentamicin, streptomycin).

U veterinarskoj medicini kanamicin se primenjuje parenteralno i to najčešće i.m. za lečenje infekcija prouzrokovanih osetljivim mikroorganizmima. Može da se primenjuje i lokalno (intrauterino i intramamarno), za lečenje enteritisa, konjunktivitisa, keratokonjunktivitisa i dermatitisa prouzrokovanih sa *S. aureus* i *S. epidermidis* kod pasa i mačaka. Kanamicin se primenjuje u terapiji metritisa i mastitisa prouzrokovanih osetljivim mikroorganizmima. Primenjuje se u vidu intramamarne infuzije, bilo sam ili u kombinaciji sa penicilinom za lečenje stafilokoknih mastitisa, a sa spiramicinom za lečenje mastitisa prouzrokovanih mešovitom bakterijskom florom. Kanamicin može da se koristi i u terapiji pneumonije goveda prouzrokovane *Pasteurella* spp. Za ovu indikaciju potrebno je i.m. primeniti kanamicin u dozi od 55 mg/kg, na 8 časova.

Kanamycin se vrlo brzo i potpuno apsorbuje posle i.m. ili s.c. primene. Maksimalnu koncentraciju u krvi kanamicin dostiže u toku jednog časa, a njegovo poluvreme eliminacije kod goveda, ovaca, pasa i svinja je oko 58 minuta. Terapijska koncentracija kanamicina u krvi teladi održava se u toku 8 sati posle i.m. aplikacije, a 12 sati posle s.c. primene. Posle apsorpcije kanamicin se ravnomerno raspodeljuje i dobro difunduje u telesne tečnosti. Izlučuje se uglavnom glomerularnom filtracijom. Terapijska i.m. doza kanamicina kreće se oko 5 mg/kg t.m. za većinu vrsta životinja, a primenjuje se na 8 do 12 časova.

Kanamycin ima veći terapijski indeks od neomicina, manje je toksičan, a neželjeni efekti se javljaju samo kod izrazitog prekoračenja terapijskih doza. Oni su slični neželjenim efektima kod drugih aminoglikozidnih antibiotika.

27.5. AMIKACIN

Amikacin je hemijski modifikovan kanamicin sa većom antibakterijskom aktivnošću od njega, ali manjom od gentamicina. Posebno slabo deluje protiv stafilokoka. Manje je toksičan od gentamicina (tabela 27–3). Amikacin je rezistentan na mnoge bakterijske enzime na koje su osetljivi drugi aminoglikozidni antibiotici, uključujući i gentamicin. Ima sličan antibakterijski spektar kao i kanamicin, s tom razlikom što je amikacin delimično efikasan i protiv *Pseudomonas aeruginosa* i drugih infekcija prouzrokovanih gram negativnim mikroorganizmima kod životinja sa suprimiranim imunitetom.

Amikacin se primenjuje p.o., i.m., i.v. (jer je dobro rastvorljiv u vodi) i i.p. u dozi od 4 do 10 mg/kg na 12 časova, a kod infekcija koje ugrožavaju život životinja i na 8 časova. Amikacin, slično drugim aminoglikozidnim antibioticima, slabo se apsorbuje posle p.o. primene, a sasvim dobro posle parenteralne. Značajne koncentracije postiže u serumu, sinovijalnoj tečnosti, svim telesnim šupljinama i endometrijumu. Biološko poluvreme eliminacije amikacina kreće se od 2,3 do 2,6 časova, a zavisno od doze i intervala davanja ovog leka. Kada je funkcija bubrega očuvana, oko 92% primenjene i.m. doze amikacina eliminiše se preko bubrega, i to u nepromenjenom obliku. Kod insuficijentnih bubrega, amikacin se kumulira u organizmu životinja i prouzrokuje toksične efekte, kao što su poremećaj ravnoteže i nefrotoksičnost.

Primenjuje se u lečenju infekcija respiratornog, urogenitalnog i mišićno-skeletnog sistema, prouzrokovanih osetljivim gram negativnim mikroorganizmima. Amikacin se koristi za lečenje metritisa kobilu prouzrokovanih pseudomonasom, ešerihijom i streptokokama, kada se aplikuje intrauterino u vidu infuzije u dozi od 2 do 3g.

27.6. TOBRAMICIN

Tobramicin je aminoglikozidni antibiotik koji se retko koristi u veterinarskoj praksi. Ima dosta sličnih osobina sa kanamicinom i neomicinom, a antibakterijski spektar mu je sličan kao kod gentamicina. Efikasno deluje protiv *Pseudomonas aeruginosa* pa se povremeno može da koristi, usled nedostatka specifičnih antipseudomonasnih penicilina ili u kombinaciji sa njima protiv ovih mikroorganizama, naročito kod pasa i mačaka. Tobramicin se takođe koristi kod infekcija koje su prouzrokovane mikroorganizmima koji su rezistentni na gentamicin. To je moguće kada rezistencija nastaje kao posledica enzimske degradacije aminoglikozida. Ukoliko je rezistencija nastala zbog smanjene penetracije antibiotika u bakterijsku ćeliju, onda je ona ukrštena i sa drugim aminoglikozidnim antibioticima.

Apsorpcija, raspodela, izlučivanje i neželjeni efekti tobramicina slični su kao kod kanamicina. Tobramicin je manje toksičan od neomicina i gentamicina, kada se primeni parenteralno, a terapijska primena tobramicina u veterinarskoj praksi slična je kanamicinu.

27.7. PAROMOMICIN

Paromomicin je baktericidni aminoglikozidni antibiotik koji ima sličnu strukturu i antibiotsku aktivnost kao neomicin. Slabije deluje na *Pseudomonas* spp. od neomicina, a bolje na *Escherichia coli*. Paromomicin ima širok spektar delovanja, kako na gram

pozitivne tako i na gram negativne mikroorganizme. Za razliku od drugih, njemu sličnih aminoglikozidnih antibiotika, paromomicin se koristi za lečenje kriptosporidioze pasa i mačaka, kao i za lečenje protozoarne infekcije prouzrokovane *Leishmania* spp., *Entamoeba histolytica* i *Cryptosporidium* spp. Kod ljudi se koristi kao alternativa lečenja đardiaze, *Dientamoeba fragilis* i hepatične kome.

Kod nas je paromomicin registrovan za lečenje infekcije gastrointestinalnog sistema prouzrokovane sa *E. coli* koja je osetljiva na paromomicin kod teladi i svinja. Paromomicin se primenjuje u vodi za piće, mleku ili zameni za mleko u dnevnoj dozi od 25 do 50 mg/kg t.m. kod teladi, a kod svinja u dozi od 25 do 40 mg/kg t.m., tokom 3 do 5 dana.

Slično neomicinu, paromomicin se posle oralne primene slabo apsorbuje. Potencijalna sistemska toksičnost (nefrotoksičnost, ototoksičnost, pankreatitis), posebno kod pasa i mačaka, nastaje kod životinja sa teškim ulceracijama u intestinalnom sistemu, posle duže primene od preporučene i primene visokih doza leka. Za lečenje kriptosporidioze pasa i mačaka paromomicin se primenjuje p.o. u dozi od 125 do 165 mg/kg, dva puta dnevno, tokom pet uzastopnih dana ili 150 mg/kg jednom dnevno, tokom pet dana.

Neželjene reakcije.—Moguće je razmekšavanje konzistencije fecesa ili pojava dijareja kod teladi i prasadi. Paromomicin kod mladih životinja, usled bolje apsorpcije iz creva, u odnosu na odrasle jedinke, može da prouzrokuje poremećaj funkcije bubrega i sluha. Kod pasa je moguća pojava nauzeje, nedostatak apetita, povraćanje i dijareja. Zbog negativnog uticaja paromomicina na saprofitsku bakterijsku floru gastrointestinalnog sistema dolazi do prekomernog razmnožavanja bakterija i gljivica neosetljivih na ovaj antibiotik. Kod mačaka, paromomicin može da prouzrokuje poremećaj funkcije bubrega i prolazno slepilo.

Interakcije.—Opšti anestetici i miorelaksansi potenciraju neuromišićnu blokadu paromomicina što može da prouzrokuje paralizu interkostalnih mišića i nastanak apneje. Ne primenjuje se istovremeno sa jakim diureticima i potencijalno nefrotoksičnim i ototoksičnim lekovima.

Karenca.—Meso lečene teladi nije za ishranu ljudi 20 dana, a meso svinja 3 dana od poslednje primene leka.

27.8. SPEKTINOMICIN

Spektinomicin je produkt iz *Streptomyces spectabilis*. Polusintetski je derivat i jedan je od predstavnika aminociklitolnih antibiotika. On uglavnom deluje bakteriostatski na gram negativne i neke gram pozitivne mikroorganizme i mikoplazme. Posebno dobro deluje na one mikroorganizme koji su osetljivi na penicilin G. Nema ukrštene rezistencije između spektinomicina i penicilina G. Ne deluje na *Pseudomonas* spp. Spektinomicin ima manje neželjenih efekata od aminoglikozidnih antibiotika, ali je njegova upotreba ograničena zbog brzog razvoja rezistencije. Ona se najčešće viđa kod enterobakterija koje su prirodno otporne na spektinomicin, a kod drugih gram negativnih mikroorganizama rezistencija je hromozomskog tipa, slična kao kod streptomocina.

Spektinomicin vezujući se za 30S subjedinicu bakterijskog ribozoma inhibiše sintezu proteina sprečavajući produžavanje polipeptidnog lanca, ugrađivanjem pogrešne aminokiseline. Značajno je što ovaj aminociklitolni antibiotik pokazuje efikasnost protiv *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Mycoplasma bovis*, *Mycoplasma hyorhinis*, *E. coli*, *Salmonella typhimurim* i *Brucella canis*.

Klinička primena.— Kod živine se koristi za lečenje infekcija prouzrokovanih sa *M. gallisepticum* i CRD-a, kao i za lečenje infekcija prouzrokovanih sa *E. coli* i *Salmonella*

typhimurium. Kod ćurića starih 1 do 3 dana se koristi u dozi od 1 do 2 mg/kg za sprećavanje mortaliteta kod arizona infekcije, a u dozi od 5 mg/po jedinki ćivine za lećenje hroniće respiratorne bolesti (CRD) udružene sa *E. coli* infekcijom i *S. typhimurium*. U ove svrhe spektinomycin se primenjuje supkutano.

Primenjuje se kod kolibaciloze ćivine i prasadi, pneumonije goveda prouzrokovane *Pasteurella* spp., kao i kod mastitisa krava prouzrokovanih sa *E. coli*. Za lećenje CRD, kolibaciloze i dizenterije prasadi spektinomycin se najćešće kombinuje sa linkomicinom da bi se proširio antimikrobni spektar i na gram pozitivne mikroorganizme. Ova kombinacija se primenjuje peroralno, ali i parenteralno.

Preporučena terapijska parenteralna doza spektomicina kreće se od 10 do 30 mg/kg za ćivinu (ćurke) i ostale vrste domaćih ćivotinja. Za peroralnu primenu, spektinomycin se upotrebljava kod prasadi u dozi od 50 do 100 mg/kg dva puta dnevno, a kod ostalih vrsta ćivotinja 20 do 40 mg/kg (tabela 27-4).

Tabela 27-4.

Doziranje, interval, naćin primene i neke od indikacija primene aminoglikozidnih i aminociklitolnih antibiotika.

| Lek | Naćin primene | Doza mg/kg | Interval (h) | Indikacije |
|------------------------------------|----------------------------|------------|--------------|--|
| Amikacin | (i.v.) ⁺ , i.m | 4-8 | 8-12 | |
| Apramicin | p.o. | 20-40 | 12 | Enteralne infekcije |
| | i.m. | 20 | 12 | Enteralne infekcije samo za goveda i svinje |
| Gentamicin | (i.v.) ⁺ , i.m. | 2-5 | 8-12 | psi, maćke 2x dnevno/prvi dan, 1x dnevno kasnije |
| Kanamicin | p.o. | 20 | 12 | |
| | p.o. | 10 | 6 | Enteralne infekcije |
| | (i.v.) ⁺ , i.m. | 4-8 | 8 | Teške sistemske infekcije, urinarne infekcije |
| Neomicin | p.o. | 10 | 6 | Enteralne infekcije |
| | i.m. | 2-4 | 12 | 1 do 2 dana terapija traje |
| Streptomycin i dihidrostreptomycin | p.o. | 20 | 6 | Enteralne infekcije |
| | i.m. | 10 | 12 | Sistemske infekcije |
| Spektinomycin | p.o. | 20-40 | 8 | Enteralne infekcije |
| | i.m. | 20 | 12 | telad, prasad, ćivina |
| Tobromicin | (i.v.) ⁺ , i.m. | 1-2 | 6 | Teške sistemske infekcije |

27.9. APRAMICIN

Apramicin je antibiotik koji se primenjuje samo kod ćivotinja, a izolovan je iz *Streptomyces tenebrarius*. To je joć jedan aminociklitolni antibiotik koji deluje baktericidno na gram negativne i neke gram pozitivne bakterije i neke mikoplazme. Na njega su naroćito osetljive *E. coli* i *Salmonella* spp. od enterobakterija, a nećto manje su osetljive *Proteus*, *Klebsiella* i *Brachyspira* spp.

Apramicin se vrlo malo apsorbuje posle peroralne primene (samo 11% od primenjene doze dospeva u cirkulaciju). Primenjen parenteralno brzo i skoro potpuno se apsorbuje (oko 96%) i raspodeljuje kroz ekstracelularnu tečnost. Izlučuje se preko urina uglavnom u nepromenjenom obliku. Poluvreme eliminacije apramicina kod teladi je oko 4,5 sati i samo je malo duže nego za gentamicin (3,5 do 4 sata), dihidrostreptomycin, neomicin i kanamicin (svi oko 2 do 2,5 sati) i spektinomycin (1 do 1,5 sat).

Ovaj aminociklitolni antibiotik se primenjuje p.o. putem hrane ili vode za piće u dozi od 20 do 40 mg/kg/dan kod teladi i prasadi, a i.m. u dozi od 20 mg/kg/dan za iste vrste životinja. Terapija se obično sprovodi kontinuirano tokom 5 dana.

Terapijski indeks za apramicin iznosi 3 do 5 preporučenih terapijskih intramuskularnih doza. Toksičan je za mačke, pa je kontraindikovana njegova primena kod ove vrste životinja. Izrazito visoka doza ovog antibiotika kod ostalih vrsta životinja prouzrokuje neznatno oštećenje bubrega. Dalje, rezistencija bakterija na apramicin razvija se vrlo sporo, i ona je obično ukrštena sa ostalim aminociklitolima.

Klinička primena.–Apramicin se koristi za lečenje kolibaciloze, salmoneloze kod teladi i prasadi i dizenterije kod prasadi. Primenjuje se bilo peroralno (za enteralne infekcije) ili parenteralno (za sistemske infekcije).

27.10. NOVIJI AMINOGLIKOZIDNI ANTIBIOTICI

Sisomicin.– Sisomicin je polusintetski antibiotik i derivat je gentamicina. On ima veću antibakterijsku aktivnost od gentamicina protiv gram negativnih mikroorganizama, a posebno protiv *Pseudomonas* i *Proteus* vrsta, i enterobakterija. Sisomicin često može da bude aktivan protiv bakterija koje su rezistentne na gentamicin. Slično amikacinu, i ovaj antibiotik je otporan prema dejstvu bakterijskih enzima koji inaktivišu većinu aminoglikozidnih antibiotika.

Za sada se ovaj antibiotik koristi samo u humanoj medicini za lečenje infekcija prouzrokovanih enterobakterijama i drugim gram negativnim aerobnim prouzrokovateljima.

Netilmicin.– Netilmicin je derivat sisomicina i ima sličnu antibakterijsku aktivnost kao gentamicin. Aktivan je protiv mikroorganizama koji su postali rezistentni na gentamicin. On ima znatno manju ototoksičnost i nefrotoksičnost od gentamicina kod ljudi.

Dibekacin.– Dibekacin je polusintetski aminoglikozidni antibiotik strukturno sličan kanamicinu. Deluje pre svega na mikroorganizme koji su postali rezistentni na druge aminoglikozidne antibiotike. Za sada se koristi samo u humanoj medicini.

TETRACIKLINI, HLORAMFENIKOL, TIAMFENIKOL I FLORFENIKOL

Tetraciklini su grupa antibiotika sa zajedničkom osnovnom strukturom i vrlo sličnom antibakterijskom aktivnošću. Najvažniji predstavnici grupe tetraciklina su: *tetraciklin*, *hlortetraciklin*, *oksitetraciklin*, *demeklociklin*, *minociklin*, *doksiciklin* i *metaciklin*.

Hlortetraciklin je izolovan iz gljivice *Streptomyces aureofaciens*, a oksitetraciklin iz *Streptomyces rimosus*. Tetraciklin je dobijen dehalogenacijom hlortetraciklina, a demeklociklin demetilacijom hlortetraciklina. Noviji tetraciklini: doksiciklin i metaciklin, takođe su dobijeni modifikacijom osnovne molekule tetraciklina.

Osnovne karakteristike.– Tetraciklini se međusobno razlikuju po stepenu rastvorljivosti u vodi, po farmakokinetičkim osobinama i antimikrobnoj aktivnosti. Tetraciklin baza je slabo rastvorljiva u vodi dok su hidrohloridi tetraciklina bolje rastvorljivi, i imaju jako kiselu reakciju. Osnovna hemijska karakteristika svih tetraciklina je da lako prave helate sa dvovalentnim jonima, kao što su Ca^{2+} , Mg^{2+} i Fe^{2+} . Dalje, soli tetraciklina mogu da budu posebno pripremljene (puferovane) da se mogu primeniti parenteralno, ili pripremljene u obliku depo preparata.

28.1. MEHANIZAM DELOVANJA

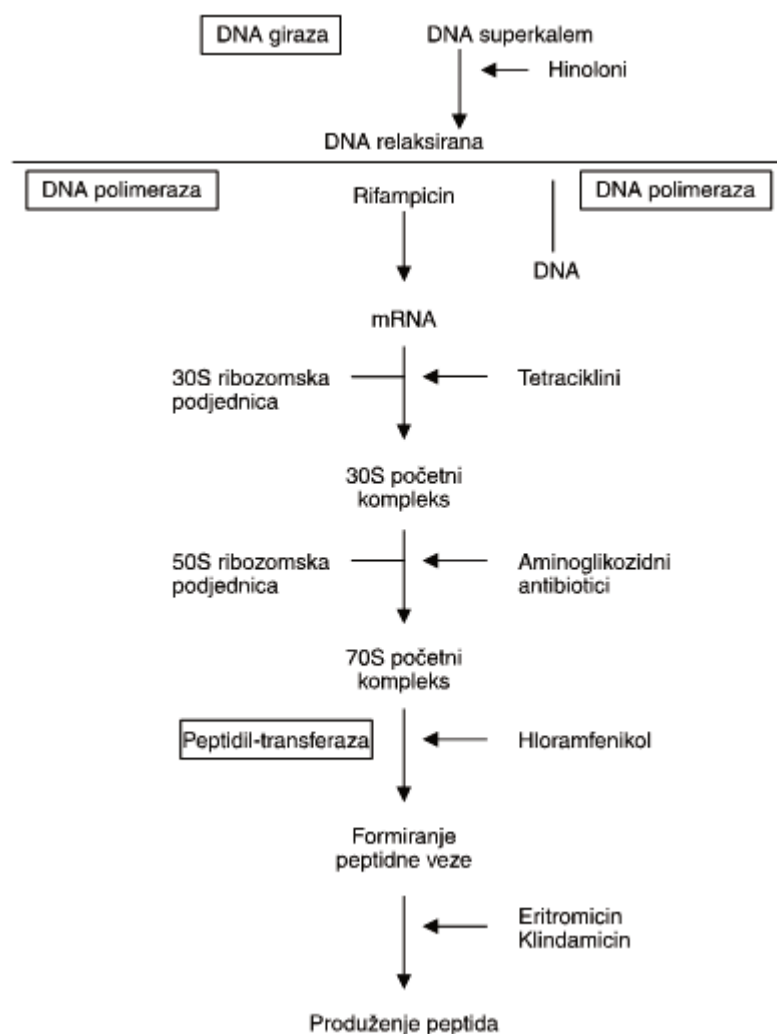
Tetraciklini ulaze u mikroorganizme delimično pasivnom difuzijom, a delimično aktivnim transpotrom. Osetljivi mikroorganizmi, koncentrišu tetracikline u unutrašnjosti ćelije do te mere, da je koncentracija leka u unutrašnjosti ćelije veća nego u ekstracelularnom prostoru. Unutar ćelije tetraciklini se vezuju za receptore na 30S podjedinici bakterijskog ribozoma. Kao posledica ovog efekta sprečeno je dodavanje novih amino kiselina na početni peptidni lanac, što na kraju dovodi do inhibicije sinteze proteina (slika 28–1).

Nasuprot osetljivim bakterijskim ćelijama, ćelije sisara nemaju sposobnost da koncentrišu tetracikline. Time se objašnjava inhibicija sinteze proteina u bakterijama, ali ne i u somatskim ćelijama obolele životinje.

28.2. ANTIBAKTERIJSKI SPEKTAR

Tetraciklini deluju bakteriostatski protiv velikog broja gram pozitivnih i gram negativnih bakterija, ali i protiv intracelularnih mikroorganizama: mikoplazmi, erlihija, rikecija, hlamidija i nekih protozoa. Zbog toga su *tetraciklini antibiotici širokog antibakterijskog spektra dejstva*. Relativna antibakterijska aktivnost tetraciklina protiv gram pozitivnih i gram negativnih bakterija prikazana je u tabeli 28–1.

Iako tetraciklini imaju vrlo širok antibakterijski spektar, ipak oni ne deluju protiv *Pseudomonas spp.* (tabela 28–1.), *Proteus mirabilis*, kvasaca, gljivica buđi i ostalih gljivica. Ovo je značajna činjenica važna za veterinarsku praksu. U toku terapije tetraciklinima može da nastane superinfekcija neosetljivim gljivicama i bakterijama. Tada je potrebno uvesti posebnu terapiju, odnosno primeniti lekove protiv ovih prouzrokovaca, da bi se sprečilo nekontrolisano bujanje patogenih gljivica. Zajedno sa tetraciklinima primenjuju se i antimikotici (na primer *nistatin*).



Slika 28–1. Mehanizam i mesto delovanja nekih antibiotika na sintezu peptida i proteina. Tetraciklini deluju na 30S podjedinicu ribozoma, dok aminoglikozidni antibiotici deluju na posebnu 30S podjedinicu bakterijskog 70S ribozoma. Hloramfenikol se vezuje za 70S podjedinicu, ali inhibira i peptid-transferazu. Eritromicin i klindamicin ometaju formiranje peptidnih veza i omogućuju produženje peptida

Tabela 28-1.

Relativna antibakterijska aktivnost tetraciklina protiv gram pozitivnih i gram negativnih mikroorganizama (izražena u rastućoj skali od 1 do 4).

| Lek | Gram pozitivni mikroorganizmi | | | | | Gram negativni mikroorganizmi | | | | | | | | |
|-----------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|
| | <i>Staphylococcus aureus</i> | <i>Streptococcus agalactiae</i> | <i>Streptococcus dysgalactiae</i> | <i>Corynebacterium pyogenes</i> | <i>Clostridium spp.</i> | <i>Escherichia coli</i> | <i>Salmonella spp.</i> | <i>Klebsiella spp.</i> | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | <i>Bacteroides spp.</i> | <i>Bordatella bronhiseptica</i> | <i>Pasteurella spp.</i> | <i>Brachyspira spp.</i> | <i>Mycoplasma spp.</i> |
| Oksitetraciklin | 3 | 3 | 2 | 2 | 4 | 3 | 2 | 3 | – | 2 | 3 | 4 | 2 | 3 |
| Hlortetraciklin | 3 | 3 | 2 | 4 | 4 | 3 | 2 | 3 | – | 3 | 3 | 4 | 2 | 3 |
| Tetraciklin | 3 | 4 | 2 | 4 | 4 | 3 | 2 | 3 | – | 3 | 3 | 4 | 2 | 3 |
| Minociklin | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 3 | 2 | 2 | – | Np | Np | Np | Np | Np |

Np-nema podataka

28.3. REZISTENCIJA PREMA TETRACIKLINIMA

Od svih mikroorganizama koji su osetljivi prema tetraciklinima postoji i mali procenat onih koji su rezistentni. Kod rezistentnih mikroorganizama ne postoji proces aktivnog transpota tetraciklina kroz ćelijsku membranu, pa se zbog toga oni ne mogu da koncentrišu u unutrašnjost ovih bakterija. Moguće je takođe, da kod rezistentnih bakterija ne postoji pasivna difuzija tetraciklina kroz membranu ćelije. Rezistentne su posebno gram negativne bakterije, kao što su *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp. i enterobakterije.

Rezistencija prema tetraciklinima obično se prenosi pomoću plazmida i to transdukcijom ili konjugacijom. Široka i nekontrolisana primena tetraciklina u veterinarskoj kliničkoj praksi prouzrokovala je razvoj rezistencije i kod onih bakterija koje su ranije bile visoko osetljive, kao što su pneumokok i *Bacteroides* spp.

Geni za rezistenciju prema tetraciklinima su blisko udruženi sa genima za rezistenciju prema aminoglikozidnim antibioticima, sulfonamidima i hloramfenikolu. Zbog toga, smatra se da plazmidi obično prenose multiplu rezistenciju, a ne samo onu prema tetraciklinima.

28.4. FARMAKOKINETIKA

Tetraciklini se dobro apsorbuju iz creva kod većine sisara, ali znatno slabije kod živine. Već posle 2 do 4 časa od njihove p.o. primene u krvi se postižu efektivne antibakterijske koncentracije. Slično se dešava i posle i.m. aplikacije, na primer oksitetraciklina.

Deo peroralno primenjene doze tetraciklina ostaje u lumenu creva gde *uništava saprofitnu crevnu floru*, a zatim se fecesom izlučuje u nepromenjenom obliku. Biološka raspoloživost među tetraciklinima je različita. Hlortetraciklin se apsorbuje samo 30%, a tetraciklin, oksitetraciklin i demeklociklin između 60 i 80%. Samo *doksiciklin* i *minociklin* imaju biološku raspoloživost između 90 i 100% i značajno bolju distribuciju kroz organizam u odnosu na druge predstavnike. Oni su liposolubilna jedinjenja i u visokom stepenu se koncentrišu unutar ćelije. Već je pomenuto da joni dvovalentnih metala stvaraju helate sa tetraciklinima. Ovo se posebno dešava sa kalcijumom iz mleka. Razni tetraciklini se različito vezuju za proteine plazme. Taj procenat vezivanja kreće se od 40 do 80%, zavisno od vrste životinje.

Tetraciklini se uglavnom ravnomerno raspodeljuju u telesnim tečnostima i tkivima, izuzev cerebrospinalne tečnosti gde se postižu znatno niže koncentracije. Doksiciklin i minociklin prolaze kroz hematoencefalnu barijeru i u mozgu dostižu visoke koncentracije. Takođe, oni prodiru i u bronhijalni sekret i prostatu pa se koriste kod infekcija ovih organa. Tetraciklini prolaze kroz placentalnu barijeru i dospevaju u fetus. Zbog heliranja sa kalcijumom, tetraciklini primenjeni peroralno ili parenteralno nagomilavaju se u kostima i zubima mladih životinja i dece, a koštano tkivo biva prebojeno od mrke do sive boje.

Tetraciklini primenjeni i.v. dostižu u mleku koncentraciju koja je približno jednaka onoj u krvi. S obzirom da dobro prolaze krvno-mlečnu barijeru i difunduju kroz vime, mnoge infekcije mlečne žlezde mogu da se leče ovim lekovima. Najvažniji putevi eliminacije tetraciklina su preko urina i žuči, mada se u manjim količinama izlučuju i preko mleka i pljuvačke. Koncentracije ovih lekova u žuči su dvadeset puta više nego u serumu. Lek iz žuči dospeva u creva odakle se ponovo apsorbuje (enterohepatična cirkulacija) i ulazi u krv. Oko 10 do 50% od peroralno primenjene doze tetraciklina izluči se urinom, a oko 10 do 40% fecesom, zavisno od vrste životinja.

Doksiciklin i minociklin se kompletno apsorbuju iz creva kod monogastričnih životinja. Njihova eliminacija iz organizma je spora, tako da se duže vreme održavaju terapijske koncentracije u krvi.

28.5. INDIKACIJE

Zbog širokog antibakterijskog spektra, tetraciklini se često koriste u terapiji različitih sistemskih i lokalnih infekcija izazvanih osetljivim mikroorganizmima. Doksiciklin i minociklin, zbog značajno veće antibakterijske aktivnosti u odnosu na druge tetracikline, imaju i bolju kliničku efikasnost.

Primarne indikacije za primenu tetraciklina su: borelijoza, bruceloza, hlamidioza, leptospiroza, erlihioza, listerioza, rikecioza, tularemija. Prema novijim saznanjima, tetraciklini, posebno doksiciklin i minociklin, imaju antiinflamatorno dejstvo nezavisno od antibakterijskog, pa mogu da se primenjuju u ranoj fazi septičkog šoka jer inhibišu produkciju citokina i azotnog oksida, i na taj način zaustavljaju zapaljenje.

Intestinalne infekcije.– Najčešće su izazvane sa *E. coli* i salmonelama. Leče se tetraciklinima jer se oni zbog relativno slabe apsorpcije koncentrišu u crevima gde deluju antibakterijski. Međutim, korist od ove terapije je relativna, jer među salmonelama i raznim sojevima *E. coli* postoji značajna rezistencija prema tetraciklinima.

Respiratorne infekcije.– Česta su indikacija za primenu injekcionih oblika tetraciklina. Raspodela tetraciklina u plućima je dobra, a dejstvo protiv mikoplazmi je dovoljno dobro, tako da ovi lekovi mogu da se koriste za terapiju respiratornih infekcija kod goveda i svinja, pošto se zna da su mikoplazme česti uzročnici ovih infekcija. Pastereloza (transportna groznica ili hemoragična septikemija) može da se leči tetraciklinima, a moguća je i njihova metafilaktička i pofilaktička primena.

Oboljenja živine.– Mnoga oboljenja živine leče se tetraciklinima. Takva su na primer: kolibaciloza, infektivna koriza (*Haemophilus gallinarium*), aerosakulitis (*Mycoplasma meleagridis*), hronično respiratorno oboljenje (CRD) (*Mycoplasma gallisepticum*), nekrotični enteritis (*Clostridium perfringens* tip A i C). U svim ovim oboljenjima može da se očekuje povoljan terapijski efekat tetraciklina. Daleko najčešće oni se primenjuju u hrani ili vodi za piće.

Infekcije kože, sluznica i mekih tkiva.– Za lečenje ovih oboljenja tetraciklini su pripremljeni u obliku aerosola, masti i kapi. Ovi preparati su skoro potpuno zamenili hloramfenikol, koji se ranije koristio za terapiju infekcija rana kod životinja. Terapijski uspeh nije pouzdan, ali je popularnost preparata prisutna u veterinarskoj kliničkoj praksi.

Tejlerioza.– Ovu bolest prouzrokuje *Theileria parva*, koju kod goveda prenose krpelji. Najpouzdaniji način lečenja je uklanjanje krpelja sa životinja primenjivanjem akaricida. Oksitetraciklin može da bude koristan u zaustavljanju bolesti, ali je njegova terapijska efikasnost ograničena.

Anaplazmoza.– Ovu bolest prouzrokuje *Anaplasma marginale*, a prenose je krpelji. Bolest se javlja kod goveda i drugih preživara. Za lečenje se primenjuje oksitetraciklin parenteralno u vidu preparata sa produženim dejstvom, koji se primenjuju na 3 dana u dozi od 20 mg/kg.

Oboljenja pasa i mačaka.– Doksiciklin je lek izbora u lečenju akutnih infekcija pasa i mačaka. Primenjuje se p.o. u dozi od 5 mg/kg, dva puta dnevno u toku 2 nedelje. Za lečenje bruceloze efikasniji je minociklin (primenjen u dozi od 22 mg/kg, svakih 12 časova, u toku 14 dana) u kombinaciji sa streptomycinom (11 mg/kg, svakih 12 časova u toku 7 dana). Urinarne infekcije prouzrokovane *Pseudomonas aeruginosa* uspešno se leče oksitetraciklinom primenjenim p.o. u dozi od 10 mg/kg svakih 8 sati, u toku 10 do 14 dana.

Lajmska bolest i leptospiroza se takođe leče peroralnom primenom tetraciklina.

28.6. NEŽELJENI EFEKTI I TOKSIČNOST TETRACIKLINA

Primena tetraciklina kod preživara prouzrokuje poremećaje u digestivnom sistemu u toku prvih nekoliko dana lečenja. Oni se prvenstveno manifestuju dijarejom i indigestijom. Ipak, ovi neželjeni efekti su prolaznog karaktera, postepeno se smire i posle nastavljanja terapije. Kod malih životinja (pas i mačka) od neželjenih efekata zapažaju se: povraćanje, dijareja i letargija.

Kod konja tetraciklini mogu da prouzrokuju težak, pa čak i fatalni enteritis koji nastaje kako posle peroralne tako i posle parenteralne primene. Uzročnik ovog teškog neželjenog efekta je verovatno superinfekcija.

U toku terapije tetraciklinima moguće su superinfekcije sa salmonelama kod svih vrsta životinja. Tetraciklini se deponuju u zubima i kostima mladih životinja i to u obliku helata sa kalcijumom. Obojenost zuba može značajno da promeni izgled životinje, što je vrlo nepoželjno kod pedigiranih pasa i mačaka.

Tetraciklini primenjeni i.m. (naročito preparati „long acting”) prouzrokuju lokalni nadražajni efekat koji se manifestuje jakim bolom, otokom, a ponekad i nekrozom. Bol može da se ublaži kada se tetraciklinima doda lokalni anestetik, antihistaminik ili nesteroidni antiinflamatorni lek. Brza intravenska primena tetraciklina kod goveda i konja (zbog helacije kalcijuma i depresije miokarda) prouzrokuje nagli kolaps. Zbog toga, sve tetracikline treba primenjivati sporo i.v. (ne kraće od 5 minuta).

Tetraciklini su potencijalni nefrotoksični i hepatotoksični lekovi, čak i kada se primene u terapijskim dozama. Konjima se ne preporučuje davanje tetraciklina i.m., a doksiciklin je čak fatalan za konje.

28.7. PREPARATI I DOZE

Postoje farmaceutski oblici tetraciklina za peroralnu, parenteralnu i lokalnu primenu. Injekcioni oblici kod malih životinja prouzrokuju lokalni nadražaj. Da bi se ovo izbeglo, dodaju se lokalni anestetici, najčešće prokain ili lidokain. Ovakva kombinacija je dobra za intramuskularnu primenu jer se lokalni nadražaj više ne javlja. Međutim, ovakvi kombinovani preparati se ne smeju primenjivati intrevenski jer mogu da prouzrokuju težak, a ponekad letalanu stimulaciju centralnog nervnog sistema.

Pripremljena je injekciona formulacija tetraciklina u ulju, koja ima dugotrajno delovanje (do 3 dana). Ovi preparati se primenjuju kod hroničnih infekcija koje se leče sa ukupno 5 aplikacija, koje se ponavljaju u preporučenom intervalu. Nije iznenađenje što tako pripremljene formulacije prouzrokuju jak lokalni nadražaj, jer one sadrže visoku koncentraciju tetraciklina u ml rastvarača.

Peroralni preparati tetraciklina se ne smeju davati sa mlekom zbog njihovog heliranja sa kalcijumom iz mleka, čime se znatno smanjuje biološka raspoloživost. Ovakva (pogrešna) primena se ponekad dešava kod teladi koja se hrane mlekom.

Terapijske doze prirodnih tetraciklina (oksitetraciklin, hlortetraciklin, tetraciklin) su vrlo približne ili iste. Ovde su navedene samo terapijske doze oksitetraciklina. Za peroralnu primenu: *-tele i ždrebe* 10 do 20 mg/kg; *-svinje* 20 do 30 mg/kg; *-živina* (brojleri, ćurke) 50-100 mg/kg; *-pas i mačka* 7 do 11 mg/kg dva puta dnevno. Za parenteralnu primenu: *-goveda, ovce, svinje* 20 do 30 mg/kg. Formulacije leka koje imaju dugo delovanje („long action”) primenjuju se duboko i.m. u dozi od 20 mg/kg.

28.8. HLORAMFENIKOL

Hloramfenikol je prvobitno izolovan iz kulture *Streptomyces venezuelae*. Danas se ovaj antibiotik prema preporuci EMA i FDA nalazi na spisaku supstanci koje više nisu na raspolaganju veterinarskoj praksi, odnosno hloramfenikol je zabranjen antibiotik (Aneks IV) za primenu kod životinja čiji se proizvodi koriste za ishranu ljudi (goveda, svinje i živine). Kod ovih vrsta životinja za lečenje infekcija izazvanim raznim mikroorganizma umesto hloramfenikola, preporučuje se primena tiamfenikola, florfenikola i amoksicilina. Dozvoljena je njegova parenteralna i lokalna primena kod konja, ždrebadi, pasa i mačaka. U prometu se hloramfenikol nalazi u tri različita oblika koji se međusobno razlikuju po stepenu rastvorljivosti u vodi, u propilen glikolu ili organskim rastvaračima. To su hloramfenikol baza, hloramfenikol palmitat i hloramfenikol sukcinat. Sva tri oblika hloramfenikola su namenjena za sistemsku primenu, pri čemu se samo hloramfenikol sukcinat primenjuje intravenski jer je rastvorljiv u vodi.

Mehanizam delovanja.– Hloramfenikol je antibiotik sa bakteriostatskim dejstvom. U bakterijskoj ćeliji vezuje se ireverzibilno za 50S podjedinicu ribozoma, čime ometa vezivanje novih amino kiselina za nascentni peptidni lanac i tako inhibira sintezu proteina. Dobrim delom, antibakterijsko dejstvo hloramfenikola je posledica njegove sposobnosti da inhibira peptidil-transferazu. Hloramfenikol inhibira i sintezu mitohondrijalnih proteina u ćelijama koštane srži sisara.

Mehanizam rezistencije.– Mikroorganizmi koji su rezistentni na hloramfenikol proizvode enzim hloramfenikol-acetiltransferazu, koji inaktivira hloramfenikol. Produkcija ovog enzima je pod kontrolom plazmida. Ovi isti plazmidi mogu da prenesu multiplu rezistenciju prema više lekova, kao što su hloramfenikol, tetraciklini, streptomycin i još neki drugi, i to sa jedne bakterije na drugu.

Antibakterijski spektar.– Hloramfenikol je antibiotik sa širokim antibakterijskim spektrom dejstva. On deluje protiv velikog broja gram pozitivnih i gram negativnih bakterija, kao što su: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Corynebacterium pyogenes*, *Clostridium* spp., *E. coli*, *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp., *Bacteroides* spp., *Proteus vulgaris*, *Pasteurella* spp. Hloramfenikol deluje i na rikecije i hlamidije tako što zaustavlja njihov rast. Hloramfenikol ne deluje na *Pseudomonas aeruginosa* i većinu mikoplazmi.

Farmakokinetika.– Posle peroralne primene, kod pasa i mačaka hloramfenikol se brzo i skoro potpuno apsorbuje iz digestivnog sistema, a maksimalnu koncentraciju u krvi dostiže već posle 2 sata. Oko 45% hloramfenikola iz krvi vezuje se za proteine plazme. Poluvreme eliminacije hloramfenikola iz krvi varira od par časova kod pasa, a do 6 časova kod mačke. Zato što je lipofilan, hloramfenikol ima veliki volumen distribucije kod ovih vrsta životinja.

Interesantno je da se posle intramuskularne aplikacije hloramfenikola u krvi postižu niže koncentracije leka nego posle peroralne primene. Sugerisano je da je parenteralna aplikacija leka manje terapijski efikasna od peroralne primene. Ovo se dešava kada se hloramfenikol primenjuje kao baza. Međutim, kada se primeni kao hloramfenikol-sukcinat, dakle kao estar, onda su terapijske koncentracije znatno više.

Hloramfenikol lako penetrira kroz hematoencefalnu barijeru i u likvoru dostiže koncentraciju koja se kreće od jedne četvrtine do jedne polovine postignute koncentracije u krvi. Hloramfenikol sasvim lako prolazi kroz placentalnu barijeru, i u krvi fetusa postiže koncentraciju koja iznosi tri četvrtine od koncentracije u krvi. Kod pasa se 10%, a kod mačaka 20% od primenjene doze hloramfenikola izluči glomerularnom filtracijom u nepromenjenom obliku, a oko 90 do 95% u obliku metabolita, tubularnom sekrecijom. Hloramfenikol podleže enterohepatičkoj cirkulaciji koja produžava prisustvo ovog

antibiotika u krvi tretiranih životinja. Izvesna količina hloramfenikola se posle peroralne primene ipak zadržava u crevnom sadržaju. Dalje, hloramfenikol lako prolazi u pleuralnu i peritonealnu šupljinu, kao i u humor aqueous oka.

Indikacije.—Hloramfenikol se primenjuje u terapiji sistemskih i lokalnih infekcija izazvanih gram pozitivnim i gram negativnim bakterijama koje su gore pobrojane. Zbog svog širokog antibakterijskog spektra dejstva, hloramfenikol je pogodan za terapiju infekcija izazvanih mešovito baktrijskom florom kod *konja*, *ždrebadi*, *pasa* i *mačaka*. Indikovano je za lečenje profundne infekcije oka prouzrokovane gram pozitivnim bakterijama, anaerobnih apscesa mozga, bakterijskih meningitisa i encefalitisa, prostatitisa, bakterijskih artritisa, cistitisa prouzrokovanih gram negativnim bakterijama, kao i kod sepse prouzrokovane salmonelama i *Bacteroides* vrstama. Hloramfenikol se koristi za lečenje bakterijskih infekcija respiratornog sistema, jer lako difunduje kroz krvno-bronhijalnu barijeru u sekret i eksudat respiratornog sistema.

Zbog mogućnosti pojavljivanja teških neželjenih efekata, o kojima će kasnije biti reči, primena hloramfenikola u humanoj medicini je ograničena samo na infekcije izazvane salmonelama, hemofilusom influence, anaerobnim i mešovitim infekcijama u centralnom nervnom sistemu, peritonitis posle perforacije creva (izazvan sa *Bacteroides fragilis*) i kod rikecioza.

Neželjeni efekti i toksičnost.—Iz razumljivih razloga, ovi efekti su bolje proučeni kod ljudi nego kod životinja. Poremećaji crevne flore su mogući, ali ne u toj meri kao posle primene tetraciklina. Daleko najvažniji toksični efekti hloramfenikola su u koštanoj srži. Oni se mogu manifestovati u dva oblika.

Prvi oblik je *dozno-zavisna reverzibilna supresija koštane srži*. Ovo se eksperimentalno lako može dobiti ako se primene veće doze hloramfenikola od terapijskih. Po prestanku davanja hloramfenikola, ovaj efekat je reverzibilan i nikad nije praćen fatalnim ishodom. Ovakav tip neželjenih efekata se dešava prilikom terapijske primene hloramfenikola kod mačaka što nije slučaj kod pasa.

Drugi tip je *ireverzibilna depresija koštane srži* koja se manifestuje kao *aplazija i pancitopenija* i skoro redovno se završava fatalnim ishodom. Ovaj tip toksičnosti nastaje i posle primene malih doza hloramfenikola, bilo kao leka, bilo kao rezidua u hrani, a najčešće se viđa kod ljudi. Zbog ovoga je primena hloramfenikola u veterinarskoj medicini zabranjena kod životinja čije se meso, mleko i jaja koriste za ishranu ljudi. Smatra se da prisustvo čak i minimalnih količina hloramfenikola u tkivima žrtvovanih životinja koje služe za ishranu ljudi može da doprinese razvoju fatalne pancitopenije (anemije i agranulocitoze). Hloramfenikol u terapijskim dozama ne prouzrokuje značajne toksične efekte kod pasa i mačaka, sem što dovodi do inhibicije mikrozomalnih enzima jetre i izvesnog poremećaja funkcije bubrega. Ovaj antibiotik, pored već navedenih neželjenih efekata može povremeno da prouzrokuje i druge efekte kao što su, anafilaksa, povraćanje i dijareja.

Interakcije.—U principu, hloramfenikol se nikada ne primenjuje istovremeno sa baktericidnim antibioticima kao što su penicilini, cefalosporini, monobaktami, karbapenemi, aminoglikozidi i polimiksini, kao ni sa linkozamidima i makrolidnim antibioticima koji deluju vezujući se za 50S subjedinicu ribozoma, za koju se inače vezuje i hloramfenikol. Pošto je hloramfenikol vrlo snažan nekompetitivni inhibitor mikrozomalnih enzima jetre, on će produžiti delovanje bilo kojem istovremeno datom leku. Hloramfenikol se ne primenjuje istovremeno sa pentobarbitonom, kodeinom, fenitoinom i NSAIL, jer im produžava poluvreme eliminacije.

Preparati i doze.—Preparati hloramfenikola za peroralnu primenu pripremljeni su u obliku kapsula, tableta ili suspenzije. Za ovakav način primene koriste se sledeće terapijske doze hloramfenikol baze ili palmitata:

- *ždrebad* 0,5 g, dva do tri puta dnevno;
- *psi* 50 mg/kg telesne mase, a *mačke* 50 mg/na životinju, na 12 časova.

Najpre se daje udarna doza hloramfenikola koja se kod karnivora i konja kreće od 50 do 100 mg/kg telesne mase, a zatim doza održavanja.

Hloramfenikol se za lokalnu primenu koristi u obliku 1% masti ili u obliku aerosola. Preparati hloramfenikola za *intramuskularnu primenu* su pripremljeni kao 40%-tni rastvor hloramfenikol-natrijumsukcinata u propilenglikolu.

Za *intravensku primenu* koristi se isti rastvor, ali u koncentraciji od 10%. Za ove preparate terapijske parenteralne doze su sledeće:

- *konj* 30 do 50 mg/kg, dva do tri puta dnevno (na 8 do 12 časova). Udarna doza hloramfenikola je jednaka dvostrukoj terapijskoj dozi.
- *ždrebe* 30 do 50 mg/kg, dva puta dnevno (na 12 časova).

28.8.1. Derivati hloramfenikola (tiamfenikol i florfenikol)

Zamenom nitro grupe (NO₂) hloramfenikola sulfonometilnom grupom (CH₃SO₂) dobijen je tiamfenikol, koji ne izaziva idiosinkraziju i aplastične anemije kod ljudi. Njegov antibakterijski spektar je sličan spektru hloramfenikola. Isti im je i mehanizam antibakterijskog dejstva. Strukturna razlika u molekulu hloramfenikola, u odnosu na tiamfenikol dovela je do razlike u farmakokinetici i antibakterijskoj aktivnosti između ova dva antibiotika. Tiamfenikol ima slabiju antimikrobnu aktivnost od hloramfenikola, manje je liposolubiln i sporije difunduje kroz lipidnu membranu unutar ćelije. Ovaj analog hloramfenikola se u vrlo malom stepenu metaboliše u jetri i ne konjuguje se pod dejstvom glukuronil transferaze, pa se skoro ukupno data doza tiamfenikola izluči preko urina u nepromenjenom, aktivnom obliku. Tiamfenikol ima veliki volumen distribucije, i vrlo brzo se eliminiše urinom. Njegovo poluvreme eliminacije kod pasa je oko 2 časa. Biološka raspoloživost tiamfenikola posle i.m. primene je oko 97%.

Rezistencija mikroorganizama na tiamfenikol je slična onoj kod hloramfenikola i nastaje acetilacija molekula tiamfenikola. Ipak, ona je manja kod tiamfenikola za čak 50% u odnosu na hloramfenikol.

Tiamfenikol je manje toksičan od hloramfenikola. Veliki je interes za ovim antibiotikom u zemljama Evrope, ali i kod nas. U našoj zemlji je registrovan za peroralnu primenu kod brojlera, a za lečenje infekcija respiratornog (CRD, infektivna korica) i digestivnog sistema izazvanih mikroorganizmima osetljivim na tiamfenikol (*Mycoplasma* spp., *Pasteurella* spp., *Staphylococcus* spp., *Salmonella* spp., *Ornithobacterium rhinotracheale*, *Clostridium perfringens*), u terapijskoj dozi od 40-50 mg/kg t.m. Kod goveda, svinja i ovaca se primenjuje peroralno i parenteralno za lečenje infekcija respiratornog, gastrointestinalnog i urogenitalnog sistema, kao i za lečenje mastitisa, puerperalnih infekcija, infekcija lokomotornog sistema i kože. Terapijska parenteralna dnevna doza (i.m. ili i.v.) kreće se od 25 do 50 mg/kg, a deli se i daje na 12 časova. Karenca za meso lečenih životinja, posle parenteralne primene tiamfenikola je 8 dana, a za mleko 2 dana. Za meso brojlera 4 dana, a lek se ne koristi kod koka nosilja konzumnih jaja.

Florfenikol.–Florfenikol je strukturni analog tiamfenikola, a dobijen je uvođenjem fluora u molekul tiamfenikola (umesto hidroksilne grupe). Florfenikol ima znatno jaču antibakterijsku aktivnost kako od hloramfenikola, tako i od tiamfenikola. Ono što je posebno značajno je što je florfenikol otporan na bakterije koje stvaraju hloramfenikol acetil transferazu. To znači da će bakterije koje su rezistentne na hloramfenikol biti osetljive na florfenikol. Naročito su *Pasteurella* spp. i *Histophilus somni* (*Haemophilus somnus*) osetljive, i to po nekoliko puta više na florfenikol u odnosu na hloramfenikol.

Protiv ovih bakterija florfenikol donekle ispoljava baktericidno dejstvo, što je važno za veterinarsku praksu.

Florfenikol nije toksičan za cijne vrste životinja, a njegove rezidue u jestivim tkivima životinja ne prouzrokuju aplastičnu anemiju, zbog čega je florfenikol bezbedan po zdravlje ljudi.

Florfenikol se dobro apsorbuje i ima dobru biološku raspoloživost posle p.o. i parenteralne primene. Međutim, zapažena je smanjena p.o. apsorpcija florfenikola kada se primenjuje zajedno sa mlekom. Posle i.m. primene florfenikol se u zadovoljavajućem stepenu apsorbuje (78% od primenjene doze dospeva u sistemsku cirkulaciju), međutim apsorpcija je spora i traje tokom 18 časova od aplikacije. Spora apsorpcija omogućava duže održavanje efektivnih antibakterijskih koncentracija florfenikola u cirkulaciji. Posle apsorpcije, florfenikol dobro distribuira u mnoga tkiva, postižući visoke koncentracije u bubrezima, žuči i tankim crevima. Slabije od hloramfenikola prolazi kroz hematoencefalnu barijeru i očnu vodicu. U cerebrospinalnoj tečnosti i mozgu florfenikol dostiže 1/4 do 1/2 dostignute koncentracije u plazmi.

Florfenikol posle parenteralne primene distribuira kroz krvno-mlečnu barijeru i u visokom stepenu se detektuje u mleku. Zbog ove njegove osobine, efikasno se primenjuje u terapiji mastitisa krava u laktaciji. Značajno je napomenuti da se florfenikol u vrlo malom stepenu (13 do 19%) vezuje za albumine krvne plazme, što nije slučaj kod drugih vrsta životinja. Dokazano je da florfenikol ima duže poluvreme eliminacije nego hloramfenikol. Tako, poluvreme eliminacije florfenikola kod goveda se kreće od 2 do 4 sata, kod konja je kraće i iznosi svega 2 sata, dok je kod pasa i mačaka značajno duže i iznosi čak 9 sati.

Indikacije.— Florfenikol se primenjuje u terapiji respiratornih infekcija goveda prouzrokovanih *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni*. Za navedenu indikaciju florfenikol se aplikuje s.c. ili i.m. u dozi od 40 mg/kg, jednokratno ili 20 mg/kg, dvokratno (aplikacija se ponavlja posle 2 dana, i dovoljne su dve injekcije). Efikasan je i u lečenju infekcija gastrointestinalnog sistema *teladi* i keratokonjunktivitisa goveda. Intramamarnom infuzijom florfenikola u dozi od 750 mg po četvrti vimena krava, uspešno se leči mastitis prouzrokovan mešovitom bakterijskom i mikoplazmatskom florom.

Florfenikol se primenjuje parenteralno i peroralno i kod *svinja* za lečenje pneumonije prouzrokovane vrlo otpornim, a na tiamfenikol rezistentnim prouzrokovačem *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Indikovano je i kod *živine* za lečenje respiratornih i gastrointestinalnih infekcija prouzrokovanih mikroorganizmima osetljivim na florfenikol. Za ove indikacije florfenikol se primenjuje u vodi za piće. Takođe, u mnogim zemljama se koristi i kod *riba* (šaran i pastrmka) u vidu premiksa za lečenje furunkuloze prouzrokovane sa *Aeromonas salmonicida*. Kod nas su registrovani injekcioni preparat, solucija i prašak za p.o. primenu.

Neželjene reakcije.—Florfenikol primenjen u terapijskoj dozi prouzrokuje prolaznu dijareju, anoreksiju, smanjeno konzumiranje vode i hiperbilirubinemiju. Na mestu aplikacije prouzrokuje lokalnu reakciju praćenu otokom i bolom, koja spontano prolazi za 2 do 3 dana.

Vrlo visoke doze florfenikola (10 puta veće od terapijske), pored već navedenih neželjenih reakcija koje su u ovom slučaju samo više izražene, prouzrokuju i gubitak u telesnoj masi, povećanje aktivnosti enzima jetre, toksično dejstvo na hematopoezne organe, nefrotoksičnost i ketozu kod goveda.

Kontraindikacije.—Florfenikol ne sme da se primenjuje intravenski, ne daje se zajedno sa baktericidnim lekovima niti sa drugim lekovima koji deluju vezujući se za 50S podjedinicu ribozoma bakterijske ćelije (eritromicin, klindamicin, linkomicin, tilozin), jer

ovi antibiotici antagonizuju dejstvo florfenikolu. Ne primenjuje se kod teladi mlađe od jednog meseca, niti kod konja i drugih vrsta životinja za koje primena florfenikola nije preporučena.

Karenca.—Karenca za meso tretiranih goveda je duga i zavisi od primenjene doze florfenikola. Kada se florfenikol aplikuje u dozi od 20 mg/kg, karenca za meso je 30 dana, a posle doze od 40 mg/kg, 44 dana.

POGLAVLJE 29.

MAKROLIDNI ANTIBIOTICI I LINKOZAMIDI

UVOD

Najvažniji predstavnici grupe makrolidnih antibiotika su: *eritromicin*, *oleandomicin*, *spiramicin*, *tilozin*, *tilmikočin*, *tulatromicin*, *roksitromicin*, *klaritromicin*, *tildipirosin*, *gamitromicin* i dr. Eritromicin je prvobitno izolovan iz *Streptomyces erythreus*. Ostali makrolidni antibiotici su dobijeni iz eritromicina promenom hemijske strukture.

Od svih napred navedenih makrolidnih antibiotika u veterinarskoj kliničkoj praksi najčešće se koriste: tilozin, tilmikočin, tulatromicin, a od najnovijih tildipirosin i gamitromicin.

Najvažniji predstavnici linkozamidske grupe su *linkomicin*, *klindamicin* i *pirlimicin*.

29.1. ERITROMICIN

U terapijske svrhe eritromicin se koristi u obliku estara i soli (stearat, fosfat i tiocijanat), koje se bolje apsorbuju posle p.o. primene od eritromicina baze. Eritromicin se primenjuje u hrani i vodi, kao i parenteralno kod goveda, ovaca, koza, svinja, živine, pasa i mačaka.

Antimikrobna aktivnost.—Eritromicin deluje protiv gram pozitivnih mikroorganizama, posebno protiv streptokoka, stafilokoka i korinebakterija. On deluje i na stafilokoke koje su rezistentne na benzilpenicilin. Noviji podaci pokazuju da su streptokoke, danas, manje osetljive na eritromicin. Prema eritromicinu su osetljive još *Mycoplasma* spp., *Brachyspira hyodysenteriae*, *Erysipelothrix rhusiopathiae* i *Bacteroides* spp. (tabela 29–1).

Tabela 29-1.

Relativna antibakterijska aktivnost makrolidnih antibiotika. Aktivnost je označena brojevima od 1 do 4 u rastućem nizu.

| Bakterije | Eritromicin | Tilozin | Linkomicin | Spiramicin | Oleandomicin |
|-----------------------------------|-------------|---------|------------|------------|--------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 4 | 3 | 3 | 2 | 4 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 4 | 3 | 3 | Np | Np |
| <i>Streptococcus disgalactiae</i> | 4 | 4 | 3 | Np | Np |
| <i>Corynebacterium pyogenes</i> | 4 | 3 | 4 | Np | Np |
| <i>Clostridium</i> spp. | 3 | 4 | 2 | Np | Np |
| <i>Bacteroides</i> spp. | 2 | 2 | 3 | 4 | - |
| <i>Brachyspira hyodysenteriae</i> | 2 | 3 | 4 | 3 | - |
| <i>Mycoplasma</i> spp. | 4 | 4 | 3 | 4 | - |
| <i>Escherichia coli</i> | - | - | - | - | - |
| <i>Salmonella</i> spp. | - | - | - | - | - |
| <i>Klebsiella</i> spp. | - | - | - | - | - |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | - | - | - | - | - |
| <i>Bordatella bronchiseptica</i> | - | - | - | - | - |
| <i>Pasteurella</i> spp. | - | - | - | - | - |

Np = nema podataka; - = nema dejstva

Eritromicin i njemu srodni makrolidni antibiotici deluju bakteriostatski u terapijskim dozama, a baktericidno u višim dozama od terapijskih. Svi oni inhibišu sintezu proteina delujući na 50S podjedinicu ribozoma.

Rezistencija.—Mikrobiološka ispitivanja pokazuju da se prema eritromicinu *in vitro* može „stepenasto” da razvije rezistencija, tj. kao i prema penicilinu. Značajno je za kliničku praksu da postoji kompletna ukrštena rezistencija prema svim predstavnicima makrolidnih antibiotika. Čak postoji mogućnost razvijanja ukrštene rezistencije između makrolidnih antibiotika i linkozamida, kao na primer između tilozina i klindamicina.

Farmakokinetika.—Eritromicin se dobro apsorbuje, kako posle peroralne, tako i posle i.m. primene. Dobro se raspodeljuje po svim telesnim tečnostima i tkivima. Većina makrolidnih antibiotika ima tendenciju da se koncentriše unutar ćelija čiji je pH niži od pH plazme. Koncentracije svih predstavnika makrolidnih antibiotika su daleko više u plućima, žuči, prostati, bubrezima i mleku od onih u plazmi, pa su ovi lekovi vrlo efikasni u lečenju infekcija pluća, mlečne žlezde, žučnih puteva, bubrega i prostate.

Eritromicin ne prolazi kroz hematoencefalnu barijeru. Eliminacija eritromicina se vrši preko urina gde postiže visoku koncentraciju. Delom se eritromicin izlučuje i preko žuči, odnosno fecesa u kome može da dostigne koncentraciju višu od one u plazmi.

Indikacije.— Eritromicin može da se koristi u terapiji svih infekcija izazvanih gram pozitivnim bakterijama i predstavlja alternativu benzilpenicilinu kod životinja alergičnih na penicilin. Primenjuje se u terapiji infekcija mikoplazmama i u terapiji infekcije creva izazvane kampilobakterom.

Injekcioni preparati eritromicina su pogodni za terapiju pneumonije kod goveda, svinja, pasa i mačaka izazvane prvenstveno streptokokama i stafilokokama, a kod svinja i teladi i mikoplazmama. Indikovano je i u terapiji crvenog vetra svinja.

Stafilokokni mastitis se leči eritromicinom primenjenim u vidu intramamarnih infuzija i/ili parenteralno. Za terapiju mikoplazmatskih infekcija živine, eritromicin se primenjuje u vodi za piće ili hrani.

Neželjeni efekti.—Kod karnivora su retki, ali su mogući gastrointestinalni poremećaji (dijareja i povraćanje). Takođe, moguća je pojava lokalnog nadražaja na mestu ubrizgavanja leka.

Terapijske doze i način primene.— Peroralno se primenjuju doza od 20 do 50 mg/kg. Doza za parenteralnu primenu kreće se od 3 do 8 mg/kg.

Intramamarno se eritromicin primenjuje u dozi od 300 mg po četvrti vimena krava. U vodi za piće (za terapiju živine) eritromicin se primenjuje u dozi od 20 mg/kg t.m.

29.2. TILOZIN

Tilozin je makrolidni antibiotik dobijen iz *Streptomyces fradiae*. Po strukturi je sličan eritromicinu. U uslovima kisele sredine tilozin se razgrađuje u *dezmiokozin*, koji je po dejstvu sličan tilozinu. Daljom razgradnjom se iz tilozina oslobađaju neutralni šećeri pa on gubi aktivnost. Kao baza, tilozin je vrlo slabo rastvorljiv u vodi. U obliku svojih soli tilozin se dobro rastvara u vodi, na primer tilozin-tartarat.

Antimikrobna aktivnost.—Tilozin je aktivniji od eritromicina i deluju uglavnom protiv gram pozitivnih bakterija, ali i protiv nekih spiroheta i nekih gram negativnih mikroorganizama. Ovaj antibiotik deluje efikasno i protiv mikoplazmi, ali ne deluje na koliformne bakterije (tabela 29–1).

Rezistencija.—Ne postoji ukrštena rezistencija bakterija između tilozina i penicilina ili tetraciklina. Međutim, u odnosu na dejstvo protiv *Staphylococcus aureus* postoji

delimična ukrštena rezistencija između tilozina i eritromicina.

Farmakokinetika.—Tilozin-tartarat se dobro apsorbira, kako posle p.o. tako i posle parenteralne primene, dok se tilozin-fosfat delimično apsorbira posle p.o. primene.

Primenjen parenteralno tilozin se ravnomerno raspodeljuje po svim tkivima i telesnim tečnostima dostižući pet puta višu koncentraciju u mleku, u odnosu na serum. Ima kratko poluvreme eliminacije, koje se kreće od 1 do 5 časova, zavisno od vrste životinja. Izlučuje se preko urina i žuči.

Indikacije.—Tilozin se primenjuje u terapiji hronične respiratorne bolesti (CRD) pilića prouzrokovane mikoplazmama. Kod ćuraka se koristi za terapiju zaraznog sinuzitisa. Kod svinja je indikovano za lečenje crvenog vetra, dizenterije izazvane sa *Brachyspira hyodysenteriae*, za lečenje atrofičnog rinitisa prouzrokovanog sa *Pasteurella multocida*, a donekle i za lečenje mikoplazmatskih infekcija. Tilozin je efikasniji od eritromicina u terapiji mikoplazmatskih i bakterijskih pneumonija svinja.

Kod goveda i teladi tilozin je indikovano u terapiji pneumonije, zarazne šepavosti, mastitisa i metritisa. U ove svrhe se primenjuje i.m. i intramamarno.

Kod pasa i mačaka indikovano je u terapiji infekcija gornjih partija respiratornog sistema, otitis externa, metritisa, leptospiroze, infekcija rana i sekundarnih bakterijskih infekcija koje prate virusne infekcije.

Tilozin se ne primenjuje kod konja, jer može da prouzrokuje fatalnu dijareju.

Neželjene reakcije.— Tilozin ima široku granicu sigurnosti u lečenju većine vrsta životinja. Međutim, kod svinja tilozin prouzrokuje edem rektalne mukoze sa analnom protruzijom i pruritus. Oni isčezavaju nekoliko dana po prestanku lečenja tilozinom. Neadekvatna primena tilozina u hrani kod preživara može da prouzrokuje stazu rumena, gubitak apetita, promenjen miris fecesa i smanjenu produkciju mleka. Intravenska primena tilozina kod goveda ponekad prouzrokuje kolaps, dispneju i depresiju. Osoblje koje rukuje sa tilozinom treba da izbegava direktan kontakt leka sa kožom zbog mogućeg kontaktnog dermatitisa.

Doze i način primene.— Doze tilozina za parenteralnu primenu su: kod goveda 5 do 10 mg/kg intramuskularno ili sporo intravenski, kod svinja, pasa i mačaka 2 do 10 mg/kg, intramuskularno.

Doze tilozina za *peroralnu primenu* su: brojleri i ćurke 0,5 g/l u vodi za piće, svinje 20 do 40 g na tonu hrane, ili 0,2 g/l u vodi za piće, psi i mačke 20 do 45 mg/kg (u obliku tableta).

Tilozin-tartarat se najčešće primenjuje u vodi za piće kod pilića, ćuraka i svinja. Kod pilića je moguća i supkutana primena. Kod svinja se tilozin-fosfat primenjuje u hrani u obliku premiksa. Tilozin baza se može dati intramuskularno kod goveda, teladi, svinja, pasa i mačaka.

Karenca.—Karenca za meso tretiranih goveda je 33 dana, a svinja 21 dan od poslednje parenteralne primene tilozina. Mleko krava nije za ishranu ljudi u toku tretmana i 5 dana od poslednje primene tilozina. Posle peroralne primene, meso brojlera nije za ishranu ljudi 2 dana od poslednje primene, a tilozin se ne primenjuje kod komercijalnih nosilja čija se jaja koriste za ishranu ljudi.

29.3. SPIRAMICIN

Spiramicin je izolovan iz *Streptomyces ambofaciens*. Njegov antibakterijski spektar je sličan kao kod eritromicina i drugih makrolida, ali mu je aktivnost protiv mikoplazmi znatno manja u odnosu na tilozin i tiamulin.

Spiramicin se primenjuje u terapiji pneumonije goveda, svinja i ovaca. Ovaj antibiotik se selektivno nagomilava u plućima, tako da koncentracije u parenhimu pluća

moгу da budu više od onih u serumu. Alkalni pH pojačava antibakterijsku aktivnost spiramicina. Kao i drugi makrolidni antibiotici, spiramicin se primenjuje i kod živine u terapiji infekcija izazvanih mikoplazmom, posebno *Mycoplasma gallisepticum*. Spiramicin se primenjuje u vodi za piće za lečenje ove infekcije. Može da se koristi, ali sa promenljivim uspehom i za lečenje dizenterije prasadi.

Oleandomicin je antibiotik izolovan iz *Streptomyces antibioticus*. Njegova antibakterijska aktivnost je nešto slabija nego kod eritromicina i tilozina. Ponekad se kombinuje sa streptomycinom u terapiji streptokoknog i stafilokoknog mastitisa. Inače ovaj lek se retko primenjuje u veterinarskoj medicini.

29.4. NOVIJI MAKROLIDNI ANTIBIOTICI (klaritromicin, azitromicin, tilmikozin, tilvalozin, tulatromicin, tildipirosin, gamitromicin)

Klaritromicin.– Klaritromicin je polusintetski makrolidni antibiotik novijeg datuma, dobijen iz eritromicina. Prvenstveno se koristi kod ljudi jer se bolje podnosi od eritromicina posle p.o. primene, ima širi antibakterijski spektar, dva puta je aktivniji od eritromicina i koncentriše se unutar bakterijskih ćelija.

Primenjuje se kod ljudi za lečenje infekcije *Helicobacter pylori*, *Campylobacter* spp., *Legionella* spp. i intracelularnih mikroorganizama (*Bartonella* i *Mycobacterium* spp.). Za sada se ne primenjuje u kliničkoj veterinarskoj praksi jer prema nekim farmakokinetičkim istraživanjima ima veoma dugo poluvreme eliminacije i ostavlja rezidue u jestivim tkivima životinja za duži vremenski period.

Azitromicin.– Azitromicin deluje protiv gram pozitivnih aerobnih i anaerobnih bakterija, ali mu je aktivnost protiv stafilokoka niža u odnosu na eritromicin. On se u vrlo visokom stepenu koncentriše u tkivima, a ove koncentracije su čak i 100 puta više nego one u plazmi. Koncentracije azitromicina u makrofagama, leukocitima i fibroblastima su 200 do 300 puta više nego u serumu.

Azitromicin primenjivan kod mačaka ima vrlo dugo poluvreme eliminacije i ono iznosi 35 sati. Kod pasa ovo poluvreme je još duže i kreće se od 29 do 90 sati. Dat peroralno dobro se apsorbuje, a biološka raspoloživost iznosi 58% kod mačaka i čak 97% kod pasa.

Zbog proverene dobre antibakterijske *in vitro* aktivnosti, azitromicin se ponekad može da primenjuje kod pasa, mačaka i ptica za lečenje infekcija prouzrokovanih osetljivim mikroorganizmima i intracelularnim prouzrokovateljima (*Toxoplasma* i *Mycobacterium* spp.). Efektivna koncentracija se održava za duži vremenski period, kod ljudi na primer do 10 dana.

Pošto terapijska doza azitromicina nije tačno definisana za pse i mačke, predlaže se da p.o. doza za psa se kreće od 5 do 10 mg/kg, jednom dnevno, a da terapija traje 1 do 5 dana. Za mačku predložena terapijska doza iznosi 5 mg/kg, jednom dnevno ili svaki drugi dan ili dva do tri puta nedeljno.

29.4.1. Tilmikozin

Tilmikozin je polusintetski derivat tilozina. Od njega se razlikuje po značajno većoj antibakterijskoj aktivnosti protiv *Pasteurella multocida*, *Mannheimia* (*Pasteurella*) *haemolytica*, *Actinobacillus* spp., *Haemophilus* spp. i mikoplazmi (*M. hyopneumoniae*, *M. gallisepticum*, *M. synoviae*, *M. bovis* i *M. dispar*) prouzrokovaca respiratornih infekcija kod goveda, ovaca, svinja, pilića i ćurića. Takođe, tilmikozin dobro deluje protiv gram pozitivnih aerobnih i anaerobnih mikroorganizama (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Clostridium* spp.), najčešćih prouzrokovaca mastitisa i pneumonije

kod krava i ovaca. Dokazana je njegova *in vitro* aktivnost protiv *Lawsonia intracellularis*, te se ovaj makrolidni antibiotik koristi za kontrolu proliferativne enteropatije svinja, kao i za lečenje dizenterije prouzrokovane sa *Brachyspira hyodysenteriae*. Tilmikozin se koristi isključivo u veterinarskoj praksi.

Farmakokinetika.— Tilmikozin se primenjuje u vodi za piće, hrani (premix za mediciranu hranu), s.c. ili intramamarno kod krava u periodu zasušenja.

Tilmikozin se posle jednokratne s.c. aplikacije vrlo brzo apsorbuje i maksimalnu koncentraciju u plazmi postiže za 2 sata od aplikacije kod goveda i ovaca. Vrlo se široko i neravnomerno raspodeljuje po svim tkivima. Tilmikozin se koncentriše u plućnom parenhimu i u njemu dostiže koncentraciju koja je oko 60 puta viša od koncentracije u plazmi. Postignuta antibakterijska koncentracija tilmikozina u plućima prevazilazi MIK₉₅ za većinu pasterela, a održava se tokom najmanje 3 dana posle jednokratne s.c. aplikacije.

Maksimalna koncentracija tilmikozina u mleku lečenih krava i ovaca zabeležena je posle 8 do 24 sata od s.c. aplikacije. Tilmikozin se vrlo sporo oslobađa u sekretu zasušenog vimena krava i ovaca kada se primeni intramamarno, a njegovo poluvreme oslobađanja kreće se oko 1,5 dan. Zbog toga se ovaj makrolidni antibiotik koristi kod zasušenih krava za lečenje subkliničkih mastitisa i za preveniranje kliničkog mastitisa na početku laktacionog perioda.

Tilmikozin se brzo i potpuno apsorbuje iz tankih creva svinja i živine, primenjen u vodi za piće ili hrani. Maksimalnu koncentraciju u krvi dostiže posle 3 do 4 sata od primene u vodi. Dugo se održava u plazmi tretirane živine (oko 3 dana). Poluvreme eliminacije tilmikozina kod pilića i ćurića je dugo i obično se kreće oko 2 dana.

Indikacije.—Tilmikozin se primenjuje u terapiji bronhopneumonije svinja, goveda i ovaca, CRD i zaraznog sinuzitisa brojlera i ćurića, dizenterije, atrofičnog rinitisa, ileitisa, mikoplazmatskog artritisa i crvenog vetra svinja. Kod goveda i ovaca tilmikozin se takođe koristi za lečenje mastitisa i zarazne šepavosti (interdigitalna nekrobaciloza).

Govedima i ovcama tilmikozin se aplikuje u dozi od 5 do 10 mg/kg, jednokratno s.c., a u slučaju potrebe doza može da se ponovi posle 3 dana. Svinjama i pilićima tilmikozin se daje u vodi za piće u dozi od 15 do 20 mg/kg u toku 3 do 5 dana, a ćurićima 10 do 27 mg/kg u toku 3 dana. Svinjama se tilmikozin može da umeša u hranu. Terapijska doza tilmikozina za svinje koje ovaj lek dobijaju preko hrane kreće se od 8 do 16 mg/kg, a primenjuje se tokom 2 do 3 nedelje.

Neželjene i toksične reakcije.—Tilmikozin može da prouzrokuje neželjene reakcije kod svinja kada se primenjuje p.o. u preporučenoj dozi. One se manifestuju najčešće u vidu tahipnoje, povraćanja i podrhtavanja. Posle i.m. primene tilmikozin prouzrokuje otok i prolazno opadanje dlake na mestu aplikacije leka.

Bezbedan je za primenu kod goveda i ovaca. Pet puta viša doza tilmikozina od terapijske primenjena i.m. ne prouzrokuje sistemske toksične efekte, tj. simptome trovanja. Međutim, 15 puta viša doza od terapijske data s.c. prouzrokuje letalitet kod goveda. Tilmikozin ima kardiotoksično dejstvo i prouzrokuje simptome od strane kardiovaskularnog sistema (slabost srca, hipotenzija). Ovi efekti najverovatnije nastaju zbog hipokalcemije.

Svinje su vrlo osetljive na parenteralnu (i.m) primenu tilmikozina. Ovaj makrolid može da prouzrokuje uginuće svinja ako se daje u dozi od 10 do 20 mg/kg. Slična preosetljivost (intolerancija) na dejstvo tilmikozina zapažena je kod koza i konja. Tri puta viša doza tilmikozina od terapijske (30 mg/kg, s.c.) prouzrokuje simptome trovanja kod koza.

Kontraindikacije.— Tilmikozin se ne primenjuje kod životinja koje su preosetljive na njegovo dejstvo ili bilo kog drugog makrolidnog antibiotika. Ne primenjuje se kod konja, koza i parenteralno kod svinja. Takođe, lek se ne primenjuje kod koka nosilja konzumnih jaja.

Karenca.– Karenca za meso lečenih goveda je 70 dana, ovaca 42, svinja 21 dan, brojlera 12, a za meso ćurića 19 dana.

29.4.2. Tilvalozin

Tilvalozin je novopatentirani makrolidni antibiotik dobijen iz tilozina. Primjenjuje se isključivo u veterinarskoj medicini i to kod svinja i živine. Registrovan je u Evropi i Americi, a 2008. godine i kod nas za lečenje i sprečavanje daljeg širenja enzootske pneumonije, proliferativne enteropatije (ileitis) i dizenterije svinja, kao i za lečenje mikoplazmatskih infekcija pilića i ćurića, kao i za lečenje infekcija prouzrokovanih sa *Ornithobacterium rhinotracheale*. Isključivo se primenjuje peroralno u obliku premiksa za mediciniranu hranu ili u obliku lako rastvorljivih granula u vodi za piće.

Ima širok antibakterijski spektar delovanja. Deluje protiv većine gram pozitivnih i nekih gram negativnih bakterija najčešćih prouzrokovaca respiratornih i gastrointestinalnih infekcija kod svinja: *P. multocida*, *Brachyspira hyodysenteriae*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Lawsonia intracelullaris*, *Haemophilus suis*, zatim protiv mikoplazmi svinja i živine: *M. hyopneumoniae*, *M. gallisepticum*, *M. synoviae*, kao i protiv gram negativne bakterije *Ornithobacterium rhinotracheale* brojlera, ćurića i paćića.

Farmakokinetika.–Tilvalozin se brzo apsorbuje iz digestivnog sistema svinja i živine. Maksimalnu koncentraciju u krvi dostiže posle 1 sat od p.o. aplikacije. Vrlo široko distribuira po svim organskim sistemima dostižući vrlo visoke koncentracije u plućima, jetri, žuči, bubrezima i slezini. Antibakterijska koncentracija, kako samog tilvalozina tako i njegovog aktivnog metabolita acetil-tilozina, održava se do 12 sati od aplikacije u parenhimu pluća svinja i živine.

Tilvalozin se vrlo brzo, već posle 30 minuta, u visokom stepenu (50% od primenjene doze) metaboliše u aktivni metabolit acetil-tilozin i još u najmanje 8 drugih metabolita koji se izlučuju preko urina i fecesa. Oko 7% od primenjene doze tilvalozina izluči se u nepromenjenom obliku, takođe preko urina i fecesa. Posle tri dana od primene tilvalozina u urin i fecesu svinja može da se detektuje samo 10% od primenjene doze, dok se njegove visoke antibakterijske koncentracije nalaze u žuči.

Koncentracije tilvalozina i aktivnog metabolita izmerene posle 12 sati od primene u tkivima pilića daleko su niže od koncentracija u tkivima svinja. Ovo ukazuje da se tilvalozin sporije apsorbuje iz digestivnog sistema pilića u odnosu na svinje.

Doze i doziranje.– Za lečenje i preveniranje (metafilaksa) širenja enzootske pneumonije tilvalozin se primenjuje u dozi od 2,125 mg/kg dnevno, a tretman se sprovodi tokom 7 uzastopnih dana. Za lečenje i preveniranje dizenterije svinja tilvalozin se primenjuje u hrani u dozi od 4,25 mg/kg tokom 10 uzastopnih dana.

Kontraindikacije.–Ovaj lek ne treba da se primenjuje tokom graviditeta i laktacije zbog nepostojanja dovoljno podataka o njegovom uticaju na reprodukciju. Ne primenjuje se kod koka nosilja konzumnih jaja.

Karenca.–Meso svinja i živine nije za upotrebu kod ljudi 2 dana od poslednje primene leka.

29.4.3. Tulatromicin

Tulatromicin je polusintetski makrolidni antibiotik dobijen iz eritromicina. Zbog svoje specifične hemijske strukture, odnosno tri amino grupe, svrstan je u podgrupu makrolidnih antibiotika poznatu pod nazivom triamilidi.

Tulatromicin je kombinacija dva izomera u odnosu 9:1, sa podjednakom farmakološkom aktivnošću. Kao i svi makrolidni antibiotici, tulatromicin deluje

bakteriostatski. Selektivno se vezuje za receptor na 50S podjedinici ribozoma bakterijske ćelije, dovodeći do odvajanja t-RNA od ribozoma i sprečavanja sinteze bakterijskih proteina.

Tulatromicin ima podjednako dobru antibakterijsku aktivnost u uslovima *in vitro* i *in vivo* protiv: *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni (Haemophilus somnus)*, najčešćih prouzrokovaca respiratornih infekcija goveda, kao i protiv *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus parasuis* i *Mycoplasma hyopneumoniae*, prouzrokovaca respiratornih infekcija svinja.

Farmakokinetika.– Tulatromicin se posle s.c. ili i.m. aplikacije relativno brzo apsorbuje. Dostiže maksimalnu koncentraciju u plazmi goveda i svinja za oko 0,25 do 2 sata. Biološka raspoloživost injekcionog oblika je visoka i kreće se od 80 do 88%. Posle apsorpcije tulatromicin se oko 40% vezuje za albumine krvne plazme goveda i svinja. Poluvreme eliminacije tulatromicina iz plazme je vrlo dugo i iznosi 70 sati. On se u vrlo visokom stepenu raspodeljuje po parenhimu pluća i posle 12 sati od aplikacije njegova koncentracija je nekoliko puta veća od one u plazmi. Dokazano je da se visoka antibakterijska koncentracija tulatromicina u parenhimu pluća svinja održava i posle šest dana od aplikacije. Tulatromicin dostiže oko 61 puta veću koncentraciju u plućima svinja u odnosu na plazmu, a oko 74 puta veću u plućima tretiranih goveda. Ustanovljena je visoka koncentracija tulatromicina u neutrofilima i makrofagima alveola pluća svinja i goveda, što povećava njihovu baktericidnu aktivnost protiv *Mannheimia haemolytica* kod goveda i *P. multocida* i *A. pleuropneumoniae* kod svinja. Koncentracija tulatromicina u plućima goveda održava se narednih 144 sata (6 dana) posle samo jedne aplikacije. Ovako dobra distribucija i vrlo visoka antibakterijska koncentracija tulatromicina u plućnom parenhimu goveda i svinja premašuje njegov M_{IK}₉₀ za većinu prouzrokovaca respiratornih infekcija. Tulatromicin se vrlo sporo eliminiše iz parenhima pluća. Njegovo poluvreme eliminacije iz pluća iznosi šest dana kod svinja, a sedam dana kod goveda, što je nekoliko puta duže u odnosu na poluvreme eliminacije drugih makrolidnih antibiotika (eritromicin, tilozin, tilmikozin, spiramicin), kao i fluorohinolona i marbofloksacina.

Tulatromicin se u vrlo malom stepenu metaboliše i uglavnom eliminiše u nepromenjenom obliku. Izlučuje se vrlo sporo. Više od 90% primenjene doze tulatromicina kod svinja izlučuje se tokom 23 dana od aplikacije. Preko fecesa izluči se oko 2/3 primenjene doze, a ostatak preko urina. Tulatromicin se kod goveda izlučuje sporije nego kod svinja. Oko 70% primenjene doze izluči se tokom 47 dana od aplikacije, preko urina 40%, a preko fecesa 32%.

Indikacije.– Tulatromicin se primenjuje u terapiji hronične respiratorne bolesti junadi (BRD) i svinja. Primenjen jednokratno u dozi od 2,5 mg/kg tulatromicin pokazuje efikasnost kod 83,3% lečene junadi i svinja 14. dana od aplikacije, što je slično florfenikolu (81%).

Neželjene i toksične reakcije.– Terapijska doza tulatromicina prouzrokuje minimalne neželjene efekte kod junadi i svinja. Praćeni su prolaznom hipersalivacijom, dispnejom i anoreksijom. Na mestu i.m. i s.c. aplikacije može da se uoči prolazna lokalna reakcija u vidu otoka, bola i ograničenog kretanja.

Pet i šest puta viša doza tulatromicina od terapijske prouzrokuje neznatne degenerativne promene miokarda goveda. Kod prasadi (do 10 kg/t.m.) tri, pet i deset puta viša doza tulatromicina od terapijske prouzrokuje prekomernu vokalizaciju, nemir i tremor. Ovi znaci predoziranja obično nastaju do 2 sata od aplikacije.

Kontraindikacije.– Lek se ne primenjuje kod životinja preosetljivih na makrolidne antibiotike, kod krava u periodu laktacije, kao ni kod junica i krava u poslednja dva meseca pred partus.

Karenca.– Meso lečenih goveda nije za ishranu ljudi 49 dana, a meso svinja 33 dana od primene leka.

29.4.4. Tildipirosin

Tildipirosin je polusintetski makrolidni antibiotik dobijen iz tilozina. On je prvi sintetski tri bazični 16-člani molekul i zajedno sa tilozinom i tilmikozinom spada u grupu 16-članih makrolidnih antimikrobnih lekova. Naime, uvođenjem tri amino grupe u makrociklični laktonski prsten, poboljšane su fizičko-hemijske osobine i kinetička svojstva ovog molekula. Dobijena je bolja lipofilna i hidrofилna fлексибилност, odnosno visoka rastvorljivost koju obezbeđuju tri baze u centru tildipirosina. Takođe, obezbeđena je brza distribucija kroz tkiva i visoka koncentracija u parenhimu pluća i sekretu bronhija. Pored toga, trobazična struktura makrocikličnog laktona i visoko pozitivno naelektrisanje olakšavaju tildipirosinu penetraciju kroz zid bakterijskih ćelija, posebno gram negativnih bakterija.

Tildipirosin, kao i ostali makrolidni antibiotici, deluje uglavnom bakteriostatski na gram pozitivne i gram negativne bakterije (najčešće prouzrokovalače respiratornih infekcija goveda i svinja), ali na određene prouzrokovalače deluje baktericidno. Njegovo antimikrobno dejstvo se zasniva na inhibiciji sinteze bakterijskih proteina, tako što se selektivno i reverzibilno vezuje za receptor na 50S podjedinici ribozoma bakterijske ćelije dovodeći do odvajanja t-RNK od ribozoma i sprečavanja sinteze bakterijskih proteina.

Farmakokinetika.—Tildipirosin se posle jednokratne s.c. aplikacije terapijske doze (4 mg/kg) kod goveda i teladi brzo apsorbuje (<1 sata). Njegova biološka raspoloživost posle s.c. primene je oko 80%. Tildipirosin dostiže maksimalnu antibakterijsku koncentraciju u plazmi već nakon pola sata od primene. On se relativno dugo zadržava u plazmi (prosečno 6 dana), a poluvreme eliminacije iz plazme je 10 dana. Posle tri nedelje od aplikacije u plazmi je moguće detektovati koncentraciju tildipirosina koja je iznad limita kvantifikacije. Tildipirosin ima nizak klirens što ukazuje na njegovo dugo zadržavanje u organizmu goveda. Ovaj makrolidni antibiotik dostiže vrlo visoku maksimalnu koncentraciju u plućnom parenhimu posle 24 časa od primene, a ona je oko dvadeset puta viša od koncentracije u plazmi. Posle tri nedelje od aplikacije koncentracija u plućima je pet puta, a posle četiri nedelje 7,5 puta niža u odnosu na početnu maksimalnu koncentraciju ustanovljenu posle 24 časa. Dobijene vrednosti pokazuju da se tildipirosin brzo apsorbuje i dugo zadržava u ciljnom organu, obezbeđujući antibakterijske koncentracije koje su iznad MIK_{50} za većinu prouzrokovalača respiratornih infekcija.

Tildipirosin dostiže maksimalnu koncentraciju u bronhijalnom sekretu i ona je oko tri puta veća od MIK_{50} za većinu prouzrokovalača infekcije. Maksimalna koncentracija se održava tokom tri dana od aplikacije leka, a zatim postepeno opada zadržavajući antibakterijsku aktivnost do treće nedelje od aplikacije leka. Ovaj makrolidni antibiotik u malom stepenu se metaboliše procesima demetilacije, dihidroksilacije i konjugacije sa cisteinom i glutationom. Tildipirosin se izlučuje uglavnom u nepromenjenom obliku. Posle dve nedelje od aplikacije fecesom se izluči oko 40%, a urinom 24% od primenjene doze tildipirosina. Ustanovljeno je da se tildipirosin eliminiše od trećeg do 63. dana od aplikacije od 30 do 97% od aplikovane doze, i to većinom preko fecesa i urina.

Tildipirosin primenjen kod svinja jednokratno, i.m. u terapijskoj dozi od 4 mg/kg t.m. brzo se apsorbuje, dostižući maksimalnu koncentraciju u krvi posle 23 minuta od aplikacije. On se veoma brzo raspodeljuje po organizmu i u visokom stepenu se koncentriše u plućnom parenhimu i sekretu bronhija. Ove koncentracije su daleko veće od onih u krvnoj plazmi. Tildipirosin se u ograničenom stepenu (oko 30%) vezuje za albumine krvne plazme. Prosečno poluvreme eliminacije tildipirosina kod svinja je 4,4 dana. On se metaboliše u malom stepenu u jetri i bubrezima i to na isti način kao kod goveda.

Indikacije.—Tildipirosin je indikovao za lečenje i kontrolu (metafilaksa) respiratornih infekcija goveda (BRD) prouzrokovanih *Mannheimia hemolytica*, *Pasteurella multocida* i

Histophilus somni, kao i za lečenje respiratornih infekcija svinja (SRD) prouzrokovanih *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* i *Haemophilus parasuis* osetljivih na tildipirosin.

Neželjene i toksične reakcije.–Terapijska doza tildipirosina ne prouzrokuje bilo kakve sistemske neželjene reakcije, kao ni toksične efekte posle primene tri i pet puta veće doze od terapijske. Tildipirosin prouzrokuje prolaznu lokalnu neželjenu reakciju na mestu aplikacije već posle 1 do 4 sata od aplikacije. Manifestuje se bolom i otokom, naročito posle primene većih doza i volumena leka. Reakcija je posebno vidljiva posle s.c aplikacije leka u predelu vrata goveda, a obično perzistira oko 3 nedelje od aplikacije. Maksimalna zapremina leka koja može da se aplikuje na jednom injekcionom mestu kod goveda iznosi 10 ml, a kod svinja 5 ml.

Tildipirosin primenjen u 5 puta višoj dozi od terapijske prouzrokuje ozbiljne sistemske toksične efekte kod svinja: prolazno podrhtavanje zadnjih nogu i celog tela, hromost, nesposobnost da stoje, kolaps, pa i uginuće koje nastaje zbog poremećene funkcije kardiovaskularnog sistema.

Kontraindikacije.–Lek se ne primenjuje kod životinja preosetljivih na makrolidne antibiotike, kod krava u period laktacije, kao ni kod junica i krava u poslednja dva meseca pred partus.

Posebne mere predostrožnosti za upotrebu kod životinja.–Bezbednost primene leka kod prasadi uzrasta do četvrte nedelje nije utvrđena. Koristi se kod mlade prasadi samo ako je korist veća od rizika koju procenjuje veterinar.

Karenca.– Meso tretiranih goveda nije za ishranu ljudi 47 dana, a meso svinja 9 dana od primene leka.

29.4.5. Gamitromicin

Gamitromicin je azalid, 15-člani polusintetski makrolidni antibiotik sa specifičnom hemijskom strukturom koju čini prisustvo alkilizovanog azota u laktonskom prstenu. Ovakva hemijska struktura omogućava gamitromicinu brzu apsorpciju sa mesta aplikacije i dugo antibakterijsko dejstvo u ciljnim tkivima (pluća, koža). Gamitromicin je namenjen za lečenje i kontrolu (metafilaksa) respiratornih infekcija kod goveda (BRD) prouzrokovanih gram negativnim bakterijama: *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus somni*. Kod svinja se primenjuje za lečenje respiratornih infekcija (SRD) prouzrokovanih *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* i *Haemophilus parasuis* osetljivih na gamitromicin, a kod ovaca za sistemsko lečenje infektivnog pododermatitisa (zarazna šepavost) prouzrokovano *Dichelobacter nodosus* i *Fusobacterium necrophorum*. Gamitromicin, kao i većina novijih makrolidnih antibiotika se koristi, kako u terapijske, tako, i u preventivne, tj. metafilaktičke svrhe. Za ovu namenu, gamitromicin se primenjuje i kod zdravih goveda, junadi i teladi koja su u bliskom kontaktu sa obolelim jedinkama. Na taj način sprečava se širenje infekcije u objektu. Da bi se lek koristio za metafilaksu najpre je potrebno ustanoviti prisustvo infekcije u stadu.

Gamitromicin deluje uglavnom bakteriostatski na gram pozitivne i gram negativne bakterije (najčešće prouzrokovala respiratornih infekcija goveda i svinja), ali u uslovima *in vitro* ustanovljeno je da gamitromicin deluje baktericidno na *Mannheimia haemolytica*, *Haemophilus parasuis* i *Dichelobacter nodosus*. Njegovo bakteriostatsko dejstvo se zasniva na inhibiciji sinteze bakterijskih proteina i sprečavanju elongacije peptidnog lanca.

Farmakokinetika.– Gamitromicin se posle s.c. aplikacije (srednja trećina vrata) brzo apsorbuje kod goveda dostižući maksimalnu koncentraciju u plazmi posle 0,5 do 1

sata od primene terapijske doze (6 mg/kg t.m.). Biološka raspoloživost injekcionog oblika gamitromicina sa mesta aplikacije je visoka (>98%). Njegovo poluvreme eliminacije je nešto duže od 2 dana, ali je svakako značajno kraće u poređenju sa poluvremenom eliminacije tildipirosina i tulatromicina. Gamitromicin se relativno dobro raspodeljuje po organizmu ($V_d=25$ L/kg) i maksimalnu koncentraciju, za manje od 24 sata od aplikacije, dostiže u plućima. Odnos dostignutih koncentracija gamitromicina u plućima i plazmi je >264 u plućima što pokazuje da se brzo distribuira u plućno tkivo u koje se koncentriše. Gamitromicin se u malom stepenu (oko 30%) vezuje za albumine krvne plazme, što znači da se u plazmi nalazi uglavnom u slobodnom, tj. aktivnom obliku. Eliminira se prevashodno preko žuči, u nepromenjenom obliku.

Gamitromicin primenjen kod svinja i.m. u terapijskoj dozi od 6 mg/kg brzo se apsorbuje i posle 5 do 15 minuta od aplikacije dostiže maksimalnu koncentraciju u plazmi. Biološka raspoloživost gamitromicina sa mesta aplikacije je visoka (>92%). Njegovo poluvreme eliminacije je oko 4 dana. Kao i kod goveda, gamitromicin brzo i široko distribuira u plućnom parenhimu i bronhijalnom sekretu svinja, dostižući koncentraciju čija visina po nekoliko puta prevazilazi koncentraciju u plazmi. Gamitromicin se u plazmi uglavnom nalazi u slobodnom obliku (77%), slično kao kod goveda. Gamitromicin se eliminiše uglavnom u izvornom, nepromenjenom obliku, i to pretežno preko žuči.

Ovcama se gamitromicin aplikuje s.c. u predelu vrata u terapijskoj dozi od 6 mg/kg t.m. Biološka raspoloživost injekcionog rastvora gamitromicina kod ovaca posle s.c. primene je vrlo visoka (89%). Ovaj makrolidni antibiotik se relativno brzo apsorbuje posle aplikacije, a maksimalnu koncentraciju u plazmi postiže prosečno posle 2,5 sati od primene. Dobro se distribuira po svim tkivima, a posebno u parenhimu pluća i koži, gde dostiže vrlo visoke koncentracije. One se povećavaju počev od 2. do 10. dana od aplikacije, dostižući maksimalni nivo 10. dana. Ovaj nalaz pokazuje sposobnost gamitromicina da se kumulira u koži u kojoj dostiže višestruko veće MİK vrednosti za većinu prouzrokovaca infektivnog pododermatitisa.

Neželjene i toksične reakcije.—Vrlo često na mestu s.c. aplikacije kod goveda i ovaca uočava se prolazna lokalna reakcija u vidu otoka i bola. Vidljiv otok kod goveda povlači se tokom 3 do 14 dana, ovaca 4, a kod svinja tokom 2 dana od i.m. aplikacije.

Gamitromicin ima visoku granicu sigurnosti primene kod ciljnih vrsta životinja kada se daje tri puta u terapijskoj dozi, ali i pri dozi koja je tri i pet puta viša od terapijske.

Kontraindikacije.—Lek se ne primenjuje kod životinja sa poznatom preosetljivošću na makrolidne antibiotike. Ne primenjuje se istovremeno sa drugim predstavnicima makrolidnih antibiotika i linkozamida, zbog mogućeg razvoja ukrštene rezistencije. Generalno, treba izbegavati istovremenu primenu antimikrobnih lekova koji imaju isti mehanizam antibakterijskog delovanja.

Karenca.—Meso lečenih goveda nije za ishranu ljudi 64 dana, meso ovaca 29 i meso svinja 16 dana od primene leka. Lek se ne primenjuje kod životinja u laktaciji čije mleko se koristi za ishranu ljudi. Lek se ne primenjuje kod gravidnih krava i junica dva meseca, a kod ovaca jedan mesec pre očekivanog termina partusa, a čije se mleko koristi za ishranu ljudi.

29.5. LINKOZAMIDI

U linkozamide spadaju *linkomicin* i *klindamicin*. Linkomicin je izolovan iz jednog soja streptomiceta nađenih u zemljištu u mestu Linkoln (Nebraska, SAD). Taj soj streptomiceta je nazvan *Streptomyces lincolnensis*. U veterinarsku praksu je uveden 1970. godine. Klindamicin je hlorovani derivat prirodnog antibiotika linkomicina.

29.5.1. Linkomicin

Po antibakterijskoj aktivnosti, linkomicin je vrlo sličan makrolidnim antibioticima, a posebno eritromicinu.

Antibakterijski spektar.– Linkomicin uglavnom deluje kao bakteriostatik protiv gram pozitivnih bakterija. Njegov antibakterijski spektar obuhvata stafilokoke, beta-hemolitičke streptokoke, *Clostridium tetani*, *Erysipelotrix rhusiopathiae*, *Mycoplasma* spp. i *Clostridium perfringens*. Vrlo slabo deluje protiv *Brachyspira hyodysenteriae* (tabela 29–1).

Rezistencija.–Razvoj rezistencije bakterija prema linkomicinu je vrlo spora. Postoji ukrštena rezistencija sa makrolidima, ali ona nije kompletna što pokazuje da linkomicin ipak deluje selektivno.

Mehanizam delovanja.– Linkomicin deluje bakteriostatski vezujući se za 50S podjedinicu bakterijskog ribozoma inhibišući sintezu proteina, odnosno mehanizam antibakterijskog delovanja linkomicina je identičan mehanizmu makrolidnih antibiotika.

Farmakokinetika.– Linkomicin se brzo ali nepotpuno apsorbuje posle peroralne primene (20 do 50% od primenjene doze), što nije slučaj i posle parenteralne (i.m.) primene. Maksimalna koncentracija linkomicina u krvi posle i.m. i p.o. primene postiže se za 1 do 2 sata od aplikacije, a terapijske koncentracije se održavaju u toku 6 do 8 sati posle parenteralne i peroralne aplikacije. Linkomicin je baza i lako je rastvorljiv u lipidima što mu omogućava dobru distribuciju po tkivima i telesnim tečnostima, uključujući i koštano tkivo, ali bez selektivnog nagomilavanja u bilo kom organu. Vrlo malo prolazi kroz hematoencefalnu barijeru.

Dobrim delom, linkomicin se izlučuje preko žuči. Kod pasa se oko 77% peroralno primenjene doze linkomicina izlučuje sa fecesom, a samo oko 14% preko mokraće. Posle intramuskularne primene preko fecesa se izluči oko 38% od primenjen doze, a 49% preko mokraće. Linkomicin, kao slaba baza se u visokom stepenu raspodeljuje u vime zdravih krava a još više u vime krava obolelih od mastitisa, pa se u mleku takvih krava nalazi 4 puta viša koncentracija linkomicina od one u serumu. Iz tog razloga se mastitis krava prouzrokovan gram pozitivnim mikroorganizmima može uspešno da leči parenteralnom primenom linkomicina. Iz napred navedenog može da se zaključi da se linkomicin u visokom stepenu eliminiše i preko mleka krava, ovaca i koza.

Indikacije.–Linkomicin je indikovano u terapiji infekcija respiratornog i digestivnog sistema i mastitisa izazvanih gram pozitivnim mikroorganizmima, posebno streptokokama i stafilokokama kod goveda, ovaca i svinja. Zadovoljavajući rezultati sa linkomicinom dobijeni su u lečenju dizenterije prasadi prouzrokovane sa *B. hyodysenteriae*. Kod svinja se ovaj antibiotik primenjuje i u terapiji infektivnog artritisa čiji su prouzrokovaničari stafilokoke, streptokoke, *Erysipelothrix rhusiopathiae* i *Mycoplasma* spp. U ovoj indikaciji linkomicin se ponekad kombinuje sa sulfonamidima. Danas se linkomicin kod svinja široko primenjuje u terapiji i metafilaksi mikoplazmatskih infekcija i crvenog vetra. Linkomicin se za ove indikacije primenjuje u hrani ili vodi za piće, a kod teških infekcija i parenteralno (i.m.). Terapija obično traje 5 do 7 dana.

Kod pasa i mačaka linkomicin se primenjuje za terapiju respiratornih infekcija, kožnih infekcija, za lečenje osteomijelitisa, apscesa i periodontalnih infekcija.

Linkomicin je indikovano i kod brojlera za lečenje gastrointestinalnih i respiratornih infekcija prouzrokovanih gram pozitivnim mikroorganizmima i mikoplazmama. Najčešće se primenjuje u vodi za piće, u dozi od 5 mg/kg t.m., tokom 7 dana.

Neželjene reakcije.– Linkomicin prouzrokuje, kako posle peroralne tako i posle parenteralne primene, tešku a ponekad i fatalnu dijareju kod konja, malih herbivora (kunić, zamorac, hrčak), kao i kod ljudi. Uzročnik ove dijareje je *Clostridium difficile* koji

je otporan prema dejstvu antibiotika u odnosu na anaerobnu mikrofloru kolona. Lekovi izbora za terapiju ovog oboljenja su metronidazol i vankomicin. Kod goveda linkomicin prouzrokuje smanjenje apetita, dijareju, ketozu i smanjenu produkciju mleka.

Generalno, linkomicin je relativno malo toksičan za pse i mačke, tako da psi podnose i peroralnu dozu od 300 mg/kg/dan, čak i u periodu od godinu dana. Ponekad, linkomicin kod pasa i mačaka može da prouzrokuje dijareju, a kod mačaka i povraćanje. Takođe, i.m. primena linkomicina može da prouzrokuje kod pasa anafilaksu. Dalje, i.m. primena linkomicina na mestu aplikacije prouzrokuje bol, iritaciju i induraciju tkiva. Kontraindikovana je primena linkomicina kod konja i malih herbivora.

Doze i način primene.—Doze za peroralnu primenu kod pasa i mačaka iznose 20 mg/kg na svakih 12 do 24 sata. Doze linkomicina za i.m. ili s.c. primenu iznose kod pasa i mačaka 20 mg/kg jedanput dnevno ili 10 mg/kg dvaput dnevno, a kod svinja (i.m.) 4 do 10 mg/kg dvaput dnevno u toku 3–7 dana. Doza za intravensku primenu iznosi 20 mg/kg jedanput ili dvaput dnevno.

Interakcije.—Linkomicin se često kombinuje sa spektinomycinom i primenjuje se peroralno i parenteralno za lečenje respiratornih infekcija goveda i svinja prouzrokovanih mikoplazmama, *Trueperella pyogenes* (ranije *Actinomyces pyogenes*), anaerobnim bakterijama, *Pasteurella* spp. i *Haemophilus somnus*.

29.5.2. Klindamicin

Klindamicin je derivat linkomicina, ali od njega ima znatno jače antibakterijsko delovanje (oko 20 puta jače), naročito protiv stafilokoka i streptokoka. Njegove minimalne inhibitorne koncentracije za većinu mikroorganizama su 2 do 10 puta niže od onih kod linkomicina. Međutim, bakterije razvijaju kompletnu ukrštenu rezistenciju između linkomicina i klindamicina. Tako, na primar, *Staphylococcus intermedius* (uzročnik piodermije kod pasa) je istovremeno rezistentan i na linkomicin i na klindamicin.

Farmakokinetika.—Klindamicin se posle peroralne primene znatno bolje apsorbuje od linkomicina. On se apsorbuje oko 90% od primenjene doze iz intestinalnog trakta. U cirkulaciji, za kraće vreme od linkomicina, postiže terapijske efektivne antibakterijske koncentracije. Prisustvo hrane u intestinumu ne menja značajno apsorpciju klindamicina. Za peroralnu primenu koristi se klindamicin-palmitat, a za intramuskularnu klindamicin-fosfat. Posle apsorpcije oko 90% od apsorbovane količine klindamicina se vezuje za albumine plazme. Oko 80 do 90% od apsorbovane peroralne doze klindamicina metaboliše se u jetri u aktivne metabolite.

Klindamicin u napromenjenom obliku, kao i u obliku metabolita, se izlučuje putem žuči u feces, a i preko mokraćne. Odnos izlučenog klindamicina (žuč-mokraća) zavisi od načina primene ovog leka. Visoka koncentracija klindamicina može da se utvrdi u fecesu još nekoliko dana posle prestanka terapije. Ona je dovoljna da u debelom crevu zaustavi razmnožavanje osetljivih mikroorganizama do 2 nedelje.

Indikacije za klindamicin su iste kao i kod linkomicina, tj. infekcije izazvane gram pozitivnim mikroorganizmima i anaerobima kod pasa i mačaka, kao što su oboljenja mekih tkiva, gingivitis, piodermija i slična stanja, kao i osteomijelitis.

Doze.—Peroralna doza klindamicina za psa iznosi 5,5 mg/kg dva puta dnevno za oboljenja mekih tkiva, a 11 mg/kg dva puta dnevno za terapiju osteomijelitisa. Terapija osteomijelitisa pasa se sprovodi u trajanju do 3–4 nedelje.

POGLAVLJE 30.

SULFONAMIDI

UVOD

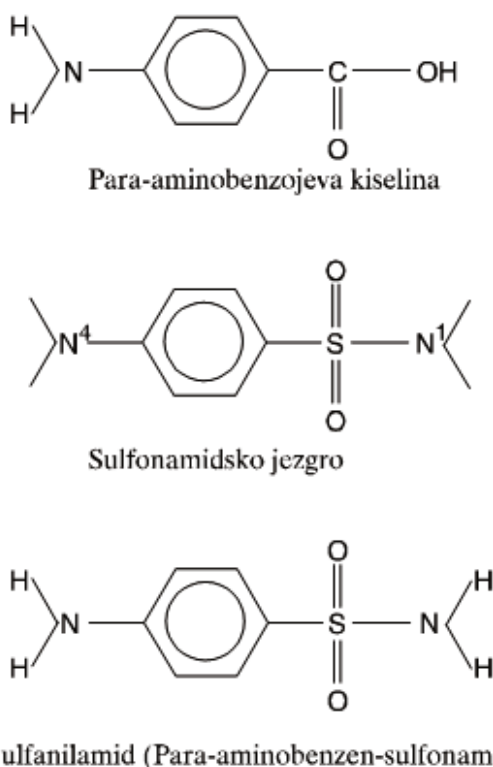
Još 1935. godine G. Domagk je našao da jedna azo-boja (prontosil) štiti miševе od eksperimentalne streptokokne infekcije. Ubrzo posle toga nađeno je da se iz ove boje u organizmu oslobađa *sulfanilamid*, jedinjenje koje je i samo po sebi bilo vrlo efikasno protiv nekih bakterija. Kasnije je ovaj molekul hemijski modifikovan, tako da je od njega sintetisano oko 150 derivata od kojih se danas u terapijske svrhe koristi samo dvadesetak, a tendencija je da se ovaj broj još više smanji.

Sulfonamidi se u veterinarskoj praksi, naročito kod nas, dosta koriste i to iz dva osnovna razloga: što su jeftini i što imaju dosta dobru antibakterijsku aktivnost. Antibiotici nisu potpuno potisnuli sulfonamide iz upotrebe, posebno u tzv. „trećem svetu”.

Otkriće da se dejstvo sulfonamida može značajno pojačati ako se oni kombinuju sa trimetoprimom i drugim inhibitorima enzima dihidrofolat reduktaze, donelo je nove razloge za njihovu sve širu i češću primenu.

30.1. HEMIJSKI SASTAV

Svi sulfonamidi imaju isto sulfonamidsko jezgro koje je po hemijskom sastavu vrlo slično para-aminobenzojevoj kiselini, a ova je opet jedan od članova kompleksa vitamina B (slika 30–1).



Slika 30-1. Sličnost strukture para-aminobenzojeve kiseline i sulfanilamida

Dve najvažnije grupe u sulfanilamidu su amino-grupa (-NH₂) i amidna-grupa (-SO₂NHR). Novi sulfonamidski derivati su dobijeni supstitucijom novih hemijskih radikala u amidnoj grupi. Nasuprot tome, amino-grupa mora uvek da ostane slobodna jer je bitna za antibakterijsku aktivnost. Eventualna supstitucija u ovoj grupi prouzrokuje potpuni gubitak antibakterijskog dejstva sulfonamida.

Značajan napredak u razvoju sulfonamida predstavljalo je otkriće *sulfadimidina*, *sulfadiazina* i *sulfamerazina*. Sulfonamidi se među sobom razlikuju po svojim fizičkim, hemijskim, farmakološkim, farmakokinetičkim i antibakterijskim karakteristikama. Neki od njih su praktično nerastvorljivi (na primer, ftalilsulfatiazol), dok su drugi rastvorljiviji. Svi su oni slabe kiseline i znatno se bolje rastvaraju u alkalnoj sredini nego u kiseljoj. Otuda većina sulfonamida su baze i primenjuju se isključivo intravenski, jer primenjeni i.m. prouzrokuju jak lokalni nadražajni efekat.

Acetilovanjem amidne grupe dobijen je sulfacetamid, čija je natrijumova so neutralna u rastvoru, nasuprot vrlo alkalnim solima drugih sulfonamida. To je razlog da se rastvori sulfonamida smeju primeniti lokalno u oftalmologiji.

Mnogi sulfonamidi pripremljeni u obliku natrijumovih soli su dovoljno rastvorljivi da se mogu primenjivati intravenski. Ovi rastvori nisu sasvim stabilni i u dodiru sa polijonskim elektrolitima (laktat-hlorid-karbonat) mogu se istaložiti.

30.2. ANTIBAKTERIJSKI SPEKTAR

Sulfonamidi imaju relativno širok antibakterijski spektar. Oni deluju na gram pozitivne bakterije, uključujući i stafilokoke, na gram negativne, uključujući enterobakterije i pasterele, na neke hlamidije, aktinomicete, neke protozoe uključujući kokcidije i toksoplazma vrste. Antibakterijski spektar velike većine sulfonamida je prikazan u tabeli 30–1. Relativna osetljivost bakterija je prikazana u rastućoj skali od 1 do 4.

Kao što se vidi u antibakterijskom spektru ne nalaze se *Pseudomonas*, *Proteus* i *Serratia* spp. Ove bakterije su rezistentne prema sulfonamidima. Osim prirodne rezistencije, postoji mogućnost pojave i stečene rezistencije, u kom slučaju je ona obično ukrštena, tj. bakterija rezistentna prema jednom sulfonamidu, istovremeno je rezistentna i prema drugim sulfonamidima.

Tabela 30–1.

Antibakterijski spektar sulfonamida, trimetoprima i kombinacije trimetoprim+sulfonamid. Osetljivost je izražena u rastućoj skali od 1 do 4.

| Bakterije | Sulfonamidi | Trimetoprim | Trimetoprim + sulfonamid |
|-----------------------------------|-------------|---------------|--------------------------|
| Gram-pozitivne bakterije | | | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 2 | 3 | 4 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 1 | 2 | 2 |
| <i>Streptococcus dysgalactiae</i> | 1 | 2 | 2 |
| <i>Corynebacterium pyogenes</i> | 2 | 3 | 4 |
| Gram-negativne bakterije | | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 3 | 4 | 4 |
| <i>Salmonella</i> spp. | 2 | 3 | 4 |
| <i>Klebsiella</i> spp. | 2 | 3 | 3 |
| <i>Bordatella bronchiseptica</i> | 1 | Nema podataka | 4 |
| <i>Pasteurella</i> spp. | 3 | 4 | 4 |

30.3. MEHANIZAM DELOVANJA

Sulfonamidi su *bakteriostatski* lekovi, što znači da zaustavljaju samo rast i razmnožavanje bakterija. Za konačan uspeh terapije sulfonamidima bitna je istovremena aktivnost imunoloških odbrambenih mehanizama obolele životinje.

Sulfonamidi kompetitivnim mehanizmom istiskuju para-aminobenzojevu kiselinu (PABA) sa mesta vezivanja u bakterijama i na tim mestima se sami vezuju. PABA je inače neophodna za sintezu folne kiseline koja je bitna za rast i razmnožavanje bakterija. Kao posledica dejstva sulfonamida nastaju nefunkcionalni analozi folne kiseline i na taj način se zaustavlja sinteza purina i nukleinskih kiselina. Sulfonamidi prekidaju sintezu i značajnih amino-kiselina, na primer metionina, koji je prekursor holina. Istim mehanizmom sulfonamidi remete metabolizam vitamina B kompleksa u bakterijama.

Pošto je dejstvo sulfonamida kompetitivne prirode, to podrazumeva da njihova koncentracija u obolelom tkivu mora da bude dovoljno visoka da bi se onemogućio pristup para-aminobenzojeve kiseline bakterijama. Što je manje bakterija u obolelom tkivu, to će biti veća mogućnost da dejstvo sulfonamida dođe do izražaja, uprkos prisustvu paraaminobenzojeve kiseline u tkivima domaćina.

Bakteriostatsko dejstvo sulfonamida zahvata samo one bakterije koje same stvaraju folnu kiselinu, dok su prema sulfonamidima potpuno neosetljive one bakterije koje koriste gotovu folnu kiselinu. Čelije obolele životinje takođe koriste gotovu folnu kiselinu (kao vitamin), pa su zbog toga neosetljive prema dejstvu sulfonamida.

30.4. ANTAGONISTI DEJSTVA SULFONAMIDA

Svaki metabolit koji bakterija zbog delovanja sulfonamida ne može da sintetiše, može pod određenim uslovima da antagonizuje antibakterijsko dejstvo sulfonamida. Ovakvo dejstvo imaju:

- paraaminobenzojeva kiselina i njeni derivati, kao što su lokalni anestetici, a među njima prokain, butakain i benzokain. Čak i prokain-penicilin G antagonizuje dejstvo sulfonamida.
- članovi kompleksa vitamina B, kao što su: nikotinamid, folna kiselina (pteroilglutaminska kiselina), kao i prekursori ovih supstanci (metionin, glutaminska kiselina).
- razni proteini koji se vezuju sa sulfonamidima i time bar privremeno zaustavljaju njihovu antibakterijsku aktivnost. Takvo dejstvo imaju gnoj, albumin, pepton, serumski proteini.

Treba posebno naglasiti da nekrotično tkivo i gnoj sadrže veliku količinu paraaminobenzojeve kiseline pa će zbog toga antagonizovati dejstvo sulfonamida. Rezistentni sojevi stafilokoka takođe stvaraju veliku količinu paraaminobenzojeve kiseline. Interesantno je da sulfonamidi ne inhibišu rast rikecija, već naprotiv, rikecije bolje rastu u prisustvu sulfonamida

30.5. FARMAKOKINETIKA

Posle peroralne primene, sulfonamidi se apsorbuju iz gastrointestinalnog sistema, i to proporcionalno njihovoj rastvorljivosti. Izuzetak je sulfapiridin koji se sporo i promenljivo apsorbuje kod većine životinjskih vrsta. Maksimalne koncentracije sulfonamida u krvi kod karnivora postižu se već posle 1 sat od uzimanja sulfonamida koji se brzo apsorbuju (sulfametazol, sulfatiazol, sulfizoksazol), ali tek posle 4–8 sati kod onih koji se sporo apsorbuju (sulfametazin, sulfadimetoksin, sulfaetoksipiridazin,

sulfametilfenazol i dr.). Brzina apsorpcije može da varira kod raznih vrsta životinja, ali dobrim delom zavisi od količine crevnog sadržaja.

Kod *pasa* i *mačaka* apsorpcija sulfonamida je brza i potpuna, nešto sporija kod *svinja* i *konja*, a znatno sporija kod *goveda*. Apсорpcija kod *živine* je značajno bolja nego kod ostalih domaćih životinja.

U obliku mononatrijumove soli, sulfonamidi se mogu primeniti intravenski, ali retko kojim drugim parenteralnim putem. Intravensko davanje se koristi za brzo postizanje terapijskih koncentracija leka u krvi, a postignute koncentracije sulfonamida se zatim održavaju peroralnom primenom.

Terapijski efektivna koncentracija sulfonamida u krvi životinja je 50 mg/ml. Ova koncentracija se održava dovoljno dugo, tako da se kod monogastričnih životinja terapijska koncentracija većine sulfonamida može da održava primenom leka na svakih 8 sati, a kod preživara na svakih 12 sati. Izuzetak su *sulfonamidi dugog dejstva* sulfaetoksipiridazin i sulfametilfenazol koji se primenjuju jednom dnevno. U početku lečenja daju se veće („udarne”) doze (koje su obično dvostruko veće od terapijskih), a zatim se dalje lečenje nastavlja manjim (terapijskim) dozama, odnosno dozama za održavanje terapijskih koncentracija. Od značaja je da kratkotrajna primena sulfonamida kod preživara u cilju lečenja ne remeti saprofitsku mikrofloru rumena, ali se to dešava posle dugotrajne primene ovih lekova.

Sulfonamidi se posle apsorpcije vezuju za albumine krvne plazme od 20 do 90%, što zavisi od samog sulfonamida i vrste životinja. Visok stepen vezivanja za albumine (veći od 80%) povećava biološko poluvreme i produžava dejstvo sulfonamida. Dobro se raspedeljuju po telesnim tečnostima i tkivima. Lako prodiru u centralni nervni sistem, a u mokraći, žuči i mleku takođe se nalaze u znatnim koncentracijama.

Metabolizam i izlučivanje sulfonamida.— Sulfonamidi se metabolizuju u jetri i to acetilovanjem, oksidacijom i glukuronidacijom. Acetilovani metaboliti su neaktivni i izlučuju se putem mokraće, zajedno sa delom nepromenjenih sulfonamida. Acetilovani derivati sulfonamida su manje rastvorljivi u vodi i mogu se precipitirati u obliku kristala i istaložiti u tubulima bubrega, odnosno u mokraći (*kristaluriya*). Izuzetak su sulfadiazin, sulfamerazin i sulfadimidin (sulfametazin) čiji acetilovani metaboliti su bolje rastvorljivi nego kod ostalih sulfonamida. Kako sulfonamidi, tako i njihovi acetilovani metaboliti su bolje rastvorljivi u alkalnoj mokraći nego u kiseloj. Da bi se izbegla kristaluriya, u praksi se mokraća ponekad mora da alkalizuje primenom natrijum-hidrogenkarbonata. Kod herbivora je mokraća i normalno alkalna, pa dalja alkalizacija nije potrebna. Posebno je potrebno da se mokraća alkalizuje kod pasa i mačaka, što se nažalost u praksi često zaboravi. Takođe je potrebno uz primenu sulfonamida životinjama obezbediti dovoljne količine vode za piće.

Svi sulfonamidi izuzev „crevnih” se eliminišu preko bubrega, bilo kao primarna jedinjenja ili u obliku metabolita. Oni se takođe izlučuju i preko žuči i fecesa, mleka, suza i znoja. Kisela mokraća favorizuje tubularnu reapsorpciju sulfonamida i znatno produžava biološko poluvreme eliminacije, dok bazna mokraća povećava i ubrzava eliminaciju sulfonamida. Upravo mnogi sulfonamidi sa dugim delovanjem, odnosno sulfonamidi sa dugim poluvremenom eliminacije imaju izraženu tubularnu reapsorpciju, ali i enterohepatičku recirkulaciju.

Sulfonamidi namenjeni za lečenje crevnih infekcija uglavnom se eliminišu putem fecesa, a ona apsorbovana izvesna količina sulfonamida eliminiše se preko mokraće.

30.6. SULFONAMIDI ZA SISTEMSKU PRIMENU

Najvažniji sulfonamidi za sistemsku primenu su *sulfadimidin* (*sulfametazin*), *sulfadimetoksin*, *sulfatiazol*, *sulfadiazin*, *sulfaetoksipiridazin*, *sulfamerazin*, *sulfabromometazin* i dr.

Sulfonamidi za sistemsku primenu se mogu podeliti, u odnosu na brzinu postizanja terapijske koncentracije i vremena njenog održavanja u plazmi na:

- sulfonamide kratkog dejstva,
- sulfonamide srednje dugog dejstva, i
- sulfonamide dugog dejstva.

Sulfonamidi kratkog dejstva postižu terapijsku koncentraciju od 50 mg/ml u krvi za manje od 12 sati posle jednokratne primene terapijske doze. Sulfonamidi srednje dugog dejstva postižu ovu istu koncentraciju između 12 i 24 sata, a oni sa dugim dejstvom dostižu koncentraciju posle 24 sata ili duže od aplikacije. Predstavnici sulfonamida i njihova klasifikacija na osnovu dužine trajanja dejstva dati su u tabeli 30–2.

Tabela 30-2.

Klasifikacija sulfonamida na osnovu vremena postizanja koncentracije u plazmi

| Sulfonamidi kratkog dejstva | Sulfonamidi srednje dugog dejstva | Sulfonamidi dugog dejstva |
|------------------------------------|--|----------------------------------|
| Sulfametazol | Sulfametazin | Sulfadimetoksin |
| Trisulfapirimidin | Sulfadiazin | Sulfaetoksipiridazin |
| Sulfatiazol | Sulfametoksazol | Sulfametilfenazol |
| Sulfasoksafol | Sulfapiridin | Sulfabromometazin |
| Sulfacetamid | Sulfahlorpiridazin | |

Sulfadimidin (sulfametazin).–Sulfadimidin se više od tri decenije široko koristi u veterinarskoj praksi za lečenje lokalnih i sistemskih infekcija kod skoro svih vrsta životinja uključujući goveda, konje, svinje, male preživare, karnivore, živinu i zečeve. Sulfadimidin se primenjuje peroralno u vodi za piće ili hrani, ali i parenteralno (i.v. i i.m.). Česta je primena sulfametazina u hrani svinja u cilju lečenja infekcija prouzrokovanih salmonelama i bordetelama. Govedima se ovaj lek aplikuje parenteralno za lečenje respiratornih infekcija (pneumonije), urogenitalnih infekcija, transportne groznice, a kod ovaca i za lečenje zarazne šepavosti. Ovaj lek je popularan pre svega zbog svoje sporije eliminacije jer mu $t_{1/2}$ kod životinja koje se koriste za ishranu ljudi iznosi 8 do 12 sati. Razlog za čestu primenu ovog leka je dobra rastvorljivost kako osnovnog leka, tako i njegovog acetilovanog metabolita, pa je kristalurija izuzetno retka. Oko 70% leka u cirkulaciji je vezano za proteine plazme.

Sulfadimidin može da se primenjuje parenteralno u obliku 20% ili 33% rastvora. Ovi rastvori se primenjuju intravenski, a izuzetno (i to samo kod velikih životinja) i supkutano. Za goveda je, u svetu, sulfadimidin pripremljen i u obliku preparata za peroralnu primenu sa sporim oslobađanjem sulfadimidina, čime se još više produžava trajanje njegovog dejstva. Sulfametazin se kombinuje i sinergista je sa drugim sulfonamidima (istovremenom primenom tri sulfonamida se dobija sinergistička kombinacija), ali i sa makrolidnim antibiotikom tilozinom i tetraciklinskim antibiotikom hlortetraciklinom. Ovakve sinergističke kombinacije antibakterijskih supstanci mogu da se primenjuju peroralno, parenteralno, ali i u obliku intramamarnе infuzije, za lečenje brojnih sistemskih bakterijskih infekcija kod životinja. Terapijska i.v. doza sulfadimidina za većinu vrsta životinja iznosi 50 mg/kg telesne mase.

Sulfadimetoksin.—Ovaj sulfonamid se karakteriše dugim poluvremenom eliminacije (11 do 15 sati), pa mu se terapijske koncentracije kod goveda i drugih velikih životinja dugo održavaju. Sulfadimetoksin se u visokom stepenu vezuje za albumine plazme (80–85%), što je jedan od mogućih razloga njegove spore eliminacije. Za praktičnu primenu je pripremljen u obliku većeg broja preparata, uključujući i 40% rastvor za parenteralnu primenu sa produženim delovanjem. Sulfadimetoksin se primenjuje sam ili zajedno sa ormetoprimom kod goveda, konja, svinja i pasa, p.o. ili parenteralno za lečenje pneumonije prouzrokovane pasterelama, infekcija prouzrokovanih *Moraxella bovis*, za lečenje atrofičnog rinitisa svinja, urinarnih infekcija pasa i lečenje infekcije prouzrokovane nokardijama.

Sulfatiazol.—Sulfatiazol se primenjuje peroralno i parenteralno. Manje je pogodan od ostalih sulfonamida jer se brzo izlučuje, a i neželjeni efekti su češći nego kod prethodno pomenutih sulfonamida. U praksi se često primenjuje u obliku ftalil-sulfatiazola.

Sulfadiazin.—Sulfadiazin se sporo apsorbuje posle peroralne primene kod teladi, a bolje kod pasa i svinja dok mu je apsorpcija znatno brža i kompletnija posle i.m. i s.c. primene kod svih navedenih vrsta životinja. Biološka raspoloživost sulfadiazina posle peroralne primene kod svinja je značajna i kreće se od 85 do 89%. Poluvreme eliminacije sulfadiazina kod goveda i ovaca iznosi 18 sati. Posle i.v. primene koncentracije sulfadiazina se mogu održavati u krvi i do 2 dana od aplikacije. Malo se vezuje za proteine plazme (oko 14%), pa lako difunduje u većinu tkiva ali malo kroz hematoencefalnu barijeru. Sulfadiazin se često kombinuje sa trimetoprimom i tetraciklinima a ove kombinacije se primenjuju p.o. ili parenteralno.

Sulfaetoksipiridazin.—Ovaj sulfonamid se primenjuje u terapiji infekcija goveda, ovaca i svinja, kod kojih postiže visoke terapijske koncentracije u krvi posle p.o. primene jer se brzo apsorbuje. Ove koncentracije se održavaju u toku 6 do 8 sati. Spremljen je u obliku posebnog preparata sa sporim oslobađanjem pomoću koga se mogu održavati terapijske koncentracije u toku 2–3 dana, posle primene jedne jedine doze.

Ostali sulfonamidi za sistemsku primenu su sulfadimetoksipirimidin, sulfametomidin, sulfametoksipiridazin i sulfametilfenazol. Neki od navedenih sulfonamida su vrlo stari lekovi, a drugi nosintetisani, pa podaci o njihovoj primeni u veterinarskoj praksi su oskudni. Češće se koriste sulfadimetoksin i sulfametoksazol u kombinaciji sa trimetoprimom, a koriste se za lečenje sistemskih bakterijskih infekcija preživara, svinja, konja, pasa, mačaka i živine.

30.7. SULFONAMIDI ZA LOKALNU PRIMENU

Sulfacetamid-natrijum se primenjuje lokalno, najčešće u oko za lečenje infekcija oka, jer njegov neutralan rastvor ne deluje lokalno nadražajno. Ovaj sulfonamid dobro difunduje u razne delove oka. U iste svrhe se često koristi u kombinaciji sa neomicinom i nekim kortikosteroidom. Osetljivost patogenih bakterija u oku je relativno mala prema ovoj kombinaciji, pa je njena terapijska efikasnost nepouzdana.

30.8. ENTERALNI SULFONAMIDI

Kao enteralni sulfonamidi se koriste: *sulfagvanidin*, *ftalilsulfatiazol*, *sulfakvinoksalin*, *sukcinilsulfatiazol* i *sulfasalazin*.

Zajednička osobina svih ovih sulfonamida je slaba rastvorljivost, pa se iz digestivnog sistema malo apsorbuju i svoje terapijsko delovanje ispoljavaju u crevima. Izuzetak je sulfagvanidin koji ipak može da se apsorbuje čak i do 50% od primenjene doze. Međutim, ova osobina i nije nedostatak sulfagvanidina jer se izazivači infekcije vrlo često nalaze i u

samoj crevnoj mukozi. Takve infekcije ne mogu uspešno da se leče lekom koji se nalazi isključivo u crevnom sadržaju.

Ftalilsulfatiazol i sukcinilsulfatiazol u crevima oslobađaju sulfatiazol kao osnovnu aktivnu supstancu. Ovo se dešava uglavnom u debelom crevu gde je apsorpcija sulfonamida minimalna.

Sulfasalazin je sulfonamid koji se koristi u terapiji ulcerativnog kolitisa.

30.9. INDIKACIJE

Najvažnije indikacije za sulfonamide su infekcije digestivnog sistema prouzrokovane sa *E. coli*, respiratorne infekcije izazvane *Pasteurella* spp., zarazna šepavost (*Fusobacterium necrophorum*), infekcije CNS-a prouzrokovane streptokokama i kokcidioza kod živine.

Sulfonamidi, a naročito sulfametazin i sulfatiazol se u veterinarskoj praksi koriste i kao stimulatori rasta kod svinja i živine. Primenjivani najčešće u hrani životinja, ostavljaju rezidue u mesu i jajima što dovodi do senzibilizacije ljudi i do alergije na ove lekove.

Prema sulfonamidima se može razviti rezistencija patogenih mikroorganizama, kako kod ljudi tako i kod životinja, a ona je obično ukrštena, tj. istovremeno postoji prema svim sulfonamidima.

30.10. NEŽELJENE REAKCIJE

Najvažnija neželjena reakcija sulfonamida je *kristalurija*. Ona nastaje zbog taloženja acetilovanih metabolita sulfonamida u proksimalnim tubulima bubrega i mokraćnim putevima. Ova pojava kod životinja prouzrokuje smanjenje zapremine izlučene mokaće, bolove i pojavu albumina i krvi u mokaći. Ova neželjena reakcija se može izbeći na jedan od sledećih načina:

- životinji koja se leči sulfonamidima mora da bude obezbeđena dovoljna količina vode za piće, jer dehidracija pouzdano prouzrokuje taloženje kristala sulfonamida u mokraći,
- terapija ne sme da traje duže od 7 dana,
- kod pasa i mačaka je potrebno alkalizovati mokraću davanjem natrijum-hidrogenkarbonata,
- primenom *kombinacije sulfonamida* u kojoj se obično nalazi tri sulfonamida (otuda ime „trostruki sulfonamidi”). Primena ovih kombinacija je zasnovana na činjenici da se svaki pojedini sulfonamid u prisustvu drugoga rastvara do punog zasićenja. Sulfonamidi dakle jedan drugome ne ometaju rastvoljivost, a u isto vreme deluju aditivno. Ovo omogućava da se dobiju potpuni terapijski efekti, uz trostruko manju opasnost od kristalurije. Na ovaj način se povećava bezbednost primene preparata po životinje. Daleko najčešće u „trostrukoj” kombinaciji se nalaze *sulfapiridin*, *sulfamerazin* i *sulfadiazin*.

Kod preživara sulfonamidi mogu da prouzrokuju indigestiju, stazu ruminalnog sadržaja. Produžena peroralna ili parenteralna primena sulfonamida kod ovih životinja prouzrokuje dijareju i krvavljenja koja nastaju zbog supresije bakterijske mikroflore i posledično smanjene produkcije vitamina K.

Sulfonamidi kao što su sulfasalazin, sulfadiazin i sulfametoksazol, primenjeni sami ili zajedno sa trimetoprimom, mogu kod oko 15% tretiranih pasa da prouzrokuju suvi keratokonjunktivitis za koji se veruje da nastaje kao posledica hipersenzitivne reakcije. Ova pojava je u obrnutoj korelaciji sa telesnom masom i češće se javlja kod pasa, čija je

telesna masa ispod 12 kg u odnosu na pse veće telesne mase. Sulfonamidi mogu kod pasa da prouzrokuju hepatotoksične efekte do nastajanja nekroze. Zapažena je i hipoprotrombinemija posle primene sulfakvinoksalina, jer je on inhibitor sinteze vitamina K. Primena vitamina K₁ u toku 4 do 7 dana otklanja ovaj neželjeni efekat.

Sulfonamidi, naročito sulfadiazin sa trimetoprimom, prouzrokuju aplastičnu anemiju koja nastaje zbog inhibicije enzima folat reduktaze i nedostatka folne kiseline. Moguća je i pojava trombocitopenije kod životinja posle davanja sulfonamida. Isto tako, sulfonamidi mogu da prouzrokuju alergijsku reakciju kod pasa, a ona se manifestuje poliartritisom, povišenom telesnom temperaturom i hepatitisom. Ova idiosinkrazija se češće viđa kod pasa rase doberman i pinč. Kod živine toksičnost sulfonamida se manifestuje smanjenom nosivošću i istanjivanjem ljuske jaja. Sulfakvinoksalin kod živine prouzrokuje hemoragični enteritis i krvavljenja.

30.11. DOZIRANJE SULFONAMIDA

Uobičajene terapijske doze sulfonamida se kreću između 50 i 300 mg/kg. Terapijske doze za pojedine sulfonamide su sledeće:

Sulfadimidin (sulfametazin) 100 mg/kg peroralno, 100 mg/kg 33%-og rastvora, supkutano ili intravenski; *Sulfadimetoksin* 55 mg/kg peroralno u početku, a terapija se nastavlja sa 27,5 mg/kg, 55 mg/kg 40%-og rastvora, supkutano ili intravenski; *Sulfatiazol* 66 mg/kg peroralno, tri puta dnevno; *Sulfaetoksipiridazin* 55 mg/kg peroralno, jedanput dnevno; *Sulfadiazin* 50 mg/kg peroralno, dva puta dnevno; *Sulfapiridin* 50 mg/kg peroralno (danas se skoro isključivo koristi samo u kombinovanim sulfonamidima); *Sulfamerazin* 50 mg/kg peroralno (skoro isključivo u kombinovanim sulfonamidima);

Lečenje treba započeti što je moguće pre. Kad god je to moguće, inficirani predeo, ukoliko je pristupačan, treba očistiti od gnoja i ostataka tkiva kako bi se umanjila mogućnost antagonizovanja antibakterijskog dejstva sulfonamida.

Sulfonamidi koji deluju isključivo u digestivnom sistemu doziraju se na sledeći način: *ftalilsulfatiazol* i *sukcinilsulfatiazol* 100 do 150 mg/kg, podeljeno u dve pojedinačne doze u toku dana; *ftalilsulfacetamid* 90 do 260 mg/kg podeljeno u dve pojedinačne doze u toku dana.

30.12. TRIMETOPRIM I KOTRIMOKSAZOL

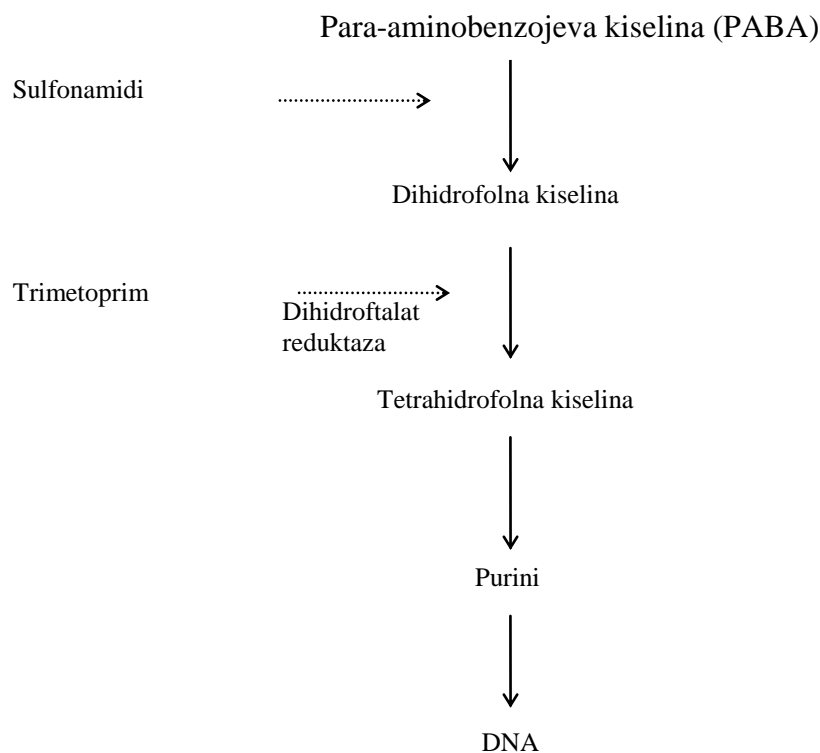
Antibakterijsko dejstvo sulfonamida se može značajno da potencira ako se oni istovremeno primenjuju sa inhibitorima bakterijske dihidroftalat-reduktaze kao što su: trimetoprim, metoprim, ormetoprim, aditoprim, pirimetamin. *Trimetoprim* je jedan od trimetoksi-benzil-pirimidinskih derivata. On inhibiše dihidroftalat-reduktazu bakterija 50000 puta efikasnije nego što deluje na ovaj isti enzim u ćelijama sisara. Pojedinačno primenjeni, trimetoprim i sulfonamidi deluju bakteriostatski. Međutim, ako se primene zajedno, oni deluju baktericidno. Terapijski indeks kombinacije je znatno veći nego kod svakog leka pojedinačno.

Mehanizam delovanja.— Napred je već rečeno da sulfonamidi onemogućuju da bakterija u svom metabolizmu koristi neophodnu paraaminobenzojevu kiselinu. Trimetoprim je inhibitor dihidroftalat reduktaze i onemogućava pretvaranje dihidrofolne u aktivnu tetrahidrofolnu kiselinu. Ovo znači da će biti onemogućena sinteza purina i nukleinskih kiselina. Svi ovi procesi su prikazani na slici 30–2.

Baktericidno dejstvo kombinacije sulfonamida i trimetoprime se može antagonizovati *timidinom*, jer on zaobilazi blok koji se stvara kombinacijom i tako omogućuje dalju sintezu DNA. Ovo znači da se u testovima ispitivanja osetljivosti prema kombinaciji

sulfonamida i trimetoprima mora koristiti podloga u kojoj ne sme biti prisutan timidin.

Mnoge zemlje u svetu su za kombinaciju sulfonamid+trimetoprim usvojile generičko ime *kotrimoksazol*. U veterinarskoj medicini se koristi nekoliko kombinacija sulfonamida i trimetoprima: trimetoprim + sulfadiazin, trimetoprim + sulfadoksin, trimetoprim + sulfametoksazol, trimetoprim + sulfamerazin. U kombinacijama odnos između trimetoprima i sulfonamida je obično 1:5, odnosno 5 puta više sulfonamida nego trimetoprima.



Slika 30-2. Mesto dejstva sulfonamida i trimetoprima u metabolizmu bakterija. Sulfonamidi onemogućavaju korišćenje PABA-e, dok trimetoprim inhibiše dihidroftalat-reduktazu i onemogućuje pretvaranje dihidrofolne u aktivnu tetrahidrofolnu kiselinu. Ovim je onemogućena sinteza purina i nukleinskih kiselina, pa kombinacija sulfonamida i trimetoprima deluje baktericidno

Farmakokinetika.– Trimetoprim se dobro apsorbuje iz digestivnog trakta i ravnomerno se raspodeljuje po telesnim tečnostima i tkivima. Ovaj lek se posebno nagomilava u sinovijalnoj tečnosti u kojoj može dostići koncentraciju koja je viša od one u serumu.

Sulfadiazin je sulfonamid sa umereno dugim dejstvom, sa poluvremenom eliminacije od oko 3 časa. Sulfadoksin ima dugotrajno dejstvo. Terapijske koncentracije oba leka u krvi se održavaju u toku 2–6 sati. Oba sastojka kotrimoksazola se izlučuju u mokraći. Trimetoprim se kao slaba baza koncentriše u sekretu prostate i vagine čije su sredine uobičajeno kiselije nego što je plazma. Ovo je razlog da trimetoprim ima jače antibakterijsko dejstvo u prostati i vagini nego mnogi drugi antibakterijski lekovi.

Antibakterijski spektar.– Kotrimoksazol deluje na gram pozitivne i gram negativne bakterije uključujući: *Actinomyces* spp., *B. anthracis*, *Bordatella* spp., *Brucella* spp., *Corynebacterium* spp., *E. coli*, *Haemophilus* spp., *Klebsiella* spp., *Pasteurella* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp., stafilokoke i streptokoke.

Čak i posle višegodišnje primene, učestalost rezistencije bakterija prema kotrimoksazolu je bila relativno mala. Međutim, nedavno je zapaženo značajno povećanje incidencije rezistentnih bakterija prema kombinaciji. Smatra se da proširena primena

kotrimoksazola u terapiji enteralnih infekcija kod životinja ima značaj za povećanje broja rezistentnih bakterija ne samo kod životinja, već i kod čoveka.

Indikacije.– Kombinacije sulfonamida i trimetoprima se koriste u terapiji bakterijskih infekcija pasa, mačaka i svih domaćih životinja. Najvažnije indikacije su infekcije respiratornog, urinarnog, alimentarnog i genitalnog trakta, infekcije mekih tkiva, infekcije CNS-a, kao i druge infekcije.

Kombinacije se najčešće koriste u obliku praška ili tableta. Ali u terapiji teških sistemskih septikemičnih infekcija koriste se injekcioni preparati za parentralnu primenu (intravensku i intramuskularnu). Ukoliko su izazivači bolesti osetljivi, terapijski efekti su isti kao i posle primene antibiotika.

Neželjene reakcije.– Klinička ispitivanja su pokazala da *psi* podnose dobro i 10 puta više doze od terapijskih, *goveda*, *konji*, *svinje* i *ovce* 5 puta više doze od terapijskih, a *mačke* 3 puta više od terapijskih.

Mogući neželjeni efekti su sledeći:

- prolazni otok na mestu aplikacije leka. To je razlog da subkutane injekcije treba izbegavati. Lokalni nadražaj je za male životinje suviše veliki, pa kod ovih životinja ne treba primenjivati formulaciju u kojoj nije prisutan lokalni anestetik,
- pojačanje salivacije kod mačaka,
- kotrimoksazol može da prouzrokuje nedostatak folata u organizmu većine vrsta životinja, ali i čoveka. Ovo se posebno dešava posle dugotrajne primene leka.

Doziranje.–Za kombinaciju *trimetoprim + sulfadoksin* doze su sledeće: injekcije sa 40 mg trimetoprima i 200 mg sulfadoksina u 1 ml. Doziranje ovog rastvora se izvodi davanjem 1 ml na 15 kg t.m., ali postoji mogućnost da se doza poveća na 1ml/10 kg kod teških infekcija. Ove injekcije se primenjuju jedanput dnevno u toku 3 do 5 dana.

Kombinacija trimetoprim + sulfadiazin.–Injekcije koje sadrže 80 mg trimetoprima i 400 mg sulfadiazina u 1 ml. Ovaj rastvor se dozira 1 ml/30 kg, a u slučajevima teških akutnih infekcija može se dati do 5 ml/30 kg tm.

Bolusi sadrže 0,2 g trimetoprima i 1 g sulfadiazina. Peroralno se daje 30 mg/kg dnevno u toku 3 do 5 dana.

Doze za intrauterinu primenu su: krave i kobile 2,4 do 4,8 g; krmače i ovce 1,2 do 2,4 g na životinju.

Prašak. Spremljena je formulacija koja sadrži 0,2 g trimetoprima i 1 g sulfadiazina na 10 g praška. Od ovako pripremljene formulacije daje se 30 mg/kg, peroralno.

Peroralna suspenzija.– Ova suspenzija sadrži 80 mg trimetoprima i 400 mg sulfadiazina u 1 ml. Doze iznose 15 mg/kg dnevno tokom 5 dana.

Tablete. Tablete sadrže 80 mg trimetoprima i 400 mg sulfadiazina. Doze i upotreba su sledeći: pas 15 mg/kg dva puta dnevno; mačka, 120 mg dnevno.

OSTALI ANTIBIOTICI I ANTIBAKTERIJSKE SUPSTANCE

U ovom poglavlju biće opisani: *pleuromutilini* (*tiamulin*, *valnemulin*), *novobiocin*, *polimiksini* (*polimiksin B*, *polimiksin E*), *bacitracin*, *rifamicin*, *nitrofurani*, *hinoloni*, *vankomicin*, *mupirocin* i *fusidinska kiselina*.

31.1. PLEUROMUTILINI

Tiamulin i valnemulin su polusintetski derivati prirodnog antibiotika pleuromutilina, a ovaj je izolovan iz gljivice *Pleurotus mutilus*. Antibakterijska aktivnost pleuromutilina je bila slaba, ali njegovi derivati, od kojih su tiamulin i valnemulin najznačajniji, ispoljavaju jače dejstvo. Kako osnovna supstanca, tako i svi njeni kasniji derivati, imaju diterpensku strukturu. Valnemulin je oko dva puta aktivniji od tiamulina protiv bakterija u uslovima *in vitro*, a čak više od 30 puta protiv mikoplazmi izolovanih iz organizma svinja.

Mehanizam delovanja.— Oba pleuromutilina su bakteriostatski antibiotici. Oni inhibišu sintezu proteina u bakterijskoj ćeliji. Tiamulin i valnemulin imaju veliki afinitet za 50S podjedinicu bakterijskih ribozoma, prekidaju formiranje peptidnih lanaca i na taj način prouzrokuju bakteriostatski efekt.

Farmakokinetika.— Tiamulin se dobro apsorbuje iz digestivnog trakta (preko 90%), što predstavlja prednost u odnosu na tilozin. Maksimalna koncentracija leka u serumu postiže se za 4 sata posle peroralne primene. Tiamulin je slaba organska baza sa lipofilnim sposobnostima i dobrom penetracijom u unutrašnjost bakterijske ćelije. Tiamulin se selektivno koncentriše u plućima, a u mleku se nalazi u nekoliko puta većoj koncentraciji od koncentracije u plazmi. Izlučivanje leka se odvija u toku 24 sata i to pretežno preko žuči.

Antibakterijski spektar.— Tiamulin prevashodno deluje na gram pozitivne mikroorganizme, ali takođe ispoljava dejstvo i protiv mikoplazmi i *Brachyspira hyodysenteriae*. Pregled antibakterijske aktivnosti svih antibiotika i drugih antibakterijskih supstanci, koje su opisane u ovom poglavlju, prikazan je u tabeli 31–1.

Indikacije.— Najvažnije indikacije za tiamulin i valnemulin su dizenterija svinja i enzooska pneumonija svinja. Već je naglašeno da je izazivač dizinterije vrlo osetljiv prema tiamulinu, pa su i terapijski efekti dobri. Izazivači enzooske pneumonije su *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus suis* i *Mycoplasma hyorhinis*. Iako tiamulin *in vitro* dobro deluje na ove patogene, terapijski rezultati u kliničkoj praksi su ipak slabiji i nezadovoljavajući, dok su oni sasvim zadovoljavajući sa valnemulinom. Tiamulin deluje u izvesnom stepenu i protiv *Mycoplasma hyosynoviae* pa može da se koristi u terapiji mikoplazmatskog artritisa. On se takođe još može da primenjuje u terapiji pneumonije kod goveda i mikoplazmatskih infekcija kod živine.

Neželjene reakcije.— Nije poželjna primena tiamulina u poslednjem mesecu gestacije kod krmača kao i kod rasplodnih nerastova. Dalje, tiamulin je inkompatibilan sa monensinom, salinomycinom, narazinom i drugim jonofornim kokcidostaticima. Tiamulin ometa metabolizovanje ovih lekova i čini ih znatno toksičnijim, posebno za svinje i živinu. Zbog toga je kontraindikovana istovremena primena ili mešanje u hrani sa tiamulinom.

Doziranje.— U obliku tiamulin fumarata, ovaj antibiotik se primenjuje u vodi za piće ili kao premiks u hrani. Dnevna doza za peroralnu primenu je 8,8 mg/kg. Prema mnogim

programima zemalja članica Evropske Unije tiamulin se primenjuje u cilju profilakse enzootske pneumonije svinja u periodu neposrednog rizika od izbijanja bolesti. U ovu svrhu tiamulin se primenjuje u hrani u dozi od 1,5 do 2 mg/kg telesne mase svinja ili 30 do 40 g tiamulina na 1 tonu hrane, u toku 2 meseca. Tiamulin se primenjuje i kod brojlerske živine u cilju lečenja mikoplazmatskih infekcija i to najčešće u vodi za piće. Karenca za meso svinja i živine, posle peroralne primene tiamulina iznosi 5 dana, a posle parenteralne primene 10 dana.

Tiamulin se primenjuje i parenteralno, najčešće i.m. u dozi od 15 mg/kg tm. Parenteralni oblik tiamulina u ulju isključivo je namenjen za i.m. aplikaciju, a sadrži tiamulin-bazu. Doza za terapiju dizenterije svinja iznosi 10 mg/kg, a za terapiju enzootske pneumonije 15 mg/kg i primenjuje se u toku 3 do 5 dana.

Valnemulin hidrohlorid se primenjuje isključivo u hrani svinja kako za preveniranje tako i za lečenje, pre svega, dizenterije u dnevnoj dozi od 3 do 4 mg/kg t.m., a za lečenje i preveniranje enzootske pneumonije svinja dnevna doza valnemulina je znatno veća i kreće se od 10 do 12 mg/kg t.m. Terapija i profilaksa se sprovode u toku 5 uzastopnih dana. Karenca za meso lečenih svinja je kratka i iznosi svega 1 dan od poslednje primene leka.

Tabela 31-1.

Antibakterijska aktivnost antibiotika i drugih antibakterijskih lekova opisanih u ovom poglavlju. Aktivnost je predstavljena brojevima od 1 do 4 u rastućoj progresiji

| Bakterija | Tiamulin | Polimiksin B | Kolistin | Nitrofurazon (polimiksin E) | Enrofloksacin |
|-----------------------------------|----------|--------------|----------|-----------------------------|---------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 4 | – | – | 1 | 4 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 4 | – | – | 1 | 4 |
| <i>Streptococcus disgalactiae</i> | 4 | – | – | 1 | 4 |
| <i>Corynebacterium pyogenes</i> | – | – | – | NP | 4 |
| <i>Clostridium spp.</i> | 4 | – | – | NP | 4 |
| <i>Echerichia coli</i> | – | 3 | 3 | 2 | 4 |
| <i>Salmonella spp.</i> | – | 2 | 3 | 2 | 4 |
| <i>Klebsiella spp.</i> | – | 3 | 3 | 1 | 4 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | – | 2 | 2 | – | 4 |
| <i>Bacteroides spp.</i> | 3 | – | – | 2 | 3 |
| <i>Bordetella bronchiseptica</i> | – | 4 | 4 | NP | 3 |
| <i>Pasteurella spp.</i> | 3 | 3 | 2 | NP | 4 |
| <i>Brachyspira hyodisenteriae</i> | 4 | – | – | NP | 3 |
| <i>Mycoplasma spp.</i> | 4 | – | – | – | 4 |

NP- nema podataka; - = nema dejstva

31.2. NOVOBIOCIN

Novobiocin je antibiotik sa relativno uskim antibakterijskim spektrom delovanja. Znatno bolje deluje protiv gram pozitivnih bakterija, naročito *S. aureus*, nego protiv gram negativnih. Ovaj antibiotik se koristi kao zamena za penicilin G u slučajevima kada je *S. aureus* postao neosetljiv na ovaj penicilin i druge beta laktamska antibiotike. Međutim, njegova efikasnost protiv stafilokoka je vidljiva samo na početku terapije, odnosno primene jer one vrlo brzo postaju rezistentne i na ovaj lek. Novobiocin deluje i na gram negativne mikroorganizme kao što su *Haemophilus spp.*, *Brucella spp.* i na neke vrste *Proteusa*. Tačan mehanizam antibakterijskog dejstva novobiocina ni do danas nije poznat.

Novobiocin je rastvorljiviji u alkalnoj sredini i pokazuje dobru lipofilnost.

Indikacije.– Najvažnije indikacije za novobiocin su sistemske i lokalne infekcije izazvane raznim sojevima streptokoka i stafilokoka, kao na primer mastitis, pneumonije i tonzilitis kod pasa. Ovaj antibiotik nije našao širu primenu u veterinarskoj medicini. Za sada se uglavnom primenjuje intramamarno u kombinaciji sa penicilinom u terapiji mastitisa kod krava. Za intramamarnu primenu koristi se novobiocin-natrijum u dozi od 250 mg/četvrti vimena. Sinergizam je dobijen i kombinacijom novobiocina sa tetraciklinima. Ovom kombinacijom dobija se komercijalni preparat koji ima znatno širi antimikrobni spektar dejstva i veću efikasnost, jer se smanjuje broj bakterija rezistentnih na novobiocin.

31.3. POLIMIKSINI (polimiksin B i polimiksin E – kolistin)

Polimiksini su antibiotici sa uskim antibakterijskim spektrom i to prevashodno protiv gram-negativnih bakterija. Oni su otkriveni davne 1947. godine i proizvod su *Bacillus polymyxa (aerosporus)*. Primenjuju se samo u obliku soli sulfata koje su rastvorljivije i mogu se aplikovati parenteralno. Polimiksin B-sulfat je rastvorljiv u vodi i fiziološkom rastvoru.

Po hemijskoj strukturi polimiksini su polipeptidni antibiotici. Oni imaju bazni karakter i sa kiselinama grade soli. Sulfati polimiksina B i polimiksina E su relativno stabilna jedinjenja. Međutim, oni ipak nisu stabilni na visokim temperaturama, pa se za terapijske potrebe moraju sterilisati filtracijom.

Divalentni joni metala blokiraju dejstvo polimiksina na taj način što onemogućavaju njihov prilaz bakterijskoj ćeliji. Zbog toga, joni gvožđa, magnezijuma, kobalta i mangana ne smeju da dođu u kontakt sa polimiksinima prilikom spravljanja farmaceutskih formulacija. Od interesa je da se ovo dejstvo divalentnih jona metala može delimično otkloniti citratnim jonima.

Mehanizam delovanja.– Polimiksini u obliku sulfata kao što su polimiksin B-sulfat i polimiksin E-sulfat deluju baktericidno. Finiji mehanizam delovanja polimiksina još nije poznat, ali je verovatno povezan sa delovanjem antibiotika na membranu bakterijske ćelije. Polimiksini su u osnovi površinski aktivni katjonski deterdženti koji stupaju u reakciju sa fosfolipidima ćelijske membrane, oštećuju je i penetriraju u unutrašnjost bakterijske ćelije. Posledica ovog dejstva je svakako povećan permeabilitet ćelijske membrane i smrt bakterijske ćelije. Polimiksini su zbog toga baktericidni antibiotici.

Polimiksini su sinergisti sa tetraciklinima, pa je za potpuni terapijski efekat dovoljno primeniti samo šesnaestinu do jedne polovine terapijske doze svakog leka u kombinaciji. Postoji sinergizam između tiamfenikola i polimiksina, a donekle i neomicina i polimiksina, posebno kad kombinacija ovih lekova deluje protiv *Salmonella* vrsta. Lokalno antibakterijsko dejstvo polimiksina se znatno pojačava ako se istovremeno kombinuju sa polimiksinima, neomicinom i bacitracinom.

Antibakterijski spektar.– Polimiksin B i E su antibiotici sa relativno uskim antibakterijskim spektrom jer je njihovo dejstvo ograničeno samo na gram negativne bakterije kao što su *E. coli*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Salmonella* i *Pasteurella* spp. i *Pseudomonas aeruginosa*. Ovi mikroorganizmi su osetljivi na koncentracije polimiksina od svega 0,05 do 2 µg/ml. Dejstvo polimiksina protiv proteusa je dosta slabije od dejstva neomicina. Posebno je značajno što polimiksini deluju protiv *Pseudomonas* spp., tako da se polimiksini mogu da koriste u terapiji otitis externa kod pasa gde je ova bakterija najčešći uzročnik bolesti. Gram pozitivne bakterije i seracije, kao i većina vrsta proteusa su rezistentne na polimiksine.

Farmakokinetika.– Polimiksin B i E se ne apsorbuju posle p.o. primene iz gastrointestinalnog trakta. Zbog toga se ovi antibiotici moraju da primenjuju parenteralno da bi se dobio njihov sistemski efekat. Apsorpcija polimiksina sa mesta potkožne ili intramuskularne aplikacije je sasvim dobra. Za terapijske potrebe polimiksin E (kolistin) je pripremljen u obliku svoje soli kolistin-metan-sulfonata, koja može da se primenjuje parenteralno. Ipak, daleko češće ovi lekovi se primenjuju lokalno ili peroralno. S obzirom da se ne apsorbuju iz digestivnog sistema, oni svoje dejstvo posle peroralne primene, ispoljavaju samo u gastrointestinalnom sistemu i služe za „sterilizaciju” creva, pre obavljanja hirurških intervencija na ovom sistemu organa.

Posle parenteralne aplikacije polimiksini se sa mesta aplikacije apsorbuju, a apsorbovana količina omogućava održavanje terapijskih koncentracija u krvi u toku 6 do 8 časova. Vrlo mala količina polimiksina eliminiše se u nepromenjenom obliku. Svega 0,3% od primenjene intramuskularne doze izluči se preko mokraće u toku 24 sata, i to u nepromenjenom obliku. Ovo znači da bi se parenteralno morale da primene velike doze polimiksina da bi se postigle njihove dovoljno visoke terapijske koncentracije u mokraći. Celokupna peroralno primenjena doza polimiksina razgrađi se u digestivnom traktu i eliminiše preko fecesa.

Indikacije.– Najvažnije indikacije za polimiksine su: lokalne infekcije kože, sluzokoža i organa (oka, uha), mlečne žlezde i uterusa. Antibakterijska aktivnost polimiksina slabi u prisustvu gnoja, tkivnog detritusa koji sadrži kisele fosfolipide i u prisustvu anjonskih deterdženata i drugih sličnih hemijskih jedinjenja koja mogu da antagonizuju ove polimiksine koji su katjonski deterdženti. Indikovani su kod enteritisa teladi i svinja prouzrokovanih enterobakterijama. Osim toga, polimiksini se koriste kao dodaci spermi i za njeno konzervisanje. Polimiksini se često u kombinaciji sa oksitetraciklinom primenjuju u terapiji mastitisa kod krava. Uzročnici mastitisa su najčešće *Pseudomonas aeruginosa*, a ređe *Klebsiella* spp.

Polimiksin E (kolistin) se primenjuje peroralno ili parenteralno u terapiji kolibaciloze teladi i prasadi, kao i za sterilizaciju digestivnog trakta pre hirurških zahvata. Uprkos prilično raširenoj primeni, nije zapažena pojava rezistencije bakterija. Pripremljene su i posebne formulacije (injektori) za intramamarnu primenu, u kojima se obično nalazi kombinacija polimiksina B i E i oksitetraciklina.

Polimiksini se dodaju spermi bikova da bi se izbegla kontaminacija, ali i za tretman kontaminirane sperme sa *Pseudomonas aeruginosa*. Za inhibiciju ove bakterije obično je dovoljno dodati 50 mg/ml. Za eliminaciju svih bakterija u spermi ponekad se dodaju polimiksini, zajedno sa penicilinom i streptomycinom. Prepucijalna irigacija sa polimiksinom pomaže eliminaciji *Pseudomonasa* iz sperme.

Neželjene reakcije.– Polimiksini primenjeni parenteralno prouzrokuju dva tipa toksičnih efekata. Neurotoksični efekti se manifestuju kod životinja i ljudi poremećajem ravnoteže i mišićnom slabošću. Nefrotoksični efekti se manifestuju albuminurijom, hematurijom i piurijom. U krvi se povećava koncentracija ureje. Kod pasa je moguće akutno oštećenje funkcije bubrega posle parenteralne (intravenske) primene svega 2,5 mg/kg polimiksina.

Posle peroralne primene, naročito kod pasa moguć je lokalni nadražajni efekat na digestivnom traktu i mogućnost povraćanja. Moguć je lokalni nadražaj na mestu aplikacije. Polimiksin B je snažan histamino-liberator, što sigurno doprinosi pojavi lokalnog nadražajnog efekta i bolnosti na mestu injekcije.

Svi toksični efekti polimiksina su reverzibilne prirode i iščezavaju po prestanku primene leka. Lokalna primena polimiksina u koncentracijama nižim od 1% ne prouzrokuju lokalni nadražaj. Nisu zapažene pojave kožne preosetljivosti.

31.4. BACITRACIN

Bacitracin je izolovan iz jednog bacila koji je nađen u tkivu bolesnice posle frakture tibije. Bolesnica se zvala Margaret Tracy, pa otuda ime bacitracin. Bacitracin je izolovan iz *Bacillus subtilis* 1943. godine. Bacitracin ima antibakterijski spektar koji je vrlo sličan antibakterijskom spektru penicilina G. Efikasan je protiv gram pozitivnih mikroorganizama kada se primeni lokalno ili parenteralno. Mnogi sojevi bakterija koji su rezistentni prema penicilinu, pokazuju dobru osetljivost prema bacitracinu. Ovo je jedan od malog broja antibiotika koji su dobijeni iz bakterija, a koji imaju antibakterijsko dejstvo i kliničku efikasnost. Po hemijskom sastavu, bacitracin pripada grupi polipeptidnih antibiotika, a interesantno je da se u bacitracinu nalazi isti tiazolidinski prsten kao i u penicilinu.

Mehanizam delovanja.– Bacitracin je baktericidni antibiotik. Brzina i stepen baktericidne aktivnosti su direktno proporcionalne koncentraciji bacitracina. Krv i produkti tkiva ne smanjuju aktivnost bacitracina. Najverovatniji mehanizam delovanja na bakterije je interferencija sa sintezom zida bakterije.

Antibakterijski spektar.–Bacitracin je antibiotik sa uskim antimikrobnim spektrom dejstva, a on je vrlo sličan kao kod penicilina G. Vrlo često, bacitracin deluje i na bakterije koje su rezistentne prema penicilinu. Spektar obuhvata većinu gram pozitivnih koka (aerobnih i anaerobnih), gram pozitivnih štapića i neke spirohete. Uobičajene terapijske koncentracije bacitracina ne deluju na gram negativne bakterije.

Rezistencija bakterija.– Do sada u veterinarskoj kliničkoj praksi nije zapažen klinički značajan razvoj rezistencije bakterija prema bacitracinu. U humanoj medicini je, međutim otkriven razvoj rezistencije nekih patogenih mikroorganizama prema bacitracinu.

Farmakokinetika.– Bacitracin se posle peroralne primene ne apsorbuje iz digestivnog sistema niti iz bronhija posle primene inhalacijom. Prema tome, sistemske infekcije mogu se lečiti isključivo parenteralnom primenom bacitracina. Međutim, bacitracin primenjen na ovaj način prouzrokuje izrazite toksične efekte (nefrotoksičnost).

Posle parenteralne aplikacije bacitracin se izlučuje putem bubrega i tako prouzrokuje jako oštećenje funkcije bubrega. To je razlog da se ovaj antibiotik sme da primenjuje isključivo peroralno.

Indikacije.– Bacitracin se u obliku cink-bacitracina dugo godina koristio kao stimulator rasta kod svinja i živine. Zbog izražene nefrotoksičnosti, danas se bacitracin koristi za lečenje infekcija kože i sluzokoža prouzrokovanih hemolitičkim i nehemolitičkim streptokokama, koagulaza pozitivnim stafilokokama i nekim klostridijama. Za lokalni tretman infekcija bacitracin se često kombinuje sa antibioticima koji deluju na gram negativne bakterije, a najčešće sa polimiksinom B, neomicinom i drugim aminoglikozidnim antibioticima. Cink-bacitracin primenjen na kožu ima veću aktivnost od bacitracina, jer cink pokazuje adstrigentno i antiinflamatorno dejstvo.

31.5. RIFAMICIN

Rifamicini se dobijaju iz gljivice *Streptomyces mediterranei*. Svi oni uglavnom deluju protiv gram pozitivnih bakterija, a u izvesnom stepenu deluju i protiv nekih virusa.

Rifamicin SV je u nekim zemljama pripremljen za intramamarnu aplikaciju, iako su terapijski rezultati u lečenju mastitisa relativno slabi. U humanoj medicini se primenjuje parenteralno, ali vrlo retko. Dobrim delom se izlučuje preko žuči u kojoj dostiže visoke koncentracije pa se zbog toga može da koristiti u terapiji holecistitisa kod ljudi.

Rifampicin je najvažniji polusintetski derivat rifamicina. On ima znatno jače

antibakterijsko dejstvo od rifamicina, tako da su mu minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) protiv stafilokoka svega 0,002 µg/ml. U koncentracijama od 0,5 µg/ml rifampicin deluje baktericidno protiv *Mycobacterium tuberculosis*, pa se zbog toga primenjuje u terapiji tuberkuloze kod čoveka. Ima jedinstven mehanizam delovanja jer inhibiše RNA polimerazu, enzim koji katalizuje transkripciju DNA i RNA.

Rifampicin je najaktivniji antibiotik protiv stafilokoka koje se nalaze u leukocitima, kakav je slučaj kod subkliničkih mastitisa krava u laktaciji prouzrokovanih *S. aureus*. Borba protiv ovakvih stafilokoka je vrlo teška jer su one zaštićene od dejstva antibiotika, a pored toga one se nalaze u stanju mirovanja u kome antibiotici (na primer, penicilini) ne mogu da ispolje svoje dejstvo. Neke uporne infekcije, na primer mastitis, verovatno se dugo održavaju zbog prisustva stafilokoka u leukocitima. Ovde je od značaja osobina rifampicina da deluje i na takve stafilokoke. Prema rifampicinu bakterije brzo razvijaju rezistenciju, pa je poželjno da se uvek kombinuje sa nekim drugim antibakterijskim lekom.

Rifampicin se primenjuje u terapiji infekcija kod ždrebadi koje su izazvane sa *Rhodococcus equi*. Na mestu intramuskularne primene razvija se jak bol, dok intravenska primena može da prouzrokuje anoreksiju. Peroralna primena rifampicina u dozi od 10 mg/kg osigurava terapijsku koncentraciju leka u toku 4 do 6 sati kod monogastričnih životinja. Kod preživara lek se primenjuje u istoj dozi, ali intramuskularno. Eliminacija rifampicina uglavnom se vrši preko žuči.

Interakcije.– Klinička iskustva u terapiji stafilokoknih infekcija pokazuju da postoji sinergizam između rifampicina i nekih antibiotika. Tako na primer, bolji rezultati u terapiji stafilokoknih infekcija se dobijaju primenom kombinacija rifampicina i vankomicina, ili rifampicina i nafcilina, ili rifampicina i oksacilina, nego primenom samog rifampicina. Vrlo dobri rezultati se dobijaju u terapiji stafilokoknih infekcija kombinacijama rifampicina sa kanamicinom, gentamicinom, eritromicinom i fusidinskom kiselinom. Rifampicin pokazuje sinergizam sa eritromicinom i penicilinom G protiv *Rhodococcus equi*. Protiv ove iste bakterije rifampicin i gentamicin ispoljavaju antagonističko delovanje jedan prema drugom.

Istovremena primena rifampicina i ketokonazola prouzrokuje pojačanje metabolizma ketokonazola u jetri, jer rifampicin indukuje mikrozomalne enzime uključene u metabolizam lekova.

31.6. VANKOMICIN

Vankomicin je glikopeptid izolovan iz *Streptomyces orientalis*. Osnovni mehanizmi njegovog baktericidnog delovanja je inhibicija sinteze peptidoglikana, ali na različitom mestu od onoga na koje deluju beta-laktamski antibiotici. Spektar antibakterijske aktivnosti je ograničen na gram pozitivne bakterije. Vankomicin je posebno efikasan protiv stafilokoka, uključujući i one koje su rezistentne prema meticilinu. Osim toga, značajna indikacija za primenu vankomicina su infekcije digestivnog trakta izazvane sa *Clostridium difficile*, a koje nastaju u toku primene drugih antibiotika (linkomicina, klindamicina). Ovakve infekcije su česte kod hrčkova, kunića i zamoraca kod kojih se vankomicin primenjuje u dozi od 5 do 10 mg/kg.

31.7. DERIVATI NITROFURANA

Nitrofurani su zabranjeni za sistemsku primenu kod svih domaćih životinja čije se meso i mleko koriste za ishranu ljudi, kako u svetu, tako i kod nas. Od svih predstavnika ove grupe jedino se furazolidon može da koristi kod riba za lečenje infekcija

prouzrokovanih gram pozitivnim i gram negativnim bakterijama.

Najvažniji toksični efekti nitrofurana koji su bili razlog za zabranu prometa, odnosno primenu su: karcinogeni efekti, bronhijalni adenokarcinom, tumori mlečne žlezde, inhibicija spermatogeneze, senzibilizacija, anemija, trombocitopenija, leukopenija i hronično krvavljenje. Danas se koriste isključivo za lokalnu primenu i to za lečenje infekcija kože i sluznica, oka, uha, mlečne žlezde i uterusa. Najvažniji predstavnici nitrofurana su *nitrofurantoin*, *nitrofurazon*, *furazolidon* i *nifurokvim*.

31.8. MUPIROCIN

Mupirocin je izolovan iz *Pseudomonas fluorescens*. On deluje dobro protiv gram pozitivnih mikroorganizama, pre svega stafilokoka i streptokoka, a slabo protiv gram negativnih. Ovaj antibiotik deluje tako što ometa sintezu proteina u bakterijama. Mupirocin se vrlo brzo metaboliše i inaktiviše posle sistemske primene, pa se zbog toga primenjuje samo lokalno za lečenje infekcija kože i mekih tkiva kod pasa i mačaka. Gnoj i sekret u velikoj meri inaktiviše antibakterijsko dejstvo ovog antibiotika.

Primenjuje se u obliku kreme, masti i praška u koncentraciji od 2% za lečenje stafilokoknih ili streptokoknih infekcija kože, opekotina, ulceracija, rana i čireva.

31.9. FUSIDINSKA KISELINA

Fusidinska kiselina je lipofilni steroidni antibiotik dobijen iz gljivice *Fusidium coccineum*. Mehanizam delovanja ovog antibiotika zasniva se na inhibiciji sinteze proteina. Antibakterijski spektar fusidinske kiseline obuhvata samo gram pozitivne mikroorganizme, naročito stafilokoke. Ovaj antibiotik se primenjuje isključivo lokalno za terapiju infekcija kože i mekih tkiva. Posebno je efikasan za lečenje bakterijskih konjunktivitisa kod pasa i mačaka.

31.10. POLIETARSKI ANTIBIOTICI (Monensin)

Jonoforni antibiotici su pre svega antikokcidijalni lekovi ali se koriste i kao stimulatori rasta kod domaćih životinja. O ovim lekovima biće više reči u delu udžbenika koji obrađuje antiprotozalne lekove. Monensin je jonoforni polietarski antibiotik dobijen fermentacijom gljive *Streptomyces cinnamomensis*. On menja permeabilnost zida bakterijske ćelije i deluje kao jonofor. Vezuje se sa natrijumom iz ćelijske membrane i omogućava pasivni transport i izlazak jona kalijuma iz ćelije i njegovu zamenu sa jonom vodonika. Ovo prouzrokuje značajno sniženje intracelularnog pH i smrt bakterijske ćelije.

Monensin deluje protiv gram pozitivnih bakterija i kokcidija. Ako se preživarima sa hranom daju male doze ovog antibiotika, mikroflora rumena se pomera prema gram negativnoj. Ovim se povećava produkcija propionske kiseline, smanjuje razgradnja proteina u rumenu i smanjuje produkcija laktata. Krajnja posledica svih ovih efekata je poboljšana konverzija hrane kod preživara.

Indikacije.—Monensin se primenjuje u terapiji kokcidioze kod više životinjskih vrsta, kao i za smanjenje incidencije ketoze kod muznih krava i junica pre telenja kod kojih se očekuje da će doći do pojave ketoze.

Toksičnost.—Monensin je vrlo toksičan za konje i preživare u dozama koje su 5 do 10 puta više od preporučenih, terapijskih.

Goveda, ovce, koze.—Početni znak trovanja sa monensinom je odsustvo apetita. Posle toga se progresivno razvija oštećenje srčanog mišića sa insuficijencijom srca, a uginuće nastaje posle nekoliko nedelja. Kod ovaca monensin prouzrokuje veće oštećenje skeletnih

mišica od srčanog. Usled toga, kod otrovanih životinja nastaje slabost mišića, letargija i atrofija mišićne mase.

Konji.–Kod konja kojima je davana hrana sa 125 ppm monensina ugunuće nastaje već posle sedam dana. U akutnom trovanju glavni simptomi su poremećaji srčanog ritma, anoreksija, znojenje, nemir i stalan ležeći položaj. Neophodno je voditi računa da konji ne dođu u posed hrane namenjene preživarima.

Svinje.–Kod svinja kod kojih je istovremeno primenjen monensin (100 ppm) i tiamulin (200 ppm) simptomi trovanja razvijaju se već posle dva dana: anoreksija, pospanost, paraplegija i koma. Smrt obično nastaje posle 5 do 10 dana od trovanja. Zbog toga je kontraindikovana njihova istovremena primena.

Psi i mačke.– Primena monensina je kontraindikovana kod pasa i mačaka.

31.11. KARBADOKS

Karbadoks je sintetski hemioterapeutik iz grupe kvinoksalina, a pre više od desetak godina korišćen je za stimulaciju rasta i za preveniranje i lečenje dizenterije svinja. Zbog karcinogenog potencijala ovaj kvinoksalin je zabranjen za sistemsku primenu kod domaćih životinja, odnosno ne koristi se više u veterinarskoj medicini u svetu i kod nas.

31.12. NITROIMIDAZOLI

Ove sintetske supstance su zabranjene za sistemsku primenu kod domaćih životinja, kod nas i u svetu.

Ranije se u veterinarskoj medicini koristilo više derivata nitroimidazola, kao što su: *metronidazol*, *ipronidazol*, *dimetridazol*, *ronidazol* i *tinidazol*. Njihova osnovna karakteristika je da svi oni deluju protiv anaerobnih bakterija. Nitroimidazoli pokazuju izvesno kancerogeno dejstvo, zbog čega je njihova primena kod domaćih životinja već više od jedne decenije zabranjena u zemljama Evropske Unije, SAD-a i kod nas.

Metronidazol ima vrlo široku primenu u humanoj medicini, gde je takođe lek izbora za terapiju infekcija izazvanih anaerobima. Kod mačaka i pasa metronidazol je lek izbora u terapiji gingivitisa i periodontalne bolesti izazvane anaerobima, apscesa i infekcija paranalnih žlezda. Metronidazol je visoko efikasan u lečenju enteritisa pasa prouzrokovanog sa *Giardia intestinalis*, kao i lečenju hroničnih dijareja pasa i mačaka udruženih sa *Campylobacter jejuni* ili *Clostridium difficile*. Zbog mogućeg mutagenog delovanja, metronidazol ne treba primenjivati kod gravidnih životinja. Kod pasa se metronidazol primenjuje peroralno u dnevnoj dozi od 25 do 50 mg/kg. Za terapiju infekcija izazvanih trihomonomom primenjuju se preparati za lokalnu primenu (5% mast, 1% solucija) u ureteru.

31.13. HINOLONI

Hinoloni su grupa sintetskih antibakterijskih supstanci. Prvu i drugu generaciju ovih jedinjenja čine: *nalidiksinska kiselina*, *oksolinska kiselina*, *pipemidinska kiselina*, *enoksacin* i *flumekvin*. Svi ovi derivati deluju protiv gram negativnih bakterija i koriste se isključivo u terapiji infekcija urinarnog sistema i septikemija kod goveda, svinja, pilica i ćurića. Svi navedeni hinoloni ne dostižu dovoljno visoku antibakterijsku koncentraciju u serumu da bi se koristili za lečenje sistemskih infekcija. Treću generaciju čine fluorirani piperazinski derivati hinolona, među kojima su najvažniji: *enrofloksacin*, *danofloksacin*, *ciprofloksacin*, *norfloksacin* i *ofloksacin*.

Mehanizam delovanja.–Osnovni mehanizam delovanja hinolona je inhibicija DNA-

giraze što otežava stvaranje superprstena i ozbiljno remeti prostorne odnose DNA. Usled ovoga se hromozomska DNA degradira u male nefunkcionalne fragmente.

Hinoloni deluju *baktericidno*. Osetljive bakterije gube sposobnost za život već posle 20 do 30 minuta posle izlaganja optimalnim koncentracijama fluoriranih hinolona. Dejstvo primenjene doze hinolona traje 4 do 8 časova.

Antibakterijski spektar.– Fluorohinoloni su vrlo aktivni protiv enterobakterija i mnogih drugih gram negativnih štapića, uključujući *Pseudomonas aeruginosa*. Pored toga, oni snažno deluju protiv gram pozitivnih koka i mikoplazmi. Iz ovih razloga su fluorohinoloni posebno pogodni za terapiju infekcija urinarnog sistema. Oni dobro deluju i protiv anaerobnih bakterija. Već u neznatno višim koncentracijama od minimalnih inhibitornih, fluorohinoloni deluju baktericidno. Antibakterijski spektar dejstva starijih i novijih hinolona prikazan je u tabeli 31–2.

Tabela 31–2.
Antibakterijski spektar hinolona

| Gram negativne bakterije | Gram pozitivne bakterije | Mikoplazme |
|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| <i>Escherichia coli</i> | <i>Staphylococcus aureus</i> | <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> |
| <i>Pasteurella multocida</i> | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | <i>Mycoplasma synoviae</i> |
| <i>Salmonella typhimurium</i> | <i>Streptococcus agalactiae</i> | <i>Mycoplasma iowae</i> |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | <i>Streptococcus pyogenes</i> | <i>Mycoplasma bovis</i> |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | | |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | | |
| <i>Proteus vulgaris</i> | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | | |

Poznato je da katjoni (kalcijum, magnezijum, gvožđe i aluminijum) i nizak pH sredine mogu da menjaju aktivnost fluorohinolona, tj. ovakve sredine značajno smanjuju njihovu antibakterijsku aktivnost. Tako, da bi ovi lekovi delovali baktericidno u kiselom urinu potrebno je povećati MIC za 4 do 64 puta za većinu mikroorganizama, u poredjenju sa njihovom aktivnošću u baznom urinu.

Rezistencija.– Prema nalidiksinskoj kiselini se rezistencija razvija vrlo brzo, kao i prema još nekim hinolonima prve generacije. Međutim, prema najnovijim fluoriranim hinolonima postoji vrlo niska hromozomska rezistencija koja u kliničkom pogledu već predstavlja izvestan problem. Rezistencija nastaje kao posledica modifikacije ciljnog enzima za hinolone, tj. DNA-giraze. U toku primene fluoriranih hinolona ne nastaje rezistencija koja se prenosi plazmidima. Ukrštena rezistencija prema hinolonima još nije zapažena.

Neželjene reakcije.– Životinje uglavnom dobro podnose hinolone. Ponekad, mogu da nastanu gastrointestinalne smetnje, ospe po koži i poremećaji od strane CNS-a. Jedinstveni neželjeni efekat fluorohinolona je artropatija i posledična hromost isključivo kod mladih životinja. Nastaje zbog oštećenja zglobnih hrskavica.

Nalidiksinska kiselina.– Nalidiksinska kiselina je ustvari prototip svih hinolona. Ona se u veterinarskoj medicini relativno malo primenjuje, iako može da bude korisna u terapiji urinarnih infekcija kod pasa (doza je 50 mg/kg/dan, podeljena u tri pojedinačne doze).

Antibakterijska aktivnost nalidiksinske kiseline je ograničena na gram negativne bakterije, posebno na *E. coli* (tabela 31–2.). Minimalne inhibitorne koncentracije su prilično visoke (3 do 20 µg/ml), ali se u urinu dostižu još više koncentracije od ovih. Biološko poluvreme eliminacije nalidiksinske kiseline je oko 8 časova.

Nalidiksinska kiselina se u jetri metaboliše u hidroksi-nalidiksinsku kiselinu. Urinom se izlučuju i nalidiksinska kiselina i njen metabolit. Noviji hinoloni (ciprofloksacin i norfloksacin) se u značajno manjem stepenu metabolišu od nalidiksinske kiseline, što za posledicu ima znatno veće koncentracije izvornog oblika ovih lekova i veću antibakterijsku aktivnost.

Oksolinska kiselina.– Oksolinska kiselina je po dejstvu slična nalidiksinskoj, ali se od nje razlikuje što deluje i na stafilokoke (tabela 31–2.). Antibakterijska aktivnost oksolinske kiseline protiv gram negativnih bakterija je 2 do 4 puta jača od nalidiksinske kiseline. Oksolinska kiselina se posebno koristi u terapiji bolesti riba.

Flumekvin.– Flumekvin deluje protiv gram negativnih bakterija, uključujući i ograničenu aktivnost protiv *Pseudomonas aeruginosa*. Minimalna inhibitorna koncentracija protiv *E. coli* kreće se oko 0,4 µg /ml, u poređenju sa 3 µg /ml kod nalidiksinske kiseline. U nekim zemljama, kao i kod nas, flumekvin se koristi za lečenje crevnih infekcija (kolibaciloza, salmoneloza, pastereloza), kod raznih vrsta životinja (svinje, živina i telad).

31.13.1. Fluorohinoloni

Uvođenjem atoma fluora u molekul hinolona dobijeni su fluorohinoloni, baktericidni antibakterijski lekovi znatno jače aktivnosti, šireg antimikrobnog spektra dejstva, boljih farmakokinetičkih osobina i sa manje neželjenih dejstava u odnosu na hinolone. Svi ovi fluorohinoloni deluju jednako dobro na gram negativne i gram pozitivne mikroorganizme, ali i protiv mikoplazmi (tabela 31–3.). Do danas je sintetisan veći broj predstavnika fluorohinolona sa jednim atomom fluora u molekulu (*norfloksacin*, *enrofloksacin*, *danofloksacin* i *ciprofloksacin*), sa dva atoma fluora (*difloksacin* i *sarafloksacin*) i sa tri atoma fluora (*orbifloksacin*, *marbofloksacin*).

Enrofloksacin, sarafloksacin, orbifloksacin, difloksacin, danofloksacin i marbofloksacin se isključivo primenjuju kod životinja i registrovani su samo za veterinarsku medicinu, dok se drugi (ciprofloksacin, ofloksacin, enoksacin i lomefloksacin) koriste i za humanu.

Najnovije generacije fluorohinolona (grepafloksacin, levofloksacin i dr.) imaju izraženu aktivnost protiv gram pozitivnih mikroorganizama i anaerobnih bakterija. Međutim, njihova primena za sada nije zaživela u veterinarskoj kliničkoj praksi, već se isključivo koriste u eksperimentalne svrhe.

Enrofloksacin.–Ovaj fluorohinolon je posebno razvijen za veterinarsku medicinu i vrlo često se primenjuje u veterinarskoj farmakoterapiji kod svih vrsta domaćih životinja, karnivora i živine. Po aktivnosti i drugim karakteristikama, ovaj lek je sličan ciprofloksacinu, koji je inače metabolit enrofloksacina. Enrofloksacin ima širok antibakterijski spektar (tabela 31–3.). Slabo je aktivan protiv *Corynebacterium pyogenes*, streptokoka i anaerobnih bakterija.

Farmakokinetika.–Enrofloksacin se primenjuje u obliku solucije i praška, u vodi za piće ili hrani i u obliku tableta kod pasa i mačaka. Dobro se apsorbuje iz digestivnog sistema, posebno kod svinja, pasa i mačaka. Promenljiva mu je apsorpcija kod konja i preživara, a dobro se apsorbuje kod živine posle p.o. primene. Kod riba se enrofloksacin apsorbuje 40 do 50% od primenjene p.o. doze.

Enrofloksacin se primenjuje i parenteralno, i to i.m., s.c. i i.v. Posle i.m. primene se skoro kompletno apsorbuje sa mesta aplikacije, a poluvreme eliminacije je oko 6 sati kod goveda. Primenjen i.m. u terapijskoj dozi od 2,5 mg/kg, dostiže maksimalne koncentracije u krvi posle 1. sata od aplikacije. Raspodela enrofloksacina je selektivna, tako da se u plućima postiže koncentraciju koja je nekoliko puta viša od one u krvi. Više koncentracije

nego u krvi postižu se još u srcu, jetri, bubrezima i crevima.

Enrofloksacin distribuira i u koštano tkivo u kome može da se nađe i do 30% od koncentracije u plazmi. Dobro distribuira i u prostatu, kožu životinja, pa se koristi za lečenje infekcija ovih organa. Dostignuta terapijska koncentracija u serumu održava se tokom 1 do 6 sati od primene leka. Poluvreme eliminacije enrofloksacina se kreće od 5 do 6 časova, zavisno od vrste životinja. Enrofloksacin se metaboliše u ciprofloksacin, koji se dalje metaboliše u manje aktivne ili antibakterijski potpuno neaktivne metabolite. Od ukupne primenjene doze enrofloksacina 10% se metaboliše u ciprofloksacin kod pasa i mačaka, 25% kod goveda, a svega 2% kod riba i živine.

Tabela 31–3.

Minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) flumekvina, enrofloksacina i norfloksacina protiv gram pozitivnih, gram negativnih bakterija i mikoplazmi izolovanih iz goveda, živine i svinja.

| Mikroorganizmi | Minimalna inhibitorna koncentracija (MIC) (u µg/ml) | | |
|--|---|----------------|--------------|
| | Flumekvin | Enrofloksacina | Norfloksacin |
| <u>Gram negativne bakterije</u> | | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 0,20 | 0,06 | 0,02 |
| <i>Pasteurella multocida</i> | 0,20 | 0,008 | 0,01 |
| <i>Salmonella typhimurium</i> | 0,20 | 0,038 | 0,05 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0,40 | 0,06 | 0,04 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 0,20 | – | 0,02 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 0,80 | – | 0,02 |
| <i>Proteus vulgaris</i> | 0,20 | 0,03 | 0,08 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 50,0 | 0,75 | 1,50 |
| <u>Gram pozitivne bakterije</u> | | | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 1,50 | 0,12 | 0,80 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 1,50 | 0,06-4,0 | 0,30 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 25,00 | 0,06-4,0 | 0,10 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 12,00 | 0,06-4,0 | 0,10 |
| <u>Mikoplazme</u> | | | |
| <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> | 2,50 | 0,06 | 0,08 |
| <i>Mycoplasma synoviae</i> | 10,0 | 0,10 | 0,30 |
| <i>Mycoplasma meleagridis</i> | 10,0 | 0,10 | 0,50 |
| <i>Mycoplasma iowae</i> | 10,0 | 0,20 | 0,10 |
| <i>Mycoplasma bovis</i> | 10,0 | - | 0,50 |

Enrofloksacin, kao i većina drugih fluorohinolona, izlučuje se preko urina glomerularnom filtracijom i tubularnom ekskrecijom. Manji procenat se eliminiše preko fecesa i žuči. Enrofloksacin se u vrlo visokom stepenu izlučuje putem mleka u kome se koncentriše, pa su njegove koncentracije veće od onih u serumu. Zbog toga, ovaj lek se u mnogim zemljama ne koristi kod krava u periodu laktacije, a tamo gde se koristi treba poštovati karencu za mleko koja iznosi i do 5 dana.

Indikacije.– Enrofloksacin se primenjuje u terapiji respiratornih oboljenja goveda, konja, svinja, pasa i mačaka. Indikovano je za terapiju enzootske pneumonije svinja. Enrofloksacin se primenjuje kod živine za lečenje kolibaciloze, salmoneloze,

stafilokokoze, hlamidioze i CRD-a. U te svrhe se enrofloksacin primenjuje u vodi za piće, u koncentraciji od 0,3 do 0,5 mg/ml vode. Posebno je efikasan u lečenju piodermije pasa, artritisa i mikoplazmatskih pneumonija. Kod riba je indikovano za lečenje bakterijskih infekcija prouzrokovanih streptokokama i gram negativnim mikroorganizmima.

Doze.– Terapijska doza enrofloksacina za parenteralnu primenu iznosi 2,5 do 5 mg/kg, a za peroralnu zavisno od životinjske vrste se kreće od 2,5 do 10 mg/kg.

Najvažniji neželjeni efekti su artropatija, pa se primena enrofloksacina ne preporučuje kod mladih životinja, posebno kod pasa, mačaka i konja.

Norfloksacin.– Ovaj sintetski fluorohinolon, slično enrofloksacinu, ispoljava baktericidnu antimikrobnu aktivnost protiv raznih sojeva *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella* i *Enterobacter* spp., *Proteus vulgaris* i mikoplazmi. Minimalne inhibitorne koncentracije norfloksacina za 90% sojeva pomenutih bakterija su manje od 0,2 µg/ml. U tabeli 31–3. prikazane su minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) tri najčešće primenjivanih fluorohinolona.

Norfloksacin, kao i drugi fluorohinoloni ne deluje protiv anaerobnih mikroorganizama, dok su streptokoke znatno manje osetljive od ostalih bakterija. Osetljivi mikroorganizmi prema norfloksacinu gube svoju životnu aktivnost već 20 minuta posle izlaganja optimalnim koncentracijama ovog leka.

Mehanizam delovanja.–Kao i ostali fluorohinoloni, norfloksacin deluje baktericidno blokirajući sintezu DNA, tako što inhibiše enzim DNA-girazu. Krajnji ishod dejstva norfloksacina je smrt bakterijske ćelije. U poređenju sa drugim antibakterijskim lekovima, fluorohinoloni deluju u najranijoj fazi sinteze proteina.

Farmakokinetika.– Norfloksacin se jednako dobro apsorbuje posle peroralne i parenteralne aplikacije (i.m i i.v). Maksimalnu koncentraciju norfloksacin postiže posle 30 minuta od i.m. primene. Dobro distribuiran po svim tkivima, a posebno visoke koncentracije postiže u bubrezima, jetri, žuči, koštanoj tkivu, endometriju i cerebrospinalnoj tečnosti. Norfloksacin lako prelazi kroz placentalnu barijeru, i brzo difunduje iz krvi u mleko, tako da se već posle 30 minuta od primene nalazi u mleku u značajno višoj koncentraciji od one u serumu. Ovaj afinitet norfloksacina za vime i mleko se smatra posebno pogodnim za parenteralnu (sistemsku terapiju mastitisa kod krava).

Norfloksacin se u organizmu metaboliše čak u 7 metabolita. U toku 24 sata posle primene leka 26 do 32% od primenjene doze nalazi se u urinu u nemetabolisanom obliku, a 5 do 8% u obliku metabolita. Sa fecesom se izluči oko 30% od primenjene doze.

Indikacije.– Norfloksacin je namenjen za lečenje sistemskih i lokalnih infekcija prouzrokovanih osetljivim mikroorganizmima. Povoljni klinički rezultati dobijeni su u terapiji infekcija respiratornog, digestivnog i urinarnog sistema, kao i infekcija kože. Takođe, koristi se kod bakterijskih prostatitisa, meningoencefalitisa, osteomijelitisa i artritisa kod goveda, svinja, ovca, koza i živine.

Neželjene reakcije i toksičnost.– Životinje dobro podnose sve fluorohinolone pa i norfloksacin. Najčešći neželjeni efekti norfloksacina su povraćanje. Ukoliko se životinje istovremeno leče norfloksacinom i teofilinom moguća je pojava konvulzija. Vrlo visoke doze fluorohinolona primenjene i.v. mogu da prouzrokuju ekscitacije koje su posledica stimulacije CNS-a. Takođe, moguće je oštećenje retine i poremećaj vida do potpunog slepila, posebno kod mačaka. Zbog mogućeg rizika primene visokih doza kod ove vrste životinja, terapijska doza fluorohinolona ne sme da se prekorači.

Reakcije senzibilizacije kože su izuzetno retke, ali su moguće posle primene fluorohinolona. Kod sasvim mladih i nezrelih životinja norfloksacin, kao i drugi fluorohinoloni, može da prouzrokuje oštećenje zglobne hrskavice, otok zgloba i hromost. Ovaj efekat je posledica toksičnog dejstva fluorohinolona na hondrocite, što za posledicu ima oštećenje zglobne hrskavice. Ove promene nastaju mehanizmom helacije između

hinolona i magnezijuma koji je neophodan za formiranje matriksa hrskavice, posebno kod mladih životinja. Helacijom magnezijuma nastaje lokalna deficijencija ovog mikroelementa i gubitak proteoglikana u zglobnim hrskavicama. Sve to ima za posledicu bol u zglobovima i šepavost. Zbog toga ga ne treba primenjivati kod sasvim mladih životinja, naročito ne kod pasa. Izuzetno retko, posle primene norfloksacina mogu da nastanu leukopenija i eozinofilija sa prolaznim povišenjem serumskih transaminaza.

Kontraindikacije.—Ovaj lek se ne primenjuje kod sasvim mladih i nezrelih životinja, jer može da prouzrokuje trajnu šepavost.

Terapijske doze.—Norfloksacin se primenjuje peroralno pomešan sa hrom i u vodu za piće, kao i parenteralno, najčešće i.m. ili s.c. Parenteralno se primenjuje kod goveda, svinja, ovaca i koza u terapijskoj dozi od 7 mg/kg t.m. Živini i svinjama norfloksacin se daje u vodi ili hrani.

Interakcije.—Divalentni i trovalentni katjoni kao što su antacidi i sukralfat mogu da antagonizuju apsorpciju fluorohinolona iz digestivnog sistema.

Danofloksacin.—Danofloksacin je po antibakterijskom dejstvu i inhibitornim koncentracijama sličan enrofloksacinu. Indikovano je u terapiji oboljenja respiratornog sistema goveda koja su prouzrokovana sa *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* i *Histophilus somni*, kao i za lečenje akutnog mastitisa kod krava prouzrokovano sa *E. coli* osetljivom na danofloksacin. Takođe, danofloksacin se primenjuje u terapiji infekcija digestivnog sistema teladi (pre preživljanja), prouzrokovanih sa *E. coli* osetljivih na danofloksacin. Lek se primenjuje jednokratno, s.c. ili i.v. u dozi od 6 mg/kg ili u dozi od 1,25 mg/kg, i.m. ili i.v., 3-5 dana. Kod svinja danofloksacin je indikovano u terapiji oboljenja respiratornog sistema prouzrokovanih sa *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, kao i za lečenje infekcija digestivnog sistema prouzrokovanih sa *E. coli* osetljivih na danofloksacin. Lek se se primenjuje i.m. u dozi od 1,25 mg/kg, tokom 3 dana.

Marbofloksacin.—Marbofloksacin pripada trećoj generaciji fluorohinolona. To je noviji predstavnik ove grupe antibakterijskih lekova koji se isključivo koristi u veterinarskoj medicini. Odobren je za primenu u 1996. godine. Antimikrobni spektar dejstva marbofloksacina ne razlikuje se značajno od drugih predstavnika fluorohinolona. Deluje baktericidno, a stepen njegove antibakterijske aktivnosti uglavnom zavisi od veličine primenjene doze, odnosno od visine koncentracije na mestu delovanja. Kao kod većine drugih fluorohinolona, i kod marbofloksacina je takođe ustanovljen značajan post-antibiotski efekat, kako protiv gram negativnih, tako i protiv gram pozitivnih bakterija. Marbofloksacin jednako dobro deluje na bakterije koje se intenzivno razmnožavaju ili su u fazi mirovanja.

Ovaj fluorohinolon dobro deluje protiv mnogih gram negativnih bakterija uključujući *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Enterobacter*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Aeromonas*, *Haemophilus*, *Proteus*, *Yersinia*, i *Serratia* spp., *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida*, *Mannheimia (Pasteurella) hemolytica*. Izraženu osetljivost na marbofloksacin pokazuju i *Brucella* spp., *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma bovis*, *M. dispar*, *M. hyopneumoniae*. Značajno je da marbofloksacin dobro deluje i na stafilokoke koje proizvode beta laktamaze i meticilin rezistentne sojeve, ali ne deluje, ili ima promenljivu aktivnost protiv streptokoka, pa se ne koristi za lečenje ovih infekcija. Takođe, slabo deluje ili uopšte ne deluje na anaerobe. U poslednjoj deceniji ustanovljena je smanjena osetljivost ili odsustvo osetljivosti prema *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella pneumoniae* na ovaj fluorohinolon.

Osnovni mehanizam delovanja marbofloksacina je inhibicija aktivnosti enzima DNA-giraze, čime se sprečava replikacija bakterijske DNA. Poznato je da eukariotske

ćelije ne sadrže DNA-girazu već enzim DNA-polimerazu (topoizomerazu) koja ima sličnu ulogu. Fluorohinoloni inhibišu topoizomerazu tek u vrlo visokim koncentracijama koje se postižu posle primene toksičnih doza.

Evropska agencija za lekove (EMA) odobrila je marbofloksacin za primenu kod goveda (uključujući period laktacije), konja, svinja, pasa i mačaka za lečenje respiratornih, gastrointestinalnih, urogenitalnih infekcija, mastitisa i infekcija kože i mekih tkiva.

Farmakokinetika.—Marbofloksacin se primenjuje i.v., i.m., s.c. i p.o. u zavisnosti od vrste životinja. Marbofloksacin se kod teladi relativno sporo, ali potpuno apsorbuje posle oralne primene. Apsorpcija je kod pasa i mačaka znatno brža (poluvreme apsorpcije oko 1 sat). Biološka raspoloživost marbofloksacina posle peroralne aplikacije kod teladi, pasa i mačaka je 100%, a kod konja 55%. Apsorpcija marbofloksacina je posle i.m. aplikacije kod goveda vrlo brza, kada poluvreme apsorpcije iznosi 10 minuta. Maksimalnu koncentraciju u krvi marbofloksacin dostiže posle 45 minuta. Široko distribuira po svim tkivima i organima, a naročito visoku koncentraciju dostiže u plućima, jetri, bubrezima, crevima i mokraćnoj bešici. Koncentracija marbofloksacina u navedenim organima dva puta je veća od koncentracije u plazmi. Posle jednokratne i.m. aplikacije marbofloksacin dostiže maksimalnu koncentraciju u mleku krava za 2,5 sati. Ona se povećava za 10% posle svake naredne aplikacije. Marbofloksacin se u vrlo malom stepenu vezuje za albumine krvne plazme, kod goveda oko 30%, a kod svinja, pasa i mačaka manje od 10%. Marbofloksacin se dosta sporo eliminiše iz organizma većine vrsta tretiranih životinja. Poluvreme eliminacije marbofloksacina kod pasa kreće se od 9 do 14 sati, kod mačaka 8 do 10, kod teladi 8,5, a kod goveda (posle i.m. primene) oko 6 sati. Marbofloksacin relativno dobro prolazi kroz krvno-mlečnu barijeru, ali se ne koncentriše u mleku. Poluvreme eliminacije marbofloksacina iz mleka jednokratno tretiranih krava iznosi 3 sata, a posle trokratne primene 9 sati. Zbog zadovoljavajuće kinetike marbofloksacina u vimenu obolelih krava preporučena je njegova primena u lečenju mastitisa prouzrokovanog *E. coli*.

Marbofloksacin se u vrlo malom stepenu metaboliše (oko 15 % primenjene doze) u dva aktivna metabolita, uglavnom u jetri. Izlučuje se pretežno u nepromenjenom obliku i to oko 40% preko urina i fecesa, a značajno manje preko mleka.

Indikacije.—Marbofloksacin se koristi za lečenje respiratornih, gastrointestinalnih i urinarnih infekcija, infekcija mekih tkiva kod goveda i svinja, kao i za lečenje mastitisa krava prouzrokovanog sa *E. coli*. Kod pasa i mačaka koristi se za lečenje infekcije kože i mekih tkiva (piodermija, impetigo, folikulitis, furunkuloza, celulitis, inficirane postoperativne rane i dr.), kao i za lečenje urinarnih infekcija udruženih sa prostatitisom prouzrokovanih mikroorganizmima osetljivim na marbofloksacin.

Neželjene i toksične reakcije.—Kao i svi drugi fluorohinoloni, marbofloksacin primenjen u terapijskoj dozi može da prouzrokuje artropatiju (oštećenje hrskavice zglobova) kod mladih pasa i ždrebadi, što nije zabeleženo kod mačića, novorođene teladi i svinja. Kod pasa je moguća dijareja, povraćanje i anoreksija. Kod osetljivih pasa marbofloksacin može da prouzrokuje letargiju, ataksiju i podrhtavanje skeletne muskulature. Zapažena je i preosetljivost na marbofloksacin, kao i kristalurija. Generalno, goveda i svinje, dobro podnose terapijsku dozu marbofloksacina bez pojave značajnijih neželjenih efekata. Moguće je smanjivanje populacije saprofitskih enterobakterija u gastrointestinalnom sistemu, što za posledicu ima razmekšavanje fecesa ili dijareju. Posle intramuskularne aplikacije (više doze i produženo delovanje) na mestu primene nastaje prolazna lokalna reakcija u vidu inflamacije, otoka i bola. Ona se održava najmanje 12 dana od aplikacije.

Tri puta veća doza marbofloksacina od terapijske ne prouzrokuje toksične efekte kod

teladi, goveda i svinja. Više doze prouzrokuju neurološke simptome (ataksija, prenadraženost, podrhtavanje i uznemirenost). Nastali simptomi predoziranja leče se sedativima. Deset do dvadeset puta veća doza marbofloksacina od terapijske primenjivana tokom 12 dana kod pasa prouzrokuje intoksikaciju koja se manifestuje anoreksijom, povraćanjem, tremorom, hiperemijom kože, otokom lica i usana, letargijom i gubitkom telesne mase. Visoke doze marbofloksacina kod mačaka mogu da prouzrokuju različit stepen oštećenja vida, sve do potpunog slepila.

Kontraindikacije.—Marbofloksacin se ne primenjuje kod malih i srednjih rasa pasa do 8 meseci starosti, velikih rasa do 12 meseci i gigantskih rasa do 18 meseci. Ne primenjuje se kod mačaka do 12 meseci starosti. Marbofloksacin ne sme da se daje životinjama alergičnim na fluorohinolone. Pošto marbofloksacin prouzrokuje stimulaciju CNS-a, neophodan je poseban oprez pri tretiranju pasa sa izmenjenom funkcijom ovog organskog sistema.

Doze i doziranje.—Peroralna terapijska doza marbofloksacina za telad i ždrebad kreće se od 1 do 2 mg/kg, a primenjuje se jednom dnevno u toku 3 do 5 dana. Parenteralna (i.m., i.v. i s.c.) doza marbofloksacina kod teladi i svinja iznosi 2 mg/kg/dan, a primenjuje se tokom 3 do 5 dana. Postoje i injekcioni depo-preparati (10%) marbofloksacina koji se primenjuju jednokratno i.m. kod goveda i svinja, u terapijskoj dozi od 8 mg/kg.

Za lečenje infekcija urinarnog sistema kod pasa i mačaka marbofloksacin se primenjuje u p.o. dozi od 2,75 do 5,5 mg/kg/ jednom dnevno. Terapija traje najmanje 10, a najviše 28 dana. Lečenje infekcija kože i mekih tkiva se sprovodi četiri nedelje, a najduže do 40 dana. Respiratorne infekcije pasa leče se marbofloksacinom 21 dan. Za lečenje infekcije kože i mekih tkiva mačaka marbofloksacin se daje jednom dnevno tokom 5 dana.

Karenca.—Karenca za meso goveda je 6 dana, za meso svinja 4 dana od poslednje primene leka, a za mleko krava 36 sati.

Difloksacin.—Difloksacin pripada trećoj generaciji fluorohinolona. Isključivo se primenjuje u veterinarskoj medicini. U Evropi se koristi kod goveda, svinja, pilića i ćurića, a u drugim zemljama kod konja i pasa za lečenje respiratornih i gastrointestinalnih infekcija prouzrokovanih mikroorganizmima osetljivim na ovaj fluorohinolon.

Difloksacin ima fenolnu strukturu i dva atoma fluora i značajno jaču antibakterijsku aktivnost od enrofloksacina, ciprofloksacina i mnogih drugih predstavnika fluorohinolona. U odnosu na ostale fluorohinolone difloksacin ima izraženiju hepatobilijarnu ekskreciju i bolje delovanje na prouzrokovala infekcija gastrointestinalnog sistema. Ne kumulira se u organima, čime su izbegnuti neželjeni efekti koji su posledica relativnog predoziranja leka.

Difloksacin ima širok antimikrobni spektar dejstva koji se ne razlikuje od antimikrobnog spektra marbofloksacina, danofloksacina, orbifloksacina i ciprofloksacina. Mehanizam baktericidnog delovanja difloksacina je identičan mehanizmu delovanja drugih fluorohinolona.

Farmakokinetika.—Difloksacina se brzo i skoro kompletno apsorbuje posle p.o. primene kod svinja i živine. Maksimalna koncentracija difloksacina u krvi svinja značajno je veća od koncentracije kod živine, što govori u prilog činjenici da se difloksacin bolje apsorbuje kod svinja nego kod živine. Za približno isto vreme (oko 1,5 sati) difloksacin dostiže maksimalnu koncentraciju kod obe vrste životinja. Poluvreme eliminacije difloksacina kod svinja kreće se oko 12 sati, a kod živine oko 7 sati. Biološka raspoloživost difloksacina je bolja kod svinja (94%) nego kod živine (87%).

Difloksacin se govedima isključivo aplikuje parenteralno (i.m. ili s.c.), a svinjama p.o. i i.m. Dobro se apsorbuje posle i.m. i s.c. aplikacije. Biološka raspoloživost je dobra, kako posle i.m. (95%) tako i posle s.c. aplikacije (88%) kod goveda, kao i kod svinja

posle i.m. (92%). Difloksacin se vezuje za albumine krvne plazme od 16 do 52% zavisno od vrste životinje. Maksimalnu koncentraciju u krvi goveda i svinja dostiže za približno isto vreme, posle 3 sata od aplikacije. Najveću koncentraciju dostiže u jetri a zatim u bubrezima. Difloksacin se uglavnom eliminiše u nepromenjenom obliku, a samo mali deo se metabolizuje u aktivni metabolit sarafloksacin i difloksacin-oksidi. Poluvreme eliminacije difloksacina kod goveda je duže (oko 8,5 sati) nego kod svinja (5,3 sata). Difloksacin se najvećim delom izlučuje preko fecesa (80%), a samo 10% od aplikovane doze preko urina.

Indikacije.—Difloksacin se primenjuje kod brojlera i ćurica (do 2 kg t.m.) za lečenje hroničnih respiratornih infekcija prouzrokovanih sa *E. coli*, *M. gallisepticum* i *P. multocida*. Kod goveda i svinja koristi se za lečenje respiratornih infekcija prouzrokovanih sa *Mannheimia hemolytica*, *P. multocida*, *Histophilus somni* (*Haemophilus somnus*) i *M. bovis*, a kod svinja i za lečenje salmoneloze, enterotoksemije, dizenterije i enteritisa prouzrokovanog mikroorganizmima osetljivim na difloksacin. Konjima i psima difloksacin se daje u cilju lečenja gastrointestinalnih i urinarnih infekcija prouzrokovanih osetljivim mikroorganizmima.

Neželjene i toksične reakcije.—Goveda, svinje, živina, konji i psi relativno dobro podnose terapijsku dozu difloksacina. Ponekad, difloksacin može da prouzrokuje preosetljivost i oštećenje hrskavice zglobova kod teladi. Učestalost pojavljivanja neželjenih reakcija nije još precizno ustanovljena s obzirom da se ovaj lek relativno kratko vreme koristi u kliničkoj praksi. Kod goveda parenteralna primena difloksacina prouzrokuje prolaznu lokalnu reakciju u vidu zapaljenja, otoka i bola.

Tri do deset puta veća doza difloksacina od terapijske, primenjivana tokom 3 do 6 dana, prouzrokuje artropatiju i šepavost kod junadi, kao i stimulaciju CNS-a (ataksija, tremor, nistagmus). Moguća je pojava inapetence i poremećaja varenja.

Kontraindikacije.—Difloksacin se ne primenjuje kod nosilja konzumnih jaja, živine sa osteoporoza, kod krava u laktaciji, kao i životinja sa poremećenom funkcijom CNS-a (prenadraženost).

Doze i doziranje.—Difloksacin se primenjuje parenteralno (goveda, svinje) i p.o. (živina, svinje, konji, psi). Parenteralna terapijska doza difloksacina je 2,5 do 5 mg/kg, a p.o. 5 mg/kg za svinje, 10 mg/kg za živinu, 5 do 10 mg/kg za pse i 7,5 mg/kg za konje. Lek se primenjuje jednom dnevno, tokom 3 do 5 dana, a u slučajevima lečenja urinarnih infekcija pasa i do 30 dana.

Orbifloksacin.—Orbifloksacin je predstavnik treće generacije fluorohinolona. Isključivo se primenjuje u veterinarskoj medicini za lečenje bakterijskih infekcija pasa i mačaka. Orbifloksacin, kao i drugi fluorohinoloni, deluje baktericidno, a antibakterijska aktivnost zavisi od koncentracije. Ovaj fluorohinolon inhibiše aktivnost bakterijske DNA-giraze (topoizomeraza II), što sprečava replikaciju i sintezu bakterijske DNA i prouzrokuje smrt bakterije.

Orbifloksacin je aktivan protiv mnogih gram negativnih i gram pozitivnih mikroorganizama izolovanih iz pasa. Dobro deluje na *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Proteus* i *Pasteurella* spp., *Staphylococcus intermedius* i *S. aureus*. Slabo deluje protiv streptokoka. Neki sojevi *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas* spp. i *Enterococcus* spp. rezistentni su na orbifloksacin. Slično drugim fluorohinolonima, orbifloksacin ima slabu aktivnost protiv anaeroba.

Farmakokinetika.—Orbifloksacin se posle p.o. primene kod pasa i mačaka skoro kompletno apsorbuje. Veoma dobro distribuira po svim tkivima i organima tretiranih životinja. Orbifloksacin se malo vezuje za albumine krvne plazme, svega 8% primenjene doze kod pasa i 15% kod mačaka. Poluvreme eliminacije orbifloksacina kod ovih vrsta iznosi 6 sati. Međutim, koncentracija orbifloksacina u urinu pasa i mačaka najmanje 24 sata od primene ima vrednosti veće od MIK-a za većinu osetljivih mikroorganizama. Oko

50% primenjene doze orbifloksacina eliminiše se u nepromenjenom obliku, uglavnom preko urina.

Indikacije.– Orbifloksacin se primenjuje kod pasa i mačaka za lečenje infekcija respiratornog, gastrointestinalnog i urinarnog sistema, kao i za lečenje kože i mekih tkiva (pioderma i otitis).

Neželjene i toksične reakcije.– Obifloksacin primenjen u terapijskoj dozi može da prouzrokuje artropatiju kod mladih pasa i hipersenzitivnu reakciju. Više doze mogu da prouzrokuju anoreksiju, povraćanje i dijareju. Pet puta viša doza orbifloksacina od terapijske, primenjivana tokom 30 dana, ne prouzrokuje vidljive toksične efekte kod pasa i mačaka.

Kontraindikacije.– Orbifloksacin se ne daje mladim psima u fazi intenzivnog rasta, kod malih i srednjih rasa pasa uzrasta do 8 meseci, kao i kod velikih i gigantskih rasa do 18 meseci. Lek se ne primenjuje kod pasa i mačaka sa poznatom preosetljivošću na dejstvo orbifloksacina ili drugih predstavnika fluorohinolona. Lek se sa posebnim oprezom primenjuje kod pasa i mačaka sa poremećenom funkcijom CNS-a, jer je poznato da fluorohinoloni mogu ponekad da prouzrokuju stimulaciju CNS-a.

Doze i doziranje.– Orbifloksacin se primenjuje p.o. u terapijskoj dozi od 2,5 do 7,5 mg/kg t.m., jednom dnevno, tokom 3 do 5 dana, za lečenje urinarnih infekcija tokom 10 dana, a za lečenje teških infekcija kože maksimalno do 30 dana.

31.13.2. Rezistencija na fluorohinolone u kliničkoj praksi

Zbog povećane potrošnje fluorohinolona u kliničkoj humanoj i veterinarskoj praksi u poslednjih desetak godina, mnogi ranije osetljivi mikroorganizmi su postali delimično ili potpuno neosetljivi. Ustanovljena je rezistencija određenih sojeva *E. coli*, *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pneumoniae* prema fluorohinolonima, posebno prema ciprofloksacinu. Narčito brz razvoj rezistencije zapažen je kod bolničkih izolata stafilokoka ljudi. Izolovani mikroorganizmi iz pasa i mačaka, kao što su *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, i *Proteus* spp. i još neki drugi gram negativni mikroorganizmi razvijaju rezistenciju prema fluorohinolonima. Nađeno je da *Staphylococcus intermedius*, prouzrokovatelj hroničnog otitis externa kod pasa, čak u 14% pokazuje rezistenciju, a *Pseudomonas* u 65 do 87% na enrofloksacin. Najčešći uzroci pojave rezistencije kod *P. aeruginosa* su neadekvatno doziranje, slaba apsorpcija posle p.o. primene i tretiranje sa niskim dozama (subdoziranje), odnosno primenjivanje fluorohinolona u hrani bolesnih životinja.

31.13.3. Rizik primene fluorohinolona u veterinarskoj medicini

Rezistencija prema fluorohinolonima i njen rast je zapažen posle 1995. godine, upravo u vreme kada su ovi hemoterapeutici počeli da se intenzivno primenjuju kod živine u vodi za piće ili hrani. Moguće je prenošenje rezistencije pojedinih prouzrokovaca, na primer *Campylobacter*-a na fluorohinolone sa životinja na čoveka. Tako, porast rezistencije *Campylobacter jejuni* kod ljudi se povezuje sa konzumiranjem živinskog mesa kontaminiranog *Campylobacterom*. Kod ljudi je zabeležen sve veći stepen rezistentnih salmonela na ove hemoterapeutike, upravo iz razloga što se ovi isti lekovi koriste za lečenje infekcija i ljudi i životinja. Neracionalna primena fluorohinolona, kao i nepoštovanje karence kod lečenih životinja doveli su do stvaranja rezistentnih gram negativnih bakterija kod ljudi. Iz tog razloga je zabranjena primena fluorohinolona u SAD-u kod životinja čije se meso, mleko i jaja koriste za ishranu ljudi, i to pre svega onih fluorohinolona koji su zajednički za primenu kod životinja i ljudi.

ANTIHLJIVIČNI I ANTIVIRUSNI LEKOVI, CITOSTATICI I IMUNOMODULATORI

UVOD

Do danas je poznat relativno mali broj lekova koji efikasno deluju na patogene gljivice. Antigljiivični lekovi se dele na fungistatike i fungicide: fungistatici samo zaustavljaju razmnožavanje patogenih gljivica, dok ih fungicidi razaraju. Kolektivno se ponekad svi ovi lekovi nazivaju *antimikotici*. Prvi deo ovog poglavlja posvećen je antigljivičnim lekovima.

Još manji je broj poznatih antivirusnih lekova. Zbog specifičnosti razvoja i razmnožavanja virusa, razvoj ovih lekova je izuzetno težak. Nasuprot bakterijama i drugim infektivnim agensima, virusi poseduju ograničen enzimski sistem (ili sisteme) koji bi mogao da posluži kao napadna tačka za dejstvo lekova. Na ovaj način može da se razume i objasni otpornost virusa prema svim poznatim antibioticima. Pa ipak, izvestan broj antivirusnih lekova je već u upotrebi i o njima se govori u drugom delu ovog poglavlja.

32.1. ANTIHLJIVIČNI LEKOVI

Patogene gljivice prouzrokuju najčešće oboljenja kože i sluzokoža, ali mogu da budu uzrok i teških sistemskih oboljenja. Najbolji primer je *Aspergillus fumigatus* koji prouzrokuje poseban tip pneumonije kod pilića i tzv. „mikotoksični pobačaj” kod krava. Daleko lakše se leče kožna gljivična oboljenja.

Alopecije su kod životinja izazvane sa dve vrste dermatofita: prva je *Trichophyton* gljivica sa velikim sporama, a druga je *Microsporum* gljivica sa malim sporama. *Trichophyton verrucosum* (var. *discoides*) je prouzrokovatelj ćelavosti kod goveda, a ređe kod konja, pasa i koza. *T. mentagrophytes* parazitira na mački i psu, *T. equinum* na konju, a *T. gallinae* je uzročnik favusa kod živine. *Microsporum canis* je uzročnik alopecije kod pasa i mačaka, a kod konja istu bolest prouzrokuje *M. equinum*.

Sve alopecije se mogu preneti i na čoveka, a posebno je kontagiozan *Microsporum* spp. Prema tome, ova gljivična oboljenja i borba protiv njih imaju značaja za očuvanje zdravlja ljudi. Ekonomski značaj gljivičnih oboljenja životinja još nije pouzdano utvrđen, ali se smatra da prouzrokuju izvesne ekonomske gubitke.

32.1.1. Antigljiivični antibiotici

Najpoznatiji antigljivični polienski antibiotici koji se koriste u veterinarskoj farmakoterapiji su: *grizeofulvin*, *amfotericin B*, *natamicin* (*Pimaricin*) i *nistatin*.

32.1.1.1. Grizeofulvin

Grizeofulvin je antibiotik izolovan iz gljivice *Penicillium griseofulvum*. On inhibiše rastenje dermatofita, kao što su *Trichophyton*, *Microsporum* i *Epidermophyton*. Grizeofulvin ne deluje na druge gljivice, *Actinomyces*, *Nocardia* vrste ili bakterije. Ovaj lek ima jedinstvenu osobinu da se nagomilava u *stratum corneum* kože gde vrlo efikasno deluje protiv dermatofita.

Mehanizam delovanja.– Grizeofulvin ometa polimerizaciju mikrotubularnog proteina u mikrotubulima. Ovaj antibiotik deluje fungistatički, pa izlečenje nastaje tek posle odbacivanja zaraznih slojeva kože. Zbog toga lečenje mora da traje najmanje 3 do 4 nedelje kod malih životinja, a ponekad je potrebno i punih 12 nedelja. Ovo je posebno potrebno ako je uzročnik infekcije *Microsporium* spp. Kod velikih životinja lečenje treba da traje bar sedam dana, uz svakodnevnu primenu leka.

Farmakokinetika.– Apsorpcija grizeofulvina iz digestivnog sistema posle peroralne primene mnogo zavisi od veličine čestica leka i njegove rastvorljivosti. Preparati grizeofulvina sa mikronskom veličinom čestica se apsorbuju dvostruko brže nego preparati sa većim česticama. Maksimalna koncentracija leka u plazmi postiže se za oko 4 časa.

Apsorbovani lek se zatim posle 4 do 8 časova od aplikacije selektivno nagomilava u *stratum corneum* kože gde se vezuje za keratin. Ovako vezani grizeofulvin postaje barijera za dalje širenje mikoza. Grizeofulvin se vrlo malo zadržava u telesnim tečnostima u slobodnom obliku. Zavisno od vrste životinja 10 do 50% od primenjene doze grizeofulvina se izlučuje u obliku metabolita preko urina, a približno 4 do 5 dana od peroralne aplikacije i preko fecesa.

Indikacije i doze.–Najvažnije indikacije su mikoze izazvane gljivicama *Microsporium* i *Trichophyton* spp. Doze za male životinje su 15 do 20 mg/kg, a kod velikih životinja 10 mg/kg.

Neželje reakcije su depresija kostne srži sa leukopenijom, ali se ovo kod životinja retko viđa. Ne treba primenjivati grizeofulvin kod gravidnih životinja, posebno kod kobila.

Teži neželjeni efekti su mogući kod životinja sa oštećenom funkcijom jetre, jer je tada onemogućena detoksikacija grizeofulvina, pa se njegovi toksični efekti znatno pojačavaju.

Nasuprot ovome, kod životinja koje se istovremeno leče induktorima mikrozomalnih enzima jetre (na primer, fenilbutazonom i barbituratima), metabolizam grizeofulvina postaje toliko ubrzan da se praktično može da izgubi njegova terapijska aktivnost. Kod eksperimentalnih životinja grizeofulvin je kancerogen i teratogen.

32.1.1.2. Amfotericin B

Amfotericin B je polienski makrolidni antibiotik dobijen iz *Streptomyces nodosus* (polienski = sadrži mnoge dvostruke veze, makrolid = sadrži veliki laktonski prsten sa 12 ili više atoma). Antigljivični spektar amfotericina B obuhvata: *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida albicans*, *Blastomyces dermatididis*, *Cryptococcus neoformans* i *Sporothrix schenckii*. Koristi se za sistemsku terapiju pobrojanih mikoza, a značajno je da ovaj lek ne ispoljava bilo kakvo antibakterijsko dejstvo.

Mehanizam delovanja.– Amfotericin B deluje protiv gljivica tako što se čvrsto vezuje za membranu gljivične ćelije, a zatim u prisustvu ergosterola (što je vrlo bitno!), remeti propustljivost i transportne karakteristike membrane. Gljivična ćelija zbog toga gubi bitne makromolekule i jone, usled čega nastaje ireverzibilno oštećenje ćelije. Bakterije ne sadrže ergosterol, pa amfotericin B zbog toga i ne deluje na njih.

Farmakokinetika.– Amfotericin B se slabo apsorbuje iz digestivnog sistema, pa se za terapijsku primenu koristi isključivo intravenski. Distribuirao po svim tkivima i prolazi kroz hematoencefalnu barijeru u likvor i kroz placentalnu. Amfotericin B se oko 95% vezuje za lipoproteine plazme. Ovaj antimikotik ima dvofaznu eliminaciju. U toku prve faze eliminacije, koja obuhvata period od 24 časa posle aplikacije, nivo amfotericina B vrlo brzo opada, dok u drugoj fazi eliminacije u toku narednih 15 dana koncentracija

amfotericina B u plazmi opada vrlo sporo. Oko 5% od ukupne dnevne doze amfotericina B izluči se preko urina u nepromenjenom obliku, a približno 20% od ukupne doze leka izlučuje se tokom dve nedelje preko urina. Na hepatobilijarnu eliminaciju otpada 20 do 30% od svih ekskrecionih procesa.

Indikacije.– Amfotericin B se primenjuje za terapiju sistemske kokcidiomikoze, histoplazmoze, kandidijaze i blastomikoze. Terapija ovih mikoza je vrlo teška, ali amfotericin B ipak ostaje lek izbora u ovim oboljenjima. Početne doze za male životinje iznose 0,5 mg/kg/dan sporo intravenski, najčešće tri puta nedeljno.

Neželjene reakcije.– Amfotericin B je vrlo toksičan lek. Terapijske doze amfotericina B prouzrokuju oštećenje bubrega, uz prateću anemiju. Moguća je teška hipotenzija sa šokom, a takođe i metabolička acidoza. Često se mogu zapaziti i anoreksija, povraćanje, preosetljivost, poremećaj funkcije jetre, srčane aritmije i tromboflebitis na mestu intravenske injekcije.

32.1.1.3. Natamicin

Natamicin (pimaricin) je takođe polienski antibiotik dobijen iz gljivice *Streptomyces natalensis*. I on se slabo apsorbuje posle peroralne primene, ali je i vrlo toksičan ako se primeni na ovaj način.

Natamicin deluje protiv dermatofitija i posle lokalne primene pa se isključivo koristi za lokalnu spoljašnju primenu. Najvažnija indikacija za ovaj lek je alopecija izazvana dermatofitima, mada može uspešno da se koristi i za lečenje mastitisa krava prouzrokovanih *Candida* spp. U te svrhe ovaj antimikotik se primenjuje u vidu 2,5% rastvora u zapremini i od 10 ml po oboleloj četvrti mlečne žlezde. Natamicin se aplikuje jedanput dnevno u toku 3 uzastopna dana. Za lečenje dermatoficija najčešće se primenjuje u obliku suspenzije u koncentraciji od 0,1 mg/ml ili kao 5% kapi za oči za lečenje mikotičnih keratitisa. Natamicin se razgrađuje pod dejstvom sunčeve svetlosti, pa životinje treba lečiti samo uveče ili dok su u stajama. Lek se inaktiviše i prilikom kontakta sa metalima, pa se ne sme držati u metalnim posudama.

32.1.1.4. Nistatin

Nistatin je polienski antibiotik koji deluje protiv velikog broja saprofitnih i patogenih gljivica, kao što su *Malassezia* (ranije *Pityrosporum*), *Cryptococcus*, *Dermatophyte*, ali posebno snažno deluje protiv *Candida albicans*. Antimikotični efekat nistatina je posledica njegovog vezivanja za jedan sterol (ergosterol) koji se nalazi samo u ćelijskoj membrani gljivica. Ovo vezivanje menja propustljivost membrane, pa ćelija gubi kalijum i druge bitne sastojke, što konačno prouzrokuje smrt i autolizu gljivice.

Nistatin se ne apsorbuje posle lokalne primene. Koristi se za lečenje mikoza na koži i sluzokožama, ili u digestivnom sistemu. Spravljeni su preparati nistatina za primenu u uvo životinja. U ovakvim preparatima se obično nalazi po 100000 i.j. nistatina u jednom mililitru vehikuluma.

32.1.2. Derivati imidazola

Najvažniji derivati imidazola sa antigljivičnim dejstvom su: *ketokonazol*, *mikonazol*, *klotrimazol*, *tikonazol*, *ekonazol*, *flukonazol*, *itronazol* i *hlormidazol*. Pobrojani derivati imidazola deluju na veliki broj patogenih gljivica, bakterija i protozoa.

Mehanizam delovanja.– Derivati imidazola ometaju biosintezu ergosterola i vezuju fosfolipide u membrani gljivične ćelije. Oba ova efekta čine da membrana postaje

propustljiva za sadržaj ćelije. Mikonazol i ketokonazol ometaju funkciju enzima citohrom C oksidaze, što prouzrokuje intracelularno nagomilavanje vodonik peroksida i smrt gljivične ćelije.

Antigljivični spektar dejstva.– Ketokonazol i mikonazol su fungistatici koji deluju protiv velikog broja filamentoznih gljivica, uključujući dermatofite, kvasne i dimorfne gljivice. Posebno je osetljiva *Candida albicans*. Osetljiva je takođe i *Malassezia pachydermatis* (ranije *Pityrosporum canis*), ali su neki sojevi *Aspergillus*-a rezistentni. Neke gram pozitivne bakterije i protozoe su osetljive na ova dva mikostatika.

Oko tri četvrtine kvasnih gljivica izolovanih iz vimena krava obolelog od mastitisa su osetljive na ketokonazol, nešto manji broj je osetljiv na mikonazol, a skoro svi sojevi su osetljivi na klotrimazol. Svi sojevi *Aspergillus*-a izolovani iz keratomikoze konja bili su osetljivi na ketokonazol i mikonazol.

Farmakokinetika.– *Mikonazol* se ne apsorbuje iz gastrointestinalnog sistema monogastričnih životinja.

Ketokonazol se dobro apsorbuje posle p.o. primene kod pasa i dostiže maksimalnu koncentraciju u krvi posle 1 do 2 časa od primene. Ovaj lek zahteva kiselu sredinu u želucu da bi se apsorbovao, pa se primenjuje tokom obroka. Metaboliše se u jetri u neaktivne metabolite, koji se zatim izlučuju preko žuči. Ravnomerno se raspoređuje po telesnim tečnostima, ali izuzetno malo prolazi u cerebrospinalnu tečnost.

Flukonazol se bolje apsorbuje od ketokonazola iz digestivnog sistema. Dobro se raspodeljuje po telesnim tečnostima i tkivima, a u likvoru dostiže koncentraciju koja iznosi 50 do 80% od koncentracije u krvi. Biološko poluvreme eliminacije flukonazola iznosi 30 minuta.

Klotrimazol i *hlormidazol* se primenjuju isključivo lokalno.

Indikacije.– Ketokonazol se efikasno primenjuje u terapiji sistemskih mikotičkih infekcija (kriptokokoza, kandidijaza, infekcije dimorfnim gljivicama). Prednost ketokonazola je što može da se primenjuje p.o., ima nisku toksičnost i dobru efikasnost. Trajanje lečenja se podešava prema težini kliničkih simptoma i mikotoksikološkim nalazima. Alopecija kod pasa i mačaka uspešno se leči ketokonazolom datim u dozi od 10 mg/kg dnevno, tokom 10 do 20 dana. Ukratko, ketokonazol se primenjuje u terapiji sistemske kandidijaze, blastomikoze, histoplazmoze, kriptokokoze i kokcidiomikoze.

Flukonazol je posebno koristan u terapiji oralne i ezofagijalne kandidijaze kod životinja sa slabim imunološkim odgovorom, dok je itrakonazol pogodan za terapiju invazivne aspergiloze. Najčešće primenjivani lekovi u terapiji gljivičnih infekcija prikazani su u tabeli 32–1.

Doze i način davanja.– *Mikonazol* se kod životinja primenjuje lokalno ili intravenski. Kod mastitisa izazvanog kandidom primenjuje se u obliku intramamarnih infuzija i to 50 do 100 mg leka u 60 ml vode po četvrt vimena, ukupno nakon 8 muža.

Kod pasa i mačaka ketokonazol se primenjuje p.o. u terapiji alopecije, u dozama od 5 do 10 mg/kg/dan, u toku 6 nedelja. Za terapiju sistemskih mikoza kod pasa doze iznose 10 do 20 mg/kg/dan, jedanput do triput dnevno. Kod mačaka doza ketokonazola iznosi 20 mg/kg, dva puta dnevno svakog drugog dana ili 10 do 15 mg/kg dnevno.

Zbog relativno sporog fungistatičkog efekta ketokonazola, kod progredirajućih mikotičkih oboljenja, na primer kod blastomikoze, ponekad je potrebno početno (ili istovremeno) lečenje amfotericinom B. U ovakvim slučajevima doze ketokonazola iznose 20 do 40 mg/kg za pse i 10 mg/kg za mačke. Ove doze se primenjuju odjednom ili u podeljenim pojedinačnim dozama. Za lečenje kokcidiomikoze potrebno je najmanje 6 meseci. Kod svih sistemskih mikoza lečenje ketakonazolom treba da traje bar još 4 nedelje posle očiglednog kliničkog poboljšanja, da bi se izbegla mogućnost recidiva.

Tabela 32-1.
Najčešće primenjivani lekovi u terapiji gljivičnih infekcija kod životinja

| Gljivica | Lekovi, poredjani po svom značaju | |
|--------------------------|---|---|
| | Lokalna terapija | Sistemska terapija |
| <i>A. fumigatus</i> | Klotrimazol, natamicin, amfotericin B | Amfotericin B |
| <i>B. dermatididis</i> | | Amfotericin B, ketokonazol |
| <i>Candida</i> spp. | Natamicin, klotrimazol, ketokonazol, nistatin | Ketokonazol, amfotericin B + flucitozin |
| <i>C. immitis</i> | | Amfotericin B ili ketokonazol |
| <i>C. neoformans</i> | | Amfotericin B + flucitozin, ketokonazol, flucitozin |
| <i>Fusarium</i> spp. | Natamicin, mikonazol | Amfotericin B |
| <i>H. capsulatum</i> | | Amfotericin B, ketokonazol |
| <i>Microsporum</i> spp. | Natamicin, derivati imidazola | Grizeofulvin, ketokonazol |
| <i>Mucor</i> spp. | Klotrimazol, natamicin, ketokonazol | Amfotericin B |
| <i>P. canis</i> | Mikonazol, ketokonazol, nistatin | |
| <i>S. schenckii</i> | | Jodidi, ketokonazol, amfotericin B |
| <i>Trichophyton</i> spp. | Isto kao kod <i>Microsporum</i> | Isto kao kod <i>Microsporum</i> |

Koncentracije antigljivičnih antibiotika i imidazolskih derivata koji se koriste za lokalnu primenu prikazane su u tabeli 32-2.

Tabela 32-2.
Koncentracije antigljivičnih antibiotika i imidazolskih derivata za lokalnu primenu

| Lek | Antigljivična aktivnost | Koncentracija i oblik leka |
|-------------|--|--------------------------------|
| Klotrimazol | široki spektar, posebno protiv <i>Aspergillus</i> -a | 3%, krem |
| Ketokonazol | širok spektar | 2%, krem ili solucija |
| Mikonazol | širok spektar, protiv kvasnih gljivica manje aktivan od ketokonazola | 2%, krem ili solucija |
| Natamicin | široki spektar | 2,5-5% solucija, 100 ppm sprej |
| Nistatin | širok spektar | 3,3%, solucija |
| Tolnaftat | dermatofite | 1%, krem, solucija, prašak |

Neželjene reakcije. – Životinje relativno dobro podnose primenu ketokonazola i mikonazola. Najvažniji neželjeni efekti kod pasa su odsustvo apetita, pruritus, alopecija i prolazna promena boje krzna. Mačke su osetljive i kod njih se razvija anoreksija, depresija, dijareja i groznica. U humanoj medicini je poznato da ketokonazol može da prouzrokuje oštećenje jetre, pa je primena ovog leka kontraindikovana u akutnim oboljenjima jetre. Visoke doze ketokonazola kod pasa (više od 80 mg/kg/dan) prouzrokuju ozbiljno oštećenje jetre. Kod mačaka je moguća leukopenija. Ketokonazol ima embriotoksično i teratogeno dejstvo, a ne primenjuje se kod gravidnih životinja.

32.1.3. Ostali antigljivični lekovi

Pored pobrojanih lekova, u terapiji gljivičnih infekcija koriste se još: *dihlorofen*, *monosulfiram*, *jodidi*, *tinktura joda*, *jodofori*, *bakar-sulfat*, *benzoeva kiselina*, *salicilna kiselina*, *undecilinska kiselina*, *flucitozin*, *fenol*, *timol* i *gencijana violet*.

Dihlorofen.– Dihlorofen je poznat anticestodni antihelminetik, ali se isto tako primenjuje i kao fungicid. U ove svrhe, aplikuje se u koncentraciji od 2% u obliku masti ili etanolnog rastvora. Pouzdana terapijska efikasnost se postiže u lečenju alopecije goveda. Dovoljna je dvokratna dnevna primena tokom nekoliko dana. Dihlorofen je pouzdano efikasan, kako protiv *Trichophyton*, tako i protiv *Microsporum gljivica*. Treba naglasiti da je dihlorofen istovremeno i baktericid, posebno protiv *Staphylococcus aureus*.

Monosulfiram.– Monosulfiram je poznati insekticid (meticid), ali istovremeno deluje i protiv gljivica. On je dodatni sastojak mnogih antigljivičnih preparata sa više sastojaka.

Jodidi.– Jodidi se već dugi niz godina koriste u terapiji gljivičnih infekcija, iako njihov mehanizam dejstva još nije ustanovljen. Natrijum-jodid je lek izbora u terapiji sporotrihoze. Terapijska doza je 20 mg/kg kod mačaka i 40 mg/kg kod pasa. Lek se primenjuje p.o. jedanput ili dvaput dnevno, a povoljan terapijski efekat se zapaža posle jedne do četiri nedelje. Lečenje treba nastaviti još nekoliko nedelja posle kliničkog izlečenja. Razume se, terapiju treba prekinuti ako se pojave znaci jodizma.

Natrijum-jodid se koristi i za terapiju nazalne aspergiloze kod pasa. Za terapiju alopecije goveda natrijum-jodid se primenjuje intravenski u dozi od 1 g/15 kg telesne mase u obliku 10%-og rastvora.

Povidon-jod se koristi za ispiranje nosne šupljine posle hirurškog lečenja aspergiloze nosa kod pasa, ali klinička efikasnost ove procedure još nije pouzdano utvrđena.

Bakar sulfat.– Već prilično dugo se empirijski koristi bakar-sulfat u terapiji alopecije goveda i to u obliku masti (5%) ili vodenog rastvora (1 do 2%). Bakar-sulfat ima dokazano snažno fungicidno dejstvo, delimično zbog svoje kaustične aktivnosti, a delom zbog specifičnog dejstva jona bakra.

Benzoeva kiselina.– Benzoeva kiselina ima bakteriostatska i fungistatska dejstva. U terapiji gljivičnih infekcija kod životinja, benzoeva kiselina (6%) se obično kombinuje sa salicilnom kiselinom (3%), a kombinacija je poznata pod imenom *Whitfield-ova* mast. U terapiji alopecije, čiji je izazivač *Trichophyton*, ova mast se koristi i kod goveda i ljudi.

Salicilna kiselina.– Osnovna dejstva salicilne kiseline posle lokalne aplikacije su keratoliza i antigljivična aktivnost. Koristi se daleko najčešće u sastavu *Whitfield-ove* masti.

Undecilinska kiselina.– Ova kiselina posle lokalne primene deluje efikasno protiv *Microsporum spp.* U terapijske svrhe se vrlo često kombinuje sa solima cinka i bakra.

Flucitozin.– Flucitozin je fluorirani pirimidin (5-fluoro-citozin). Ovaj lek ulazi u ćeliju gljivice i remeti sintezu proteina. Flucitozin deluje protiv 90% sojeva *Candida*, kao i većine sojeva *Torulopsis* i *Cladosporium*. Dermatofite, druge filamentozne gljivice, kao i dimorfne gljivice su rezistentne na ovaj lek. U koncentracijama koje su pet puta više od MIK, flucitozin deluje fungicidno. Prema flucitozinu se može razviti rezistencija patogenih gljivica za vreme terapije.

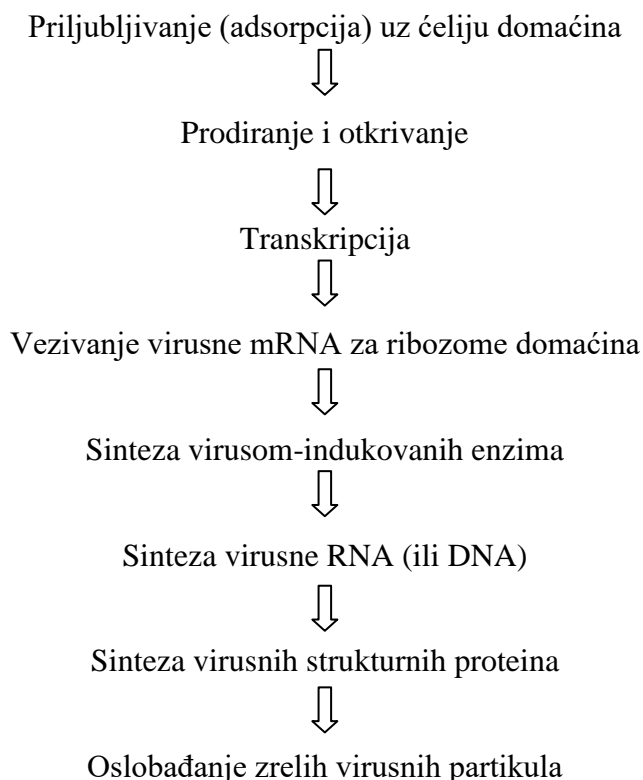
Flucitozin se dobro apsorbuje iz digestivnog sistema i primenjuje se p.o. Terapijske doze se kreću od 125 do 250 mg/kg dnevno, podeljeno u četiri jednake doze. U praksi se često kombinuje amfotericin B sa flucitozinom da bi se izbegao nefrotoksični efekat amfotericina B.

Indikacije.– Najvažnija indikacija za flucitozin je terapija kriptokokoze kod mačaka. Moguća je kombinacija sa amfotericinom B ili ketokonazolom da bi se sprečio razvoj rezistentnih mutanata. Da bi se postiglo izlečenje, terapija treba da traje nekoliko nedelja. Neželjene reakcije su povraćanje, dijareja, leukopenija i pioremećaj funkcije jetre.

32.2. ANTIVIRUSNI LEKOVI

Virusi su obavezni intracelularni paraziti čija replikacija zavisi od metaboličkih procesa ćelije domaćina. Zbog toga, razumljivo je da će supstance koje inhibišu replikaciju virusa istovremeno da inhibišu i neku od značajnih funkcija u ćeliji domaćina, a to mora da se manifestuje kao neželjeni ili toksičan efekat. Jasno je zašto je do sada u terapiju virusnih infekcija uveden relativno mali broj antivirusnih lekova.

Specifičnosti replikacije virusa.– Proces infekcije virusima se odigrava sledećim redom:



U redu pobrojanih događaja najvažniji je trenutak otkrivanja i oslobađanja virusne RNA ili DNA, koje zatim programiraju ribosome domaćina direktno ili indirektno da produkuju viruse.

Mesto i mehanizam delovanja.– Antivirusni lekovi se dele prema mestu i mehanizmu delovanja na sledeće grupe: 1. lekovi koji deluju na adsorpciju i prodiranje virusa u osetljivu ćeliju, 2. lekovi koji deluju na sintezu ranih proteina, 3. lekovi koji deluju na sintezu RNA i DNA, 4. koji deluju na sintezu kasnih (strukturnih) proteina, i 5. lekovi koji deluju na formiranje (maturaciju) virusnih partikula i njihovo oslobađanje iz ćelije.

32.2.1. Gama-globulini i amantadin

Ako gama-globulini sadrže specifična antitela protiv površinskih antigena nekih virusa, onda oni sprečavaju ulazak tog virusa u određenu ćeliju. Intramuskularno davanje gama-globulina (imunoglobulina) za vreme ranog perioda inkubacije može značajno da modifikuje tok infekcije virusima. Protektivno dejstvo gama-globulina traje 2 do 3 nedelje.

Amantadin.– Amantadin je tetraciklični amin koji inhibiše adsorpciju i penetraciju virusa influence A u osetljivu ćeliju životinja i ljudi. Ovaj lek se dobro apsorbuje iz creva,

a izlučuje se u nepromenjenom obliku preko bubrega. S obzirom na mehanizam delovanja, amantadin može da se koristi u hemioprofilaksi influence kod ćuraka i konja.

32.2.2. Aciklovir, vidarabin, idoksuridin, ribavirin, azidotimidin

Svi ovi lekovi inhibišu intracelularnu sintezu proteina i nukleinskih kiselina.

Aciklovir.–Aciklovir je purinski nukleozidni analog sa izuzetno malom toksičnošću za ćeliju domaćina, u poređenju sa onim što virus može da učini.

U inficiranoj ćeliji aciklovir se pod dejstvom virusne timidin-kinaze pretvara u svoje aktivne oblike (monofosfat, difosfat, trifosfat). U fosforilisanom obliku, aciklovir inhibiše virusnu DNA polimerazu i to 10 do 30 puta jače nego što to čini kod polimeraza ćelija domaćina. Rezultat ovog dejstva je jednostavno selektivno dejstvo na virus, uz izuzetno nisku toksičnost za ćeliju domaćina.

Aciklovir deluje protiv virusa herpesa i to kako posle peroralne tako i posle parenteralne primene. Lek se sasvim dobro raspodeljuje po telesnim tečnostima i tkivima, a dovoljno visoke koncentracije postiže i u cerebrospinalnoj tečnosti. Za vreme terapije mogu da se pojave sojevi virusa kojima nedostaje timidin-kinaza i koji su zbog toga postali rezistentni prema acikloviru.

Vidarabin.– Vidarabin u unutrašnjosti ćelije inhibiše virusnu DNA polimerazu, daleko efikasnije nego DNA polimerazu ćelija sisara. U terapijske svrhe primenjuje se lokalno i parenteralno protiv infekcija virusom herpesa lokalizovanih u oku i centralnom nervnom sistemu, ali slabije deluje protiv infekcija lokalizovanih na koži i sluzokožama. Lokalno se primenjuje u obliku masti (3%), a parenteralno u dozama 10 do 15 mg/kg/dan. Neželjeni efekti su gastrointestinalni poremećaji i imunosupresija manjeg stepena.

Idoksuridin.– Idoksuridin prvenstveno deluje protiv DNA virusa, posebno herpes simplex i varicela zoster virusa. Inhibicija replikacije herpes simplex doprinosi izlečenju herpesnog keratitisa kod čoveka. Primenjuju se u obliku rastvora (0,1%) i masti (0,5%). Vrlo je toksičan za koštanu srž, pa se ne sme primenjivati parenteralno. Lokalna aplikacija idoksuridina na kožu nema značajnog efekta na kožne lezije koje prouzrokuju herpes simplex ili herpes zoster virusa.

Ribavirin.– Ribavirin je sintetski triazolni nukleozid koji deluje kako protiv DNA virusa, tako i protiv RNA virusa. On inhibiše inozin monofosfat dehidrogenazu. Ovaj lek prouzrokuje izvesna poboljšanja kod infekcija izazvanih virusom influence A, parainfluence, orbivirusom kao što je „plavi jezik”, herpesvirusom kao što je infektivni bovini rinotraheitis, virus vezikularnog stomatitisa i dr. Primenjen u obliku aerosola, ribavirin ograničava replikaciju respiratornih sincicijalnih virusa i ublažava težinu i trajanje bolesti. Postoje početna pozitivna iskustva u terapiji Lassa-groznice, ali pod uslovom da se terapija započne rano.

Azidotimidin.– Azidotimidin (Zidovudin) je jedan od derivata dideoksinukleozida koji inhibiše virus humane imunodeficijencije (HIV). Ovaj virus pripada grupi retrovirusa. Azidotimidin inhibiše virusnu DNA polimerazu (reverznu transkriptazu), time inhibiše virusnu DNA, a zatim prestaje replikacija virusa. HIV reverzna transkriptaza je 20 do 30 puta osetljivija na dejstvo leka nego polimeraze ćelija sisara.

Azidotimidin se dobro apsorbuje iz gastrointestinalnog sistema, a zatim se ravnomerno raspodeljuje po tkivima i telesnim tečnostima, uključujući i cerebrospinalnu tečnost.

Najvažnija indikacija za primenu azidotimidina je sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS). Dosadašnji rezultati pokazuju da se ovim lekom smanjuje morbiditet i mortalitet kod ove teške bolesti, smanjuje se broj i težina oportunističkih infekcija, a popravljaju se i neurološki simptomi bolesti.

Terapijska peroralna doza iznosi 200 mg i daje se na svaka 4 sata. Najčešći neželjeni efekti su nesаница, dijareja, osipi po koži i groznica, a najteži neželjeni efekt je depresija koštane srži sa anemijom, granulocitopenijom i trombocitopenijom.

Interferoni.—Organizam inficiran virusom stvara dve vrste proteina: gama-globuline i interferone. O gama-globulinima je već bilo reči ranije. Interferoni su grupa proteina koje stvaraju ćelije inficirane virusom, sve u cilju da bi se susedne ćelije učinile manje osetljivim prema virusnoj infekciji. Interferoni su prema tome važan deo odbrambenih mehanizama organizma. Međutim, bitno je istaći da su interferoni specifični za vrstu koja ih stvara, i ne mogu se koristiti za zaštitu nekog druge vrste.

Interferoni inhibišu replikaciju virusa na taj način što indukuju ribosome u ćeliji domaćina da produkuju enzime pomoću kojih se kasnije zaustavlja reprodukcija virusa. Finiji mehanizam ovog dejstva je inhibicija translacije virusne mRNA u virusne proteine.

Podela interferona.—Do danas poznati interferoni se dele u tri grupe:

- interferon-alfa je humani leukocitni interferon (tip I),
- interferon-beta je humani fibroblastni interferon (tip I), i
- interferon-gama je humani interferon (tip II).

Ipak, i pored ove podele treba naglasiti da interferoni nemaju ni jedinstven hemijski sastav, ni jedinstveni tip aktivnosti.

Indikacije i doze.—Do sada su se interferoni pokazali korisnim u terapiji većeg broja virusnih infekcija i neoplazmi. Interferon-alfa se koristi u terapiji leukemije vlasastih ćelija, Kapošievog sarkoma koji se razvija uz AIDS, kao i condyloma acuminata. Terapijske doze iznose 10^6 do 10^9 jedinica i primenjuje se intravenski.

Proizvodnja interferona je još uvek izuzetno skupa. Danas se oni dobijaju iz kulture leukocita ili fibroblasta. Međutim, uspela je proizvodnja interferona pomoću DNA rekombinantne tehnologije. Na ovaj način je, dakle genetskim inženjeringom, iz *E. coli* dobijen interferon-alfa 2a (preparat Roferon A). Neželjeni efekti interferona su groznica, anemija, mijalgije i kardiovaskularni poremećaji.

32.3. CITOSTATICI I IMUNOMODULATORI

Citostatici i imunomodulatori se koriste u veterinarskoj medicini i to posebno u terapiji malih životinja. Cilj primene citostatika je da se unište ćelije malignog tumora, a da se pri tome ne prouzrokuje oštećenje zdravih tkiva. To nažalost nije moguće sa lekovima kojima danas raspolažemo, jer oni neselektivno deluju na sve ćelije koje brzo proliferišu, odnosno na maligno i normalna tkiva koja ispoljavaju brzu proliferaciju ćelija (koštana srž, gonade, epitel digestivnog sistema, koren dlake). Idealni citostatik bio bi samo onaj koji deluje na maligne ćelije, a da pri tome ne oštećuje ćelije normalnog zdravog tkiva u organizmu životinje. Takav idealni citostatik još uvek nije sintetisan. Bolji terapijski rezultati se postižu kombinovanom primenom više citostatika u manjim dozama. Imunomodulatori su lekovi koji koče ili pojačavaju imunološki odgovor, pa se zbog toga dele na *imunosupresive* i *imunostimulanse*.

32.3.1. Citostatici

Hirurški zahvat i jonizujuće zračenje su dobro poznati postupci za terapiju malignih proliferacija koje su dobro lokalizovane. Međutim, za terapiju sistemskih malignih bolesti, a naročito posle njihovog multiplog metastaziranja, primenjuju se hemioterapijske supstance koje uništavaju maligne ćelije (citostatici). Maligne bolesti u veterinarskoj medicini koje se mogu lečiti citostaticima su: limfosarkom kod pasa i mačaka, mastocitom, prenosni venerični tumori i multipli mijelom.

Mehanizam delovanja.– U zavisnosti od toga na koju fazu ćelijskog ciklusa deluju, citostatici se dele u dve grupe:

1. Prvu grupu čine citostatici koji deluju samo na one ćelije koje se intenzivno dele. U celom ciklusu deobe ćelije, ovi lekovi imaju specifičnu napadnu tačku gde ispoljavaju svoje delovanje, pa se mogu nazvati fazno zavisni citostatici. U ovu grupu citostatika spadaju: *metotreksat, analozi pirimidina i purina, hidroksi-ureja, vinkristin, vinblastin, bleomicin i fluorouracil.*

2. Drugu grupu citostatika čine oni koji deluju nezavisno od faze ćelijskog ciklusa, dakle nespecifični. U ovu grupu lekova spadaju: *alkilirajući agensi* (na primer: *ciklofosamid*), *melfalan, nitrozo-ureja, doksorubicin i cisplatin.*

Fazno-zavisni citostatici su efikasni posebno kod malignih bolesti sa izuzetno brzom proliferacijom ćelija. Nasuprot tome, nespecifični citostatici, od kojih mnogi stvaraju komplekse sa DNA, koriste se u terapiji tvrdih lokalizovanih tumora sa sporim rastenjem.

Za izlečenje malignog procesa potrebna je eradicacija svih malignih ćelija. To za sada nije moguće jer u malignoj neoplazmi postoji više subpopulacija ćelija koje se međusobno mogu značajno razlikovati (morfološki, imunogenetski, po sposobnosti metastaziranja), ali je za praksu najbitnije da se mogu razlikovati i u pogledu njihove reakcije prema citostaticima. Druge se pak mogu naći izvan mogućnosti dejstva lekova jer se nalaze u „farmakološkim skloništima” do kojih lek teško dopire (na primer, u centralnom nervnom sistemu).

Hemioterapija tumora ima za cilj da se unište sve maligne ćelije, jer čak i jedna jedina preostala maligna ćelija može biti razlog za pojavu recidiva bolesti. Ako se uspešno hemioterapijom, uz pomoć citostatika uništi 99% malignih ćelija, još uvek preostaje 1 gram malignog tkiva u kome se nalazi jedna milijarda preostalih ćelija. Sa 99% uništenih malignih ćelija sigurno se postiže vidljivo kliničko poboljšanje bolesti. Kombinacijom citostatika može se postići uništenje čak i 99,99% malignih ćelija u tumoru, ali čak i u ovom slučaju preostaje deset miliona malignih ćelija koje mogu da budu razlog za pojavu metastaza. Ovi podaci ubedljivo govore koliko je *manifestna i korisna klinička remisija* bolesti još uvek daleko od *potpunog izlečenja malignog tumora.*

Nepovoljna karakteristika citostatika je i u tome što se povećanjem njihovih terapijskih doza značajno povećavaju teški i opasni neželjeni efekti (na primer, depresija koštane srži i krvavljenje iz gastrointestinalnog sistema).

Rezistencija prema citostaticima.–Tri vrste faktora učestvuju u nastajanju rezistencije malignih ćelija prema citostaticima: farmakokinetički, citokinetički i biohemijski.

Farmakokinetička rezistencija nastaje zbog nemogućnosti leka da u dovoljnoj koncentraciji i u pravo vreme dospe do maligne ćelije da bi ispoljio svoje maksimalno dejstvo. Ovome može da doprinese slaba apsorpcija leka, nedovoljna distribucija do mesta dejstva, brza biotransformacija u neaktivne metabolite i brza eliminacija iz organizma. Vazno je znati da je krvotok u tumoru obično vrlo slab, pa niska koncentracija leka dospeva u tumorsko tkivo.

Citokinetička rezistencija zavisi od brzine rasteња tumora. Dejstvo citostatika je uvek jače kod onih tumora koji brzo rastu. Već je pomenuto da citostatici često deluju samo u određenoj fazi deobe maligne ćelije. Razlog za rezistenciju ovog tipa je i heterogenost osnovnih ćelija u tumoru, a sve one mogu pokazivati različitu osetljivost prema citostaticima.

Biohemijski mehanizmi rezistencije podrazumevaju mutaciju među osnovnim ćelijama što ima za posledicu razvoj rezistentnog klona. Ostali biohemijski mehanizmi rezistencije su:

- slab transport leka u ćeliju,
- poremećena aktivacija leka u ćeliji,

- povećanje depoa nukleotida u ćeliji,
- amplifikacija gena koji osiguravaju sintezu posebnih enzima,
- smanjivanje broja aktivnih mesta na ciljnim proteinima.

Svi ovi faktori u manjoj ili većoj meri važe za skoro sve citostatike.

32.3.1.1. Podela citostatika

Citostatici se dele na sledeće grupe lekova:

- alkilirajući agensi,
- antimetaboliti,
- vinblastin i vinkristin,
- antibiotici,
- hormoni i
- ostali citostatici.

32.3.1.1.1. Alkilirajući agensi

Alkilirajući agensi su grupa citostatika koja je razvijena iz bojnih otrova plikavaca (*nitrogen mustards*). Razlog za ova istraživanja bilo je zapažanje da ovi otrovi, pored svog dobro poznatog efekta da izazivaju pojavu plikova po koži, istovremeno prouzrokuju i atrofiju limfnih žlezda i koštane srži. Prvi azotni plikavac koji je upotrebljen kao lek bio je mehloretamin, a od njega je razvijen veći broj lekova sa boljim karakteristikama.

Hemijski sastav. – Derivati azotnih plikavaca hemijski se dele u dve grupe:

- *derivati bis(hloroetil)-amina*, u koje spadaju mehloretamin, ciklofosamid, melfalan i hlorambucil,
- *derivati nitrozoureje*, u koje spadaju: karmustin, lomustin i semustin.

Mehanizam delovanja. – Osnovni mehanizam delovanja alkilirajućih citostatika potiče od njihove sposobnosti da svoje alkilne grupe prenose na biološki važne sastojke ćelije, što se konačno manifestuje poremećajem njene funkcije. Derivati nitrozoureje deluju posredstvom stvaranja izocijanata.

Indikacije. – Od svih pobrojanih alkilirajućih agenasa u praksi se najčešće koristi ciklofosamid. Najčešće indikacije za njegovu primenu su: karcinomi dojke, ovarijuma, pluća, mijelomi, limfomi i leukemija. Vrlo je značajna primena ciklofosamida u imunosupresivnoj terapiji.

Neželjeni efekti. – Najčešći neželjeni efekti alkilirajućih agenasa su: supresija koštane srži, nauzeja, povraćanje, stomatitis, dijareja, alopecija, pireksija, odložena hepatotoksičnost, mutagenost i karcinogeneza. Moguća je supresija funkcije gonada i imunskog odgovora životinje, uz istovremenu involuciju limfoidnih tkiva.

32.3.1.1.2. Antimetaboliti

Antimetaboliti su citotoksične supstance koje su po hemijskom sastavu slične endogenim metabolitima, na primer folnoj kiselini, purinu i pirimidinu. Oni deluju tako što zamenjuju prirodne metabolite u metaboličkim procesima u ćeliji. Iz ovog razloga ključni molekuli postaju funkcionalno neaktivni, bitno se menja aktivnost nekih enzima, a moguća je i njihova potpuna inaktivacija.

Antagonisti folne kiseline. – *Metotreksat* je najvažniji predstavnik antagonista folne kiseline. On inhibiše sintezu nukleinskih kiselina, pa tako istovremeno zaustavlja rastenje

maligne ćelije. Indikacije za metotreksat su: limforetikularne neoplazije, mijeloproliferativni poremećaji, različiti tipovi karcinoma i sarkoma. Najvažniji neželjeni efekti su stomatitis, enteritis, depresija koštane srži i alopecija.

U slučaju pojave težih neželjenih efekata, dejstvo metotreksata se može brzo i efikasno antagonizovati *folnom kiselinom* (citovorom faktor, leukovorin). Prema metotreksatu se može razviti rezistencija tumorskih ćelija.

Antagonisti purina i pirimidina.–Najvažniji antagonisti purina su *merkaptopurin* i *tiogvanin*, dok u najvažnije antagoniste *pirimidina* spadaju *citarabin* i *fluorouracil*.

Merkaptopurin se u organizmu preobraća u ribonukleotid, koji kompetitivno antagonizuje delovanje enzima od kojih zavisi biosinteza adenina i ksantinskih ribonukleotida. Moguće indikacije za merkaptopurin su limfosarkom, akutna limfatička leukemija i granulocitna leukemija. Ovaj lek slabo deluje protiv akutne i hronične mijelocitne leukemije. Najvažniji neželjeni efekat merkaptopurina je depresija koštane srži, ali su takođe mogući hepatopatija, povraćanje i dijareja.

Citarabin i fluorouracil se u organizmu pretvaraju u nukleotide koji deluju kompetitivno sa normalnim metabolitima koji učestvuju u biosintezi nukleinskih kiselina. Najvažnija indikacija za citarabin je akutna mijelogena leukemija. Najvažniji neželjeni efekti citarabina su mijelosupresija, stomatitis, nauzeja i alopecija. Fluorouracil koči sintezu DNA i RNA. Njegove indikacije su karcinomi i sarkomi, kao i solarna keratoza. Neželjeni efekti su leukopenija, trombocitopenija, anemija, anoreksija, povraćanje, dijareja i stomatitis. Kod mačaka je opisana nagla smrt posle primene fluorouracila.

32.3.1.1.3. *Vinblastin i vinkristin*

Vinblastin i vinkristin su alkaloidi iz biljke *Vinca rosea* (vrsta zimzelena). Oni zaustavljaju mitozu u metafazi, jer deluju na mikrotubularni protein mitotičkog vretena, i tako prouzrokuju njegovu inaktivaciju. U literaturi su poznati i pod imenom „otrovi deobnog vretena”

Indikacije za vinkristin su limfosarkom, prenosni venerični tumori i idiopatska trombocitopenična purpura. Vinblastin i vinkristin retko prouzrokuju depresiju koštane srži, ali kao neželjene efekte često prouzrokuju perifernu neuropatiju sa parestezijama i slabošću skeletnih mišića.

32.3.1.1.4. *Antibiotici*

Izvestan broj antibiotika se vezuje za polinukleotide u ćeliji, pa tako sprečava transkripciju nove DNA i RNA. To je razlog da se ovi antibiotici koriste u terapiji malignih oboljenja. Najpoznatiji antibiotici sa citostatskim delovanjem su: *doksorubicin*, *daunorubicin* i *bleomicin*.

Doksorubicin i *daunorubicin* su po hemijskom sastavu slični tetraciklinskim antibioticima. Oba ova antibiotika su izolovana iz gljive roda *Streptomyces*.

Doksorubicin i daunorubicin deluju tako što se jedan njihov prsten umeće („interkalira”) između dva susedna nukleotidna para, remeteći normalnu funkciju i deobu ćelija. Oni omogućuju stvaranje slobodnih radikala, što verovatno doprinosi njihovom antikancerogenom delovanju. Ovo je, međutim, poseban razlog za njihovu toksičnost za srčani mišić. Najvažnije indikacije za doksorubicin i daunorubicin su limfomi, karcinomi dojke, ovarijuma, testisa, endometrijuma i tireoideje. Značajnu efikasnost ovi antibiotici pokazuju i u terapiji sarkoma, neuroblastoma, multiplog mijeloma i leukemije. Najvažniji neželjeni efekti su oštećenje miokarda (sa kasnijim razvojem insuficijencije), depresija koštane srži i alopecija.

Bleomicin je polipeptidni antibiotik koji se takođe dobija iz streptomiceta. Još nepoznatim mehanizmom, bleomicin inhibiše sintezu DNA i zaustavlja mitoze. Bleomicin posebno efikasno deluje protiv karcinoma skvamoznih ćelija i protiv malignih limfoma. Neželjeni efekti bleomicina su: hiperkeratoza, anoreksija, nauzeja, groznica, zamor, parestezije, stomatitis i alopecija. Pa ipak njegovu upotrebu najviše ograničava njegova sposobnost da prouzrokuje fibrozu pluća.

32.3.1.1.5. Hormoni

Najvažniji antineoplastički hormoni su: *glukokortikoidi*, *estrogeni* i *antiestrogeni*, *gestageni*, *androgeni* i *antiandrogeni*. Ovi hormoni prouzrokuju kliničku remisiju nekih tipova karcinoma, ali ne prouzrokuju eradikaciju malignih ćelija. Oni posebno deluju na tumore koji potiču od ćelija koje su i normalno zavisne od dejstva hormona. Primera radi, ovi hormoni se koriste u terapiji karcinoma dojke i karcinoma prostate.

Glukokortikoidi se primenjuju u terapiji limfoma, mijeloma, akutne limfatičke leukemije i za kontrolu hiperkalcemije udružene sa nekim tipovima maligniteta.

Estrogeni (estradiol i stilbestrol) se koriste kao palijativni lekovi kod karcinoma prostate i perianalnog adenoma.

Tamoksifen i *aminoglutetimid* su supstance sa antiestrogenim dejstvom. Tamoksifen se vezuje za estrogene receptore u osetljivim ćelijama i tako blokira reakciju ciljnog tkiva prema endogenim estrogenima. Najvažnija indikacije za tamoksifen su karcinom dojke i karcinom endometrijuma. Aminoglutetimid blokira konverziju androgena u estrogene inhibišući tkivnu aromatazu.

Gestageni (hidroksiprogesteron, medroksiprogesteron, megesterol) utiču na tok karcinoma endometrijuma, ovarijuma, prostate i dojke. Njihov mehanizam delovanja nije poznat, iako u visokim dozama deluju sigurno citotoksički.

Androgeni steroidi donekle popravljaju stanje kod karcinoma dojke.

Antiandrogeni (na primer flutamid i ciproteron) blokiraju receptore za testosteron i mogu popraviti stanje kod karcinoma prostate i perianalnih neoplazija.

32.3.1.1.6. Ostali citostatici

Pored pobrojanih, u upotrebi ili u kliničkom istraživanju je još nekoliko supstanci kao što su: L-asparaginaza, amsakrin, hidroksiureja, mitoksantron i mitotan.

32.4. IMUNOMODULATORI

Urođena ili stečena otpornost životinja prema prisustvu infektivnih agenasa, stranih tela i ćelija, toksina i neoplastičnih ćelijskih elemenata se bazira na mnogim kompleksnim i različitim mehanizmima koji se jednim imenom nazivaju *imunitet* ili odbrana domaćina. Uticaj lekova na imuni sistem je važan u terapiji autoimunih oboljenja, kontroli infekcije kod imunokompromitovanih pacijenata i u ograničavanju reakcije organizma protiv presađenog organa ili tkiva. Postoje supstance koje mogu promeniti specifične ili nespecifične odbrambene mehanizme organizama. Za razumevanje opštih principa i mehanizama imunomodulacije potrebno je pogledati udžbenik iz Patološke fiziologije. Ovde će ukratko biti opisane samo supstance i lekovi koji mogu delovati kao *imunostimulansi* ili *imunosupresori*.

Imunostimulansi i imunosupresori.— Primena ovih lekova je u veterinarskoj medicini još uvek u preliminarnoj fazi. Imunostimulansi su supstance i lekovi koji stimulišu imuni odgovor. Racionalnu osnovu za primenu ovih lekova čine stanja sa

smanjenom imunološkom reaktivnošću ili generalizovanim imunološkim deficitom, kao što su: hronične zarazne bolesti, maligne bolesti i imunodeficijenti poremećaji.

Imunosupresivi su lekovi i supstance koji koče imunološki odgovor. Za postizanje klinički efikasne imunosupresije važni su sledeći principi:

- primarni (inicijalni) imuni odgovori mogu se mnogo lakše i mnogo efikasnije suprimirati nego sekundarni imuni odgovor. Svi inicijalni procesi imunog odgovora (obrada antigena, proliferacija ćelija, sinteza limfokina i diferencijacija) su izuzetno osetljivi prema imunosupresivnim lekovima. Kada je imunološka memorija već uspostavljena, imunosupresivi ispoljavaju samo umerena dejstva.
- imunosupresivi ne deluju podjednako na sve tipove imunološkog odgovora, i
- imunosupresija je pouzdanija ako se imunosupresivni lek primeni pre, a ne posle izlaganja antigenu. Nažalost, u praksi se često dešava da se imunosupresiv primenjuje tek kada je autoimuna bolest već razvijena, ili tek posle presađivanja organa i tkiva, tj. kada je već došlo do razvoja imunog odgovora.

Podela imunomodulatora.– Poznate su tri grupe supstanci i lekova koji mogu modifikovati imuni odgovor:

- supstance animalnog porekla,
- supstance mikrobnog porekla, i
- supstance sintetskog porekla.

U svim ovim grupama nalaze se supstance koje mogu delovati kao imunostimulansi ili kao imunosupresivi.

32.4.1. Imunomodulatori animalnog porekla

U organizmu životinja se nalazi izvestan broj supstanci koje mogu menjati elemente imunog sistema u manjoj ili većoj meri. Neke su uvek prisutne, a neke mogu biti indukovane.

Interferoni i induktori interferona.– Interferoni su porodica glikoproteina koje proizvode izvestan broj ćelijskih tipova u organizmu. Postoje tri različite serološke klase interferona:

- *alfa-interferone* luče leukociti i makrofagi na mestima virusne infekcije. Do sada je poznato 13 oblika alfa-interferona,
- *beta-interferone* proizvode fibroblasti i parenhimne ćelije posle izlaganja dejstvu virusa,
- *gama-interferone* luče limfoidne ćelije posle izlaganja dejstvu malignih ćelija ili mutogena.

Interferoni ispoljavaju mnoge funkcije u imunskom sistemu stimulišući ili inhibišući sintezu specifičnih proteina, kao i stimulišući više intracelularnih enzima. Oni indukuju receptore za IgG₁ u monocitima. Oni takođe stimulišu funkciju makrofaga i pojačavaju rast i diferencijaciju citotoksičnih progenitor-ćelija. Gama-interferon posebno stimuliše funkciju prirodnih ćelija-ubica. Oni menjaju produkciju imunoglobulina u B-ćelijama.

Terapijska primena interferona još uvek ne daje zadovoljavajuće rezultate u veterinarskoj medicini. Do sada je isprobano delovanje humanog alfa-interferona kod goveda (2 i.j./kg, bukalno) u cilju sprečavanja pojave transportne groznice i virusnog rinotraheitisa. Humani alfa-interferon je takođe primenjen za preveniranje i lečenje virusnih respiratornih infekcija kod konja (20 i.j./kg, peroralno), za lečenje leukemije kod mačaka i infekcija pasa izazvanih parvovirusom. Postoje supstance koje mogu indukovati sintezu interferona, ali su prilično toksične pa se za sada retko koriste.

Interleukini.– Interleukin-1 (faktor aktivacije limfocita) i interleukin-2 (faktor rasteća T-ćelija) su za praktičnu primenu dobijeni rekombinantnom tehnologijom. Kao imunostimulansi, interleukini se primenjuju u raznim tipovima imunodeficijencije. Tako, na primer, interleukin-2 se uspešno primenjuje u humanoј medicini u terapiji karcinoma. Nespecifična imunostimulacija pomoću lipopolisaharida ustvari se odigrava na taj način što se iz aktivisanih makrofaga povećava oslobađanje interleukina-1. Isti efekat ima imunomodulator muramil dipeptid. Glavni biološki efekat interleukina-1 je indukcija timusnih limfocita da povećaju produkciju interleukina-2. Sam po sebi, interleukin-2 je potrebnii signal za povećanu proliferaciju T limfocita i prirodnih ćelija-ubica.

Ostali limfokini i monokini.– Imunostimulantno dejstvo imaju takođe interleukin-3, faktor koji stimuliše produkciju makrofaga i faktor nekroze tumora (TNF). Njihova klinička primena je još u početnoj fazi.

Hormoni timusa.–Hormoni timusa, uključujući timozin, su peptidi iz epitelnih ćelija timusa. Oni indukuju sazrevanje prekursora T limfocita u T-ćelije. Oni takođe pojačavaju aktivnost T pomoćnih ćelija, pojačavaju aktivnost interleukina-2 i stimulišu citotoksičnu aktivnost T ćelija.

Imunosupresori animalnog porekla.–Najvažniji imunosupresori animalnog porekla su *glukokortikoidni hormoni*, *antilimfocitni globulin (ALG)* i *histamin*.

Farmakologija glikokortikoida je opisana na drugom mestu. Ovde treba samo istaći da njihovo oslobađanje u stanjima stresa prouzrokuje značajnu inhibiciju imunskog sistema kod životinja.

Antilimfocitni globulin (ALG) se dobija prečišćavanjem seruma životinja kojima su prethodno inokulisani limfociti. ALG suprimira samo ćelijski imunski odgovor, ali ne utiče na humoralnu komponentu. Supresija ćelijskog imunskog odgovora ostavlja životinju potpuno nezaštićenu od mogućih virusnih i drugih infekcija. Najveći nedostatak antilimfocitnog globulina je što prouzrokuje imunsku reakciju protiv samog sebe, sa mogućim rizikom od reakcija preosetljivosti.

32.4.2. Imunomodulatori mikrobnog porekla

Bakterije, gljivice i kvasci proizvode supstance sa stimulantnim delovanjem na imunski sistem životinja. Takve supstance aktiviraju B i T limfocite, makrofage i prirodne ćelije-ubice. Ove iste supstance povećavaju produkciju interferona i indukuju sintezu TNF-a. Izuzetno retko, supstance mikrobnog porekla suprimiraju imunitet.

BCG vakcina.– BCG je živi atenuirani soj *Mycobacterium bovis*. Komponente ćelijskog zida ove bakterije koriste se za stimulaciju imunskog odgovora. Ovaj efekat se manifestuje stimulacijom B i T ćelija, koje zatim oslobađaju limfokine, a ovi aktiviraju makrofage i neutrofile, što se na kraju manifestuje granulomatoznom reakcijom. BCG derivati su moćni imunostimulansi koji se koriste kao adjuvansi vakcinama, zatim se koriste u terapiji mamarnog adenokarcinoma kod kuja, okularnog karcinoma skvamoznih ćelija kod goveda i sarkoida kod konja.

Muramildipeptid.– Muramildipeptid je imunostimilans koji se takođe dobija iz ćelijskog zida mikobakterija. Ovaj peptidoglikan povećava produkciju antitela, stimuliše poliklonsku aktivaciju limfocita, aktivira makrofage i stimuliše oslobađanje interleukina-1. Biološka aktivnost muramildipeptida se još i pojačava njegovom inkorporacijom u liposome ili konjugacijom sa glikoproteinima i sintetskim antigenima.

***Propionibacterium acnes* (ranije *Corynebacterium parvum*) i *Corynebacterium cutis commune*.**– Suspenzija ove bakterije pojačava produkciju antitela, stimuliše ćelijski imunitet i olakšava funkcije makrofaga i prirodnih ćelija-ubica. U terapiji se koristi u dozama od 15 mg/kg ili u dozi od 40 mg/na 100 kg telesne mase za *Corynebacterium*

cutis u toku 2 do 3 nedelje za poboljšanje imunosupresivnih stanja udruženih sa hroničnim virusnim i bakterijskim infekcijama kod pasa, mačaka, konja, goveda, prasadi i jagnjadi. Indikacije za ovaj imunostimulans su takođe leukemija mačaka, virusni rinotraheitis mačaka (izazvan herpes virusom), stafilokokna piodermija i infekcije gornjeg respiratornog trakta kod konja. Do sad je ovaj lek isproban i u terapiji spontanih maligniteta kod pasa.

Endotoksini (lipopolisaharidi).–Endotoksini gram negativnih bakterija ispoljavaju imunostimulantne i antitumorske efekte. Ovi efekti su u stvari posledica delovanja jedne komponente endotoksina koja se sastoji od lipopolisaharida. Visoka toksičnost onemogućava rutinsku primenu endotoksina u imunoterapiji. Ipak, poznato je da endotoksini povećavaju stvaranje antitela i prouzrokuju opštu imunostimulaciju koja se manifestuje kao rezistencija prema bakterijskim infekcijama. Endotoksini stimulišu B-ćelije, aktiviraju makrofage, stimulišu oslobađanje interleukina-1 i pojačavaju oslobađanje interferona iz ćelija.

Derivati kvasca i pečuraka- Iz kvasca i pečuraka izolovane su supstance sa imunostimulantnim dejstvom.

Lentinan je izolovan iz pečurke *Lentinus edodes*. On stimuliše retikuloendotelni sistem, aktivira makrofage i citotoksične T-ćelije i indukuje produkciju interleukina-1. *Lentinan* ima nespecifično zaštitno dejstvo protiv raznih infekcija.

Glukan aktivira imunski odgovor, i povećava fagocitnu sposobnost, pa se koristi kao nespecifična zaštita protiv raznih patogena.

Statolon i *bestatin* su produkti pečuraka koji aktiviraju mononuklearne fagocite i povećavaju citotoksičnost makrofaga. Osim toga, ove supstance indukuju produkciju interferona.

32.4.2.1. Ciklosporin

Ciklosporin je antibiotik i ima jedinstvenu hemijsku strukturu. Uspešno je sintetisan, kao i više njegovih derivata.

Mehanizam delovanja.– Ciklosporin specifično i selektivno inhibiše aktivaciju T-ćelija. Inhibisane ćelije ne stvaraju i ne otpuštaju interleukin-2 i druge limfokine. Na ovaj način je inhibisano stvaranje ćelija koje su sposobne da razore neke druge (ciljne) ćelije. Ovim mehanizmom ciklosporin sprečava reakciju odbacivanja kalema (na primer, presađenog organa). Istovremeno, ciklosporin šteti matične ćelije koštane srži i ne ometa njihovo sazrevanje. Poštuda granulocita i makrofaga je bitna za savlađivanje infekcije koja se može desiti za vreme primene imunosupresivnih lekova.

Farmakokinetika.– Ciklosporin ima prilično kompleksnu farmakokinetiku. Posle peroralne primene kod pasa, poluvreme apsorpcije iznosi 2,5 časa, a biološka raspoloživost je niska, svega 30%. Ciklosporin se posle apsorpcije raspodeljuje po svim telesnim tečnostima i tkivima, a ima veliki afinitet za proteine plazme. Biotransformacija leka se odigrava u jetri, a produkti metabolizma se izlučuju u žuči, a samo manjim delom u urinu.

Indikacije.–Najvažnije indikacije za primenu ciklosporina u veterinarskoj medicini su autoimune bolesti, dok se u humanoj medicini pretežno koristi za sprečavanje odbacivanja transplantiranih organa. Ostale indikacije za ovaj lek su neka oboljenja kože (na primer, pemfigus), uveitis, alergijski neuritis i encefalitis, artritis, miastenija gravis i tireoiditis.

Neželjene reakcije.– Najvažniji neželjeni efekti ciklosporina su anafilaktoidne reakcije i oštećenje bubrega i jetre. Ciklosporin se ne sme primenjivati istovremeno sa drugim nefrotoksičnim lekovima, kao što su aminoglikozidni antibiotici, amfotericin B i kotrimoksazol.

Doze i način primene.—Za postizanje imunosupresije ciklosporin se primenjuje u dozi od 20 mg/kg, peroralno.

32.4.3. Imunomodulatori sintetskog porekla

Najvažniji imunostimulansi sintetskog porekla su: *levamizol*, *izoprinozin*, *cimetidin* i *azimekson*. Detaljnije će biti opisan samo levamizol.

Najvažniji imunosupresori sintetskog porekla su: *citostatici*, *azatioprin*, *glukokortikoidi*, *oklacinib* i *organski preparati zlata*.

Levamizol.—Levamizol je poznati antihelmintik koji pored toga ima sposobnost da stimuliše imunski sistem kod imunokompromitovanih životinja. On deluje na sve faze imunskog odgovora, najverovatnije delujući na metabolizam cikličnih nukleotida. Levamizol menja proliferativni odgovor na limfocite, stimuliše sintezu limfokina, produkciju antitela, pojačava hemotaksu i fagocitozu. On takođe ubrzava diferencijaciju T limfocita. Ukratko, levamizol stimuliše ćelijski imunitet.

Levamizol se primenjuje peroralno ili parenteralno u dozama od 2 do 15 mg/kg/dan. On se dobro i brzo apsorbuje iz digestivnog sistema, sa biološkim poluvremenom eliminacije od oko 4 časa. Kod životinja sa poremećenim ćelijskim imunitetom, levamizol uspostavlja normalni imunski odgovor.

Indikacije za levamizol su infekcije udružene sa depresijom imunskog sistema, kao što je na primer virusna dijareja kod goveda. Neželjeni efekti su: prekomerna stimulacija holinergičkog sistema, a retko leukopenija i agranulocitoza.

Azatioprin.—Azatioprin je derivat imidazola. Ima hemijsku strukturu sličnu merkaptopurinu koji je inače antimetabolit purina. Azatioprin se u organizmu skoro kompletno preobraća u 6-merkaptopurin, od koga ima 10 puta jače imunosupresivno dejstvo.

Azatioprin deluje imunosupresivno remeteći metabolizam nukleinskih kiselina neophodnih za proliferaciju koja nastaje posle antigene stimulacije. Ovaj lek deluje citotoksično i razara stimulisane limfoidne ćelije. Azatioprin blokira, kako primarni imuni odgovor, tako i sekundarnu produkciju antitela u serumu.

Indikacije za primenu azatioprina su: pemfigus foliaceus i reumatoidni artritis kod pasa, a ređe idiopatska trombocitopenična purpura i autoimuna hemolitička anemija. Terapijska doza azatioprina za psa iznosi 2,2 mg/kg/dan, peroralno. Najteži neželjeni efekti su depresija koštane srži sa leukopenijom i anemijom, a ređe trombocitopenijom i krvavljenjima. Doze veće od terapijskih prouzrokuju gastrointestinalne poremećaje.

Oklacinib.—Oklacinib je imunomodulator koji svoje dejstvo ostvaruje inhibicijom aktivnosti jednog ili više predstavnika familije enzima Janus kinaze (JAK). Ovi enzimi imaju značajnu ulogu u procesima zapaljenja, svraba, alergije i autoimunih bolesti. Oklacinib, kao inhibitor aktivnosti Janus kinaza blokira signalizaciju za sintezu citokina.

Oklacinib je odobren za lečenje alergijskog dermatitisa praćenog svrabom i za lečenje kliničkih manifestacija atopijskog dermatitisa pasa. Aplikuje se p.o. u terapijskoj početnoj dozi od 0,4 do 0,6 mg/kg, dva puta dnevno, tokom dve nedelje. Doza održavanja je identična početnoj terapijskoj, a dužina tretmana zavisi od individualne procene koristi/rizika za životinju.

Oklacinib delujući na imunski sistem može da poveća osetljivost pasa prema infekcijama izazvanim virusima i bakterijama, a može da pogorša kliničku sliku neoplastičnih oboljenja. Ako se oklacinibom leči svrab koji prati alergijski dermatitis neophodno je ispitati i tretirati bilo koji drugi uzrok svraba (alergijski dermatitis uzrokovan alergenima buva, kontaktni dermatitis i preosetljivost na hranu). U slučajevima alergijskog i atopijskog dermatitisa potrebno je ustanoviti moguće izvore komplikacija,

kao što su bakterijske, virusne i parazitske infekcije (buve, šugarci). Efikasnost oklaciniba u lečenju pruritusa pasa iznosi 68%, a prednizolona 76%. Oklacinib ima efikasnost od 66% u lečenju atopijskog dermatitisa pasa.

Neželjene i toksične reakcije.—Neželjene reakcije kod pasa lečenih od atopijskog dermatitisa, ustanovljene do 16. dana od početka primene oklaciniba, i to kod 2 do 5% pasa: dijareja, povraćanje, anoreksija, nova kožna ili potkožna zadebljanja, letargija i polidipsija. Posle 16. dana nastaju ozbiljniji neželjeni efekti: piodermija, otitis, nespecifične kvržice na koži, cistitis, pododermatitis, limfadenopatija, pojačan apetit i agresija.

Oklacinib davan u tri i pet puta većoj dozi od terapijske, tokom trinaest puta dužeg perioda od uobičajenog terapijskog prouzrokuje papilome, alopeciju, ekcem, dermatitis, abraziju, interdigitalne ciste, edem ekstremiteta i limfadenopatija. Broj toksičnih efekata oklaciniba i učestalost njihovog pojavljivanja su dozno zavisna.

Kontraindikacije.—Lek se ne primenjuje kod pasa koji su preosetljivi na oklacinib, mlađih od godinu dana i telesne mase ispod 3 kg. Ne primenjuje se kod pasa sa dokazanom imunosupresijom (hiperadrenokorticism), progresivnom malignom neoplazijom, tokom graviditeta, laktacije i kod priplodnih mužjaka.

ANTISEPTICI I DEZINFICIJENSI

Dezinficijens je supstanca koja sprečava razmnožavanje ili ubija mikroorganizme (bakterije, protozoe, gljivice i viruse). Mnogi dezinficijensi ubijaju bakterije za vrlo kratko vreme (nekoliko minuta), što je u suprotnosti sa delovanjem antibiotika čije se antimikrobno delovanje ispoljava posle dužeg vremena (više časova). Dezinficijensi se najčešće koriste za sprovođenje higijenske dezinfekcije, odnosno za tretiranje površina predmeta, izlučevina i objekata protiv mikroorganizama. Njihova primena na živo tkivo često može da prouzrokuje neželjene pa i toksične efekte.

Antiseptici su supstance koje ubijaju bakterije ili sprečavaju razmnožavanje i primenjuju se na živo tkivo.

Germicidi su sve supstance koje ubijaju mikroorganizme. Zavisno od vrste mikroorganizma na koje deluje, takva supstanca može da se zove baktericid, fungicid, amebicid i virucid.

Karakteristike idealnog dezinficijensa. – Idealni dezinficijens bi trebalo da ima sledeće karakteristike:

- da deluje brzo,
- poželjan je širok antimikrobni spektar delovanja (bakterije, gljivice i virusi),
- spor razvoj rezistentnih sojeva prema dezinficijensu,
- ne sme da se inaktivira protienima,
- toksičnost treba da je minimalna,
- ne sme da boji ili korodira predmete,
- ne bi trebalo da deluje na kožu, bilo u smislu direktnog oštećenja, bilo senzibilizacije,
- trebalo bi da bude bez neprijatnog mirisa,
- treba da bude površinski aktivna supstanca (da bude deterdžent),

Ni jedno od postojećih dezinficijentnih sredstava ne ispunjava sve ove uslove.

Klasifikacija. – Antiseptici i dezinficijensi se mogu podeliti u sledeće grupe:

- *oksidaciona sredstva* – peroksidi, kalijum-permanganat, hipohlorit,
- *halogena sredstva* – jod i jodofori,
- *redukciona sredstva* – formaldehid, gluteraldehid i sumpor-dioksid,
- *kiseline i alkalije*,
- *alkohol*,
- *fenoli i krezoli*,
- *boje*,
- *površinski aktivne materije* – deterdženti i sapuni, i
- *razna organska jedinjenja*.

Mehanizam delovanja. – Poznata su tri mehanizma pomoću kojih deluju antiseptici i dezinficijensi.

- *Koagulacija proteina.* – Mnogi dezinficijensi koagulišu proteine. Ovo dejstvo je korisno kada zahvata samo bakterije, ali na površini živog tkiva može da bude štetno.
- *Inhibicija aktivnosti raznih enzima*, a posebno onih koji su bitni za život bakterija.
- *Površinska aktivnost.* – *Mnogi antiseptici i dezinficijensi su površinski aktivne materije. One menjaju propustljivost ćelijske membrane, a time i osnovne životne procese kod bakterije.*

Aktivnost i efikasnost dezinficijentnog sredstva se određuje upoređivanjem sa dejstvom standardne koncentracije fenola, tj. određivanjem tzv. „fenolnog koeficijenta” za svaki poznati dezinficijens.

33.1. OKSIDACIONA SREDSTVA

Oksidaciona sredstva se dele na ona koja oslobađaju kiseonik kao gas, na primer peroksidi, i na ona koja prouzrokuju oksidaciju, ali bez oslobađanja kiseonika, kakvi su na primer halogeni i kalijum-permanganat.

33.1.1. Peroksidi

Hydrogenii peroxydi solutio diluta.—sadrži 3,6 i 12% H_2O_2 u vodi. U dodiru sa tkivima i bakterijama iz ovog rastvora se oslobađa nascentni jednovalentni kiseonik koji deluje antibakterijski. Rastvor je stabilan u kiseloj sredini, ali se razgrađuje u alkalnoj sredini i u dodiru sa metalima.

Vodonik-peroksid ima dvostruko dejstvo. Prvo, on deluje kao antiseptik kada se nanosi na kožu i sluzokože, dezinficijens i dezodorans pod dejstvom nascentnog kiseonika. Oslobađanje kiseonika se jednim delom obavlja i pod dejstvom enzima katalaze. Drugo, oslobođeni kiseonik je mehanički čistač jer pomaže odstranjivanju raspadnutog tkiva. Dejstvo vodonik-peroksida je kratkotrajno, traje samo dok se oslobađa nascentni kiseonik. Smrt bakterija, na primer piogenih koka, nastaje već jedan minut posle izlaganja dejstvu peroksida. Spore antraksa uginu posle 5 minuta od izlaganja. Vodonik-peroksid se koristi za ispiranje purulentnih rana i prirodnih otvora (na primer spoljašnji ušni kanal).

Natrijum-perborat.— je beli prašak koji se u rastvoru razgrađuje u natrijum-metaborat i vodonik-peroksid, a ovaj deluje na način kako je već opisano.

Kalijum-permanganat.—u rastvoru ima jake oksidacione osobine. Rastvor kalijum-permanganata je nestabilan i priprema se neposredno pred upotrebu. On je svetlo ružičaste boje. Kalijum-permanganat oslobađa kiseonik koji zatim deluje kao antiseptik. U koncentraciji od 0,1% kalijum-permanganat se koristi za ispiranje rana, a u koncentraciji od 5% se koristi za smanjivanje prekomerne granulacije. U ovoj koncentraciji kalijum-permanganat se koristi kao sredstvo za pranje šapa kod trkačkih pasa u cilju otvrdnjavanja stopala. Rastvori kalijum-permanganata stajanjem brzo gube aktivnost, kao i posle kontakta sa tkivom i dobijaju braon boju. Prema tome, rastvori kalijum-permanganata koji su dobili mrku, odnosno braon boju, nisu više za upotrebu. Bojenje tkiva je loša osobina ovog antiseptika.

Benzoil-peroksid.—Oslobađa kiseonik, ali sporo. Pored toga, ovaj antiseptik deluje keratolitički i antiseboroički, pa se koristi za terapiju piodermije kod pasa.

Ponekad prouzrokuje nadražaj kože, što ograničava njegovu primenu.

33.1.2. Halogeni

Od halogenih elemenata sa antiseptičkim dejstvom primenjuju se hlor i jod. Oni su jeftini baktericidi sa širokim spektrom dejstva. Deluju protiv bakterija, gljivica i nekih virusa. Pregled antimikrobne, antigljivične i antivirusne aktivnosti antiseptičkih i dezinficijentnih sredstava prikazan je u tabeli 33-1.

33.1.2.1. Hlor

Hlor je jako oksidaciono sredstvo, ali je istovremeno i jako toksičan dezinficijens. On deluje i i dezodorantno čak i u vrlo niskim koncentracijama. Na taj način se izbegava njegova toksičnost. Hlor se upotrebljava i obliku nestabilnog hipohlorita koji postepeno oslobađa hlor kad se izloži atmosferi ili prisustvu organskog materijala. Sa organskim

materijama hlor stvara hloramine jer se vezuje za amino grupe proteina. Hloramini (hloramin T, dihloramin T, hlorazidin) su organska jedinjenja hlora sa slabim antiseptičkim dejstvom jer sporo oslobađaju hlor. Hloramini se koriste za dezinfekciju pijaće vode i vode u bazenima za kupanje. Svi preparati koji oslobađaju hlor se brzo inaktiviraju pod uticajem organskih materija.

Tabela 33–1.

Pregled antiseptika i dezinficijena protiv bakterija, spora, virusa i gljivica.

| Lek | Gram pozitivne bakterije | Gram negativne bakterije | Bacil tbc. | Spore | Virusi | Gljivice |
|---------------|--------------------------|--------------------------|------------|-------|--------|----------|
| Hlor i jod | 4 | 4 | 1 | 1 | 4 | 3 |
| Formaldehid | 4 | 4 | 1 | 1 | 3 | 4 |
| Cetrimid | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Benzalkonijum | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Hlorheksidin | 4 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Amfoliti | 4 | 4 | 2 | 3 | 3 | 3 |

Brojevima od 1 do 4 je u rastućoj skali označena aktivnost pobrojanih sredstava (4 = najjače dejstvo, 1 = najslabije dejstvo).

Natrijum-hipohlorit.– Natrijum-hipohlorit sadrži približno 0,5% hlora (w/v). Kao supstanca je nepostojan, pa se u komercijalnim preparatima nalazi u obliku koncentrata. Jeftin je za dezinfekciju voda i izlučevina životinja.

Natrijum-hipohlorit se koristi za dezinfekciju vimena kod mastitisa u koncentraciji od 4% aktivnog hlora. Ovo otklanja mogućnost naknadne infekcije za vreme muže. Idealno sredstvo za ove svrhe treba da uništi zaostale patogene na vimenu po završetku muže, ali da pruži i naknadnu zaštitu od dalje kontaminacije. Bilo koje sredstvo da se koristi u ove svrhe, ono ne sme da ošteti zdravu kožu vimena. Nažalost, rastvori hipohlorita ponekad prouzrokuju prolazni nadražaj kože, ali ovo obično isčezava za jednu do dve nedelje.

33.1.2.2. Jod

Jod je oksidaciono sredstvo, ali ima slabije dejstvo od hlora. On deluje antiseptički, ali pri tome deluje nadražajno na kožu i ima i tendenciju da usporava zarastanje rana. Čak i u razblaženju 1: 20 000, jod ubija bakterije za jedan minut, a spore za 15 minuta.

Etanolni rastvor joda (jodna tinktura) sadrži 5% joda i 4% kalijum-jodida. Tinktura joda je efikasan antiseptik za intaktnu kožu. U razblaženju od 0,2% ovaj rastvor se koristi za intrauterinu i vaginalnu irigaciju. Prebojavanje kože koje nastaje posle primene etanolnog rastvora joda može se otkloniti amonijakom ili natrijum-tiosulfatom.

Jodofori su kompleksi između joda i nekog nosača, koji je obično neki neutralni polimer. Najpoznatiji među ovima je povidon-jod. U vodenom rastvoru iz njega se oslobađa jod. Povidon-jod se veoma mnogo koristi u hirurgiji, kako za dezinfekciju ruku hirurga tako i za pripremu operativnog polja na koži pacijenta. Antibakterijsko delovanje na koži traje 6–8 časova. Povidon-jod je aktivan sve dotle dok se održava njegova braon boja. Povidon-jod se koristi u programima zaštite od mastitisa, kako pre muže tako i posle muže. U ove svrhe se koristi 0,5% rastvor povidon-joda. Iz praktičnih razloga jodofori često sadrže još glicerol ili lanolin kao emolijens. Preparati ovog tipa se koriste za zaštitu oštećenih mesta na koži vimena, ali i na drugim delovima kože.

33.2. REDUKCIONA SREDSTVA

Najvažniji predstavnici ove grupe dezinficijensa su: *formaldehid* i *sumpor-dioksid*.

Formaldehid.– Formaldehid je gas koji se za praktičnu primenu nalazi u obliku 40%-og rastvora, poznatog pod imenom formalin. Na živa tkiva formaldehid deluje adstrigentno. Njegov antimikrobni spektar je širok (tabela 33–1). Ako se nerazblažen formalin aplikuje na kožu, tada prouzrokuje pećipitaciju proteina i otvrdnjavanje kože. Ovaj efekat formaldehida se koristi za otvrdnjavanje šapa kod trkačkih pasa. Pranje šapa kod ovih pasa se sprovodi pomoću 4%-og rastvora formaldehida.

Za dezinfekciju prostorija primenjuje se mešavina kalijum-permanganata u rastvoru formaldehida u odnosu 3:5. Za svaka 3 m² površine prostora uzima se 45 do 90 g kalijum-permanganata. Prostorije koje se dezinfikuju ostavljaju se zatvorene bar 10 časova. Fumigaciju prostorije je najbolje izvesti uveče i ostaviti je zatvorenu preko noći.

Formaldehid ne ubija insekte, ali ne menja ni boje tkanine, pa u tom pogledu ima izvesnu prednost nad sumpor-dioksidom. Formaldehid je zvanično preporučeni dezinficijens u merama koje se sprovode u borbi protiv slinavke i šapa. Daleko najčešće se primenjuje fumigacija (raspršivanje rastvora), ali kad to nije moguće koristi se i posipanje 2%-im rastvorom formaldehida. Postoje aparati pomoću kojih se dezinficijens u obliku aerosola raspršuje u celoj prostoriji.

Gluteraldehid.– Ova supstanca deluje manje nadražajno od samog formaldehida. On deluje protiv bakterija, spora, gljivica i virusa. Njegovo dejstvo ne ometaju proteini (na primer, serum). U praksi se najčešće koristi za dezinfekciju endoskopa i za inaktivaciju virusa u krvnim produktima. Gluteraldehid je najefikasniji u koncentraciji od 2% u puferovanom rastvoru, čiji pH treba da se kreće od 7,5 do 8,5.

Sumpor-dioksid.– Sumpor-dioksid je gas koji se oslobađa pri sagorevanju sumpora. Ovaj gas se i danas koristi kao dimni dezinficijens za dezinfekciju štala i uopšte prostora u kome su životinje smeštene. Ovo se radi da bi se uništile bakterije, virusi, paraziti i insekti. Za svaka 3 m³ vazduha, potrebno je sagoreti 0,5 kg sumpora. Efekat je potpuniji ako je vazduh vlažan i ako je onemogućena njegova cirkulacija u prostoriji. Ovo se postiže vlaženjem podova i zidova u prostoriji. Oslobođeni sumpor-dioksid reaguje sa vodom dajući sumporastu kiselinu, a ova deluje baktericidno.

Natrijum-metabisulfit.– Natrijum-metabisulfit takođe oslobađa sumpor-dioksid i koristi se kao konzervans za hranu. Kao antioksidans i konzervans dodaje se rastvorima adrenalina i prokaina namenjenih za parenteralnu promenu. U ovim rastvorima natrijum-metabisulfit se nalazi u koncentracijama od 0,1 do 0,2%. Nepovoljne osobine sumpor-dioksida su što prouzrokuje koroziju metala i obezbojavanje i raspadanje tkanina.

33.3. KISELINE I ALKALIJE

Jake mineralne kiseline se mogu koristiti kao dezinficijensi, ali se zbog korozivnog dejstva koriste samo za dezinfekciju neživih predmeta.

Sumporna kiselina se koristi zajedno sa anjonskim deterdžentima za sterilizaciju pribora za prikupljanje mleka.

Borna kiselina je slaba kiselina koja se ranije koristila kao antiseptik za ispiranje konjunktivalne kese. Njena antibakterijska aktivnost je slaba.

Alkalije koje se koriste kao dezinficijensi su natrijum-hidroksid, natrijum-karbonat i kreč. Inaktivacija bakterija nastaje u sredinama čiji je pH iznad 9. Posebna karakteristika alkalija je da deluju protiv virusa. Natrijum-karbonat se u obliku 4%-tnog rastvora koristi za čišćenje i dezinfekciju podova i opreme posle izbijanja infekcije virusa šapa.

33.4. ETANOL

Etanol u obliku 70%-og rastvora se koristi za lokalnu antisepsu na koži, na primer pre aplikacije leka. Deluje bakteriostatski oštećujući citoplazmu bakterija. Njegovo kompletno antibakterijsko dejstvo nastaje već posle nekoliko minuta od primene.

Izopropil-alkohol se primenjuje ređe od etanola. I on se koristi za lokalnu antisepsu, ali nažalost ni jedan od pomenutih alkohola ne deluje na spore, viruse i gljivice. Njime se ne mogu sterilisati hiruški instrumenti. Pa ipak, antisepsa alkoholom je postala ritual savremene veterinarske medicine.

33.5. FENOLI I KREZOLI

Čisti fenoli i kezozi su kao antiseptici potpuno opsolentni, ali se kao dezinficijensi još uvek koriste. Samo izuzetno retko, u cilju sprečavanja naduva primenjuju se peroralno kao antizimotici. Za antiseptičke svrhe se koriste derivati fenola i krezola, kao što su hlorovani krezoli i fenil-živina jedinjenja.

Fenol.– Iako fenol danas ima više istorijski značaj, on se ipak koristi kao standard prema kome se meri dezinficijentno dejstvo drugih supstanci („fenolni koeficijent“). Iako retko, fenol se i danas koristi kao konzervans (0,5%) za neke injekcione rastvore.

Krezol.– Dezinficijentno dejstvo krezola je slično kao i kod fenola, ali mu je toksičnost manja. Krezol deluje efikasno protiv acido-rezistentnih bakterija, slabije deluje protiv virusa, a skoro uopšte ne deluje na spore. Dobra mu je osobina što se njegova dezinfekciona moć ne menja pod dejstvom bilo kakvog organskog materijala. U praksi se mnogo koristi kao *Solutio cresoli saponata* (lizol).

Preparati krezola se koriste za dezinfekciju na farmama i u veterinarskim ambulancama, ali se ne smeju koristiti u mlekarama i klanicama, jer mleko i meso lako mogu da prime prodorni miris krezola.

Toksičnost.– Fenoli i krezoli su posebno toksični za pse. Kod ovih životinja smrt može da nastupi čak i kad se njihovi kavezi samo operu fenolima i krezolima. Pas može da ugine posle kupanja karbolnim sapunom. Simptomi trovanja su letargija, koma, konvulzije. Smrt nastaje usled slabljenja srčanog rada i paralize disanja. Ako se sumnja na trovanje fenolima i krezolima, neophodno je obilato pranje kože toplom vodom. Ako je životinja lizanjem šapa i kože unela veće količine fenola i krezola, neophodno je ispiranje želuca (iako to nije lako izvesti).

33.5.1. Hloroksilenol

Hloroksilenoli su najviše učinili da se fenoli i krezoli danas retko koriste. Danas su najviše u upotrebi parahloro-metaksilenol (PCMX) i dihloro-metaksilenol (DCMX). Loša osobina ovih antiseptika je što im se aktivnost znatno smanjuje posle kontakta sa organskim materijalima.

Parahloro-metaksilenol je nerastvorljiv u vodi, ali je rastvorljiv u organskim rastvaračima i sapunima. U praksi se koristi 5%-ni rastvor. Ovaj dezinficijens je visoko efikasan baktericid, uglavnom protiv gram pozitivnih bakterija. Najosetljivije su streptokoke, a manje stafilokoke. Značajna prednost ovog dezinficijensa su što ne deluje lokalno nadražajno, i što mu je toksičnost mala. Pa ipak, postoji mogućnost razvoja preosetljivosti kože. Kao antiseptik, parahloro-metaksilenol se koristi za pripremu operativnog polja, za čišćenje rana i za ispiranje uterusu i vagine (1 do 2% rastvor).

Dihloro-metaksilenol je približno 4 puta aktivniji od parahloro-metaksilenola.

33.6. ANTISEPTIČKE BAZNE BOJE

U prometu se nalaze akridinske boje, trifenilmetanske boje i fenotijazinske boje.

Akridinski derivati. Akridinske boje su bakteriostatski antiseptici. Oni uglavnom deluju protiv piogenih mikroorganizama, posebno streptokoka i stafilokoka. Njihovo dejstvo protiv gram negativnih bakterija je slabo, a *Pseudomonas* i *Proteus* spp. su visoko rezistentni. Antibakterijsko dejstvo ovih boja je posledica promene metabolizma DNA. Najpoznatije akridinske boje su: *euflovin*, *akriflovin*, *aminakrin-hidrohlorid* i *proflavin-hemisulfat*.

Akriflovin je žuta boja rastvorljiva u vodi, alkoholu i glicerolu. Ova supstanca ima sporo antibakterijsko dejstvo protiv piogenih gram pozitivnih mikroorganizama. U koncentraciji od 0,1% rastvor akriflavina se koristi za ispiranje rana, a u istoj koncentraciji u obliku krema primenjuje se za terapiju opekotina. Pripremljeni su gaza i zavoji koji su već impregnirani akriflavinom.

Proflavin je sličan akriflavinu po dejstvu. On je manje aktivan od akriflavina, ali zato brže deluje i manje je toksičan. U veterini se koristi isključivo kao antiseptik na koži, i u lečenju rana, najčešće u obliku rastvora ili praška u koncentraciji od 0,2%.

Aminakrin-hidrohlorid se po dejstvu nalazi između akriflavina i proflavina.

33.7. POVRŠINSKI AKTIVNE SUPSTANCE (DETERDŽENTI)

Sve ove supstance smanjuju površinski napon i deluju kao emulgatori. Ostale osobine ovih materija su „vlaženje”, širenje, prodornost, stvaranje pene i čišćenje. Prema tome, deterdženti su sredstva za emulzifikaciju i čišćenje, ali koja uz to imaju i antibakterijsko dejstvo.

Površinski aktivne materije deluju ili prouzrokujući jonizaciju (*jonski deterdženti*), ili ne prouzrokujući jonizaciju (*amfoterni deterdženti*).

Jonski deterdženti se dele na anjonske i katjonske. Anjonski su aktivni u slabo kiselom rastvoru, dok katjonski deluju u slabo alkalnim uslovima. Anjonski deterdženti antagonizuju dejstvo katjonskih, i obrnuto.

Antibakterijsko dejstvo deterdžentnih sredstava se značajno smanjuje u prisustvu organskih materija, kao što su krv, serum, gnoj. Osim toga, jonski deterdženti slabo deluju na viruse, spore i gljivice.

33.7.1. Anjonski deterdženti – tenzidi

Najpoznatiji anjonski deterdženti: *sapuni*, *kalcijum* i *amonijum mandelat* i *natrijum lauril sulfat*.

Posebno su korisni sapuni i natrijum lauril sulfat jer služe za čišćenje i imaju antibakterijsko dejstvo protiv gram-pozitivnih bakterija. Ovo dejstvo je slabo, pa se njima često dodaju dezinficijensi sa jačim dejstvom.

Sapuni su natrijumove i kalijumove soli raznih masnih kiselina. Pošto su NaOH i KOH jake baze, a masne kiseline su vrlo slabe kiseline, to većina sapuna rastvorenih u vodi ima jako alkalnu reakciju (pH 8 do 10). Razumljivo je da sapuni mogu delovati nadražajno na kožu čiji normalan pH iznosi između 5 i 6. Sapuni su emulgatori pa time pomažu odstranjivanje masti i keratina sa kože. Dovoljno dugo pranje pomaže da se odstrane i bakterije, ili bar većina njih.

33.7.2. Katjonski deterdženti – tenzidi

Najpoznatiji katjonski deterdženti su: *kvaternerna amonijumska jedinjenja*, *cetrimid* i *benzalkonijum*. Ovim jedinjenjima se ponekad dodaju rozanilin i akridinske boje.

Katjonski deterdženti deluju kako protiv gram pozitivnih tako i protiv gram negativnih bakterija. Nikad ne treba zaboraviti antagonizam između sapuna i katjonskih deterdženata. Ako je operativno polje pripremano prethodnim pranjem pomoću sapuna, onda sve ostatke sapuna treba potpuno odstraniti (ispiranje vodom) pre nego što se na istu površinu, u cilju antiseptike, nanese neki od katjonskih deterdženata.

Kvaternerna amonijum jedinjenja.– Ova jedinjenja su aktivnija u alkalnoj sredini. Njihova antibakterijska aktivnost se znatno smanjuje u prisustvu gnoja, krvi i seruma, jer hemijski reaguje sa proteinima.

Kvaternerna amonijum jedinjenja se koriste za održavanje sterilnosti instrumenata. Prethodno je potrebno da se instrumenti autoklaviraju u cilju uništavanja spora, a tek posle toga se mogu držati u rastvoru ovih jedinjenja.

Kvaterneri deterdženti stvaraju tanak film na površini kože koji deluje kao antiseptik u odnosu na spoljnu sredinu, ali se ispod njega ipak mogu održati patogene bakterije. Prema tome, sterilizacija operativnog polja pomoću ovih deterdženata je praktično nemoguća. Ova nezgodna osobina kvaternernih jedinjenja može se otkloniti ako im se pre upotrebe doda alkohol, a tek tada primene u cilju antiseptike.

Cetrimidi.–Rastvori cetrimida (1%) se koriste za čišćenje kože i lečenja opekotina. U koncentraciji od 0,1% ovaj deterdžent se koristi za antiseptiku vimena, ruku mužača i celokupnog probora za mužu. Instrumenti se permanentno mogu držati u 1%-om rastvoru cetrimida kome je dodat natrijum-nitrit u koncentraciji od 0,2% da bi se spečilo rđanje.

Benzalkonijum hlorid i benzetonijum hlorid.–Ovi katjonski deterdženti ima jako antibakterijsko dejstvo. Za sterilizaciju kože primenjuje se 0,1%-ni alkoholni rastvor. Na sluzokože ili duboke rane smeju da se primenjuju u koncentracijama od 0,01 do 0,05%. Instrumenti se čuvaju u 0,02%-om rastvoru, uz dodatak 0,2% natrijum-nitrita da bi se spečilo korodiranje.

33.7.3. Amfoterna jedinjenja

Amfoterna površinski aktivna jedinjenja sadrže bar jednu anjonsku i jednu katjonsku grupu, pa prema tome, zavisno od pH sredine mogu da deluju kao anjonski, katjonski i nejonski deterdženti. Ako je pH iznad njihove izoelektrične tačke, oni deluju kao anjonski deterdženti. Ako je pH ispod izoelektrične tačke, oni su katjonski deterdženti, a između ta dva ekstrema ponašaju se kao nejonska-jedinjenja.

Ako su molekulske katjonske i anjonske grupe iste jačine, onda je izoelektrična tačka na pH 7, pa je molekul „uravnotežen”. Ovakvi deterdženti nemaju lokalno nadražajno dejstvo, pa su pogodni za spravljanje šampona za decu.

Amfoterni deterdženti se približavaju kombinaciji idealnih svojstava za dezinfekciju predmeta. Međutim, oni su manje pogodni kao dezinficijensi za kožu, jer se njihova aktivnost smanjuje u dodiru sa proteinima.

33.8. RAZNA ORGANSKA JEDINJENJA

Najvažniji predstavnik ove grupe antiseptika je hlorheksidin-hidrohlorid, koji direktno razara bakterijsku ćeliju mnogih gram pozitivnih i gram negativnih bakterija. On deluje efikasno protiv *E. coli*, *S. dublin*, *Vibrio cholerae*, *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*. Aktivnost se zadržava u prisustvu telesnih tečnosti, gnoja i

drugih antiseptika. Međutim, hlorheksidin je inkompatibilan sa anjonskim deterdžentima, uključujući sapune. Ako je potrebno produženo dejstvo, hlorheksidin može da se koristiti u obliku praška ili masti. Za preoperativnu pripremu kože koristi se 0,5% alkoholni rastvor ili 1% vodeni rastvor. Za terapiju metritisa koriste se pesari od 1 g koji se ubacuju direktno u uterus.

Toksičnost ovog jedinjenja je mala, a lokalno nadražajno dejstvo izuzetno retko. U koncentraciji od 1% hlorheksidin se koristi za pranje vimena. On ima slabo dejstvo protiv virusa, spora i gljivica.

PESTICIDI – ANTIKTOPARAZITICI

Pesticidi su otrovi koji deluju protiv štetočina (pest – štetočina). Oni se koriste za uništavanje svih štetnih organizama koji su nepoželjni za životinju, čoveka i njihovu okolinu. U pesticide spadaju: *insekticidi*, *rodenticidi*, *fungicidi*, *molusци*, *herbicidi* i *fumigansi*. Selektivna toksičnost pesticida je izuzetno poželjna, ali nažalost, mnogi od njih ne deluju samo protiv štetočina, na primer ektoparazita, već i protiv domaćina, tj. inficirane životinje.

U veterinarskoj medicini poseban značaj imaju antiktoparazitici, koji deluju protiv ektoparazita koji žive na životinjama i antiendoparazitici koji deluju na parazite koji žive u telu životinja.

Prema mehanizmu delovanja antiktoparazitici mogu da se svrstaju u nekoliko grupa:

Stomačni.– Posle aplikacije na površinu kože paraziti unose lek-otrov u digestivni sistem sa malim delovima tkiva ili masti. Iz digestivnog sistema lek ulazi u krvotok ektoparazita i raspoređuje se po njegovom organizmu.

Kontaktни.– Ovi antiktoparazitici ulazi u organizam parazita kroz njegovu kožu ili kutikulu, i to dok se parazit kreće po površini kože domaćina na koju je aplikovan antiktoparazitik.

Antiektoparazitici koji deluju preko respiratornog sistema-fumigansi.– Antiektoparazitici se primenjuju u gasovitom stanju (fumigacija) ili u čvrstom stanju (prasad) raspršuju, a u organizam ektoparazita dospevaju preko respiratornog sistema.

Sistemski antiktoparazitici.– Ovaj tip antiktoparazitika dospeva u organizam domaćina posle apsorpcije kroz kožu, posle njihove supkutane primene, ili apsorpcijom iz digestivnog sistema. Apsorbovani antiktoparazitik se zatim ravnomerno raspodeljuje po celom organizmu tretirane životinje

34.1. HEMIJSKE GRUPE ANTIKTOPARAZITIKA

Organohlorna jedinjenja.– Najpoznatija organohlorna jedinjenja sa insekticidnim dejstvom su:

- **Ciklodieni:** *hlordan*, *aldrin*, *dieldrin*, *heptahlor*, *endrin*,
- **Heksahlorcikloheksani:** *lindan*, *toksafen*, *mireks*, *hlordekon*.

– Organohlorna jedinjenja deluju kao kontaktни otrovi. Zbog njihovog nagomilavanja i dugog zadržavanja u masnom tkivu životinja, njihova primena je u mnogim delovima sveta strogo ograničena, pa čak i zabranjena.

Organofosfati.– Njihova primena je ograničena u mnogim zemljama Evrope, uključujući i našu zemlju, a samo mali broj predstavnika se koristi.

Organofosfati koji se koriste protiv ektoparazita (akaricidi) i insekata (insekticidi) su: *diazinon*, *halokson*, *hlorpirifos*, *foksim*, *kumafos*, *trihlorfon*, *metrifonat* i dr.

Karbamati.– Karbamati su takođe insekticidi i antiktoparazitici. Najpoznatiji karbamatni insekticidi su *propoksur* i *karbaril*.

Makrolidni antiktoparazitici.– Predstavnici ove grupe su avermektini (*ivermektin*, *doramektin*, *abamektin*, *eprinomektin*, *selamektin* i dr.)

Formamidini.– Predstavnik ove grupe antiktoparazitika je *amitraz*.

Sintetski piretroidi.– Predstavnici ove grupe su *permetrin*, *cipermetrin*, *deltametrin*, *flumetrin* i dr.

Prirodna organska jedinjenja.– Relativno je mali broj prirodnih organskih

jedinjenja koja se koriste kao antiektoparazitici. Predstavnik je *piretrum*, izolovan iz buhača.

Neorganska jedinjenja.—*Soli arsena i sumpora* se još u nekim zemljama ponekad koriste kao insekticidi.

Ostali antiektoparazitici.—Sredstva koja regulišu rast i inhibiraju razvoj insekata (*metopren, piriproksifen, ciromazin, lufenuron*).

Noviji antiektoparazitici različite hemijske strukture (*fipronil, afoksolaner, imidaklopid, nitenpiram*).

34.2. ORGANOHLORNA JEDINJENJA

U mnogim zemljama organohlorna jedinjenja se vrlo malo koriste ili su zabranjena za primenu. Ipak, oni su ovde opisani kao prototipovi modernih insekticida. Osim toga, neki se od njih još uvek povremeno koriste i u našoj zemlji (*lindan, toksafen, mireks, hlordekon*).

34.2.1. Heksahlorcikloheksani

Benzen-heksahlorid (heksahlorocikloheksan—HCH) poznat je pod imenom *lindan*. Od svih izomera HCH, gama izomer - lindan je najaktivniji i najtoksičniji.

Dejstvo i upotreba.—Lindan deluje insekticidno tako što remeti metabolizam inozitola. Lindan je kontaktni otrov.

Kod *malih životinja* (pas i mačaka) lindan se još uvek primenjuje. Psi se mogu kupati preparatima koji sadrže 0,2% HCH, dok se mačke i štenad samo zaprašuju preparatom čija je koncentracija od 0,2 do 0,5%. Ako se tretira celo telo, prašak treba iščerkati posle 30 minuta od primene. Ovim postupkom se sprečava lizanje, i unošenje otrova u organizam. Lindan deluje vrlo efikasno protiv svih ektoparazita na malim životinjama, ali je posebno efikasan protiv šugarca.

Kod *ovaca* potapanje i prskanje preparatom sa 0,06% aktivne supstance pokazalo se vrlo efikasno protiv šuge. Kada se primenjuje na životinjama njegovo rezidualno dejstvo se održava tokom 3 do 6 nedelja. Za to vreme životinje su zaštićene od ponovne infekcije ektoparazitima.

34.2.2. Toksafen

Toksafen je stomačni i kontaktni otrov. On se uglavnom primenjuje u obliku spreja, za uništavanje krpelja kod goveda. Koriste se koncentracije od 0,25 do 0,55%. Moguće je i potapanje životinja u rastvor iste koncentracije toksafena. Ovaj insekticid i akaricid ima dug rezidualni efekt. Zaštita goveda je potpuna i u vreme najače invazije krpeljima. U nekim krajevima sveta toksafen se smatra najboljim sredstvom za uništavanje krpelja, ako se upotrebi u obliku spreja. Toksafen dobro deluje i protiv krlja kod goveda i ovaca.

Toksičnost.— Simptomi trovanja toksafenom kod životinja manifestuju se stimulacijom produžene kičmene moždine, dispnojom, cijanozom, mišićnim tremorom i konvulzijama. Lečenje se sastoji od i.v. primene pentobarbitona u cilju zaustavljanja prenadraženosti. Zaostali otrov sa površine kože treba oprati ili temeljno iščerkati kako bi se onemogućila dalja njegova apsorpciju. Psima se i.v. aplikuje antidot kalcijum-borogluconat u dozi od 2 do 3 g.

34.3. ORGANOFOSFATI

Danas se koristi manji broj jedinjenja organofosfata koji imaju akaricidno i insekticidno dejstvo, a neki od njih i antihelmintičko. Jedinjenja koja se koriste kao insekticidi i akaricidi imaju: visoku selektivnu toksičnost, relativno kratku perzistenciju i širok antieltoparazitski spektar dejstva.

Opšte karakteristike.– Organofosfatni insekticidi su istovremeno kontaktni i stomačni otrovi. Osnovni mehanizam njihovog delovanja je inhibicija acetilholin-esteraze i pseudoholin-esteraze. Zbog svoje izrazite liposolubilnosti, oni se brzo apsorbuju posle različitih načina primene. Posle apsorpcije u organizmu životinja organofosfati se razgrađuju-detoksikuju procesima hidrolize i oksidacije. Detoksikacija se odvija kod sisara, što nije slučaj kod insekata, jer oni nemaju enzime ili su nedovoljno razvijeni da bi razgradili organofosfate.

Toksičnost.– Svi organofosfati su toksični za čoveka i životinje, jer i kod njih prouzrokuju ireverzibilnu inhibiciju holinesteraza. Simptomi trovanja se sastoje iz kombinacije centralnih i perifernih holinergičkih efekata izazvanih nagomilanim endogenim acetilholinom. Neposredni uzrok smrti je depresija disanja, a ona nastaje usled paralize respiratornog centra, paralize mišića dijafragme, bronhokonstrikcije i pojačane sekrecije u bronhijama.

Atropin je najvažniji antidot kod trovanja organofosfatima. Ovaj lek otklanja sve simptome trovanja koji nastaju usled prekomerne stimulacije muskarinskih holinergičkih receptora. Fascikulacija i slabost skeletnih mišića se ne može otkloniti atropinom, jer oni nastaju usled prekomerne stimulacije nikotinskih holinergičkih receptora.

Oksimi (pralidoksim, obidoksim, toksagonin i Hi-6) su reaktivatori inhibisane holinesteraze. Oni kidaju vezu između organofosfata i holinesteraze, pa tako omogućavaju regeneraciju ovog enzima. Oksimi otklanjaju slabost skeletnih mišića, ali su manje efikasni u otklanjanju muskarinskih holinergičkih efekata. Iz ovog razloga je najbolje kombinovati atropin sa oksimima.

Diazepam (isključivo intravenski) se koristi za zaustavljanje konvulzija.

34.3.1. Primena organofosfata

Organofosfati se kod životinja primenjuju na jedan od sledećih načina:

– *spoljašnja primena*: prskanje, kupanje, potapanje, raspršivanje, zaprašivanje, ogrlice, ušne markice, „pour-on” (prelivanje kože leđnog dela-gereben leđa koncentrovanim rastvorom organofosfata),

– *sistemska primena*: kao dodatak hrani i „pour-on” primena. Apsorpcija insekticida se vrši kroz kožu, a zatim raspodeljuje po ostalim delovima tela.

Za uništavanje krpelja na životinjama najčešće se koriste sledeći organofosfati:

| | |
|---------------|--------|
| Kumafos | 0,05% |
| Hlorfenvinfos | 0,05% |
| Dioksation | 0,15% |
| Etion | 0,075% |

Sva ova jedinjenja se koriste za potapanje životinja u rastvor insekticida, ili za raspršivanje po telu životinja. Dužina intervala između tretiranja zavisi od vrste krpelja. Krpelji sa jednim domaćinom (*Boophilus microplus*) tretiraju se svake tri nedelje, dok se krpelji sa dva i tri domaćina moraju da tretiraju svakih 5 dana. Za lečenje šuge ovaca najčešće se koriste sledeći antieltoparazitici, u navedenim koncentracijama: diazinon (100 do 125 ppm), flumetrin (55 ppm) i propetamfos (125 ppm).

Sistemska primena.– Sistemska primena i delovanje antiektoparazitika se koristi za uništavanje štrklja kod goveda, *Gastrophilusa* kod konja i *Oestrus ovis* kod ovaca. U tu svrhu koriste se kumafos (10 mg/kg), fention (7,5 mg/kg), trihlorfon (75 mg/kg) i dihlorvos (50 mg/kg). Ova jedinjenja se aplikuju p.o. sondom ili u obliku paste za oralnu primenu. Aplikacija je obično jednokratna. Organofosfatni antiparazitici primenjenji na sistemski način aplikacije istovremeno deluju na helminte i ektoparazite, a najčešće su odobreni za primenu kod goveda, svinjai konja.

Za uništavanje krpelja i buva kod pasa i mačaka koriste se ogrlice sa organofosfatima, karbamatima, sintetskim piretroidima, amitrazom i dr. Rezidualno dejstvo navedenih antiektoparazitika, u zavisnosti od vrste ektoparazita obično traje od 2 do 5 meseci.

34.4. KARBAMATI

Karbamati se koriste za uništavanje ektoparazita kod velikih i malih životinja, kao i za uništavanje insekata. Od svih njih daleko se najčešće koriste *karbaril* i *propoksur*.

Karbaril i propoksur su efikasni protiv krpelja, vaši, buva, šugaraca i krlja. Ovi insekticidi i antiektoparazitici se primenjuju u obliku praška, rastvora za potapanje životinja, spreja, šampona ili ogrlice za pse i mačke.

Propoksur i karbaril inhibišu holinesterazu parazita jače nego holinesterazu sisara. Propoksur deluje parazitocidno, ali primenjivan u obliku praška ili rastvora ne ostvaruje rezidualni efekat. Kada se inkorporiše u ogrlicu, parazitocidni efekat protiv buva pasa i mačaka se održava tokom 5 meseci, a protiv krpelja 10 nedelja. Za sve ovo vreme psi i mačke su zaštićeni od infekcije parazitima.

Karbamati su relativno slabi antiektoparazitici i u odnosu na sintetske piretroide njihovo insekticidno dejstvo je čak oko 6 puta slabije. U poređenju sa organofosfatima, organohlornim preparatima i sintetskim piretroidima karbamati imaju najveću toksičnost za sisare i predstavljaju najveći rizik za primenu kod životinja. Zbog slabog insekticidnog dejstva karbamati se kombinuju sa sintetskim piretroidima (flumetrinom, permetrinom), bilo u obliku insekticidne ogrlice ili rastvora za kupanje.

34.5. AMITRAZ

Amitraz je jedan od derivata formamidina. Ima akaricidno dejstvo koje nastaje tako što amitraz inhibiše enzim monoamino-oksidazu, koja je zadužena za metabolizam kateholamina (neurotransmitera) prisutnih u nervnom sistemu parazita. On je i agonista adrenergičkih alfa₂ receptora i koči oslobađanje noradrenalina, što za posledicu ima ekscitaciju parazita i uginuće.

Amitraz je posebno indikovano za uništavanje i preveniranje infekcije krpeljima. Ovaj antiektoparazitik je vrlo aktivan protiv vaši goveda i svinja, krpelja i krlja ovaca, šugarca i buva kod svinja, krpelja, buva i demodeksa kod pasa. Takođe, amitraz se koristi i kod pčela protiv krpelja *Varroa jacobsoni* (bolest varoza) i *Braula coeca* (bolest brauloza). U ovu svrhu amitraz se primenjuje fumigacijom (dimljenje).

Doziranje.– Amitraz se primenjuje u koncentraciji od 0,025% u rastvorima za potapanje kod goveda i ovaca. U zavisnosti od vrste parazita, razvojnih oblika i vrste domaćina ove koncentracije mogu da variraju između 0,005% i 0,1%.

Toksičnost.– Amitraz spada u relativno malo toksične antiektoparazitike kada se primeni u propisanim koncentracijama. Visoke koncentracije amitraza prouzrokuju značajne neželjene i toksične efekte na centralnom nervnom i kardiovaskularnom sistemu. Kod velikih sisara ovi simptomi se manifestuju kao depresija CNS-a do pojave kome, hipotermije, bradikardije i hipotenzije. Međutim, kod glodara preovladavaju simptomi

prenadraženost CNS-a.

Lečenje trovanja amitrazom (agonista adrenergičkih alfa₂ receptora) postiže se primenom blokatora ovih receptora, kao što su johimbin i fentolamin.

34.6. AVERMEKTINI

Ivermektin je prvo uveden u terapiju kao antihelmintik, a tek posle obimnih ispitivanja kao insekticid, i kao antiektoparazitik koji se koristi za uništavanje više vrsta parazita na mnogobrojnim vrstama životinja. Primenjuje se parenteralno i lokalno (topikalno). *Abamektin* takođe pripada porodici avermektina.

Oba leka imaju širok antiparazitski spektar delovanja. Deluju na nematode, vaši, šugarce, krpelje i buve kod goveda, svinja i pasa. Primenjeni parenteralno deluju protiv endo i ektoparazita kod životinja.

Dejstvo i upotreba.– Avermektini su pripremljeni u više formulacija koje se koriste za uništavanje većeg broja vrsta ektoparazita.

34.7. NEORGANSKA JEDINJENJA

Sumpor je godinama smatran najboljim lekom za lečenje šuge, sve do uvođenja novijih antiektoparazitika. Pa ipak, sumpor se još i danas u nekim zemljama rutinski koristi za kupanje pasa infestiranim šugarcima. Napravljene su farmaceutske formulacije u obliku masti, ulja ili u obliku praška sa talkom i kaolinom. U praksi se najčešće koriste šamponi u kojima je sumpor pomešan sa sapunom ili deterdžentom.

Sumpor se koristi ili kao *Sulphur sublimated* (sumporni cvet) ili kao *Sulphur praecipitatum*. *Monosulfiram* je sumpor u obliku organskog jedinjenja.

Benzil benzoat.– To je benzil estar benzoične kiseline koji se povremeno koristi protiv buva pasa i mačaka. U obliku losiona benzil benzoat se primenjuje „spot on” tehnikom za kontrolu i lečenje demodikoze i šuge pasa. On je dosta sigurno sredstvo i ne prouzrokuje neželjene efekte kod tretiranih pasa.

34.8. PRIRODNA JEDINJENJA

Najpoznatija prirodna jedinjenja sa insekticidnim dejstvom su aktivni principi iz piretruma (buhač-*Chrysanthemum cinerariaefolium*), derisa i lonhokarpusa.

Pyrethrum (buhač).– Cvet od buhača osušen i pulverizovan se već dugo vremena koristi kao „dalmatinski prašak protiv insekata”. Aktivni principi u ovom prašku su *piretrini*. Da bi prašak od cveta buhača bio aktivan, u njemu mora da se nalazi bar 1% piretrina. Spremljen je poseban ekstrakt iz buhača sa koncentracijom piretrina od 25%.

U piretrumu se nalaze dva tipa piretrina, od kojih je piretrin I aktivniji u vodenom rastvoru od piretrina II. U piretrumu se nalaze još dva aktivna jedinjenja: cinerin I i cinerin II. Oni imaju sličnu aktivnost kao i piretrini.

Dejstvo i upotreba.– Piretrini su kontaktni otrovi sa brzim paralitičkim dejstvom, kome prethodi povećana mišićna razdražljivost i konvulzije parazita. Ovaj onesposobljavajući paralitički efekt piretrina brzo nastaje, ali postoji mogućnost da se neki insekti posle dejstva mogu da oporave. Zbog toga se piretrini često kombinuju sa hloriranim benzenskim derivatima čije dejstvo sporije nastaje, ali duže traje.

Piretrini su najviše korišćeni za uništavanje buva i vaši. Piperonil-butoksid je sinergista sa piretrinima jer znatno pojačava njihovo delovanje. Kombinacija ove dve supstance ima izuzetno dobro insekticidno dejstvo, i vrlo često se koristi u praksi u cilju sprečavanja rezistencije parazita na piretrine.

Sintetski piretroidi.–Nezgodna osobina prirodnih piretrina izolovanih iz piretruma je što su nestabilni pod uticajem svetlosti. Zbog toga, piretrini imaju malu insekticidnu i akaricidnu korist, jer kratko vreme posle primene perzistiraju u aktivnom stanju. Takođe, i česta aplikacija antiektoparazitika je teško izvodljiva i nepraktična ako se sprovedi na velikom broju životinja.

Iz ovih razloga se primenjuje veći broj sintetskih piretroida koji su stabilni na svetlosti, malo toksični za sisare, a visoko toksični za ektoparazite i insekte, i imaju dugo rezidualno dejstvo. Oni imaju oko 10 puta veću selektivnu toksičnost za insekte u odnosu na sisare, što nije slučaj sa drugim grupama antiektoparazitika. Među njima najpoznatiji piretroidi su: *permetrin*, *cipermetrin*, *metrin*, *deltametrin*, *lambda cihalotrin* i *fenvalerat*. Svi oni se koriste kao antiektoparazitici i insekticidi sa širokim spektrom dejstva.

Dejstvo i upotreba.– Sintetski piretroidi su kontaktni otrovi sa brzim paralitičkim dejstvom na insekte. Piretroidi ometaju transmisiju duž aksona nervne ćelije parazita. Oni menjaju protok natrijumovih jona, odnosno produžavaju ulazak natrijuma kroz natrijumove jonske kanale membrane nervne ćelije, dovodeći do depolarizacije i smrti artropoda i insekata. Takođe, daljim istraživanjima je utvrđeno da ovi lekovi inhibišu sintezu GABA-e i glutamat-receptor kompleks. Paralitičkom efektu prethode mišićna ekscitacija i konvulzije. Piretroidi su stabilni bilo da se primenjuju na životinjama ili u atmosferu. Njihovo dejstvo brzo nastaje i dugo traje, tj. dovoljno dugo da prouzrokuju smrt insekata ili ektoparazita.

Piretroidi su klasifikovani na osnovu simptoma i neurofizioloških efekata kod target organizama (parazita) na piretroide tipa I i piretroide tipa II. Piretroidi tipa I su supstance čije dejstvo brzo nastaje, a praćeno je hiperreaktivnošću parazita. U ovu grupu spadaju *permetrin* i *rezmetrin*. U piretroide tipa II spadaju *fenvalerat* i *cipermetrin*. Ova grupa otrova se karakteriše vrlo visokom insekticidnom aktivnošću posle primene malih doza, odnosno koncentracija i malim promenama kod parazita (jedva primetni tremor parazita).

Piretroidi su pripremljeni za komercijalnu primenu u obliku praška za posipanje, rastvora za prskanje i kupanje, aerosola, koncentrovanog rastvora za posipanje po telu životinje („pour on”), u obliku ogrlica za male životinje. Njihova toksičnost za životinje je sasvim niska. Dosadašnja praktična iskustva pokazuju da su piretroidi pouzdani i malo toksični insekticidi i akaricidi, i da se primenjuju kod svih vrsta životinja, mladih životinja, živine i ukrasnih ptica.

Većina sintetskih piretroida mogu da se kombinuju sa poznatim sinergistom *piperonil-butoksidom* koji i sam ima insekticidno delovanje. Piperonil-butoksid povećava unutrašnju aktivnost antiektoparazitika tako što inhibiše oksidativne i hidrolitičke enzime u insektu, koji vrše degradaciju antiektoparazitika. Ovaj sinergista može da se dodaje organofosfatnim, organohlorinim i karbamatnim insekticidima, kao i piretrinima i sintetskim piretroidima.

Rezistencija.– Piretroidi deluju na neurone kod parazita produžavajući ulazak natrijuma u njih, pa istovremena primena sa antiektoparaziticima koji deluju na isti način pomaze u nastajanju ukrštene rezistencije. Insekti i artropode su sposobni da posle kontinuiranog izlaganja dejstvu insekticida ili antiektoparazitika razviju rezistenciju na njih. Ova pojava je zabeležena u mnogim zemljama i danas predstavlja problem koji se ne može rešiti ni u blizjoj budućnosti. Računa se da je više od 500 vrsta insekata, šugaraca i krpelja rezistentno na jedan ili više insekticida.

Rezistencija obično nastaje kao posledica smanjene penetracije sredstva u unutrašnjost parazita, povećanja metaboličkih procesa insekata – ubrzanje detoksifikacije otrova i smanjivanja osetljivosti target mesta za koje se vezuje insekticid i ostvaruje cidni efekat. Brojne su strategije kojima se sprečava ili odlaže razvoj rezistencije na antiektoparazitike.

Permetrin i fenvalerat se primenjuju u obliku aerosola u koncentraciji od 0,025%. Pouzdan efekt ovih piretroida se postiže u 96 do 98% protiv krpelja *Boophilus microplus*. U koncentraciji od 0,025 do 0,10%, permetrin primenjen u obliku rastvora, prskanjem goveda infestiranih sa *Amblyomma americanum*, pruža značajnu zaštitu još u toku 2 nedelje posle aplikacije.

Cipermetrin.– Primenjuje se za uništavanje krpelja kod goveda u preporučenoj koncentraciji od 0,015%. Cipermetrin se primenjuje kod ovaca za uništavanje vaši, šugaraca i krlja u koncentraciji od 5 do 10 ppm u obliku rastvora za potapanje.

Permetrin.– Deluje protiv vaši, buva, krpelja i šugaraca goveda, ovaca, svinja, pasa i mačaka. Kod goveda se primenjuju u obliku rastvora za kupanje, aerosola, praška, ušnih insekticidnih markica i paste za spoljašnju upotrebu. Kod ovaca se permetrin primenjuje u obliku spreja i koncentrovanih rastvora („pour on”), kod svinja u obliku aerosola, rastvora za kupanje, praška ili suspenzije koja se primenjuje aerosolom. Konjima se ovaj lek daje u vidu praška ili rastvora za kupanje i prskanje.

Permetrin deluje i protiv različitih vrsta muva: *Stomoxys calcitrans*, *Musca autumnalis* i *Haematobia irritans*. Rezidualno dejstvo permetrina protiv *Stomoxys calcitrans* kod goveda traje 2 nedelje, protiv *Musca autumnalis* jednu nedelju, a protiv *Haematobia irritans* 3 do 4 nedelje. Za premazivanje životinje, u ove svrhe potrebno je upotrebiti oko 500 ml rastvora koji sadrži 0,1% permetrina.

Za uništavanje muva objekti se prskaju permetrinom u dozi od 25 do 125 mg/m² površine. Ovim postupkom se postiže zaštita od muva u toku narednih 4 do 12 nedelja. Svi piretroidi su slabi larvicidi pa se u te svrhe i ne koriste.

Deltametrin.– U koncentraciji od 1,05% primenjuje se lokalno na kožu u obliku praška ili rastvora za uništavanje i preveniranje vaši kod goveda i svinja, kao i za uništavanje različitih vrsta muva. Takođe, deltametrin deluje efikasno protiv buva kod pasa i mačaka kada se primeni u obliku praška ili rastvora za kupanje ili raspršivanje.

34.9. OSTALI EKTOANTIPARAZITICI

Ovoj grupi antiectoparazitika pripadaju sredstva koja regulišu rast insekata i inhibiraju razvoj insekata (Insect Growth Regulators and Insect Development Inhibitors). Ovi antiectoparazitici prvenstveno deluju na rast i razvoj nezrelih akara i insekata, a ne deluju na odrasle parazite. Zbog toga se ne koriste za brzo i efikasno ubijanje odraslih parazita, kao što je slučaj sa drugim antiectoparaziticima. Ova nova grupa antiectoparazitika postaje sve važnija u borbi protiv parazita. Postoje lekovi koji inhibiraju rast insekata (IGRs) i lekovi koji inhibiraju razvoj insekata (IDIs). Obe ove grupe lekova deluju na nezrele oblike parazita, ali različitim mehanizmima.

Inhibitori rasta insekata (IGRs) deluju slično endogenim hormonima rasta. Ovi hormoni su poznati pod nazivom juvenilni hormoni. Oni regulišu i održavaju stadijum larve insekta i sprečavaju njeno preobraćanje u stadijum lutke i adultni oblik. Inhibitori rasta insekata svojim delovanjem oponašaju juvenilne hormone koji zadržavaju razvoj insekata na dostignutom nivou. Da bi larve artropoda prešle u naredni stadijum razvića potrebno je da nivo juvenilnih hormona opadne ili da bude inhibiran ecdizinom, hormonom presvlačenja. Analozii juvenilnih hormona (lekovi) imaju istovetan efekat kao i ovi hormoni pa oni zaustavljaju dalji razvoj, odnosno presvlačenje. Na ovaj način deluju *metopren*, *ciromazin* i *piriproksifen*.

Inhibitori razvoja insekata (IDIs) remete sintezu i ugradnju hitina, složenog polisaharida u egzoskelet insekata i akara. Ovi lekovi se koriste kao antiectoparazitici kod životinja. Na ovaj način deluju *lufenuron*, *diflubenzuron* i *fluazuron*. Svi se oni primenjuju lokalno u vidu kupki ili sistemski (peroralno i parenteralno).

Metopren.– Metopren je analog juvenilnog hormona sa izuzetno niskom toksičnošću za domaće životinje. Posle p.o. primene kod pasa ovaj lek se jednim delom metaboliše i deponuje u masnim kiselinama, laktozi i holesterolu, a nepromenjeni deo metoprena uglavnom se eliminiše preko fecesa. Metopren može da se primenjuje kod pasa i mačaka i u obliku spreja i ogrlica, bilo sam ili u kombinaciji sa adulticidnim antiiektoparazitcima, najčešće za kontrolu buva.

Piriproksifen.– Piriproksifen je sintetski analog juvenilnog hormona i koristi se za kontrolu buva (*Ctenocephalides felis*) na životinjama ili u njihovoj infestiranoj okolini. Piriproksifen ima izraženo ovcidno i larvicidno dejstvo koje postiže sa vrlo niskim koncentracijama. Ne deluje na odrasle oblike buva. Primenjuje se u obliku aerosola, koncentrovanih rastvora za „spot on” nanošenje i ogrlica za kontrolu razvoja buva kod pasa i mačaka. Često se kombinuje sa permetrinom za tretiranje infestirane okoline.

Ciromazin.– Ciromazin je po dejstvu sličan metoprenu. Efikasan je i deluje na jaja i larve buva (ovicidno i larvicidno). Koristi se za uništavanje jaja i larvi buva i muva u okolini i đubrištu.

Lufenuron.– Lufenuron je izrazito lipofilna supstanca pa se posle p.o. primene kumulira u masnom tkivu tretiranih životinja. Više od 80% od primenjene p.o. doze eliminiše se preko fecesa u nepromenjenom obliku. U crevima lufenuron stupa u kontakt sa jajima i larvenim stadijumima buva inhibišući inkorporaciju hitina u egzoskelet. Lufenuron se primenjuje p.o. jednom mesečno kod pasa i mačaka, a kod mačaka i parenteralno (na 6 meseci) u cilju kontrole invazije buvama. Kao visoko lipofilna supstanca lufenuron se lako kumulira u masnom tkivu target životinja, odakle se postepeno i kontinuirano oslobađa u toku nekoliko nedelja od aplikacije, i za sve vreme se održava efektivna koncentracija u krvi tretiranih pasa i mačaka.

Fipronil.– Fipronil je fenilpirazolsko jedinjenje. Ovaj antiiektoparazitik je relativno noviji lek i unazad nekoliko godina koristi se u veterinarskoj praksi. Inače, on se primenjuje kao pesticid u poljoprivredi. Fipronil, za razliku od avermektina, blokira gabergičke receptore, odnosno hloridne membranske jonske kanale nervne ćelije parazita i prouzrokuje njihovu ekscitaciju.

Primenjuje se kod pasa i mačaka u obliku spreja ili koncentrovanog rastvora za spoljašnju primenu koji se nanosi direktno na kožu životinje u vidu jedne ili dve tačke („spot on”). Mesta nanošenja su baza lobanje ili srednji deo dorzalne površine vrata, da bi se sprečilo lizanje tretirane površine i intoksikacija pasa i mačaka.

Fipronil se posle lokalne primene apsorbuje i distribura kroz kožu, a veći deo se kumulira u masnom tkivu kože i folikulima dlake gde deluje za duži vremenski period. Primenjuje se u cilju kontrole buva i krpelja kod pasa i mačaka. Zaštitni efekat fipronila protiv buva iznosi 2 meseca, protiv krpelja 5 nedelja, a protiv šugaraca 63 dana kod pasa i 42 dana kod mačaka.

Afoksolaner.– Afoksolaner je insekticid i akaricid i spada u grupu izoksazolina. Ovaj antiiektoparazitik je nedavno registrovan u zemljama EU, ali i kod nas. Afoksolaner selektivno blokira gabergičke receptore, odnosno ligand zavisne hloridne membranske jonske kanale nervne ćelije parazita, ali ne i domaćina, prouzrokujući nekontrolisanu aktivnost nervnog sistema (ekscitacija), a zatim paralizu i uginuće insekata i akarina.

Afoksolaner deluje protiv odraslih buva pasa (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides canis*) i krpelja (*Dermacentor reticulatus*, *Ixodes ricinus*, *Rhipicephalus sanguineus*). Indikovano je za tretiranje infestacije buvama i krpeljima kod pasa, i kao deo lečenja alergijskog dermatitisa koji izazivaju buve (alergijska reakcija na ugriz buva).

Lek se primenjuje jednokratno p.o. u obliku tableta za žvakanje, koje u zavisnosti od veličine telesne mase pasa sadrže različitu količinu afoksolanera, ali istu dozu leka izraženu na 1 kg telesne mase pasa. Jedno tretiranje pasa infestiranih buvama štiti ih 5

nedelja od ponovne infestacije. Jedan tretman afoksolanerom ubija krpelje na psima tokom mesec dana. Da bi lek delovao na buve i krpelje neophodno je da ovi paraziti budu zakačeni za telo psa i da započnu hranjenje krvlju. Lek prouzrokuje uginuće buva posle 8 časova od njihovog kačenja na domaćina i započinjanja hranjenja, a uginuće krpelja tokom 48 časova od kačenja i započinjanja hranjenja. Afoksolaner ubija buve pre nego što mogu da polažu jaja, te tako smanjuje kontaminaciju pasa u okolini. Tretman treba ponavljati u mesečnim intervalima tokom sezone buva i krpelja. Akaricidna i insekticidna efikasnost afoksolanera je najmanje 98%. Inače, afoksolaner je u nekim zemljama EU indikovani i za lečenje infestacije šugarcima (*Sarcoptes*) i demodeksom.

Imidakloprid.— Imidakloprid pripada novijoj grupi sintetskih insekticida poznatom pod imenom neonikotinoidi ili hloronikotinili. Ova grupa jedinjenja predstavlja hlorisane derivate prirodnog nikotina, sa značajno jačom aktivnošću i stabilnošću od samog nikotina. Imidakloprid ima uzan spektar dejstva. Prvenstveno deluje na buve karnivora, *Ctenocephalides felis* i *C. canis*, kako na odrasle, tako i na razvojne oblike. Visoku efikasnost ispoljava i prema vašima pasa *Linognathus setosus* i *Trichodectes canis*, kao i prema nematodi oka kod pasa i mačaka, *Thelazia callipaeda*. Ne deluje na krpelje i grinje.

Imidakloprid deluje insekticidno isključivo kontaktnim putem. U telo insekta ne može da prođe preko sklerotizovane kutikule, već preko lako permeabilne tanke intersegmentalne membrane. Dospevši u telo ektoparazita, svoj adulticidni i larvicidni efekat postiže vezujući se za postsinaptičke nikotinske holinergičke receptore u nervnim strukturama parazita. On je agonista nikotinskih receptora. Prouzrokuje blokadu transmisije acetilholina kroz nervna vlakna insekta dovodeći do tetaničke kontrakcije mišića, zatim smanjene pokretljivosti i paralize parazita. Paraliza nastaje zbog ireverzibilnog oštećenja nervnih struktura i mišićnih vlakana. Najpre su zahvaćene ganglije toraksa, a zatim se oštećenja javljaju na mišićima tela i ekstremiteta parazita.

Za razliku od nikotina, imidakloprid ima znatno izraženiju selektivnu toksičnost za insekte u odnosu na kičmenjake. Selektivnost dejstva imidakloprida je posledica njegovog visokog afiniteta (1000 puta veći) za nikotinske holinergičke receptore u nervnim strukturama parazita, u odnosu na iste receptore kičmenjaka. Ova razlika u afinitetu najverovatnije nastaje zbog različite strukture nikotinskog receptora parazita i kičmenjaka.

Farmakokinetika.— Imidakloprid se kod karnivora primenjuje lokalno, nakapavanjem 10% rastvora na kožu (spot on). Izrazita lipofilnost ove supstance omogućava njenu brzu apsorpciju sa mesta primene. Distribuirana u supkutano masno tkivo i lojne žlezde u kojima se deponuje. Preko folikula dlake imidakloprid redistribuirana na površinu kože i dlačnog pokrivača. Posle jednog dana od primene cela površina kože i dlačnog pokrivača sadrži imidakloprid u koncentraciji koja ispoljava larvicidni i adulticidni efekat. Njegova distribucija u sistemsku cirkulaciju je minimalna i beznačajna za nastajanje mogućih neželjenih efekata.

Imidakloprid podjednako efikasno ubija odrasle i larvene oblike buva i vaši. Uginuće parazita nastaje vrlo brzo, već tokom prvog sata od kontakta sa lekom. Maksimalnu efikasnost (100%) imidakloprid dostiže posle 10 časova od primene. Imidakloprid se primenjuje jednokratno. Psi i mačke su zaštićeni od reinfekcije najmanje četiri nedelje, što pokazuje da lek ima zadovoljavajući rezidualni efekat. Efikasnost imidakloprida posle reinfekcije u prve tri nedelje od aplikacije kreće se od 93 do 100%. Ovako visok stepen uništavanja buva nastaje posle 2 časa. Imidakloprid ima cidno dejstvo i na buve u okolini u kojoj životinja boravi. Količina imidakloprida koja sa dlake tretirane životinje dospe na prostirku tokom prve nedelje posle tremana vrlo efikasno (100%) sprečava razvoj odraslih buva iz larvi i jaja, a efikasnost opada sa vremenom.

S obzirom da ima uzan insekticidni spektar dejstva, imidakloprid se kombinuje sa permetrinom ili moksidektinom. Kombinacijom sa permetrinom povećava se neurotoksičnost za ektoparazite. Dodavanjem moksidektina postiže se dejstvo na krpelje, neke endoparazite (*Toxocara* i *Ancylostoma* spp.) i pokazuje uspeh u preveniranju dirofilarioze kod pasa i mačaka.

Neželjene i toksične reakcije.— Imidakloprid ima nisku toksičnost za pse i mačke posle lokalne primene i ne prouzrokuje teže neželjene efekte. Ukoliko životinja neposredno posle primene leka liže tretirano mesto može da nastane hipersalivacija, inkordinacija, tremor i depresija. Retko nastaje lokalna reakcija kože u vidu alopecije, crvenila i lezija. Pet do osam puta veća doza imidokloprida od preporučene primenjena tokom pet uzastopnih dana ili pet puta u intervalima od nedelju dana ne prouzrokuje simptome trovanja.

Kontraindikacije.— Lek se ne primenjuje kod štenadi i mačića mlađih od osam nedelja, jedinki alergičnih na lek ili druge komponente preparata.

Doze i doziranje.—Imidakloprid se primenjuje spolja, nakapavanjem na kožu dorzalne strane vrata, leđa i pri korenu repa jednokratno, u dozi od 10 mg/kg. Tretman može da se ponovi posle mesec dana.

Nitenpiram.— Nitenpiram, kao i imidokloprid, spada u grupu novih sistemskih insekticida-neonikotinoida. Ima isti mehanizam insekticidnog dejstva kao i imidakloprid. Nitenpiram posle oralne primene kod pasa i mačaka dospeva u sistemsku cirkulaciju, a u krvotok odrasle buve posle unošenja krvi tretiranih karnivora. Već tokom 6 časova od p.o. primene efikasno (>95%) deluje na odrasle buve pasa i mačaka. Ne deluje na krpelje, razvojne oblike i jaja buva. Efikasno deluje na larve diptera kod goveda i ovaca.

Farmakokinetika.— Nitenpiram se brzo i skoro kompletno apsorbuje posle oralne primene kod pasa i mačaka. Maksimalnu koncentraciju u krvi psa dostiže posle 80 minuta, a u krvi mačke posle 40 minuta od aplikacije. Poluvreme eliminacije nitenpirama kod psa iznosi oko 3 časa, a kod mačke oko 8 časova. Nitenpiram se izlučuje uglavnom u nepromenjenom obliku preko urina. Fecesom psa se izluči oko 3% od primenjene doze, a kod mačaka 5%.

Neželjene i toksične reakcije.— Psi i mačke dobro podnose terapijsku oralnu dozu nitenpirama. Deset puta veća doza od terapijske primenjena tokom 14 dana kod pasa i mačaka ne prouzrokuje vidljive neželjene i toksične efekte. Lek može da se primenjuje tokom graviditeta i laktacije.

Kontraindikacije.— Nitenpiram se ne primenjuje kod pasa i mačaka mlađih od četiri nedelje.

Interakcije.— Nitenpiram može da se kombinuje sa lekovima koji inhibišu rast insekata (lufenuron). Kombinacija deluje i na razvojne oblike i jaja buva. Ovaj isekticid se kombinuje sa lufenuronom i milbemicinom u cilju proširivanja antiparazitskog spektra dejstva kod pasa.

Doze i doziranje.—Nitenpiram se primenjuje kod pasa i mačaka jednom mesečno, p.o., u terapijskoj dozi od 1 do 5 mg/kg.

ANTIENDOPARAZITICI – ANTINEMATODNI LEKOVI

UVOD

Antiparazitski lekovi se koriste za preveniranje i lečenje infekcija prouzrokovanih endoparazitima, a neke grupe ovih lekova deluju i na endo i ektoparazite. Oni mogu da deluju parazitostatski ili parazitocidno, a kako se najčešće radi o helmintima ovi lekovi se često zovu *antihelminthici*. Da li će delovati na jedan ili drugi način, zavisi od samog leka (njegovog mehanizma delovanja), upotrebljene doze leka, dužine tretmana i vrste i stanja parazita (adultni ili larveni oblik).

Osobine idealnog antihelminthika su:

- da ima veliki terapijski indeks (veći od 6),
- da ima širok antiparazitski spektar delovanja,
- da deluje na sve razvojne stadijume parazita uključujući i jaja,
- da ima visok stepen efikasnosti (bar 95%),
- da deluje parazitocidno,
- da ne utiče na otpornost organizma domaćina,
- da se relativno brzo eliminiše i da ne ostavlja rezidue u organizmu domaćina,
- da se jednostavno primenjuje,
- da ne deluje toksično i da nema neželjene efekte kod životinja,
- da ne prouzrokuje rezistenciju,
- da je kompatibilan sa drugim terapeutima, i
- da je jeftin.

Pre primene antihelminthika treba uraditi generalni antihelminthički program koji obuhvata:

- ispitivanje podnošljivosti antihelminthika koja se najpre sprovodi na mršavim i iznurenim životinjama, koje su znatno osetljivije od životinja u dobroj kondiciji,
- odrediti vrste parazita,
- kod teških infekcija parazitima uraditi ponovni tretman posle određenog vremena, što zavisi od razvojnog stadijuma parazita,
- uraditi dehelminthizaciju majki da ne dođe do transplacentalne infekcije mladunaca,
- primenjivati antihelminthike na kraju jedne ili na početku druge faze uzgoja,
- primenjivati lek jednom nedeljno ili jednom mesečno i pratiti da li će se razviti rezistencija parazita na dati antihelminthik.

Preveniranje parazitoza je mnogo korisnije za životinju od lečenja, a postiže se sprovođenjem određenih postupaka:

- ishrana mora da bude kvalitetna (bogata vitaminima i mineralima),
- dobrim držanjem i negom životinja,
- sprovođenjem higijensko-sanitarnih mera (mehaničko čišćenje, pranje i dezinfekcija objekata u kojima borave životinje),
- uništavanje neinfektivnih oblika parazita, koji pod određenim uslovima mogu da pređu u infektivne oblike,
- uništavanje artropoda (krpelji koji prenose razne parazite),
- uništavanje prelaznih domaćina, i
- uništavanje pravih domaćina (psi lutalice i dr).

35.1. PODELA ANTIENDOPARAZITIKA

Antiendoparazitici mogu da se podele po poreklu (prirodni i sintetski). Prirodni su najčešće biljnog porekla, a sintetski se prema hemijskoj strukturi mogu podeliti na: organofosfatna jedinjenja, organohlorna jedinjenja, karbamate, imidazole, tetrahidropirimidine, avermektine i dr.

Prema dejstvu na uzročnike infekcije antiendoparazitici se dele na sredstva koja deluju na nematode (antinematodna sredstva), na cestode (anticestodna sredstva) i sredstva koja deluju na trematode (antitrematodna sredstva). Međutim, nije retko da jedan isti lek deluju istovremeno na više vrsta endoparazita i na ektoparazite tj. da ima širok antiparazitski spektar dejstva.

Osetljivost endoparazita.– Na isti endoantiparazitik različiti paraziti su različito osetljivi. Pored toga, različiti razvojni stadijumi parazita su različito osetljivi na isti lek. Polno zreli paraziti su osetljiviji od larvenih oblika, dok su jaja parazita najotpornija na dejstvo antihelmintika.

Imunitet prema parazitima.– Neke vrste parazita, kao što su odrasle cestode, nematode i trematode, stvaraju mali ili nikakav imunitet. Činjenica je da mlade životinje nemaju dobro razvijen imunski sistem zbog čega larve parazita prouzrokuju teške oblike parazitoza. Nasuprot ovome, svakodnevno izlaganje životinja malom broju infektivnih larvi za duže od mesec dana stvaraće kod životinja otpornost prema ovim parazitima. Nažalost, ne postoje vakcine protiv parazitoza, izuzev nekih protozoa (kokcidije) i metazoa. Razlog za izostanak vakcina je vrlo različita antigena struktura u različitim larvenim i odraslim oblicima nematoda koji istovremeno parazitiraju u domaćinu.

35.2. ŠTETNO DELOVANJE ANTIENDOPARAZITIKA NA ORGANIZAM ŽIVOTINJA

Antiendoparazitici mogu da deluju štetno na organizam životinja dvojako. Oni mogu sami da prouzrokuju oštećenje pojedinih organa ili organskih sistema (hepatotoksični i neurotoksični efekat). Tada lekovi deluju direktno toksično na organe, ili indirektno oštećujući endoparazite čiji produkti (toksini) štetno deluju na organizam.

Antiendoparazitici primenjivani u terapijskim dozama mogu da ispolje ozbiljne neželjene i toksične efekte na pojedinim organima tretiranih životinja. Tako, fenotiazin primenjivan kod konja može da prouzrokuje toksične efekte, pa čak i letalitet, što nije slučaj kod drugih vrsta domaćih životinja.

Neki benzimidazoli (kambendazol, oksfendazol i albendazol) su teratogeni ako se primene u ranom graviditetu, na primer kod ovaca i krava u prvih 45 dana od gestacije. Ivermektin kod pasa rase koli, doberman i pinč, kao i njihovih mešanaca, može da prouzrokuje neurotoksične simptome. Većina organofosfatnih antihelmintika, posebno kod karnivora, prouzrokuju holinergičke efekte (dijareja, povraćanje, tremor, mioza, bronhokonstrikcija i pojačana sekrecija svih egzokrinih žlezda).

35.3. REZISTENCIJA PARAZITA NA ANTIENDOPARAZITIKE

Rezistencija je pojava kada paraziti stiču sposobnost da podnesu vrlo visoke doze leka koji onda ne prouzrokuje uginuće parazita. Može da bude *uzgredna*, *ukrštena* i *multipla*. Tako, u početku primene antiendoparazitik fenotiazin u terapijskoj dozi je imao 100% aktivnost protiv *Haemonchus* infekcija kod ovaca i goveda. Posle česte upotrebe razvila se najpre individualna rezistencija parazita na ovaj lek, a kasnije se značajno povećao stepen rezistentnih parazita kod populacije tretiranih životinja. Slična pojava

rezistencije zabeležena je i sa tiabendazolom i drugim benzimidazolima, avermektinima, imidazotiazolima i dr. U tabeli 35–1. dat je pregled rezistentnih parazita na neke antiendoparazitike, kod pojedinih vrsta životinja.

Vrste parazita rezistentne na tiabendazol su najčešće rezistentne i na druge benzimidazole (ukrštena rezistencija) koji imaju sličnu hemijsku strukturu i mehanizam antiparazitskog delovanja. Paraziti koji su rezistentni na benzimidazole redovno su osetljivi na druge grupe antihelmintika, na primer levamizol, a oni koji su rezistentni na fenotiazin osetljivi su na benzimidazole. Povećanje osetljivosti rezistentnih parazita na određeni antihelmintik postiže se izbegavanjem njegove upotrebe za duže vreme kod parazita koji su postali rezistentni na njega.

Kako sprečiti rezistenciju. – Rezistencija se može sprečiti ili umanjiti preduzimanjem određenih postupaka koji obuhvataju:

- Svake godine do najviše dve menjati (rotirati) dotadašnju primenu antihelmintika i koristiti lek sa različitom hemijskom strukturom, odnosno mehanizmom delovanja. Češće menjanje antihelmintika u kraćem vremenskom periodu prouzrokovalo bi pojavu multiple rezistencije (rezistencija na više antihelmintika).
- Korišćenje antihelmintika svesti na najmanju moguću meru.
- Lek dozirati na kilogram telesne mase životinja (individualna težina), a ne preračunavanjem ukupne težine svih životinja koje treba tretirati. Subdoziranje leka i duže zadržavanje parazita u životinjama može da poveća mogućnost za razvoj rezistencije.
- Tretiranje transportovanih životinja u zapat, jer one mogu da budu nosioci rezistentnih parazita.
- Istraživati i pronalaziti rase životinja koje su genetski otporne na infekciju parazitima.

Tabela 35–1.

Paraziti koji su postali rezistentni na antihelmintike

| Lekovi | Paraziti | Domaćin |
|---------------|---------------------------------------|----------------|
| Fenotiazin | <i>Haemonchus contortus</i> | Ovca |
| | Velike i male strongilide | Konj |
| Benzimidazoli | <i>Haemonchus contortus</i> | Ovca |
| | <i>Ostertagia circumcinata</i> | Ovca |
| Febantel | <i>Trichostrongylus colubriformis</i> | Ovca |
| | Male strongilide | Konj |
| Levamizol | <i>H. contortus</i> | Ovca |
| | <i>Ostertagia circumcinata</i> | Ovca |
| | <i>Trichostrongylus colubriformis</i> | Ovca |
| | <i>Trichostrongylus vitrinus</i> | Ovca |
| | <i>Ostertagia ostertagi</i> | Goveče |
| Morantel | <i>H. contortus</i> | Ovca |
| | <i>O. circumcinata</i> | Ovca |
| | <i>T. colubriformis</i> | Ovca |
| Famfos | <i>O. circumcinata*</i> | Ovca |
| Trihlorfon | <i>Gyrodactylus elegans</i> | Zlatna ribica |

*Prirodna rezistencija

35.4. PRIMENE I ZNAČAJ ANTIPARAZITSKIH LEKOVA – MEHANIZAM DELOVANJA

Antiparazitski lekovi se primenjuju u profilaktičke i terapijske svrhe. Obično je nedovoljno da se životinje samo jednom godišnje tretiraju antihelminticima. Dehelmintizaciju redovno treba sprovoditi kod životinja pre premeštanja u drugi objekat, neposredno pred partus, a mladu štenad dvonedeljno počev od druge nedelje života pa do 12. nedelje. Iza toga jednom mesečno. Većina antihelmintika ima osobinu da deluje selektivno toksično, na parazite. Ova sredstva svoj parazitocidni ili parazitostatski efekat mogu da ostvare delujući različitim mehanizmima.

Najčešći mehanizmi delovanja antihelmintika su:

1. *Deluju na biohemijske i enzimске procese u parazitima.* Od njih najčešće dominiraju promene u energetskom metabolizmu parazita koje nastaju na nekoliko načina:

– inhibicijom transporta i preuzimanja glukoze u parazitima, inhibicijom fumarat-reduktaze i vezivanjem za tubulin u mikrotubulima. Na taj način deluju: benzimidazoli i prekursori benzimidazola („pro-lekovi”). Od benzimidazola i njihovih prekursora ovako deluju: albendazol, kambendazol, febantel, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, netobimin, oksfendazol, oksibendazol, parbendazol, tiabendazol i tiofanat.

– inhibicijom fosforilizacije u mitohondrijama deluju: bitionol, dihlorofen, heksahloretan, heksahlorofen, niklofolan, niklozamid, nitroksinil, oksiklozanid, rafoksanid i tribromosalicilanilid, i

– inhibicijom glikolize deluju hlorsulon i kalijum-antimonil tartarat.

2. *Deluju na neuromišićni sistem parazita.*

– neki antihelmintici deluju kao holinergički agonisti, ili inhibitori aktivnosti acetilholinesteraze (AChE) parazita, i prouzrokuju kontrakciju muskulature parazita. Ovako deluju: levamizol, tetramizol, morantel, pirantel, organofosfati (dihlorvos, halokson, trihlorfon, kumafos).

– neki antihelmintici deluju kao GABA agonisti: avermektini (ivermektin, doramektin), milbemicini i piperazin.

3. *Deluju na jajna parazita i rast parazita.*

– obično antihelmintici zaustavljaju rastenje i razmnožavanje protozoa, dok na helminte ne mogu da deluju. Na helminte endoantiparazitici deluju smanjivanjem produkcije jaja. Ovako deluju benzimidazoli i fenotiazin.

4. *Ostala dejstva*

– menjanje permeabilnosti ćelija i vakuolizacija tegumenata: na ovaj način deluju prazikvantel i bunamidin.

5. *Nepoznatim mehanizmom deluju* arekolin, (možda kao holinergički agonist), dietilkarbamazin (možda inhibira transport K⁺ u ćelije), metrifonat, triklabendazol (drugačije od ostalih benzimidazola).

35.5. ANTINEMATODNI LEKOVI

Prvi lekovi iz ove grupe bili su bakarsulfat, jedinjenja arsena i nikotin. Međutim, njihova efikasnost je bila nedovoljna, a često su prouzrokovali toksične efekte kod životinja. Prvi sintetički antihelmintik bio je fenotiazin.

35.5.1. Fenotiazin

Fenotiazin se u zemljama Evrope, SAD-a, a i kod nas, u poslednje dve decenije ne koristi za preveniranje i lečenje nematodnih infekcija domaćih životinja. Iako se ne nalazi u prometu biće ukratko opisan na ovom mestu, jer je preteča svih antinematodnih lekova

Fenotiazin deluje na više vrsta odraslih nematoda kod preživara, konja i živine. Deluje na *Haemonchus* i *Oesophagostomum* vrste kod ovaca, goveda i koza, kao i malih strongilida kod konja, goveda i koza.

Profilaktičkom primenom fenotiazina zaustavlja se reproduktivni ciklus parazita, odnosno sprečava ovogeneza parazita. Toksičnost fenotiazina se razlikuje kod pojedinih vrsta životinja, pa čak i između životinja iste vrste. Konji, svinje i goveda su osetljivije vrste na dejstvo fenotiazina, tako da se kod njih češće javljaju neželjeni i toksični efekti posle primene ovog antinematodnog leka. Zbog pojave rezistencije kod većine gastrointestinalnih i plućnih nematoda, kao i njegove toksičnosti, primena fenotiazina je obustavljena u profilaktičke i terapijske svrhe.

35.5.2. Piperazin

Piperazin se u obliku soli dihidrohlorida, adipata, citrata, heksahidrata i fosfata već više od tri decenije koristi u veterinarskoj medicini kod svinja, živine (uključujući i nosilje), pasa i mačaka za lečenje infekcija prouzrokovanih askaridama. Spada u manje efikasne antinematodne lekove.

Antiparazitska aktivnost ovih soli piperazina zavisi isključivo od sadržaja piperazin-baze. Piperazin se primenjuje u obliku vodotopivog praška u vodi za piće ili hrani. Deluje parazitostatski kao agonista GABA-e. Prouzrokuje hiperpolarizaciju neuromišićne sinapse dovodeći do neuromišićne blokade tj. reverzibilne paralize parazita. Parazit gubi motilitet i peristaltičkim pokretima biva živ eliminisan putem fecesa.

Piperazin se posle peroralne primene lako apsorbuje iz gornjih partija digestivnog sistema. Veći deo primenjene doze piperazina (60 do 70%) se metaboliše, a ostatak izlučuje preko urina. Piperazin se kompletno eliminiše iz organizma tokom 24 časa od primene.

Antihelmintički spektar delovanja.–Piperazin ima uzan antiparazitski spektar dejstva, a deluje na nematode navedenih vrsta životinja i ljudi.

Piperazin deluje na askaride *pasa*, *mačaka* i zoo kanida i felida. U terapijskoj dozi deluje protiv odraslih oblika *Toxocara canis*, *T. cati*, *Toxascaris leonina* i *Ancylostoma*. Njegova efikasnost se kreće od 50 do 100%. Tek u znatno višim dozama od terapijskih piperazin može da deluje i na larve toksokara, ali ne i na jaja ovih parazita.

Piperazin se *psima* i *mačkama* daje u obliku praška koji se umeša u hranu ili rastvori u malo vode pa umeša u hranu, ili najčešće u obliku tableta. Obično se sa jednom primenom piperazina postiže zadovoljavajući terapijski efekat kod askaridoze i uncinarioze. Primena se ponavlja posle 7 do 14 dana.

Svinjama se piperazin daje jednom ili se doza ponavlja posle 7 do 14 dana. Deluje na odrasle askaride (*Ascaris suum*). Piperazin fosfat i piperazin citrat se primenjuju putem hrane, a piperazin-heksahidrat u vodi za piće.

Kod *živine* piperazin deluje protiv *Ascaridia galli*. Daje se u obliku soli adipata i citrata u hrani i vodi za piće, a lečenje traje dva dana. Tretman se ponavlja posle 7 do 14 dana.

Neželjene reakcije.– Piperazin ima veliku terapijsku širinu i retko prouzrokuje neželjene efekte kod vrste životinja kod kojih je odobrena primena (pas, mačka, svinja, živina i nosilje konzumnih jaja) u zemljama EU. Životinje dobro podnose primenu

piperazina, bez ispoljavanja neželjenih reakcija. Vrlo visoke doze mogu da prouzrokuju povraćanje i dijareju. Nisu poznate kontraindikacije za primenu piperazina i može da se primenjuje kod gravidnih i mladih životinja.

Terapijske doze.– Terapijska jednokratna peroralna doza piperazina (računato na sadržaj piperazin baze) za pse i mačke kreće se od 110 do 220 mg/kg (viša doza za *Uncinaria* spp.), za svinje 110 mg/kg, a za živinu 32 mg/kg.

35.5.3. Benzimidazoli

Zbog relativno slabe rastvorljivosti, većina benzimidazola se primenjuje peroralno u vidu suspenzije, paste, bolusa, praška ili granula, u hrani. Antihelmintik benzimidazola (oksfendazol) može da se aplikuje intraruminalno kod goveda, a prekursor (pro-drug) netobimin i parenteralno, jer se nalazi u obliku rastvorljivih soli. Druga generacija benzimidazola (noviji lekovi), u odnosu na prvu generaciju, deluju i na migrirajuće nezrele forme nematoda (larve IV stadijuma) na primer, *Ostertagia* spp. Ovi lekovi imaju bolji farmakokinetički profil, tj. sporije se eliminišu iz organizma domaćina i na taj način duže su u kontaktu sa parazitima, što im povećava efikasnost.

Svi benzimidazoli dobro deluju protiv adultnih, larvenih oblika i jaja nematoda, a samo neki od njih deluju i protiv adultnih i larvenih oblika cestoda i fasciola. Sa izuzetkom samo nekih, većina benzimidazola ima veliki terapijski indeks i mogu da se primenjuju kod gravidnih i mladih i životinja, kao i onih u lošoj kondiciji.

Ipak, veliki problem predstavlja pojava rezistencije koja je nastala neposredno posle uvođenja prvog predstavnika ove grupe, tiabendazola (1964. godine). Ova rezistencija parazita je obično ukrštena i nastaje i na druge benzimidazole

Predstavnici benzimidazola koji se primenjuju u terapiji endoparazitskih infekcija kod domaćih životinja, zoo životinja i eksperimentalnih su: *albendazol*, *kambendazol*, *fenbendazol*, *flubendazol*, *mebendazol*, *oksfendazol*, *oksibendazol*, *parbendazol*, *tiabendazol* i *triklabendazol*. Sintetisani su i prekursori (pro-drugs) ili metaboliti nekih benzimidazola, kao što su: *febantel*, *netobimin* i *tiofanat*.

Mehanizam delovanja.– Svi benzimidazoli, izuzev mebendazola i njegovog fluoriranog analoga flubendazola, deluju na parazite tako što se upliću u njihov energetski metabolizam. Oni inhibišu enzim fumarat-reduktazu i stvaranje energije u mitohondrijama parazita u obliku ATP-a. Usled nedostatka energije paraziti uginjavaju. Osnovni mehanizam delovanja mebendazola i flubendazola je inhibicija preuzimanja i transporta glukoze. Zbog smanjenja ulaska glukoze u parazit, smanjene su rezerve glikogena što za posledicu ima nemogućnost stvaranja ATP-a potrebnog za život parazita. Eliminacija uginulih i polusvarenih nematoda nastaje posle dva do tri dana od aplikacije benzimidazola, dok eliminacija cestoda traje nešto duže.

35.5.3.1. Albendazol

Albendazol se široko primenjuje u lečenju infekcija prouzrokovanih odraslim i larvenim oblicima nematoda i cestoda, i odraslim oblicima trematoda kod preživara. Efikasno deluje protiv gastrointestinalnih i plućnih nematoda. Albendazol, sa više od 90% efikasnosti deluje na odrasle parazite gastrointestinalnog sistema: *Trichostrongylus axei*, *Haemonchus* spp., *Ostertagia* spp. (odrasli i larve IV stadijuma), *Trichostrongylus* spp., *Nematodirus* spp., *Bunostomum* spp., *Strongyloides* spp., *Moniezia* spp., *Oesophagostomum* spp., *Chabertia* spp., i sa manje od 60% efikasnosti protiv *Trichuris* spp. Dobro deluje na adultne i larvene oblike nematoda respiratornog sistema (*Dictyocaulus* spp. kod goveda i ovaca). Albendazol, u višim dozama od terapijskih sa

preko 60% efikasnosti deluje na adultne i larvene oblike *Fasciola hepatica* kod preživara.

Farmakokinetika.—Albendazol se primenjuje peroralno u obliku bolusa ili suspenzije kod preživara. Ograničena mu je apsorpcija iz gastrointestinalnog sistema ali daleko je veća u poređenju sa drugim benzimidazolima. Apsorbovana koncentracija albendazola („prodrug“) se vrlo brzo metaboliše u dva aktivnija metabolita *albendazol sulfon* i *albendazol sulfoksid* koji deluju protiv cestoda i trematoda. Samo mala koncentracija albendazola ostaje nepromenjena. Maksimalnu koncentraciju u plazmi albendazol postiže posle 6 do 10 časova od aplikacije. Kod ovaca 51% od primenjene doze albendazola izluči se putem urina, i to uglavnom u prvih 48 časova od primene leka. Ostatak leka izlučuje se urinom tokom nekoliko narednih dana. Rezidue leka u tkivima goveda i ovaca se zadržavaju nekoliko dana posle njegove jednokratne peroralne primene. Karenca za meso goveda iznosi 14 dana, za meso ovaca i koza 10 dana, a za mleko 5 dana.

Neželjene reakcije i toksičnost.—Albendazol, primenjen u terapijskoj dozi, ne pokazuje bilo kakve neželjene efekte, čak ni kod životinja u lošoj kondiciji, mladih i starih životinja. On ima relativno veliki terapijski indeks koji se kreće od 7,5 do 20 puta od preporučene terapijske doze. Međutim, visoke doze albendazola mogu da prouzrokuju embriotoksične efekte, pa je iz tih razloga kontraindikovana primena ovog leka kod ovaca i krava u toku priploda i tokom prvih 45 dana graviditeta.

Terapijske doze.—Albendazol se isključivo primenjuje peroralno u vidu bolusa ili suspenzije za peroralnu primenu, u obliku drenča kod ovaca i goveda. Terapijska doza albendazola za ovce protiv infekcije prouzrokovane nematodama iznosi 5 mg/kg t.m., a protiv fasciole 10 mg/kg. Govedima se albendazol daje u dozi od 7,5 mg/kg t.m., protiv svih nematodnih, cestodnih i infekcija malim metiljem, i 10 mg/kg protiv adultnog oblika velikog metilja.

35.5.3.2. Kambendazol

Kambendazol se uglavnom primenjuje kod parazitskih infekcija prouzrokovanih nematodama i nekim cestodama kod konja, goveda, ovaca, svinja i živine. Efikasno deluje protiv odraslih, larvenih oblika i jaja navedenih parazita.

Farmakokinetika.—Kambendazol se primenjuje peroralno u hrani ili u obliku drenča. Brzo apsorbuje iz digestivnog sistema ali se relativno sporo izlučuje iz organizma. Njegove rezidue u tkivima životinja mogu da se zadrže u toku dužeg vremena, tako da karenca za meso tretiranih životinja iznosi oko 21 dan.

Neželjene reakcije i toksičnost.—Kambendazol je prilično toksičan antihelminetik. Primenjen u dvostruko ili trostruko većoj dozi od preporučene terapijske, može da prouzrokuje letalitet kod goveda. Ovce tolerišu deset puta višu dozu od terapijske bez pojave toksičnih efekata. Kambendazol može da ima embriotoksičko dejstvo ako se primeni tokom ranog graviditeta. Iz tih razloga kontraindikovana je primena kod gravidnih životinja.

Terapijske doze.—Kambendazol se primenjuje jednokratno, peroralno u dozi od 20 mg/kg za konje, goveda i ovce, za svinje od 20 do 40 mg/kg, a za golubove od 75 do 150 mg/kg u toku dva uzastopna dana.

35.5.3.3. Fenbendazol

Ovaj benzimidazol je efikasan protiv svih značajnijih vrsta nematoda digestivnog i respiratornog sistema svih domaćih životinja, pasa i golubova. Fenbendazol ubija odrasle i larvene oblike parazita. Deluje i na neke adultne oblike cestoda (*Taenia* spp.) kod konja. Značajno je da ovaj lek deluje na larve *Toxocara* kod kuja. Njegovom primenom se

prevenira infekcija sa *Toxocarom* kod štenadi, koja se obično inficiraju transplacentalno ili preko mleka majki. Fenbendazol ne deluje na cestode kod preživara i živine.

Farmakokinetika.—Fenbendazol se primenjuje peroralno u hrani u obliku praška, tableta i kapsula. Apsorbuje se sporo iz gastrointestinalnog trakta i maksimalnu koncentraciju u krvi postiže za 28 do 30 sati od primene leka. Fenbendazol se metaboliše, a metabolit fenbendazol sulfon je aktivan i identičan je sa oksfendazolom. On ima antihelmintičku aktivnost.

Terapijske doze.—Fenbendazol se primenjuje p.o., a najčešće jednokratno u hrani kod većine vrsta domaćih životinja. Kod svinja se primenjuje jednokratno u hrani u dozi od 5 mg/kg, odnosno u koncentraciji fenbendazola od 100 do 500 ppm, ili tokom 5 do 10 dana u koncentraciji od 10 do 20 ppm. Terapijska jednokratna doza fenbendazola za goveda iznosi 7,5 mg/kg t.m., ovce 5 mg/kg, konje 5 do 10 mg/kg, a za pse 100 mg/kg ili 20 mg/kg tokom 5 dana.

Neželjene reakcije i toksičnost.—Većina vrsta domaćih životinja veoma dobro podnosi primenu fenbendazola. Čak i 100 puta viša doza fenbendazola od preporučene terapijske ne prouzrokuje toksične efekte kod tretiranih životinja. Fenbendazol nije embriotoksičan.

35.5.3.4. Mebendazol

Mebendazol ima širok antiparazitski spektar dejstva. On efikasno deluje na adultne i larvene oblike nematoda koje parazitiraju u digestivnom i respiratornom sistemu konja, goveda, ovaca, svinja, pasa, mačaka, živine i divljih životinja. Efikasan je i protiv *Taenia pasa* i nekih *Taenia mačaka*, a ne deluje na *Dipylidium caninum*. Mebendazol primenjivan u visokim dozama tokom nekoliko dana efikasano deluje i protiv adultnih oblika *Echinococcus* kod pasa.

Mehanizam delovanja.—Mebendazol i flubendazol, za razliku od ostalih benzimidazola, ne inhibišu fumarat reduktazu već ometaju mikrotubularnu sintezu kod nematoda i ometaju preuzimanje glukoze, što čini da paraziti bivaju imobilisani i polako uginjavaju. Kod cestoda mebendazol sprečava formiranje sekretornih granula koje učestvuju u stvaranju i održavanju tegumenata. Naime, dolazi do autolize tegumenata pod dejstvom proteolitičkih enzima i oni bivaju eliminisani delimično svareni.

Farmakokinetika.—Mebendazol primenjen p.o. relativno se brzo apsorbuje iz creva životinja, a maksimalnu koncentraciju u krvi postiže posle 2 do 7 časova od aplikacije, zavisno od vrste životinje. Mebendazol se vrlo malo metaboliše, i u najvećem stepenu se izlučuje nepromenjen preko fecesa tokom 24 do 48 časova. Oko 5 do 10% od primenjene doze mebendazola izluči se preko urina u nepromenjenom obliku, a samo neznatan deo kao dekarboksilovani mebendazol.

Neželjene reakcije.—Mebendazol je relativno malo toksičan za većinu vrsta životinja. Životinje sasvim dobro tolerišu 20 puta veću dozu mebendazola od preporučene terapijske bez pojave toksičnih efekata. Pilići tolerišu čak i do 200 puta, a konji 40 puta veću dozu od terapijske. Ponekad, kod osetljivih pasa posle primene mebendazola nastaje povraćanje, dijareja i akutni hepatitis. Ovaj antihelmintik nije embriotoksičan za domaće životinje, ali je njegova teratogenost utvrđena kod glodara.

Terapijske doze.—Mebendazol se primenjuje u obliku tableta ili praška u hrani, i to za jednokratni tretman ovaca u dozi od 10 do 15 mg/kg, a kod konja u dozi od 5 do 10 mg/kg. Svinjama se daje u hrani u koncentraciji od 30 ppm (30 g mebendazola na 1 tonu hrane) u toku 10 uzastopnih dana.

Terapijska doza mebendazola za pse se kreće od 25 do 50 mg/kg i daje se dva puta dnevno tokom 5 uzastopnih dana. Živini se ovaj lek daje u dozi od 10 mg/kg u toku 3 uzastopna dana.

35.5.3.5. Flubendazol

Flubendazol je fluorirani analog mebendazola. Registrovan je za primenu kod svinja i živine u obliku suspenzije za primenu u vodi za piće. Indikovano je za lečenje nematodnih infekcija gastrointestinalnog i respiratornog sistema svinja (*Ascaris suum*), i to odraslih oblika i stadijuma larve u intestinumu. Efikasno deluje i protiv nekapsuliranih oblika *Trichinella spiralis* kod svinja. Kod živine (pilići, kokoške), flubendazol se primenjuje za lečenje infekcija prouzrokovanih odraslim oblicima *Ascaridia galli*, *Heterakis gallinarum* i *Capillaria* spp.

Flubendazol se vrlo slabo apsorbuje iz gastrointestinalnog sistema, pa zbog toga ima nisku toksičnost. U plazmi postiže koncentraciju koja je jednaka jednoj desetini koncentracije mebendazola. Relativno je malo toksičan benzimidazol, tako da čak i 40 puta viša doza od terapijske ne prouzrokuje toksične efekte kod tretiranih svinja i živine. Flubendazol ne poseduje embriotoksična svojstva. Lek može da se primenjuje kod komercijalnih koka nosilja, gravidnih krmača i tokom laktacije.

Pilićima i kokama nosiljama flubendazol se daje u vodi za piće u dnevnoj dozi od 1,5 mg/kg, tokom sedam dana. Terapijska dnevna doza flubendazola za prasade, tovnice svinje i krmače za lečenje infekcije prouzrokovane sa *Ascaris suum* se kreće od 1 do 2,5 mg/kg, a primenjuje se tokom dva dana.

Karenca za meso tretiranih životinja iznosi 4 dana, a jaja se koriste za ljudsku upotrebu bez ograničenja.

35.5.3.6. Oksfendazol

Oksfendazol deluje protiv odraslih i larvenih oblika nematoda digestivnog i respiratornog sistema i cestoda kod svih domaćih životinja. Ovaj antiendoparazitik je ustvari sulfoksidni aktivni *metabolit fenbendazola* koji ima antihelmintričku aktivnost. Kako sam lek, tako i njegovi metaboliti se izlučuju putem fecesa u tokom 48 časova od početka primene.

Životinje dobro podnose oksfendazol. Deset puta veća doza od preporučene terapijske ne prouzrokuje neželjene reakcije. Više doze oksfendazola mogu da prouzrokuju embriotoksične efekte kod gravidnih ovaca.

Terapijske doze.—Oksfendazol se primenjuje peroralno u jednokratnoj terapijskoj dozi koja kod goveda i svinja iznosi 4,5 mg/kg, ovaca 5 mg/kg, a kod konja 10 mg/kg. U prometu oksfendazol se nalazi u obliku suspenzije, praška, bolusa za goveda, ali su pripremljeni i injekcioni oblici leka koji se primenjuju intraruminalno.

35.5.3.7. Oksibendazol

Oksibendazol se najčešće primenjuje kod konja i svinja protiv odraslih i larvenih oblika nematoda digestivnog i respiratornog sistema.

Posle peroralne primene oksibendazol se relativno dobro apsorbuje i maksimalnu koncentraciju u krvi postiže 6 sati posle aplikacije. Oko 40% od primenjene doze izlučuje se putem urina tokom 9 dana od aplikacije oksibendazola. Rezidui ovog antihelmintrika se duže vreme zadržavaju u tkivima tretiranih životinja. Karenca za meso tretiranih životinja iznosi 14 dana, a mleko se ne koristi za ishranu ljudi 2 dana od poslednje primene leka.

Oksibendazol ima veliki terapijski indeks za većinu vrsta životinja. Tako 60 puta veća doza od uobičajene terapijske doze kod goveda ne prouzrokuje toksične efekte. Izuzetno velike doze antihelmintrika mogu da budu embriotoksične.

Terapijske doze.— Oksibendazol se primenjuje peroralno jednokratno u terapijskoj dozi koja iznosi za konje 10 mg/kg, za svinje i goveda 5 do 15 mg/kg, a za ovce 5 mg/kg. Pripremljeni su oksibendazola u obliku praška, peleta i paste za peroralnu primenu.

35.5.3.8. Tiabendazol

Tiabendazol je prvi od članova benzimidazola iz koga su izvedeni svi ostali predstavnici ove grupe antihelmintika. On deluje protiv adultnih i larvenih oblika nematoda gastrointestinalnog i respiratornog sistema konja, goveda, ovaca, svinja i živine.

Tiabendazol se posle p. o. primene brzo apsorbuje i brzo eliminiše iz organizma životinja. Značajni deo od primenjene doze metaboliše se u 5-hidroksitiabendazol koji stvara konjugate sa glukuronskom kiselinom ili sa sulfatima. Približno 90% od primenjene doze tiabendazola izluči se uglavnom u obliku metabolita preko urina, 5% putem fecesa.

Vrlo mali deo, (manje od 1%) od terapijske doze tiabendazola izluči se u nepromenjenom obliku. *Karenca* za meso tretiranih životinja je samo 2 dana, što ga svrstava u lekova koji se često primenjuju za lečenje endoparazita kod domaćih životinja. Tiabendazol ima veliku terapijsku širinu, odnosno životinje podnose od 16 do 27 puta veću dozu od terapijske, bez pojave toksičnih efekata.

35.5.3.5. Prekursori benzimidazola

U ovu grupu jedinjenja spadaju: *febantel*, *netobimin* i *tiofanat*. Oni se u organizmu preobraćaju u benzimidazole ili od pojedinih benzimidazola u procesu metabolizma nastaju aktivni metaboliti.

Febantel.– Febantel je antihelmintik koji efikasno deluje protiv gastrointestinalnih nematoda konja, preživara, svinja i pasa, kao i protiv nematoda respiratornog sistema preživara i cestoda ovaca. Primenjuje se kod pasa i mačaka zajedno sa prazikvantelom da bi se proširio antiparazitski spektar delovanja i sa pirantelom. Posle peroralne primene, najčešće u obliku paste, tableta, peleta ili suspenzije, febantel se vrlo brzo apsorbuje i metaboliše do *fenbendazola*. Febantel se brže apsorbuje iz creva od fenbendazola ili oksfendazola.

Tretierane životinje veoma dobro podnose ovaj lek bez pojave neželjenih efekata. Febantel ima veliki terapijski indeks (oko 40), što znači da životinje mogu da prime vrlo visoke doze leka, a da se ne pojave toksični, odnosno letalni efekti. *Karenca* za meso tretiranih životinja je relativno kratka i iznosi oko 8 dana za meso i 2 dana za mleko.

Terapijske doze.– Peroralna doza febantela za goveda je 7,5 mg/kg, za konje 6 do 20 mg/kg, za ovce i svinje 5 mg/kg ili 15 do 30 ppm u hrani svinja tokom 6 dana, a za pse 15 mg/kg Terapija je jednokratna izuzev za svinje kada se lek meša sa hranom, pa terapija traje 6 uzastopnih dana.

Netobimin.– Ovaj antihelmintik ima isti antiparazitski spektar delovanja kao i albendazol. To znači da on efikasno deluje protiv odraslih i larvenih oblika nematoda gastrointestinalnog i respiratornog sistema, protiv cestoda i odraslih trematoda preživara, kao i protiv II stepena larvi ostertagija.

Kada se netobimin primeni peroralno, on se pod uticajem mikroflore digestivnog sistema metaboliše u *albendazol*, koji se onda preobraća u aktivni metabolit *albendazol-sulfoksid*.

Netobimin se primenjuje peroralno u vidu suspenzije ili parenteralno (potkožno) protiv larvenih oblika osetljivih parazita. Životinje dosta dobro podnose ovaj lek, ali vrlo visoke doze u pacova prouzrokuju uginuće embriona i teratogene efekte. Zbog toga je kontraindikovana primena netobimina u prvih 7 nedelja graviditeta kod goveda, a prvih 5 nedelja kod ovaca.

Terapijske doze.– Peroralna doza netobimina za goveda i ovce protiv nematoda i cestoda iznosi 7,5 mg/kg, a za inhibiciju larvi parazita (cestode i fasciole) 20 mg/kg. Parenteralna doza iznosi 12,5 mg/kg t.m.

Tiofanat.—Da bi postigao antihelmintički, uglavnom antinematodni efekat, ovaj lek treba da se primenjuje u dozi od 50 mg/kg za goveda i ovce, jednokratno pomešan sa hranom, a svinjama 5 do 12 mg/kg u toku 14 dana na isti način. Tiofanat je sasvim malo toksičan lek, tako da doza od 1 g/kg telesne mase životinja, odnosno 20 puta veća od terapijske ne prouzrokuje toksične efekte kod preživara.

35.6. IMIDAZOTIAZOLI

Ova grupa antihelmintika ima relativno uzan spektar delovanja u odnosu na novije antihelmintike. Mogu da se primenjuju parenteralno i oralno. Imaju relativno mali terapijski indeks, naročito kod konja i pasa, i na njih paraziti češće razvijaju rezistenciju.

Predstavnici imidazotiazola su *tetramizol* i *levamizol*.

Tetramizol.— Tetramizol je mešavina dva optički aktivna izomera od kojih levorotirajući (L) izomer levamizol ima antihelmintičku efikasnost, protiv nematoda, dok desnorotirajući izomer (D) deksamizol ima sasvim nisku antihelmintičku efikasnost. Tetramizol je značajno manje efikasan protiv parazita od čistog levamizola, pa se zbog toga primenjuje u dvostruko većoj dozi od levamizola.

35.6.1. Levamizol

Levamizol je relativno stari antihelmintik, ali se još i danas primenjuje protiv odraslih i larvenih oblika gastrointestinalnih i plućnih nematoda kod svih domaćih i divljih životinja, karnivora i živine.

Antiparazitski spektar.— Levamizol efikasno deluje protiv želudačno-crevnih i plućnih adultnih i larvenih stadijuma nematoda kod *goveda* i *ovaca*, kao i infekcija uzrokovanih nematodama kod svinja. Kod goveda i ovaca dobro deluje na nematode kao što su *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Nematodirus* spp., *Bunostomum* spp., *Chabertia ovina*, *Strongyloides papillosus*, *Cooperia* spp., *Toxocara vitulorum* i plućnih nematoda *Dictyocaulus* spp., a kod *svinja* efikasan je protiv *Ascaris suum*, *Hyostromylus rubidus*, *Oesophagostomum dentatum*, *Strongyloides ransomi* i *Metastrongylus* spp.

Kod *pasa* levamizol efikasno deluje protiv askarida, kao što su *Toxocara* i *Toxascaris* spp., *Ancylostoma* i *Uncinaria* spp. On ne deluje na *Trichuris vulpis*. Kod *mačkaka* levamizol se primenjuje protiv infekcija prouzrokovanih sa gastrointestinalnim nematodama, kao što su *Ancylostoma tubaeforme*, *Toxocara cati* i *Toxascaris leonina*. Levamizol je manje efikasan protiv plućnih nematoda *Aelurostrongylus apstrusus* i *Capillaria aerophila*.

Mehanizam delovanja.— Levamizol je holinergički lek i prouzrokuje paralizu nematoda. Ona nastaje kao posledica stimulacije nikotinskih holinergičkih receptora u vegetativnim ganglijama parazita, ili usled kontinuirane depolarizacije membrane mišićne ćelije nematoda. Levamizol u višim dozama deluje slično benzimidazolima. On izaziva paralizu parazita tako što inhibiše enzim fumarat-reduktazu i izostajanje sinteze ATP-a. Usled toga *in vivo* (u prvoj fazi posle delovanja levamizola) i paraziti postaju nepokretni i bivaju eliminisani preko fecesa. Kasnije, posle njegovog dužeg delovanja, paraziti uginjavaju i delimično razoreni bivaju eliminisani. Često su razoreni do takvog stepena da izostaje njihovo pojavljivanje u fecesu.

Kao što se vidi, mehanizam delovanja levamizola *in vivo* još uvek nije sasvim poznat. Levamizol se koristi i kao imunostimulator kod pasa, konja i ljudi. On povećava hemotaksu i fagocitozu makrofaga i polimorfonuklearnih leukocita. Takođe, pojačava funkciju T-limfocita, pa se zbog toga koristi kod imunodeficientnih i starih životinja, kao

i kod hroničnih patoloških stanja (v. poglavlje o imunostimulansima).

Farmakokinetika.– Levamizol se primenjuje peroralno i parenteralno. U prometu se nalazi u obliku hidrohlorida ili fosfata. I u jednom i drugom obliku levamizol je pripremljen u obliku injekcionog rastvora, a dodaje se i u vodu za piće ili hranu. Takođe, primenjuje se i u obliku bolusa, gela, drenča, pa čak i spolja za polivanje preko grebena životinja, tzv. „pour on” metoda aplikacije.

Levamizol se skoro kompletno i brzo apsorbuje, kako posle parenteralne, tako i peroralne primene. Maksimalnu koncentraciju levamizol postižu u cirkulaciji posle 1 do 2 časa od parenteralne aplikacije. Biološko poluvreme eliminacije levamizola posle i.m. aplikacije goveda iznosi 4 časa. Brzo se metaboliše procesom hidrolize u nerastvorljivi, neaktivni i netoksični metabolit. Dalje, levamizol se brzo eliminiše iz organizma tretiranih životinja. Oko 46% od primenjene doze levamizola izluči se preko urina, a 32% preko fecesa u prvih 48 časova. Karenca za meso tretiranih životinja iznosi 28 dana. Lek se ne primenjuje kod krava i ovaca čije se mleko koristi za ishranu ljudi.

Neželjene i toksične reakcije.–Levamizol ima uzan terapijski indeks koji se kreće od 5 do 6 u odnosu na terapijsku dozu. Međutim, kod konja, pasa i mačaka ovaj terapijski indeks je još uži, što znači da se kod ovih životinja izbegava primena levamizola ili se on sasvim oprezno primenjuje.

Ovaj lek primenjen s.c, i.m. ili p.o. prouzrokuje prolazni kašalj i povraćanje, naročito kod svinja zbog izbacivanja plućnih nematoda. Takođe, kod osetljivih vrsta životinja levamizol, ali i tetramizol, u terapijskim dozama mogu da prouzrokuju blage holinergičke (muskarinske i nikotinske) efekte kao što su: fascikulacije mišića i tremora. Više doze kod goveda mogu da prouzrokuju prolaznu salivaciju, hipotenziju, često lizanje nosnog ogledala. Ovi simptomi obično nestaju posle nekoliko sati od primene. Kod svinja i pasa 2 do 3 puta veća doza levamizola od terapijske često prouzrokuje povraćanje. Ponekad mogu da se zapaze i simptomi od strane CNS-a i gastrične kolike.

Na mestu intramuskularne aplikacije levamizol može da izazove lokalnu nadražajnu reakciju (otok i bol), zbog čega se uglavnom primenjuje s.c. Ljudi koji rukuju sa levamizolom trebalo bi da nose zaštitne rukavice, jer on može da prouzrokuje anafilaktičku reakciju i poremećaje u krvnoj slici. Ovi efekti se javljaju kod manjeg broja ljudi, a praćeni su malaksalošću, mučninom, povraćanjem, digestivnim smetnjama i groznicom, a nastaje za vreme kontakta sa lekom ili kratko vreme posle aplikacije. Levamizol nije embriotoksičan niti teratogen lek, pa može da se sa sigurnošću primenjuje i kod gravidnih životinja.

Kontraindikacije.– Levamizol se ne daje istovremeno sa drugim antihelminticima ili antiectoparaziticima na bazi organofosfata. Prvi potenciraju toksično delovanje levamizola, a drugi mu smanjuju ili antagonizuju dejstvo. Takođe, njih ne treba davati na 14 dana pre niti posle primene levamizola.

Terapijske doze.– Parenteralno (s.c ili i.m) ili peroralno levamizol-hlorid se primenjuje jednokratno kod goveda, ovaca, svinja, pasa i mačaka u terapijskoj dozi od 5 do 10 mg/kg. Ukupna dnevna peroralna ili parenteralna terapijska doza za goveda ne sme da bude veća od 4,5 g na životinju. Srednja terapijska doza levamizola data p.o. ili s.c. za goveda, ovce i svinje iznosi 7,5 mg/kg, za pse i mačke p.o. doza levamizola se kreće od 5 do 7,5 mg/kg/dan, a primenjuje se tokom 2 dana. Živini se daje 25 do 50 mg/kg u vodi za piće. Kod težih infekcija nematodama, uključujući i infekcije larvenim stadijumima i jajima nematoda, tretman lekom obavezno ponoviti posle 2 do 4 nedelje.

35.7. MAKROLIDNI ANTIHELMINTICI

Predstavnici ove grupe antiparazitika su *avermektini*. Avermektini su grupa hemijski srodnih jedinjenja nastalih fermentacijom aktinomicete *Streptomyces avermitilis*, koja je izolovana iz zemlje u Japanu. Avermektini su identifikovani i svrstani u makrociklične laktonske derivate ili makrolide, ali za razliku od makrolidnih antibiotika ova jedinjenja nemaju antibakterijsko i antifungalno dejstvo, već isključivo antiparazitsko. Prirodni avermektini (ili abamektini) se sastoje iz 8 komponenata dobijenih fermentacijom od kojih su 4 značajne (na primer avermektin A_{1a}, A_{2a}, B_{1a} i B_{2a}) i 4 manje značajne. Svaka od ovih komponenti ima antihelmintičku aktivnost. Kombinacijom B_{1a} avermektinske komponente i B_{1b} dobijen je antiparazitski lek pod generičkim imenom *ivermektin* (dihidroavermektin).

Avermektini deluju protiv skoro svih nematoda i artropoda, a ne deluju na cestode i trematode. Primenjuju se i aktivni su u vrlo malim dozama (mikrogrami) i primenuju se p.o., s.c., subkonjunktivalno, intranazalno ili spolja premazivanjem kože životinja. Njihova aktivnost se održava za duže vreme posle jednokratne primene.

Od milbemicina, *milbemicin D* i *milbemicin oksim* se primenjuju za lečenje infekcija prouzrokovanih nematodama i srčanih crva kod pasa, dok se *moksidektin* koristi kao antiparazitik, kod goveda, ovaca, konja i pasa.

Svi *avermektini* i *milbemicini* deluju tako što prouzrokuju paralizu parazita. Ovi antihelmintici su agonisti za GABA receptore i pojačavaju oslobađanje ove inhibitorne aminokiseline i njeno vezivanje za GABA-ergičke receptore u sinaptozomima nervnog sistema. Pojačano oslobađanje GABA-e i povećanje njene koncentracije prouzrokuje jače aktiviranje receptorskih jonskih kanala u ćelijskoj membrani neurona, što za posledicu ima pojačan ulazak jona hlora iz ekstracelularnog prostora u nervne ćelije parazita. Usled toga dolazi do hiperpolarizacije membrane neuronske ćelije parazita i inhibicije neurotransmisije tj. dolazi do njihove paralize. Ovi antihelmintici ne deluju na cestode i trematode jer GABA kod ovih parazita nije neurotransmiter. Na artropode avermektini deluju sličnim mehanizmom, samo je onemogućeno prenošenje impulsa u neuromišićne sinapse. Njihovo dejstvo na GABA-u u ćelijama CNS-a sisara je beznačajno, jer avermektini i milbemicini ne prodiru kroz krvno-moždanu barijeru sisara, pa zbog toga imaju nisku toksičnost za njih.

35.7.1. Ivermektin

Ivermektin je mešavina 80% ili više dihidroavermektina B_{1a} i 20% ili manje dihidroavermektina B_{1b}. On efikasno deluje na larvene stadijume i odrasle oblike gastrointestinalnih i plućnih nematoda, kao i na artropode/ektoparazite kao što su insekti, krpelji, šugarci, buve i vaši kod goveda, ovaca, svinja, konja, pasa i mačaka. Primenjuje se protiv infektivnih larvi srčanog crva *Dirofilaria imitis* i mikrofilarija kod pasa i gastrointestinalnih nematoda kod živine. Ivermektin ne deluje na cestode i trematode kod životinja i ljudi.

Antiparazitski spektar.– Ivermektin primenjen p.o. ili s.c. jednokratno u dozi od 0,2 mg/kg kod goveda i ovaca deluje efikasno protiv odraslih i larvenih stadijuma nematoda kao što su: *Haemonchus* spp., *Ostertagia* spp., *Trichostrongylus*, uključujući i *Trichostrongylus axei*, *Cooperia* spp., *Bunostomum* spp., *Strongyloides* spp., *Nematodirus* spp., *Chabertia* spp., *Trichuris* spp., *Oesophagostomum* spp. i *Dictyocaulus* spp. Ivermektin kod ovih vrsta životinja deluje na štrkljeve *Hypoderma bovis*, *H. lineatum* i *Oestrus ovis*, na šugarce, *Sarcoptes bovis* i *Psoroptes ovis*, na vaši *Linognathus vituli* i *Hematopinus eurysternus*. Manje je efikasan protiv *Damalinia* spp. i protiv *Melophagus*

ovinus (tabela, 35-5.). Ivermektin sprečava razvoj larvi muva *Musca autumnalis* i *Haematobia irritans*.

Kod konja ivermektin primenjen p.o. efikasno deluje protiv odraslih i larvenih stadijuma *Trichostrongylus axei*, *Gasterophilus* spp., *Parascaris equorum*, *Strongyloides westeri*, *Strongylus* spp., *Oxyuris equi* i protiv plućnih nematoda *Dictyocaulus arnfieldi*. Slabije deluje na *Habronema* spp., i *Drachia* spp., pa se protiv ovih parazita ivermektin primenjuje u dvostruko do trostruko većim dozama od terapijske (tabela 35-4.).

Kod svinja, pasa i mačaka ivermektin deluje na većinu odraslih i neke larvene stadijume nematoda, zbog čega se kod pasa koristi u profilaktičke svrhe protiv larvenih stadijuma „srčanog crva” *Dirofilaria imitis* (tabela, 35-2; 35-3, 35-4).

Tabela 35-2.
Efikasnost* nekih antiparazitika protiv parazita svinje

| Anthelmintik | Želudac | Tanko crevo | | Debelo crevo | | Pluća | |
|--------------|------------------------------|---------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------|----------------------------|--------------|
| | <i>Hyostrongylus rubidus</i> | <i>Ascaris suum</i> | <i>Strongyloides ransomi</i> | <i>Oesophagostomum</i> spp. | <i>Trichuris suis</i> | <i>Metastrongylus</i> spp. | Ektoparaziti |
| Kambendazol | + | + | + | + | ± | - | - |
| Dihlorvos | + | + | ± | + | + | - | + |
| Febantel | + | + | ± | + | + | + | - |
| Fenbendazol | + | + | ± | + | ± | + | - |
| Flubendazol | + | + | + | + | + | + | - |
| Ivermektin | + | + | + | + | ± | + | + |
| Levamisol | + | + | + | + | + | + | - |
| Piperazin | - | + | - | ± | - | - | - |
| Tiabendazol | + | ± | + | + | - | - | - |
| Tiofanat | + | + | Np | + | + | - | - |

*Efikasnost protiv odraslih i larvenih oblika nematoda: +, >90%; ±, >60%; -, <60%; Np, nema podataka

Farmakokinetika.– Ivermektin primenjen parenteralno ili peroralno dobro se apsorbuje. Maksimalnu koncentraciju u plazmi postiže posle 4 časa od direktne primene u abomazus (sa 100% biološkom raspoloživošću), a posle 24 časa nakon intraruminalne aplikacije. Ovaj lek se vrlo brzo metaboliše u rumenu pod dejstvom mikroflora. Visoke koncentracije ivermektina ostaju u tkivima životinja za duže vreme, naročito posle parenteralne aplikacije. One su naročito prisutne u jetri, masnom tkivu, i vrlo malo u mišićima.

Velika koncentracija ivermektina, približno 98% od primenjene doze izluči se preko fecesa, a samo 2% preko urina. Zbog dužeg zadržavanja ivermektina u jestivim tkivima, karenca za meso goveda iznosi 49 dana, meso ovaca čak 63 dana, a za meso svinja 28 dana. Mleko lečenih životinja nije za ishranu ljudi. Što znači da se ovaj lek primenjuje samo u periodu zasušenja.

Tabela 35–3.

Efikasnost* nekih antihelmintika protiv parazita kod pasa i mačaka.

| Antihelmintik | Nematode | | | | | | | | Cestode | | |
|------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------------|---------------------------|--------------------------|
| | <i>Toxascaris leonina</i> | <i>Toxocara canis/cati</i> | <i>Toxocara somaticae</i> larve | <i>Uncinaria stenocephala</i> | <i>Ancylostoma caninum</i> | <i>Trichuris vulpis</i> | <i>Dirofilaria (larveni oblici)</i> | Plućni paraziti | <i>Taenia</i> spp. | <i>Dypilidium caninum</i> | <i>Echinococcus</i> spp. |
| Bunamidin | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + | ± |
| Dihlorvos | + | + | - | + | + | + | - | - | - | - | - |
| Dietilkarbamazin | + | + | - | - | - | - | + | - | - | - | - |
| Epsiprantel | - | - | Np | - | - | - | Np | Np | + | + | + |
| Fenbendazol | + | + | + | + | + | + | - | ± | + | - | - |
| Ivermektin # | + | + | +• | + | + | + | + | Np | - | - | - |
| Mebendazol | + | + | - | + | + | + | - | ± | ± | ± | + |
| Milbemicin | + | + | Np | Np | + | + | + | Np | - | - | - |
| Niklozamid | - | - | - | - | - | - | - | - | + | ± | ± |
| Nitroskanat | + | + | - | + | + | - | - | - | + | + | ± |
| Oksantel | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - |
| Piperazin | + | + | - | +• | - | - | - | - | - | - | - |
| Prazikvantel | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + | + |
| Pirantel | + | + | + | + | + | - | - | - | - | - | - |

* Efikasnost protiv odraslih i larvenih oblika nematoda; +, >90%; ±, >60%; -, < 60%; Np, nema podataka
Ivermektin se koristi u malim dozama za profilaksu srčanog crva. • Treba povećati dozu.

Neželjene reakcije i toksično delovanje.– Ivermektin je relativno malo toksičan lek, iako su njegova neželjena dejstva zabeležena kod pasa, mačaka, konja, goveda, svinja, koza, majmuna i ljudi. Njegov terapijski indeks za većinu vrsta životinja se kreće od 10 do 30, izuzev kod pasa rase koli i pinč. Deset puta veća doza od peroralne terapijske povremeno može da prouzrokuje prolaznu midrijazu kod pasa, a kod konja i prolazno oštećenje vida. Izuzetno, visoke doze ivermektina (60 do 100 puta veće od terapijskih) kod konja, goveda i pasa prouzrokuju toksične efekte koji potiču od strane CNS-a, a obuhvataju njegovu depresiju počev od sedacije do kome, parezu muskulature, ataksiju, a moguć je i letalni ishod. Kod nekih konja posle parenteralne primene (i.m.) nastaje lokalna reakcija (otok), pa se ivermektin ovoj vrsti životinja isključivo daje peroralno (pasta ili rastvor).

Ivermektin može da prouzrokuje toksične efekte, ne samo kod pasa rase koli i pinč, već i kod drugih rasa pasa, kao i kod mešanaca. Smatra se da unutar rase koli postoje individualne razlike u osetljivosti na ivermektin. Moguća je pojava supkliničke intoksikacije kod pasa koji su ovaj antiparazitik primali više puta u toku godine u profilaktičke svrhe. Na osnovu nekih iskustava iz prakse može se izvući zaključak da je prognoza ishoda toksičnosti ivermektinom kod pasa rase koli uglavnom dosta loša bez obzira na brzinu intervencije od strane veterinara. Razlog za ovakvu prognozu je rapidno pogoršanje opšteg zdravstvenog stanja životinje. U Australiji su kod ovaca posle primene terapijskih doza ivermektina zapaženi neželjeni efekti koji se sastoje od potpune pareze

ekstremiteta i nepomičnog ležanja.

Za sada značajno mesto u terapiji trovanja ivermektinom kod pasa ima *pikrotoksin*, kao antagonist za GABA-ergičke receptore i *flumazenil* za benzodiazepinske receptore. Međutim, kod goveda ovi antagonisti nisu pokazali kliničku efikasnost.

Terapijske doze.– Ivermektin se primenjuje peroralno (tableta, solucija, pasta), parenteralno (s.c.) ili lokalno na kožu. Bez obzira na način aplikacije, ivermektin se primenjuje jednokratno.

Govedima se ivermektin daje s.c. u dozi od 0,2 mg/kg telesne mase ili spolja lokalno na kožu u dozi od 0,5 mg/kg, konjima 0,2 mg/kg, isključivo p.o., ovcama i kozama s.c. ili p.o. u dozi od 0,2 mg/kg, a svinjama u dozi 0,3 mg/kg, s.c. ili u koncentraciji od 0,1% u hrani, tokom 7 uzastopnih dana. Psima se daje u preventivne svrhe protiv „srčanog crva” u dozi od 0,006 do 0,012 mg/kg, jednom mesečno. U terapijske svrhe ivermektin se psima najčešće daje p.o. u vidu tableta, u dozi od 0,2 mg/kg.

Pored ivermektina od avermektina registrovani su *abamektin* i *doramektin*. Svi ovi lekovi imaju sličan antiparazitski spektar dejstva, efikasnost i neželjene efekte kao ivermektin, i primenjuju se protiv parazita kod goveda, konja, svinja, ovaca, pasa i zoo životinja. U cilju sprečavanja razvoja rezistencije parazita na avermektine, neophodno je izbegavati suviše čestu i ponavljaju primenu antihelmintika iste grupe (isti mehanizam delovanja) tokom dužeg vremenskog perioda i subdoziranje.

Abamektin.– Abamektin (Avermektin B1) pripada grupi avermektina, odnosno makrocikličnim laktonima. Ovaj lek je mešavina dve homologe komponente, avermektina B1a i B1b. Abamektin je antiparazitik širokog spektra delovanja. Efikasan je protiv velikog broja gastrointestinalnih i plućnih nematoda i njihovih razvojnih stadijuma. Ima akaricidno i insekticidno dejstvo. Svoje endektocidno dejstvo postiže selektivnim vezivanjem za ligand (glutamat i GABA) zavisne hloridne receptore na neuro-neuralnim (nematode) ili neuro-muskularnim sinapsama (ektoparaziti), povećavajući influks jona hlora u nervne ili mišićne ćelije i prouzrokujući hiperpolarizaciju kao krajnji efekat. Efekti ovakvog mehanizma delovanja imaju za posledicu blokadu faringealne pumpe i prestanak ishrane nematoda, a kod insekata paralizu i uginuće. Abamektin ima izvesno rezidualno dejstvo i neko vreme posle primene štiti životinje od reinfekcije.

Primenjuje se s.c. kod goveda i p.o. kod ovaca, u istim dozama kao i ivermektin. Kod pasa se abamektin daje zajedno sa prazikvantelom u cilju proširivanja antiparazitskog spektra i na cestode.

Doramektin.– Doramektin je makrociklični antiparazitik širokog spektra dejstva. Deluje efikasno na gastrointestinalne i plućne nematode i ektoparazite kod goveda, svinja i ovaca. Primenjuje se i kod pasa za preveniranje dirofilarioze. U tu svrhu aplikuje se p.o (tablete) u dozi od 0,025 mg/kg jednomput mesečno. Primenjuje se s.c. ili i.m. u jednokratnoj terapijskoj dozi od 0,2 mg/kg kod goveda i ovaca, a u dozi od 0,3 mg/kg kod svinja.

Izlučuje se uglavnom preko fecesa, nešto manje preko urina. Dugo se izlučuje preko mleka, tako da je njegova primena kontraindikovana kod životinja u laktaciji. Psi, posebno rase koli, doberman i pinč, kao i mešanci su osetljiviji na dejstvo doramektina. Kod ovih rasa pasa nastaju ozbiljni neželjeni efekti, dok goveda tolerišu čak 25 puta veću dozu od terapijske bez pojave bilo kakvih neželjenih efekata.

Rezidue doramektina se dugo zadržavaju u jestivim tkivima životinja, pa karenca za doramektin kod goveda iznosi 49 dana, a kod svinja 28 dana.

Selamektin.– Selamektin pripada grupi makrocikličnih laktonskih endektocida, odnosno avermektinima. Deluje na nematode mačaka (*Ancylostoma tubaeformae* i *Toxocara cati*), buve pasa i mačaka (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides canis*) i šugarce pasa i mačaka (*Otodectes cynotis* i *Sarcoptes scabiei*). Efikasno deluje na krpelje (*Dermacentor variabilis*). Selamektin se koristi za sprečavanje infekcije sa *Dirofilaria*

immitis kod pasa i mačaka. Deluje na adultne, razvojne stadijume i jaja parazita. Koristi se za preveniranje (kontrola) infekcija i lečenje endo (infekcija nematodama) i ekto parazitoza. Mehanizam nematocidnog antiektoparazitskog dejstva selamektina je identičan mehanizmu dejstva ivermektina i drugih predstavnika avermektina.

Selamektin je registrovan kod nas, u Evropi i drugim delovima sveta za primenu samo kod *pasa* i *mačaka*. Primena je jednokratna. Posle lokalnog nanošenja selamektina na kožu pasa, raspoloživo je samo oko 5% primenjene doze. Poluvreme eliminacije selamektina aplikovanog na koži pasa je oko 11 dana. Kod mačke je biološka raspoloživost selamektina, posle ovog načina aplikacije, znatno veća i iznosi 75% od primenjene doze. Maksimalnu koncentraciju u krvi selamektin dostiže posle 15 časova od aplikacije. Ona je oko 64 puta veća u odnosu na postignutu koncentraciju kod psa. Poluvreme eliminacije selamektina kod mačke je oko 8 dana.

Selamektin duže vreme perzistira u koži mačke, u odnosu na kožu psa. Deponuje se u potkožnom masnom tkivu i lojnim žlezdama, odakle se postepeno redistribuira po koži i crevima delujući cidno na osetljive nematode. Kod pasa, za razliku od mačaka, selamektin ima ograničenu distribuciju koja se odvija samo u koži. Zbog toga selamektin kod pasa prevashodno deluje na ekto parazite. Ipak, dospela minimalna koncentracija selamektina u krvi pasa dovoljna je da spreči infekciju sa *Dirofilaria immitis*. Selamektin ne može da deluje na odrasle oblike ovog parazita, niti na razvojne stadijume u cirkulaciji.

Neželjene reakcije i toksičnost.—Neželjeni efekti selamektina posle lokalne primene kod pasa i mačaka vrlo su retki. Kod oko 1% tretiranih mačaka selamektin prouzrokuje prolaznu lokalnu alopeciju na mestu aplikacije, a kod 0,5% dijareju, povraćanje, tremor, anoreksiju, pruritus, urtikariju, eritem, tahipnoju i hipersalivaciju. Vrlo retko, selamektin kod pasa rase koli može da prouzrokuje podrhtavanje, ataksiju, otok lica i preosetljivost. Deset puta veća doza selamektina od preporučene, primenjena lokalno na koži pasa i mačaka ne prouzrokuje bilo kakve sistemske toksične efekte, osim hipersalivacije i dijareje kod pasa rase koli.

Kontraindikacije.—Lek se ne primenjuje kod bolesnih i iscrpljenih pasa i mačaka, niti kod životinja mlađih od šest nedelja. Selamektin treba da se oprezno primenjuje kod gravidnih kuja i mačaka i za vreme laktacije.

Doze i doziranje.—Selamektin se primenjuje lokalno na kožu pasa i mačaka, jednokratno u terapijskoj dozi od 6 mg/kg. Obično se primenjuje jednom mesečno. Ukoliko je potrebno doza leka može da se ponavi posle mesec dana, a za kontrolu infekcije krpeljima i posle dve nedelje. Lečenje i kontrola infekcije nematodama kod mačaka sprovodi se jednokratnom aplikacijom selamektina.

Eprinomektin.—Ovaj polusintetski makrociklični endektocid predstavlja mešavinu dva homologna jedinjenja, eprinomektina B1a (90%) i eprinomektina B1b (10%). U Evropi se primenjuje samo kod goveda u vreme zasušenja i laktacije, za preveniranje i lečenje infekcija prouzrokovanih odraslim i larvenim stadijumima gastrointestinalnih nematoda i ektoparazitima (*Haemonchus placei*, *Ostertagia ostertagi*, *Trichostrongylus axei*, *T. colubriformis*, *Cooperia oncophora*, *C. punctata*, *Nematodirus helvetianus*, *Oesophagostomum radiatum*, *Bunostomum phlebotomum* i *Trichuris* spp. (samo odrasli)). Takođe, eprinomektin efikasno deluje i na vaši, krpelje, šugarce, larve diptera *Hypoderma bovis* i na nematode pluća, *Dictyocaulus viviparus*. Primenjuje se lokalno na koži goveda. Koncentrovana emulzija eprinomektina nanosi se preko grebena leđa govečeta (*pour on*). Tačan mehanizam dejstva eprinomektina do danas nije ustanovljen, iako su sprovedena opsežna farmakodinamska ispitivanja.

Farmakokinetika.—Eprinomektin se vrlo sporo i slabo apsorbuje preko kože. Samo 29% od date doze apsorbuje se posle prvog dana od primene, značajno više posle 7 do 10

dana, a u minimalnim koncentracijama narednih 17 do 21 dan od primene. Eprinomektin B1a se u vrlo visokom stepenu (više od 90%) vezuje za albumine krvne plazme. Delimično se metaboliše i uglavnom izlučuje u nepromenjenom obliku. Sporo se eliminiše, a tokom četiri nedelje od aplikacije u urinu tretiranih krava detektuje se samo 0,35% aplikovane doze, u fecesu oko 18%. Ne prolazi kroz hemo-encefalnu barijeru i nije toksičan za sisare, jer oni nemaju glutamat-hloridne kanale, receptore za dejstvo leka.

Neželjeni i toksični efekti.—Eprinomektin primenjen lokalno na koži ne prouzrokuje lokalne i sistemske neželjene reakcije kod goveda i teladi. Pet puta veća doza eprinomektina od terapijske primenjena kod teladi ne prouzrokuje neželjene i toksične reakcije. Deset puta veća doza prouzrokuje midrijazu. Kontraindikovana je peroralno i parenteralna primena eprinomektina.

Doze i doziranje.—Terapijska doza eprinomektina za lokalnu primenu na koži goveda i teladi iznosi 0,5 mg/kg. Aplikuje se jednokratno, najčešće jednom mesečno.

35.7.2. Milbemicini

Milbemicin D i *milbemicin-oksimektin* i *moksimektin* su prirodni produkti dobijeni iz streptomicete *Streptomyces hygroscopicus* subsp. (var.) *Aureolacrimosus*, a koriste se protiv infekcije prouzrokovane nematodama, posebno *Ancylostoma spp.* kod pasa, kao i u profilaktičke svrhe protiv larvi „srčanog crva”

Milbemicin-oksimektin ima relativno veliki terapijski indeks, i on iznosi 20 preporučanih terapijskih doza, čak i kod pasa rase koli osetljivih na ivermektin. Milbemicin D se primenjuje u dozi od 1 mg/kg jednom mesečno, a milbemicin-oksimektin 0,5 mg/kg/jednom mesečno.

Moksimektin.— Moksimektin je polusintetski derivat nemadektina i metabolit je *Streptomyces aureolacrimosus noncyanogenus*. On je makrociklični antiparazitik iz familije milbemicina. Efikasan je antiparazitski lek, a deluje na većinu nematoda i ektoparazita, slično ivermektinu. Za razliku od ivermektina, moksimektin se za sada primenjuje kod goveda, koza, ovaca i pasa.

Govedima, ovcama, kozama i psima moksimektin se daje peroralno, ali se kod goveda može da primeni s.c. i spolja u obliku ”pour on”. Jednokratna supkutana primena moksimektina u dozi od 0,2 mg/kg efikasno otklanja odrasle i larvene stadijume (IV stadijum) nematoda gastrointestinalnog i respiratornog sistema, kao i šugarce vrste *Sarcoptes* i *Psoroptes* kod goveda. Moksimektin primenjen spolja eliminiše i šugarce vrste *Psoroptes*, krpelje, vaši, štrkljeve (*Hypoderma*) i druge ektoparazite. Kozama se moksimektin daje u dozi od 0,3 do 0,4 mg/kg u vidu paste za p.o. primenu, a efikasan je protiv odraslih i larvenih oblika nematoda gastrointestinalnog sistema i ektoparazita. Terapijska doza moksimektina za pse iznosi 0,003 mg/kg.

Mlade životinje, posebno telad i ždrebad pokazuju veću osetljivost na dejstvo moksimektina. Dva do tri puta veća doza od terapijske prouzrokuje depresiju i ataksiju koja nastaje 8 do 24 sata posle p.o. ili s.c. primene leka, ali ovi neželjeni efekti nastaju i posle spoljašnje primene. Goveda dobro podnose moksimektin tako da i 10 puta veća doza od terapijske ne prouzrokuje toksične efekte.

35.8. ORGANOFOSFATNA JEDINJENJA

U terapijske svrhe koriste se: *dihlorvos*, *halokson* i *kumafos*. Svi oni deluju na endoparazite ali imaju i insekticidno delovanje, odnosno primenjuju se i kao anti-ektoparazitici.

Organofosfatni antihelminthici deluju na parazite tako što inhibišu enzim

acetilholinesterazu. Kao posledica toga, dolazi do nakupljanja acetilholina i blokiranja neuromišićne transmisije i na kraju do paralize i uginuća nematoda. Ovi antihelmintici inhibišu holinesterazu i u krvi životinja prouzrokuju toksične efekte, naročito kod ždrebadī, pasa i mačaka. Danas je primena organofosfatnih antihelmintika vrlo ograničena protiv infekcija nematodama, a skoro da se ne koriste protiv artropoda. Oni se danas mogu da koriste kao alternativni lekovi za tretiranje nematoda ovaca rezistentnih na benzimidazole.

Tabela 35–4.
Efikasnost* nekih antihelmintika protiv parazita kod konja

| Antihelmintik | Želudac | | | | Tanko crevo | | Debelo crevo | | | | | |
|---------------|------------------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------|---------------------------|------------------------------|--------------|------------------------|-------------------------|--------------------------------|---------------------|------------------------------|
| | <i>Trichostrongylus axei</i> | <i>Habronema</i> spp. | <i>Drachia</i> spp. | <i>Gastrophilus</i> spp. | <i>Parascaris equorum</i> | <i>Strongyloides westeri</i> | Cestode | <i>Strongylus</i> spp. | <i>Male strongilide</i> | <i>Larve malih strongilida</i> | <i>Oxyuris equi</i> | <i>Probsmaayria vivipara</i> |
| Dihlorvos | – | Np | – | + | + | Np | – | +# | + | – | + | + |
| Febantel | – | Np | – | – | + | – | Np | + | + | Np | + | – |
| Fenbendazol | – | Np | – | – | + | + | ± | + | + | ± | + | + |
| Halokson | – | – | – | + | + | Np | – | +# | + | – | + | + |
| Ivermektin | + | +• | +• | + | + | + | – | + | + | + | + | Np |
| Mebendazol | – | – | – | – | + | – | +” | + | + | ± | + | + |
| Oksfendazol | + | Np | Np | – | + | + | – | + | + | + | + | Np |
| Oksibendazol | – | Np | Np | – | + | + | – | + | + | ± | + | + |
| Pirantel | – | Np | – | – | + | – | + | + | + | ± | + | + |
| Tiabendazol | – | – | – | – | ± | + | – | + | + | + | + | + |
| Trihlorofon** | Np | Np | Np | + | + | + | – | – | – | – | + | Np |

*Efikasnost protiv odraslih i larvenih oblika nematoda; +, >90%; ±, >60%; –, < 60%; Np, nema podataka # Nije podjednako aktivan protiv svih vrsta. • Potrebno je dvokratno doziranje. “ Potrebno je (2x) veća doza. ** Koristi se u kombinaciji sa febantelom

Većina organofosfatnih antihelmintika ima daleko manji terapijski indeks od benzimidazola i piramidina, tako da je potreban poseban oprez kod doziranja ovih lekova. Ove antihelmintike ne bi trebalo primenjivati u ranom graviditetu (do 30 dana) naročito kod kobila.

Simptomi trovanja sa organofosfatnim jedinjenjima se često javljaju ako se ovi lekovi primenjuju kod bolesnih životinja, kod životinja u stresu (posle šišanja, dekornucije, kastracije ili odbijanja od sise), tako da je njihova primena kontraindikovana u ovakvim stanjima. Kod životinja (naročito pasa i mačaka) posle primene visokih doza organofosfatnih lekova se javljaju toksični simptomi, od kojih dominiraju najpre muskarinski holinergički efekti kao što su: dijareja, često uriniranje, povraćanje, hipersalivacija, mioza, hipotenzija, a zatim i nikotinski, i na kraju efekti od strane CNS-a (ekscitacija i konvulzije).

35.8.1. Dihlorvos

Dihlorvos ima hemijsko ime DDVP (Dimetil-Dihlor-Vinil-Phosfat). On se još uvek koristi kao antihelmintik i insekticid kod svinja, konja, pasa i mačaka. Dihlorvos efikasno deluje protiv gastrointestinalnih i plućnih nematoda svinja i *Ancylostoma* spp., askarida i trihurida kod pasa i mačaka. Kod konja dihlorsvos deluje protiv nekih nematoda i gastrofiloze (tabela 35–5).

Farmakokinetika.– Posle p.o. primene DDVP se vrlo brzo apsorbuje i izuzetno brzo metaboliše u jetri u nekoliko aktivnih metabolita koji ne mogu da se identifikuju, jer se vrlo brzo transformišu. Biološko poluvreme eliminacije dihlorsvosa je svega 2 minuta. Maksimalnu koncentraciju dihlorsvos postiže posle 2 časa od aplikacije, a ona se održava tokom 8 časova. Priststvo leka u organizmu značajno smanjuje aktivnost holinesteraze u plazmi domaćina, ali se aktivnost ovog enzima obično vraća na normalan nivo za 5 do 10 dana.

Neželjene reakcije i toksično delovanje.– Dihlorvos, primenjen u terapijskoj dozi, i za relativno kratko vreme, retko prouzrokuje neželjene efekte. Kod osetljivih životinja, na primer pasa i mačaka dihlorsvos može da prouzrokuje dijareju i povraćanje koji nastaju već pola sata od primene terapijske doze ovog leka, najčešće posle 1 do 2 sata od primene. Inače, za većinu vrsta životinja terapijski indeks za dihlorsvos se kreće od 6 do 20 puta u odnosu na terapijsku dozu. Svinje su slabo osetljive na dejstvo ovog antihelmintika i podnose izuzetno visoke doze. Tako, letalna doza dihlorsvosa za svinje je 80 puta veća od terapijske. Konji su takođe relativno malo osetljivi pa se dihlorsvos može da primeni kod gravidnih kobila. Da bi se izbegli neželjeni efekti, dihlorsvos se često primenjuje u obliku gela, paste ili polivinilskih granula.

Visoke doze dihlorsvosa redovno prouzrokuju trovanje koje je praćeno muskarinskim holinergičkim efektima. Svi efekti nastaju zbog ireverzibilne inhibicije aktivnosti acetilholinesteraze i endogenog trovanja acetilholinom, kao medijatorom holinergičkog sistema.

Kontraindikacije.– Ne daje se životinjama sa dijarejom ili teškom opstipacijom, konjima sa kolikom, mladoj ždrebadi (mlađim od 2 meseca), štenadima i mačićima mlađim od jednog meseca, kao ni kobilama u ranom periodu graviditeta (prvih 4 do 8 nedelja). Dihlorvos se ne primenjuje istovremeno ili nekoliko dana (oko 7 dana) pre i posle aplikacije drugih antihelmintika, naročito onih koji inhibiraju holinesterazu (neuroleptici i miorelaksansi).

Terapijske doze.– Dihlorvos se primenjuje peroralno, i to u hrani, u obliku tableta (za pse i mačke), kapsula i gela (za konje i ždrebad). Bolji efekat u lečenju postiže se ako se terapijska doza dihlorsvosa podeli i primeni dva puta u razmaku od 8 do 12 časova. Terapijska peroralna doza dihlorsvosa za konje se kreće od 20 do 40 mg/kg, za svinje 30 do 40 mg/kg, za pse 27 do 33 mg/kg, a za mačke i štenad 11 mg/kg. Terapija je jednokratna.

35.8.2. Halokson

Ovaj antihelmintik efikasno deluje protiv gastrointestinalnih nematoda, a sa promenljivom efikasnošću deluje na larve muva. Najčešće se primenjuje kod konja i svinja protiv navedenih parazita.

Halokson je relativno toksičan antihelmintik, naročito za ždrebad mlađu od dva meseca. Njegova granica sigurnosti primene se kreće od 3 do 7. Neželjeni i toksični efekti dobijeni posle primene haloksiona su vrlo slični onima koji nastaju posle primene dihlorsvosa. Kontraindikacije su iste kao i kod dihlorsvosa.

Terapijske doze.—Peroralna doza haloksona za konja se kreće od 50 do 70 mg/kg, za svinje od 30 do 50 mg/kg, a za ovce, kod kojih se inače retko primenjuje, 30 do 50 mg/kg.

35.8.3. Trihlorfon

Trihlorfon (metrifonat) je prekursor („pro drug”) dihlorvosa i efikasno deluje protiv većine gastrointestinalnih nematoda kod konja (tabela 35–4.) i svinja, ali se koristi i kao insekticid.

Posle peroralne primene trihlorfon se vrlo brzo apsorbuje i brzo metaboliše do aktivnog metabolita *dihlorvosa* koji ima antihelmintičku efikasnost. Kod konja se primenjuje u obliku bolusa, paste ili kao prašak pomešan u dnevni obrok (koncentrovani). Ovaj antihelmintik se primenjuje jednokratno.

Tabela 35–5.

Efikasnost nekih antihelmintika protiv parazita kod ovaca i goveda*

| Antihelmintik | Želudac | | | | Tanko crevo | | | | | Debelo crevo | | | | Pluća <i>Dictyocaulus</i> spp. | Jetra (<i>Fasciola hepatica</i>) | | |
|----------------|------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|------------------------|---------------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-------------|-------------|
| | <i>Trichostrongylus axei</i> | <i>Haemonchus</i> spp. | <i>Ostertagia</i> spp. | <i>Ostertagia</i> inhbisane larve | <i>Trichostrongylus</i> spp. | <i>Nematodirus</i> spp. | <i>Cooperia</i> spp. | <i>Bunostomum</i> spp. | <i>Strongyloides</i> spp. | <i>Moniezia</i> spp. | <i>Oesophagostomum</i> spp. | <i>Chabertia</i> spp. | <i>Trichuris</i> spp. | | Odrasli | > 6 nedelja | < 6 nedelja |
| Albendazol | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | ± | + | ±• | ± | - |
| Brotianid | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + | - |
| Korsulon | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + | - |
| Klosantel # | - | + | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | + | + | - |
| Diamfenetid | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ± | + | + |
| Febantel | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - | + | + | + | + | - | - | - |
| Fenbendazol | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - | - | - |
| Ivermektin # | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - | + | + | + | + | - | - | - |
| Levamisol | + | + | + | - | + | + | + | + | + | - | + | + | - | + | - | - | - |
| Luksabendazol | Np | + | + | Np | + | + | Np | + | Np | Np | + | + | + | + | + | Np | Np |
| Morantel ♦ | + | + | + | - | + | + | + | + | - | - | + | + | - | +” | - | - | - |
| Netobimin | + | + | + | +• | + | + | + | + | Np | +• | + | + | + | + | +• | Np | Np |
| Nitroksinil | - | + | - | - | - | - | - | ± | - | - | - | - | - | - | + | + | - |
| Oksfendazol | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | ± | + | - | - | - |
| Oksiklozanid | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + | - |
| Parbendazol | + | + | + | - | + | ± | + | + | ± | - | + | + | ± | - | - | - | - |
| Fenotiazin | + | + | + | - | + | ± | ± | ± | - | - | + | ± | - | - | - | - | - |
| Rafonaksid # | - | + | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | + | + | - |
| Tiabendazol | + | + | + | - | + | ± | + | ± | ± | - | + | + | - | ± | - | - | - |
| Tiofanat | + | + | + | ± | + | ± | + | + | Np | - | + | + | Np | - | - | - | - |
| Triklabendazol | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + | + |

*Efikasnost protiv odraslih i larvenih oblika nematoda: +, >90%; ±, >60%; -, < 60%; Np, nema podataka.

Takođe, ima dejstvo protiv ektoparazita. ♦Direktno davanje u rumen. ” Profilaktičko dejstvo samo protiv larvi. • Potrebne su veće doze.

35.9. TETRAHIDROPIRIMIDINI

Sintetisani su i primenjuju se tri predstavnika ove grupe jedinjenja: *pirantel*, *morantel* i *oksantel*.

Pirantel.– Pirantel se u prometu nalazi u obliku soli pirantel-pamoata i pirantel-tartarata koji se međusobno razlikuju samo po stepenu apsorpcije iz digestivnog sistema. Ovaj antihelminik vrlo efikasno deluje na većinu odraslih i larvenih stadijuma gastrointestinalnih nematoda (askaride), ali ne deluje na *Strongyloides* vrste, kukaste nematode, plućne nematode ili migrirajuće i/ili inhibisane larve nematoda. U dvostruko većoj dozi od terapijske, pirantel deluje i na cestode kod konja (tabela 35–4.)

Pirantel se najčešće primenjuje protiv nematoda konja i pasa, i ima vrlo širok antiparazitski spektar delovanja. Kod pasa se pirantel često kombinuje sa prazikvantelom, kako bi se dobila kombinacija koja deluje i protiv cestoda i njihovih razvojnih stadijuma u digestivnom sistemu. Pirantel-tartarat se dobro apsorbuje posle peroralne primene, a zatim se brzo metaboliše, naročito kod pasa. Maksimalnu koncentraciju u plazmi pirantel dostiže posle 2 do 3 sata od primene. Oko 40% od primenjene doze izluči se preko urina, a ostatak preko fecesa.

Pirantel-pamoat se vrlo slabo apsorbuje iz digestivnog sistema tako da se najveći deo primenjene doze izluči preko fecesa

Neželjene reakcije i toksičnost.–Pirantel-pamoat je pouzdan lek i može se primenjuje kod gravidnih životinja i kod kuja u periodu laktacije, štenadi i bolesnih životinja. Terapijski indeks pirantela kod konja iznosi 20. Psi podnose čak i 90 puta veću dozu pirantela od terapijske bez pojave težih neželjenih efekata.

Terapijske doze.–Pirantel se primenjuje najčešće kod konja i pasa, i to u obliku tableta. Terapijska doza pirantela za konja iznosi 20 mg/kg, a za psa 15 mg/kg.

Morantel.–Morantel je efikasan protiv odraslih i larvenih stadijuma nematoda, ali ne deluje na adultne plućne nematode ili inhibisane larve. Ovaj antihelminik se najčešće koristi kod ovaca i goveda. Antiparazitski spektar delovanja vidi u tabeli 35–5.

Mali deo primenjene doze morantela se brzo apsorbuje dajući maksimalnu koncentraciju u krvi 4 do 6 časova posle primene. Najvećim delom morantel se ne apsorbuje i izlučuje se preko fecesa, dok se sa urinom izluči samo 17% u toku 4 dana. Postoje takvi preparati morantela, kao na primer bolusi, iz kojih se aktivna supstanca sporo oslobađa. Za ove oblike lekova karenca za meso i mleko tretiranih životinja nije predviđena. Sigurnosni faktor kod morantela je 30 puta veći od terapijske doze. Morantel nema teratogeni efekat.

Terapijske doze.–Terapijska doza morantela kod ovaca i goveda iznosi 10 mg/kg, a primenjuju se u obliku drenča.

Oksantel.–Oksantel deluje samo protiv *Trichuris*-a. Obično se koristi u obliku soli pamoata u kombinaciji sa pirantelom. Oksantel se slabo apsorbuje iz gornjih partija creva pa se zbog toga visoke koncentracije postižu u debelom crevu, tj. mestu gde se nalazi ovaj parazit. Zbog slabe apsorpcije oksantel ispoljava malu toksičnost. Najčešće se primenjuje kod pasa u terapijskoj dozi od 55 mg/kg. Terapija se sprovodi jednokratno.

35.10. OKTODEPSIPEPTIDI

Emodepsid ima jedinstveni mehanizam delovanja u poređenju sa drugim antiparazitskim lekovima. On deluje na presinaptičku neuromišiću sinapsu vezujući se za latrofilinske receptore. Ovo ima za posledicu povećanje koncentracije intracelularnog kalcijuma i diacilglicerola. Prenosjenje signala sa presinaptičke membrane je kaskadna reakcija koja ima za posledicu oslobađanje inhibitornih neuropeptida u sinaptičku

pukotinu. Oslobođeni neuropeptidi stimulišu postsinaptičke receptore što dovodi do inhibicije pokreta ždrela i tela nematoda. Krajnji efekat je mlitava paraliza i uginuće parazita.

Farmakokinetika.—Emodepsid se posle lokalne primene lako i brzo apsorbuje preko kože i dospeva u sistemsku cirkulaciju. Terapijsku koncentraciju u krvi postiže posle 2 sata od primene, a maksimalnu terapijsku koncentraciju posle dva dana. Terapijska koncentracija emodepsida se dugo održava u cirkulaciji. Dokazano je da se 28 dana posle jednokratne primene u krvi mačke može da detektuje prisustvo emodepsida.

Neželjene i toksične reakcije.—Emodepsid može da prouzrokuje lokalne i sistemske neželjene reakcije kod mačaka. Na mestu aplikacije nastaje gubitak dlake, dermatitis, edem, eritem i piodermia. Od sistemskih neželjenih efekata mogu da se zapaze: hipersalivacija, pruritus, povraćanje, dijareja, ataksija, gubitak apetita, otok lica, prolazna pareza ekstremiteta, prenadraženost, podrhtavanje, a ponekad i uginuće. Emodepsid primenjivan kod mačića starih osam nedelja (sedam do osam meseci), lokalno na kožu, pet do deset puta u intervalu od dve nedelje prouzrokuje prolaznu hipersalivaciju i/ili tremor i letargiju. Slični sistemski toksični efekti emodepsida zapaženi su kod mačaka koje su ovaj lek dobijale p.o.

Kontraindikacije.—Emodepsid se ne primenjuje kod mačića mlađih od osam nedelja ili lakših od 1 kg. Ne daje se gravidnim mačkama, niti u laktaciji. Oprezno se primenjuje kod bolesnih i iscrpljenih mačaka, kao i inficiranih sa *D. immitis*.

Doze i doziranje.—Emodepsid se primenjuje u dozi od 3 mg/kg, lokalno, nakapavanjem rastvora na dorzalnu stranu vrata mačke. Aplikacija je jednokratna, a u slučaju reinfekcije doza leka može da se ponovi posle mesec dana.

35.11. KOMBINACIJE ANTIHELMINTIKA

U cilju proširivanja antiparazitskog spektra delovanja, pripremljene su mnoge kombinacije antihelmintika. Ponekad kombinacije lekova pokazuju sinergizam ili samo aditivne efekte. Iracionalna je primena kombinacije antinematodnih i anticestodnih lekova kod mlade štenadi, kada je poznato da u ovom uzrastu nisu inficirana cestodama.

Najčešće se kombinuju antihelmintici koji deluju protiv nematoda i trematoda kod preživara. Ovakvim kombinacijama se vrlo često dodaju mikroelementi kao što su kobalt i selen u cilju otklanjanja deficijencije ovih elemenata. Lekovi protiv cestoda se često kombinuju sa lekovima protiv nematoda za primenu kod pasa i mačaka, dok se lekovi protiv nematoda kombinuju sa lekovima protiv (štrklja) kod konja.

ANTICESTODNI I ANTITREMATODNI LEKOVI

UVOD

Anticestodni lekovi zaustavljaju rast ili ubijaju pantljičare gastrointestinalnog sistema domaćih životinja. Ovi lekovi treba kompletno da otklone sve helminte, jer zaostali skoleksi razvijaju se u odrasle parazite već nakon 3 nedelje od lečenja. Preveniranje-kontrola reinfekcije pantljičara sprovodi se uništavanjem prelaznih domaćina. Uništavanjem buva i vaši sprečava se infekcija pasa i mačaka sa *Dipylidium caninum*, a onemogućavanjem ingestije glodara sprečava se infekcija cestodama.

Svi anticestodni lekovi prema poreklu dele se na: prirodne organske lekove, neorganske i sintetske organske lekove.

36.1. PRIRODNI ORGANSKI LEKOVI

Ranije su korišćene biljke iz raznih zemalja sveta, koje sadrže aktivne supstance, najčešće alkaloidne koji imaju anticestodno i antinematodno dejstvo. Od svih njih najpoznatiji su kukurbitin, filicilna kiselina, kamala, nikotin i dr. Danas se ovi organski lekovi ne primenjuju u terapiji infekcija parazitima.

36.1.1. Arekolin

Arekolin je anticestodno sredstvo biljnog porekla. Ponekad se koristi za dobijanje nekih anticestodnih jedinjenja koja se retko koriste u veterinarskoj medicini, i to kod pasa. Arekolin je alkaloid dobijen iz semena ploda palme (*Areca catechu*).

Antiparazitski spektar.– Arekolin deluje protiv svih adultnih i razvojnih stadijuma cestoda pasa uključujući i *Echinococcus* vrste. Dobro deluje na *Taenia pisiformis*, *T. hydatigena*, *T. ovis*, *T. multiceps* i *E. granulosus*.

Mehanizam delovanja.– Arekolin ima holinomimetičko dejstvo i prouzrokuje reverzibilnu paralizu cestoda i odvajanje od sluznice creva. Pojačanom peristaltikom i hipersekrecijom žlezda sluznice creva paraziti bivaju eliminisani živi preko fecesa.

Farmakokinetika.– Pre primene arekolina poželjno je da psi gladuju 12 do 18 časova. Primenjuje se p.o. obliku tableta sa produženim delovanjem ili rastvora. Efekat pražnjenja kod pasa nastaje oko 15 minuta od aplikacije arekolina u obliku tablete, a nešto brže posle primene rastvora i traje 30 do 40 minuta. Najčešće pražnjenje paralizovanih pantljičara nastaje oko 2 časa od primene arekolina.

Neželjeni efekti i toksično delovanje.– Posle primene terapijske doze arekolina nastaje povraćanje, bolovi u stomaku i purgacija sa pojavom tečnog fecesa. Ovi efekti su obično prolaznog karaktera. Neželjeni i toksični efekti arekolina otklanjaju se primenom holinolitika, atropina.

Kontraindikacije.– Arekolin se ne primenjuje kod mačaka zbog izrazite bronhijalne sekrecije, koja može da prouzrokuje ugušenje.

Terapijske doze.– Terapijska peroralna doza arekolin-hidrobromida za psa iznosi 1 mg/kg telesne mase.

36.2. NEORGANSKI ANTICESTODNI LEKOVI

Ova sredstva su jedinjenja kalaja, olova i bakra. Kalaj se davno primenjivao u obliku mešavine kalaja sa njegovim oksidom ili hloridom, olovo u obliku olovo-arsenata, a bakar u obliku bakar-sulfata. Ova sredstva danas se ne koriste u lečenju infekcija cestodama, jer postoje bezbedniji i efikasniji lekovi.

36.3. SINTETSKI ORGANSKI LEKOVI

Najvažniji predstavnici ove grupe anticestodnih lekova su: *prazikvantel*, *episprantel*, *bunamidin*, *niklozamid*, *tiofanat*, *dihlorofen*, *heksahlorofen*, *bitionol* i neki *benzimidazoli*.

36.3.1. Prazikvantel

Prazikvantel je izrazito efikasan cestocidni lek sa širokim antiparazitskim spektrom delovanja. On efikasno ubija adultne i larvene stadijume cestoda kod životinja i ljudi.

Antiparazitski spektar.– Prazikvantel sa visokom efikasnošću deluje protiv svih vrsta pantljičara, i to kako odraslih tako i larvenih stadijuma kod pasa, mačaka, velikih i malih preživara, svinja, živine i zoo životinja. Na prazikvantel su osetljive cestode gastrointestinalnog sistema pasa: *Taenia pisiformis*, *T. taeniaeformis*, *T. hydatigena*, *T. ovis*, *T. multiceps*, *Dipylidium caninum*, *Mesocestoides corti*, *Echinococcus granulosus* i *E. multilocularis*. Kod mačaka prazikvantel efikasno deluje protiv *Taenia taeniaeformis*, *Joyeuxiella pasqualei*. Kod domaćih životinja (preživari) i živine prazikvantel efikasno deluje na: *Moniezia*, *Stilesia* i *Avitellina* spp. Kod ljudi se prazikvantel koristi za terapiju infekcija sa pantljičarama: *Taenia saginata*, *T. solium* i *Diphyllobothrium latum*.

Mehanizam delovanja.–Prazikvantel pojačava permeabilitet kutikule i vakuolizaciju tegumentuma parazita. Usled toga, nastaje povećan gubitak glukoze, što omogućava lakše dejstvo proteolitičkim enzimima digestivnog sistema. Zbog ovoga se paraziti vrlo retko izbacuju u celosti u fecesu, već u fragmentima.

Farmakokinetika.–Prazikvantel se brzo apsorbuje iz digestivnog sistema posle p.o. primene. Brzo se metaboliše u jetri. Ovaj lek pokazuje izraziti metabolizam prvog prolaza, što znači da samo jedan deo od primenjene doze dospeva u opštu cirkulaciju. Kod pasa se 60 do 80% od primenjene doze prazikvantela izluči u obliku metabolita u urin, a ostatak preko žuči, fecesom. Svega 0,1 do 0,3% od primenjene doze se izlučuje u nepromenjenom obliku.

Neželjene reakcije i toksično delovanje.– Jedini mogući neželjeni efekat prazikvantela datog p.o. ili parenteralno kod pasa je povraćanje. Injekcioni rastvori prazikvantela na mesto aplikacije prouzrokuju lokalni nadražaj i bol. Preporuka je da se prazikvantel ne primenjuje kod štenadi mlađih od 4 nedelje i mačića mlađih od 6 nedelja (u tom uzrastu mladunci nisu inficirani cestodama). Prazikvantel je bezbedan za primenu kod gravidnih kuja i u laktaciji. Terapijska širina prazikvantela je velika, a kod pasa je oko 40.

Terapijske doze.–Prazikvantel se primenjuje kod pasa i mačaka p.o., s.c., i i.m. u dozi od 5 mg/kg t.m.

36.3.2. Epsiprantel

Epsiprantel se po strukturi i mehanizmu cestocidnog dejstva ne razlikuje od prazikvantela. Ima vrlo visoku cestocidnu aktivnost. Efikasno deluje na adultne i razvojne stadijume cestoda gastrointestinalnog sistema pasa i mačaka. Za sada, episprantel se

koristi samo kod pasa i mačaka. Posle jednokratne peroralne primene ubija *Dipylidium caninum* i *Taenia pisiformis* kod pasa i *Dipylidium caninum* i *Taenia taeniaeformis* kod mačaka.

Epsiprantel povećava permeabilnost ćelijske membrane dovodeći do spastične paralize mišićnih vlakana parazita i vakuolizacije tegumentuma. Dejstvom proteolitičkih enzima digestivnog sistema domaćina nastaje delimična ili potpuna dezintegracija pantljičara. U fecesu lečenih životinja nalaze se delovi parazita ili se njihovo prisustvo ne može da uoči.

Za razliku od prazikvantela, epsiprantel se slabo apsorbuje iz digestivnog sistema, i u crevima dostiže vrlo visoku koncentraciju. Eliminise se skoro kompletno preko fecesa, a samo 0,1% od primenjene doze urinom. Epsiprantel ne podleže procesima biotransformacije i izlučuje se u nepromenjenom obliku.

Neželjene i toksične reakcije.– Psi i mačke dobro podnose peroralnu primenu epsiprantela. Ponekad, kod osetljivih životinja terapijska doza može da prouzrokuje dijareju i povraćanje. Pet puta veća doza epsiprantela od terapijske primenjivana jednom dnevno, tokom tri dana kod mačaka i pasa ne prouzrokuje systemske neželjene fekte. Kada se epsiprantel primeni u 40 puta većoj dozi od terapijske tokom četiri dana prouzrokuje minimalne toksične efekte (dijareja, povraćanje i drhtanje). Psi bez simptoma trovanja podnose svakodnevnu dvonedeljnu p.o. primenu epsiprantela u 90 puta većoj dozi (500 mg/kg) od terapijske.

Kontraindikacije.– Epsiprantel se ne primenjuje kod štenadi i mačića mlađih od sedam nedelja. Ne primenjuje se kod gravidnih mačaka.

Interakcije.– Epsiprantel se kombinuje sa pirantelom u cilju proširivanja antiparazitskog spektra dejstva. Ne primenjuje se istovremeno sa prokineticima i laksativima jer mu ovi lekovi smanjuju efikasnost.

Doze i doziranje.– Epsiprantel se primenjuje kod pasa i mačaka isključivo p.o. u terapijskoj dozi od 5,5 mg/kg za psa, i 2,75 mg/kg za mačku. Lek se primenjuje jednokratno, a tretman može da se ponovi posle dve nedelje.

36.3.3. Bunamidin

Bunamidin je efikasan protiv pantljičara pasa i mačaka. On deluje i na *Moniezia* spp. kod ovaca i koza. Kod pasa i mačaka deluje na adultne i larvene oblike *Echinococcus granulosus*, *Taenia* spp. i *Mesocestoides corti*, dok mu je aktivnost protiv *Dipylidium caninum* vrlo promenljiva i kreće se od 50 do 90%.

Bunamidin deluje kao tenicid prouzrokujući kidanje tegumenta. Zbog toga se smanjuje brzina preuzimanja glukoze od strane parazita i nastupa smrt. On podleže razlaganju pod dejstvom enzima digestivnog sistema. Ako je skoleks obavijen zaštitnim mukusom onemogućeno je dejstvo enzima digestivnog sistema, što za posledicu ima manju efikasnost bunamidina.

Posle primene terapijske doze bunamidina mogu da nastanu neželjeni efekti: povraćanje i dijareja kod pasa i mačaka. Ukoliko se u terapiji primenjuje bunamidin-hidrohlorid, poželjno je da životinje pre toga gladuju. Iznenadan letalni ishod je moguć jer bunamidin ima sposobnost da senzibilise miokard na dejstvo kateholamina.

Terapijske doze.– Bunamidin se kod pasa i mačaka primenjuje jednokratno u terapijskoj dozi od 25 do 50 mg/kg tm., i to p.o. posle prethodnog gladovanja od 3 do 4 sata. Životinje mogu da se hrane već 3 sata posle lečenja.

36.3.4. Niklozamid

Niklozamid efikasno deluje protiv cestoda pasa, mačaka i ovaca.

Antiparazitski spektar.– Niklozamid deluje kod pasa i mačaka protiv *Taenia pisiformis*, *T. hydatigena*, *T. taeniaeformis*, dok mu je aktivnost protiv *Dipylidium caninum* i *Echinococcus* vrsta slabije izražena. Kod ovaca niklozamid efikasno deluje protiv *Moniezia*. U cilju proširivanja antiparazitskog delovanja prema nematodama, posebno kod pasa niklozamid se kombinuje sa benzimidazolima, najčešće oksibendazolom. Ova kombinacija efikasno deluje na nematode gastrointestinalnog sistema (*Ascaris*, *Ancylostoma* i *Uncinaria* spp.) i cestode (*Taenia* spp.). Niklozamid se primenjuje jednokratno u obliku oralne paste u dozi od 120 mg/kg.

Mehanizam dejstva.– Niklozamid deluje kao tenicid. Uginuli paraziti podležu varenju (razlaganju) pre nego što napuste domaćina. Iz tih razloga identifikacija proglotisa i skoleksa u fecesu tretiranih životinja je nemoguća ili vrlo teška. Cestocidnu aktivnost ostvaruje inhibicijom apsorpcije glukoze i razdvajanjem procesa oksidativne fosforilacije u mitohondrijama cestoda. Usled toga, u parazitu nastaje blokada u Krebsovom ciklusu i nagomilavanje mlečne kiseline, što prouzrokuje uginuće.

Farmakokinetika.– Niklozamid se posle peroralne primene vrlo malo apsorbuje iz digestivnog sistema, zbog čega mu je toksičnost izrazito niska. Apsorbovana koncentracija niklozamida metaboliše se u neaktivni metabolit koji se brzo izlučuje.

Neželjene reakcije i toksičnost.– Niklozamid ima veliku terapijsku širinu. Kod ovaca, čak i 40 puta veća doza od terapijske ne prouzrokuje toksične efekte. Ovaj lek može da se primenjuje u toku celog trajanja graviditeta bez opasnosti od pojave neželjenih efekata. Nisu poznate kontraindikacije za primenu niklozamida.

Terapijske doze.– Niklozamid se primenjuje u obliku tableta kod pasa i mačaka u dozi od 150 mg/kg. Kod ovaca i koza daje se u vidu suspenzije u obliku drenča u dozi niklozamida od 50 mg/kg. Terapija se sprovodi jednokratno.

36.3.5. Dihlorofen

Dihlorofen je po hemijskom sastavu donekle sličan niklozamid. Deluje protiv cestoda pasa, mačaka i ovaca. Kod pasa dihlorofen je indikovano za lečenje infekcija prouzrokovanih gastrointestinalnim cestodama: *Taenia* spp. i *Dipylidium caninum*, a ne deluje na *Echinococcus* spp. Kod ovaca dihlorofen ograničeno deluje protiv *Moniezia* spp.

Dihlorofen se ne apsorbuje iz gastrointestinalnog sistema, usled čega mu je toksičnost niska. Cestocidno dejstvo dihlorofena se odvija u crevu gde se paraziti raspadaju, pre eliminacije u fecesu. Jedini neželjeni efekti dihlorofena su povraćanje i dijareja.

Terapijske doze.– Terapijska peroralna doza dihlorofena za psa i mačku iznosi 200 mg/kg t.m.

36.3.6. Heksahlorofen

Heksahlorofen je inače dezinfekciono sredstvo koje ima izvesno anticestodno dejstvo kod pasa i živine. Primenjen u pojedinačnoj dozi od 30 do 60 mg/kg kod živine deluje protiv *Raillietina cesticillus*. Jedini neželjeni efekat heksahlorofena kod živine je smanjena nosivosti za čak 30%.

36.3.7. Bitionol

Bitionol je dezinficijentno sredstvo iz grupe fenolnih jedinjenja sa bakteriostatskim i antimikotičkim dejstvom. Pored toga ima anticestodo i antitrematodno dejstvo i primenjuje se kod goveda, ovaca protiv infekcija prouzrokovanih odraslim stadijumima *Fasciola hepatica* i cestodama (*Moniezia* spp.), a kod konja cestodom *Anoplocephala perfoliata*. Efikasnost bitionola u lečenju ovih parazitskih infekcija iznosi 87%.

Bitionol se slabo apsorbuje iz digestivnog sistema, a apsorbovana niska koncentracija ovog leka izlučuje se urinom, a preko žuči fecesom. Maksimalnu koncentraciju dostiže u žuči 2 sata od aplikacije, a ona je znatno veća nego koncentracija u krvi. Bitionol pokazuje holinomimetički stimulativni efekat sa purgativnim dejstvom na digestivni sistem domaćina.

Neželjene reakcije i toksičnost.—Sve vrste lečenih životinja sasvim dobro podnose primenu bitionola. Ponekad, bitionol primenjen u terapijskoj dozi kod pasa prouzrokuje povraćanje, a vrlo retko prolaznu dijareju kod svih ostalih vrsta životinja. Toksični efekti bitionola su izraženi u većem stepenu kod ovaca kada se primeni u petostruko većoj dozi od terapijske.

Terapijske doze.— Bitionol se kod pasa, mačaka, ovaca i koza primenjuje jednokratno u peroralnoj dozi od 200 mg/kg.

Sulfanilni derivat bitionola, *bitionol-sulfoksid* ima anticestodno dejstvo, koje je po efikasnosti približno jednako dejstvu bitionola kod pasa i ovaca, ali je njegovo prednost što cestocidni efekat postiže posle primene manje doze, odnosno sa 60 mg/kg. Takođe, ovaj lek ima izrazito dobro antitrematodno dejstvo (na metilje u jetri) kod goveda i ovaca.

36.3.8. Benzimidazoli

Benzimidazoli su antihelmintici koji imaju širok antiparazitski spektar dejstva, dobru efikasnost, veliku terapijsku širinu i malu toksičnost. Od tiabendazola je hemijskom modifikacijom dobijen veliki broj benzimidazila, koji se međusobno razlikuju po širini antiparazitskog spektra delovanja i efikasnosti na određene vrste parazita. Oni se uglavnom primenjuju za lečenje infekcija prouzrokovanih nematodama i cestodama. Antinematodni i anticestodni efekat imaju predstavnici benzimidazola: *mebendazol*, *fenbendazol*, *oksfendazol*, *kambendazol* i *albendazol*. Oni se aktivni protiv infestacije prouzrokovane pantljičarama kod preživara, konja, pasa i mačaka.

Kod pasa i mačaka mebendazol (u dozi od 22 mg/kg/dan primenjivan tokom 5 uzastopnih dana) i fenbendazol (u dozi od 50 mg/kg/dan primenjivan u toku 3 uzastopna dana) dobro deluju protiv adultnih i larvenih stadijumima *Taenia* vrsta i *Echinococcus granulosus* kod pasa. Albendazol je efikasan protiv retke pantljičare *Mesocostoides corti* kod pasa. Primenjuje se u dozi od 50 mg/kg na 12 časova u toku dva uzastopna dana ili u jednokratnoj dozi od 100 mg/kg. Ni jedan od pomenutih lekova ne deluje na *Dipylidium caninum*.

Kod ovaca mebendazol ubija larvene stadijume pantljičara *Taenia ovis* i *T. hydatigena*. U izvesnom stepenu deluje i na cisticerkus pantljičare *T. saginata* kod goveda, ali je potreban desetodnevni tretman sa mebandazolom u peroralnoj dozi od 5 mg/kg. Izrazito dobru efikasnost protiv cisticerkoze goveda pokazuje fenbendazol u dozi od 50 mg/kg i kambendazol u dozi od 35 mg/kg. Obično je dovoljna jednokratna primena ovih lekova.

Albendazol, kambendazol, mebendazol i oksfendazol primenjeni u terapijskim dozama imaju umereno dejstvo protiv *Moniezia* spp. kod preživara. Fenbendazol ima visoku efikasnost protiv ove pantljičare. U terapijskoj dozi od 7,5 mg/kg kod goveda i 5

mg/kg kod ovaca, jednokratnim tretmanom, ubija skoro sve adultne oblike *Moniezia* spp.

Kod konja mebendazol u izvesnoj meri deluje protiv cestoda *Anoplocephala perfoliata* i *A. magna*. Ipak, ovaj lek, kao i drugi benzimidazoli ne koristi se za rutinski tretman konja protiv navedenih pantljičara.

36.4. ANTITREMATODNI LEKOVI

Goveda i ovce mogu da budu inficirane trematodama koje parazitiraju u jetri, a od kojih su najznačajnije veliki metilj *Fasciola hepatica* i mali metilj *Dicrocoelium dendriticum*. U tropskim i subtropskim klimatskim predelima česte su infekcije i sa većom vrstom trematode *Fasciola gigantica* i velikim cilindričnim metiljom *Amphistoma*. Akutna metiljavost kod goveda i ovaca nastaje posle infekcije mladim trematodama, a infekcija često prouzrokuje letalitet kod ovaca. Konji takođe mogu da budu inficirani sa *Fasciola hepatica*, ali ona ne predstavlja veći problem kod ove vrste životinja.

Svi antitrematodni lekovi mogu da se podele po hemijskom sastavu na:

- benzimidazole i prekursore benzimidazola u koje spadaju: *albendazol* i njegov prekursor *netobimin* i *triklabendazol*,
- salicilanilide u koje spadaju: *klosantel*, *oksiklozanid* i *rafoksanid*,
- supstituisane fenole u koje spadaju: *diamfenetid* i *nitroksinil*, i
- sulfonamide u koje spada: *klorsulon*.

36.4.1. Benzimidazoli

Podaci o albendazolu, netobiminu i triklabendazolu su navedeni u prvom delu poglavlja ovog poglavlja.

36.4.2. Salicilanilidi

Predstavnici ovih antitrematodnih lekova imaju visoku efikasnost i indeks sigurnosti, odnosno bezbednosti za lečene životinje. Oni deluju protiv adultnih i razvojnih stadijuma fasciola starosti od 6 do 8 nedelja. Salicilanilidi su često efikasni i protiv nematoda (kukastih crva i *Haemonchus* spp.) i protiv larvi muva koje penetriraju kroz tkiva ili nosne šupljine (*Oestrus* i *Hypoderma* spp.).

Svi oni se posle peroralne primene dobro apsorbuju i u visokim stepenu vezuju za albumine plazme. Deluju trematocidno tako što remete energetske metabolizam inhibišući fosforilaciju u mitohondrijama parazita, a takođe i enzim fumarat reduktazu.

Svi predstavnici nisu rastvorljivi u vodi. Ipak, *rafoksanid* i *klosantel* su pripremljeni tako da mogu da se primenjuju i parenteralno. Salicilanilidi su alternativni lekovi protiv *Haemonchus* vrsta koje su postale rezistentne na flubendazol, iako se na njih može da razvije rezistencija kada se primenjuju od početka.

36.4.3. Klosantel

Klosantel je poznati fasciolicid koji deluje na adultne i juvenilne (6 do 10 nedelja stare) metilje, želudačno-crevne nematode, larve muva koje penetriraju ispod kože životinja, na neke cestode, a deluju i kao antiektoparazitik protiv šugaraca, krpelja, buva i kod mijaze uzrokovane larvama diptera kod goveda i ovaca.

Klosantel se primenjuje peroralno ali i paranteralno, i to najčešće s.c. Sasvim se dobro apsorbuje posle p.o. primene i u plazmi dostiže koncentraciju od 55 µg/ml, unutar 24 sata od primene terapijske doze od 10 mg/kg. Maksimalnu koncentraciju posle s.c.

primene klosantel dostiže posle 24 do 48 sati. U visokom stepenu (oko 99%) vezuje se za albumine krvne plazme. Biološko poluvreme eliminacije klosantela iznosi oko 15 dana.

Klosantel ima relativno mali terapijski indeks (6) i usku granicu sigurnosni primene. Često se kombinuje sa levamizolom i benzimidazolima. Inače, klosantel nije kancerogena, mutagena ili embriotoksična supstanca, ali se danas sve manje koristi u praksi. Može da se primenjuje tokom graviditeta, izuzev u poslednjem mesecu. Ne primenjuje se kod krava i ovaca u laktaciji.

Neželjene reakcije i toksičnost.– Ponekad, a naročito posle primene većih doza kod tretiranih životinja može doći do pojave podrhtavanja skeletne muskulature sa izrazitim tremorom glave, hipersalivacijom, suzenjem, čestim uriniranjem, dijarejom, kašljanjem, nervnim simptomima i kolikama. Takođe je zapažen oslabljen vid, pa čak i slepilo. Svi ovi neželjeni i toksični efekti su prolaznog karaktera. Pored toga, na mestu aplikacije nastaje lokalni nadražajni efekat koji je praćen bolom.

Terapijske doze.– Subkutana terapijska doza klosantela za ovce i goveda je 5 mg/kg, a peroralna 10 mg/kg. Lečenje se sprovodi jednokratnom aplikacijom klosantela kod goveda i ovaca.

Karenca za meso goveda i ovaca je 42 dana. Lek se ne primenjuje tokom laktacije ako se mleko koristi za ljudsku ishranu.

36.4.4. Oksiklozanid

Oksiklozanid je salicilamid i deluje jedino na adultne oblike fasciola kod preživara (goveda, ovce, koze). Primenjuje se u profilaktičke i terapijske svrhe isključivo peroralno (preko drenča) samostalno ili u kombinaciji sa levamizolom ili oksfendazolom u cilju proširivanja antihelminičkog spektra delovanja, i dobro se apsorbuje. Oksiklozanid dobro distribuira u jetru, bubrege, creva, a izlučuje se preko žuči u fecesa. Poluvreme eliminacije oksiklozanida kod ovaca je oko 20 časova. Ovaj lek ima visok afinitet vezivanja za albumine plazme (99%). Tokom pet dana od primene oksiklozanida preko fecesa se izluči preko 80% od primenjene doze, kako kod goveda tako i kod ovaca.

Karenca za meso tretiranih životinja je 14 dana. Lek se ne primenjuje tokom laktacije ako se mleko koristi za ishranu ljudi. Faktor sigurnosti za oksiklozanid iznosi 4. Predoziranje može da prouzrokuje toksične efekte.

Terapijske doze.– Peroralna terapijska doza oksiklozanida za goveda se kreće od 10 do 15 mg/kg, a za ovce i koze 15 mg/kg. Primenjuje se jednokratno.

Neželjene reakcije i toksičnost.– Terapijska doza oksiklozanida može da prouzrokuje neželjene efekte koji potiču od strane CNS-a i gastrointestinalnog sistema (depresija, inapetencija i dijareja). Viša doza od terapijske prouzrokuje toksične efekte sa izražajnijim navedenim simptomima, a doza od 50 mg/kg i veća može da prouzrokuje i uginuće. Nema mutageni ni karcinogeni potencijal.

36.4.5. Rafoksanid

Rafoksanid je efikasan fasciolicid. Deluje protiv adultnih i razvojnih stadijuma metilja (od 6 do 10 nedelja starosti) kada se primeni peroralno ili parenteralno. Pored toga, rafoksanid deluje i protiv nekih nematoda i migrirajućih larvi muva (antiektoparazitik). Rafoksanid se dobro apsorbuje, kako posle peroralne tako i posle s.c. primene, ali se sporo eliminiše iz organizma preživara.

Karenca za meso tretiranih preživara iznosi 28 dana. Rafoksanid se ne primenjuje kod krava i ovaca u periodu laktacije. Sigurnosni faktor za primenu rafoksanida je 6.

Terapijske doze.–Terapijska peroralna doza rafoksanida za ovce i goveda iznosi 7,5

mg/kg, a doza ovog leka za s.c. primenu kod goveda iznosi 3 mg/kg. Terapija se sprovodi jednokratno. Moguće je da se ovaj lek primenjuje i u preventivne svrhe (kontrola) kada postoji opasnost od infekcije sa ovim parazitima.

36.5. SUPSTITUISANI FENOLI

Ova grupa raznih fenolnih jedinjenja primenjuje se protiv fascioleze goveda i ovaca, kao i protiv nekih cestoda. Supstituisani fenoli deluju fasciolicidno tako što inhibišu fosforilaciju u mitohondrijama ćelija parazita i time blokiraju produkciju energije. Predstavnici ove grupe anthelmintika su: *diamfenetid*, *nitroksinil*, *niklofolan* i *bitionol*.

36.5.1. Diamfenetid

Diamfenetid je novije sredstvo koje vrlo aktivno i posebno dobro deluje protiv *vrlo mladih* jetrinih oblika fasciole (mlađe od 6 nedelja). Efikasno deluje i na starije oblike fasciole (od 6 do 10 nedelja), kao i na *odrasle Fasciola hepatica* kod ovaca. Ovaj lek je neaktivan kod fascioleze goveda pa se kod njih i ne primenjuje.

Diamfenetid se primenjuje peroralno i dobro se apsorbuje posle primene. U jetri se deacetilizuje u odgovarajući oblik amina koji je odgovoran za njegovu fasciolicidnu aktivnost. Njegov efekat se zasniva na vakuolizaciji tegumenta i paralizi parazita. Faktor sigurnosti za primenu diamfenetidina iznosi 4.

Terapijske doze.– Peroralna terapijska doza ovog leka iznosi 100 mg/kg telesne mase za ovce. Terapija se sprovodi jednokratnom primenom ovog leka.

36.5.2. Nitroksinil

Nitroksinil je fasciolocid, a uveden je u veterinarsku praksu 60 godina prošlog veka. Pokazuje visoku efikasnost u lečenju i preveniranju infekcije sa *F. hepatica*, ali samo posle parenteralne (s.c. i i.m.) aplikacije kod goveda i ovaca. On deluje na odrasle fasciole i na juvenilne oblike, ali starije od 6 nedelja. Nitroksinil deluje i protiv nematoda abomazusa (*H. contortus*) koje su postale rezistentne na ivermektin i benzimidazole, posebno kod ovaca. Deluje na larve muva, na primer *Oestrus ovis*, neke nematode (*Syngamus* spp.) kod živine i fazana. Nitroksinil brzo deluje tako što prouzrokuje spastičnu paralizu metilja (unutar 3 časa od primene). Ovaj efekat nastaje kao posledice oksidativne fosforilacije koja za posledicu ima ozbiljno oštećenje tegumenta *F. hepatica*.

Nitroksinil se isključivo primenjuje parenteralno, jer se posle peroralne i intraruminalne primene inaktivira pod dejstvom mikroorganizama rumena, tako što se njegova aktivna nitro grupa redukuje. Na taj način lek gubi svoju aktivnost protiv osetljivih endoparazita. Vrlo sporo se eliminiše iz svih tkiva tretiranih životinja. Karenca za meso lečenih životinja je 30 dana. Ne primenjuje se kod goveda i ovaca u periodu laktacije, čije se mleko koristi za ishranu ljudi.

Maksimalna tolerantna doza nitroksinila je četiri puta veća od terapijske. Četiri puta veća doza od preporučene terapijske još uvek ne prouzrokuje toksične efekte kod lečenih goveda i ovaca.

Terapijske doze.–Parenteralna terapijska doza nitroksinila za goveče i ovcu iznosi 10 mg/kg. Fazanima se nitroksinil daje u vodi za piće u koncentraciji od 133 do 444 ppm (niža koncentracija za mlade jединke). Lečenje se postiže jednokratnom primenom.

36.6. SULFONAMIDI

Otkriće da sulfonamid klorsulon je efikasan fasciolicid predstavlja još jednu grupu jedinjenja u nizu lekova koji se upotrebljavaju za lečenje i preveniranje fascioleze. Jedini predstavnik ove grupe jedinjenja je *klorsulon*.

36.6.1. Klorsulon

Klorsulon je fasciolicid koji primarno deluje protiv adultnih oblika *F. hepatica*, a nešto slabije deluje na larvene oblike fasciole stare 6 nedelja kod ovaca i 8 nedelja kod goveda. Ovo dejstvo nastaje posle jednokratne primene terapijske doze. Namenjen je za lečenje i kontrolu infekcija *F. hepatica* kod goveda i ovaca. Često se koristi zajedno sa ivermektinom u lečenju i kontroli infekcije želudačno-crevnim nematodama i buvama. Lek se primenjuje peroralno ili parenteralno, pri čemu je dejstvo leka znatno jače posle parenteralne aplikacije.

Klorsulon se vrlo brzo i dobro apsorbuje, kako posle peroralne tako i posle parenteralne primene. Oko 25% od ove količine vezuje se za eritrocite. Klorsulon deluje na fasciole tako što remeti produkciju energije vezujući se i blokirajući aktivnost dva bitna enzima za metabolizam glukoze (glikolizu). Klorsulon deluje na enzim fosfoglicerat kinazu i fosfoglicerat mutazu. Ovaj lek takođe smanjuje nivo ATP u metilju. Ovaj fasciolicid se relativno brzo eliminiše iz organizma tretiranih životinja i karenca za meso iznosi 8 dana. Ne primenjuje se kod životinja u periodu laktacije. Klorsulon nema embriotoksična niti mutagena svojstva, a njegov indeks sigurnosti je veliki i iznosi 25.

Terapijske doze.—Peroralna doza klorsulona za goveda i ovce iznosi 7 mg/kg, a supkutana 4 mg/kg. U kombinaciji sa ivermektinom 0,2 mg/kg, klorsulon se primenjuje s.c. u dozi od 2 mg/kg kod goveda. U terapijske i profilaktičke svrhe ovaj lek se primenjuje jednokratno.

POGLAVLJE 37.

ANTITRIPANOZOMNI I ANTIPROTOZOALNI LEKOVI

UVOD

Protozoe su uzročnici velikog broja oboljenja kod raznih vrsta životinja, pa i ljudi. Iskorenjavanje ovih bolesti je vrlo teško jer ih prenose krpelji, ce-ce muve i tabanide. Svi ovi paraziti nalaze se u velikom broju u nerazvijenom delu sveta. Važna protozoalna i tripanozomna oboljenja, kao i lekovi koji se koriste za lečenje, prikazani su u tabeli 37–1.

Razni lekovi koji se koriste u borbi protiv tripanozoma, babezija i histomonasa su često hemijski raznorodni.

Tabela 37–1.

Neka protozoalna i tripanozomalna oboljenja i lekovi za njihovo iskorenjavanje.

| Paraziti | Bolesti | Lekovi |
|----------------------|----------------------------|-------------------------------|
| Anaplazma | | |
| <i>A.marginale</i> | Anaplazmoza | Imidokarb, tetraciklini |
| Babezije | | |
| <i>B.bigemina</i> | Teksaška groznica | Aminokarbalid, imidokarb |
| <i>B.bovis</i> | Crvena voda | Diminaze, imidokarb |
| <i>B.divergens</i> | Crvena voda | Imidokarb |
| <i>B.equi</i> | Bilijarna groznica | Tripan-plavo, imidokarb |
| <i>B.gibsoni</i> | Krpeljska groznica | Kvinuronijum, imidokarb |
| <i>B.canis</i> | Krpeljska groznica | Fenamidin, imidokarb |
| Histomonas | | |
| <i>H.meleagridis</i> | Crna glava | Nitrotiazol |
| <i>H.meleagridis</i> | Infektivni enterohepatitis | Dimetridazol |
| Tripanozome | | |
| <i>T.brucei</i> | Nagana | Etidijum, kvinapiramin |
| <i>T.vivax</i> | Nagana | Diminazen, samorin |
| <i>T.congolense</i> | Nagana | Diminazen, homidijum, samorin |
| <i>T.evansi</i> | Sura | Sumarin, kvinapiramin |
| <i>T.equiperdum</i> | Durina | Sumarin |
| <i>T.equinum</i> | Mal de caderas | Samorin |
| Rikecije | Srčana voda | Tetraciklini |

37.1. DIAMIDINI

Diamidini su hemioterapijska jedinjenja koja imaju tripanocidnu aktivnost. Najčešće se koriste: *diminazen*, *fenamidin* i njemu slični *propamidin*, *pentamidin* i *stilbamidin*

– Diamidini prouzrokuju dilataciju arterija i hipotenziju, kao i povećanje tonusa u crevne muskulature. Glavni toksični efekti ovih lekova su oštećenja jetre i bubrega, što se manifestuje povraćanjem, dijarejom i žuticom.

37.1.1. Diminazen

Diminazen ispoljava tripanocidnu, babezicidnu i baktericidnu aktivnost (uglavnom protiv brucela i streptokoka). Tripanocidna aktivnost diminazena je izražena protiv *Trypanosoma vivax* i *T. congolense*, a slabija je protiv *T. brucei*.

Za infekcije babezijama koristi se doza od 3,5 mg/kg, i to kod konja, goveda, ovaca i pasa. Nestanak simptoma može se očekivati tokom 24 sata posle primene leka.

Za infekcije tripanozomama koriste se iste doze kao i u infekcijama babezijom. Međutim, za lečenje infekcija izazvanih sa *T. brucei* doza se mora udvostručiti (7 mg/kg).

Na mestu aplikacije moguće su lokalne nadražajne reakcije koje su posebno izražene kod konja.

37.1.2. Fenamidin

Fenamidina se koristi za lečenje infekcija prouzrokovanim babezijama kod goveda, konja i pasa. Ovaj lek se primenjuje s.c. kod konja i goveda u dozama od 0,03 ml 40%-og rastvora/kg, kod psa 0,3 ml 5%-og rastvora/kg. Dejstvo leka brzo nastaje i dovoljna je jedna doza kod govečeta. U terapiji infekcija babezijama kod pasa terapijska doza mora da se primenjuje jednom dnevno tokom 5 do 6 dana.

37.1.3. Stilbamidin i pentamidin

Stilbamidin se koristi za terapiju tripanozomijaze kod ljudi, ali se danas češće primenjuje manje toksični pentamidin. U veterinarskoj medicini ova dva leka se retko koriste, iako su bili korisni u terapiji infekcija sa *Anaplasma marginale* i *Theileria dispar*.

37.2. AMINOFENANTRIDIJUMSKA JEDINJENJA

Najvažniji predstavnici ove grupe jedinjenja su *homidijum* i *izometamidijum* (*samorin*). Homidijum ispoljava tripanocidnu aktivnost protiv *T. congolense* i *T. vivax*, nešto slabije deluje protiv *T. vivax*, a uopšte ne deluje na *T. evansi*. Homidijum se primenjuje s.c. ili duboko i.m. Moguće su lokalne nadražajne reakcije na mestima ubrizgavanja.

Terapijska doza za intramuskularnu primenu iznosi 1 mg/kg, a primenjuje se jednokratno. Ova doza ima kurativni i profilaktički efekat. Profilaktički efekat je utoliko jači ukoliko je izloženost tripanozomama manja.

Izometamidijum, poznatiji pod imenom *samorin*, deluje tripanocidno protiv *Trypanosoma congolense* i *T. vivax* kod goveda i konja, a koristan je i u terapiji *T. evansi* kod goveda i kamila. Samorin ispoljava značajnu profilaktičku aktivnost i do 6 meseci. Ovaj lek se primenjuje duboko i.m. i može da prouzrokuje lokalni nadražaj pa čak i nekrozu mišića. U obliku samorin-dekstran kombinacije, može da se primeni intravenski. Terapijska doza samorina je 0,5 mg/kg i namenjena je za lečenje, a 1 do 2 mg/kg za rezistentne sojeve. Za profilaksu-kontrolu infekcije koristi se doza od 2 mg/kg.

37.3. KVINAPIRAMINSKA JEDINJENJA

Najvažniji predstavnici ove grupe jedinjenja su *kvinapiramin* i *suramin*.

Kvinapiramin deluje protiv *Trypanosoma congolense*, *T. evansi* i *T. vivax*. Nešto manje su osetljive *T. equiperdum* i *T. equinum.*, a *T. brucei* je još manje osetljiva. Kod životinja lakših od 150 kg terapijska doza kvinapiramina iznosi 4,4 mg/kg. Za životinje

od 150 do 200 kg doza iznosi 1 g, od 200 do 350 kg doza je 1,5 g, a za sve životinje sa telesnom masom preko 350 kg terapijska doza iznosi 2 g.

Kvinapiramin se aplikuje s.c. u obliku 10%-og rastvora. Kod konja je posle ove koncentracije moguće lokalno oštećenje tkiva pa se moraju primenjivati koncentracije od 5%, a aplikacija se sprovodi i.m. na dva do tri mesta.

Neželjene reakcije.– Kvinapiramin kod mladih životinja može da prouzrokuje drhtanje, znojenje, salivaciju, poremećaj disanja i srčanog ritma, kolaps, pa čak i smrt.

Profilaktička primena.– Mešavina kvinapiramina u obliku hlorida i sulfata, primenjena s.c., osigurava zaštitu protiv durine ako se pastuvima u toku sezone parenja jedanput ili dvaput aplikuje u razmaku od 90 dana. Moguće prenošenje bolesti za vreme parenja sprečava se davanjem leka kobilama na 18 dana pre parenja. Zaštita protiv *T. congolense* kod goveda traje prosečno 230 dana.

Rezistencija.– Sojevi tripanozoma koji su rezistentni prema kvinapiraminu su široko rasprostranjeni u Africi. Postoji mogućnost ukrštene rezistencije između različitih grupa lekova. Nije zabeležena ukrštena rezistencija između dva najčešća primenjivana tripanocidna leka, samorina i diminazena.

Suramin ima značajno terapijsko i manje značajno profilaktičko dejstvo protiv *T. evansi* kod konja, kamila, goveda i pasa, zatim protiv *Tripanosoma brucei* kod konja i pasa, kao i protiv *T. equinum* kod svih ekvida. Nažalost, suramin nema dejstvo protiv *T. congolense*, *T. vivax* i *T. simiae*.

Suramin deluje sinergistički sa derivatima fenantridina i kvinaldina. Kombinovana primena suramina sa lekovima osigurava dvostruko duži period zaštite nego kad se svaki od ovih lekova daje samostalno.

Neželjene reakcije.– Terapijski indeks suramina je vrlo uzan. Konji i magarci su vrlo osetljivi, dok su kamile neosetljive na pojavu neželjenih efekata. Neželjeni efekti su povezani sa poremećajima funkcije jetre, bubrega, slezine i nadbubrežne žlezde.

Terapijske doze.– Terapijske doze suramina za konje kreće se od 7 do 10 mg/kg, za kamile 8 do 12 mg/kg, a za goveda 12 mg/kg.

Doze za konje se mogu ponoviti tri puta u intervalima od nedelju dana. Profilaktička doza za sva tri specijesa kreće se od 1 do 2 g i primenjuju se u intervalima od 10 dana.

37.4. OSTALI TRIPANOCIDI

Stariji tripanocidni lekovi su:

Antimon – ili kalijum-tartarat se primenjuju intravenski u dozama od 3 do 5 mg/kg (za konje i goveda) i 1 do 3 mg/kg (za pse i mačke).

Stibofen, *Tripan-plavo* i *Tripan-crveno* se danas retko koriste. Nijedan od pobrojanih lekova nije tako aktivan, niti tako siguran kao noviji napred pobrojani lekovi.

37.5. ANTIPIROPLAZMATSKI LEKOVI

Već je spomenuto da fenamidin i diminazin imaju antipiroplazmatsko dejstvo. Ostali lekovi koji deluju protiv *Babesia* spp. su kompleksni derivati ureje: *amikarbalid*, *kvinuronijum*, *imidokarb* i *hemosporidin*.

37.5.1. Amikarbalid

Amikarbalid deluje protiv *Babesia divergens*, *B. bovis*, *B. bigemina*, *B. argentina* i *B. caballi*. Nije toliko aktivan kao fenamidin protiv *B. canis*, a uopšte ne deluje protiv *Theileria parva*. Pod dejstvom amikarbalida se samo smanjuju simptomi bolesti, ali se ne

postigne eradikacija infekcije. Ovaj lek se primenjuje s.c., i.m. ili sporo i.v. Poželjno je da se lek primeni pri maksimalno izraženoj groznici. Koncentracija hemoglobina u urinu se značajno smanjuje već tokom prvih 48 časova posle injekcije, ali se druga doza može aplikovati već posle 24 časa od prve.

Terapijske doze.– Terapijska doza amikarbalida varira između 5 i 10 mg/kg. Toksičnost leka je niska pa se po potrebi mogu primeniti i veća doza od ovih. Na mestu injekcije moguća je pojava otoka i bola. Amikarbalid se primenjuje u obliku 50%-og rastvora.

37.5.2. Imidokarb

Imidokarb je antiprotozoalni lek, a preporučen je za profilaksu i lečenje babezioze i anaplazmoze. Kod goveda se ovaj lek dobro apsorbuje i ravnomerno raspoređuje po svim tkivima. Neke infekcije se pod dejstvom imidokarba mogu kompletno otkloniti. Ovaj lek se aplikuje s.c. i ređe i.m.

Indikacije.–Imidokarb se primenjuje u terapiji babezioze i anaplazmoze. Za lečenje babezioze goveda imidokarb se daje u terapijskoj dozi 1,2 mg/kg, konja 2,4 mg/kg, pasa 2-4 mg/kg, 6 mg/kg i ovaca 1,2 mg/kg. Za lečenje anaplazmoze goveda terapijska doza je 3 mg/kg. Profilaktička doza za babeziju kod goveda je 3 mg/kg. Protektivno dejstvo datog leka traje oko mesec dana.

Neželjene reakcije.–Doza od 10 mg/kg imidokarba kod goveda može da prouzrokuje smrt. Prema tome, granica sigurnosti kod ovog leka je mala. Meso tretiranih životinja nije za ishranu ljudi 213 dana, a mleko tretiranih krava nije za ishranu 21 dan.

37.5.3. Kvinuronijum

Kvinuronijum deluje protiv *Babesia cabilli* kod konja, *B. bovis* i *B. bigemina* kod goveda, *B. bovis* i *B. motasi* kod ovaca, *B. suis* kod svinja i *B. canis* kod pasa. Ako se kvinuronijum primeni u ranim febrilnim stanjima bolesti, kliničko izlečenje (ali ne i eradikacija!) se postiže već posle 24 do 48 sati. Lečenje ne treba ponavljati u sledeće 2 nedelje do 3 meseca, jer je moguća senzibilizacija koja se može završiti šokom, pa čak i smrću, ako se lečenje ponovi.

Neželjene reakcije i toksičnost.–Neželjeni efekti kvinuronijuma su slični kao kod kvinapiramina i manifestuju se tremorom, salivacijom, učestalim uriniranjem i defekacijom. Ovi simptomi se održavaju tokom 6 do 10 časova posle primene leka. Najteži neželjeni efekat je šok koji se čak može završiti letalno.

Doziranje.–Terapijska doza kvinuronijuma kod konja kreću se od 0,3 do 0,5 mg/kg, goveda, ovaca i svinja 0,5 mg/kg, dok kod pasa iznosi 0,25 mg/kg. Lek se primenjuje u obliku 5%-og rastvora, koji se aplikuje isključivo s.c. kod svih pomenutih vrsta životinja, izuzev ovaca i pasa. Kod ovaca i pasa primenjuje se rastvor koncentracije 0,5% i primenjuje isključivo s.c.

37.5.4. Tripan-plavo

Tripan-plavo je jedana od azo-boja, pa prema tome ima donekle sličnost sa sulfonamidima. Tripan-plavo je ranije dosta korišćen protiv babezija, ali nema aktivnost protiv *B. equi*, *B. bovis* i *B. gibsoni*. Tripan-plavo je relativno netoksična supstanca. Međutim, ona boji tkiva i sekrete, uključujući i mleko, u plavo-zelenu boju koja se može održavati u toku nekoliko sedmica.

Doziranje.– Tripan-plavo se primenjuje isključivo intravenski. Terapijska doza za konja i goveće kreće se od 1 do 4 g, ovce od 0,5 do 1 g, a za psa od 20 do 150 mg. Rastvor tripan-plavo za aplikaciju mora da bude svež (priprema neposredno pred aplikaciju) u koncentracijama od 1% do 2%. Brza aplikacija može da prouzrokuje hipotenzivni šok. Supkutana aplikacija može da prouzrokuje lokalno razaranja tkiva.

37.6. LEKOVI PROTIV HISTOMONIJE

Najvažniji predstavnici ove grupe lekova su *aminonitrotiazol* i *nitiazid*.

Aminonitrotiazol.– Ovaj lek deluje terapijski i profilaktički protiv infekcije prouzrokovane *Histomonas meleagridis* ćuraka (histomonijaza – crna glava). Infekcija nastaje posle peroralnog unošenja jaja odraslog crva *Heterakis gallinae* koji sam po sebi parazitira kod živine, i deluje kao prelazni domaćin za protozou. Do pronalaska aminonitrotiazola nije bilo leka protiv ove protozoe. Ovaj lek se danas široko koristi u masovnom odgajaju ćuraka. Da bi se postigla maksimalna zaštita lek mora da se kontinuirano primenjuje. Aminonitrotiazol deluje podjednako dobro, kako na parazitsku protozou tako i na njenog prelaznog domaćina.

Lečenje se sprovodi dodavanjem leka u hrani u koncentraciji od 0,1% u toku 14 dana. Posle toga započinje profilaktičko davanje leka u koncentraciji od 0,05% u hrani ili svega 0,03% u vodi za piće. Lečenje traje tokom 20 nedelja. Individualno lečenje se sprovodi davanjem kapsula sa 100 mg leka svakoj ćurki, i to posle hranjenja. Toksični efekti se mogu izbeći ukoliko se živini obezbedi komnzumiranje vode za piće *ad libitum*. Najvažniji neželjeni efekat je oštećenje funkcije bubrega.

Nitiazid.– Nitiazid se koristi za preveniranje (0,025%) i lečenje (0,04%) histomonijaze i heksamitijaze kod živine. Lek se daje sa hranom. Postoje komercijalni preparati koji su rastvorljivi, i koji se primenjuju u vodi za piće. Lečenje (sa 0,04%) treba da se sprovodi tokom 7 dana, a posle toga se nastavlja profilaktički tretman lekom u hrani u koncentraciji 0,025% tokom dve nedelje.

Dimetridazol.– Primena dimetridazola je obustavljena, tj.ovaj lek je povučen iz upotrebe u cilju lečenja i profilakse trihomonijaze goveda, hemoragičnog enteritisa svinja, histomonijaze ćuraka i trihomonijaze golubova. Svrstan je u spisak supstanci koje su uključene u Aneks IV Evropske agencije za lekove (EMA), odnosno koje se više ne koriste u veterinarskoj medicini kod životinja čije se meso i mleko koriste za ishranu ljudi.

37.7. LEKOVI PROTIV KOKCIDIJA

Poznate su dve klase lekova protiv kokcidija: 1. *kokcidiostatici* samo zaustavljaju ili inhibišu rastenje intracelularnih kokcidija, omogućavajući nastajanje latentne infekcije posle obustavljanja primene leka, i 2. *kokcidiocidi* koji razaraju kokcidije u toku njihovog razvoja. Najveći broj lekova koji je danas u upotrebi su kokcidiocidi.

Postoje dva roda kokcidija: *Eimeria* koje prouzrokuju kokcidiozu kod živine i domaćih životinja, i *Isospora* koje prouzrokuju kokcidiozu kod pasa, mačaka i ljudi. Među izazivačima kokcidioze kod živine postoje specijesi koji su vrlo patogeni, kao što su *E. tenella*, *E. necatrix* i *E. brunetti*, dok su manje patogene *E. maxima*, *E. acervulina* i *E. mitis*.

Rezistencija kokcidija prema lekovima.–Kokcidije mogu razviti rezistenciju prema dejstvu kokcidiostatika. Ovome svakako doprinosi činjenica da se živina mora *stalno* tretirati, *kokcidiostaticima*. Dovoljno je da samo nekoliko sporozoita izbegne dejstvo preventivne primene leka i da zatim započne aseksualni ciklus razvoja parazita, koji kulminira razvojem hiljadama rezistentnih parazita. Supstanca sa kokcidiocidnim

dejstvom koja deluje na kasnije stadijume šizogonije, pouzdanije suzbija razvoj brze rezistencije.

Sa izuzetkom jonofornih antikokcidualnih lekova, protiv kojih je do sada zapažena samo parcijalna rezistencija, prema svim ostalim raspoloživim lekovima moguć je razvoj rezistencije. Da bi se smanjio rizik od razvoja rezistencije, koriste se dva programa primene leka protiv kokcidija: 1. *program smenjivanja* dva ili više lekova jedan za drugim u toku perioda rastežja živine (shuttle programme), i 2. *program rotacije* različitih vrsta lekova sa svakom sledećom generacijom živine. Jedinstveno je mišljenje farmakologa i veterinarara praktičara da se ovim metodama izbegava razvoj rezistencije kokcidija prema lekovima.

Karenca.–Svi lekovi protiv kokcidija ne smeju se upotrebljavati 3 do 5 dana pre klanja živine. Zbog različite osetljivosti brojlera prema infekciji, čak i u ovom kratkom vremenu, postoji rizik izbivanja kokcidioze.

37.7.1. Lekovi za preveniranje kokcidioze

Svi lekovi koji se koriste za preveniranje kokcidioze prikazani su u tabeli 37–2. Među njima se ipak najčešće koriste: amprolijum (i njegove kombinacije), klopidol (i kombinacije), dinitolmid, halofuginon, lasalocid, monensin, nikarbazin i salinomycin. Koncentracije antikokcidijalnih lekova za piliće i ćurice takođe su prikazane u tabeli 37–2.

Tabela 37–2.

Lekovi protiv kokcidija koji se primenjuju u profilaktičke svrhe kod živine.

| Lekovi (složeni abecednim redom) | Procenat leka u hrani | | Karenca (dani) |
|---------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-------------------|
| | Pilići | Ćurke | |
| Amprolijum | 0,0125-0,025 | 0,0125-0,250 | 0 |
| Amprolijum + etopabat | 0,0125-0,025 + 0,0004-0,004 | – | 0 |
| Dekokvinat | 0,003 | – | – |
| Dibutiltin | – | 0,0375 | 28 |
| Dinitolmid | 0,004-0,0125 | 0,0125-0,01875 | 0 |
| Halofuginon | 0,0003 | 0,00015-0,0003 | 4-7 |
| Hlortetraciklin | 0,022 | – | – |
| Klopidol | 0,0125-0,025 | – | 0,5 |
| Lasalocid | 0,0075-0,0125 | – | 3 |
| Maduramicin | 0,0005-0,0006 | – | 5 |
| Monenzin | 0,01-0,0121 | 0,006-0,01 (do 10 nedelja) | 0 |
| Narazin | 0,006-0,008 | – | 5 |
| Narazin+nikarbazin | 0,003-0,005 (doza kombinacije) | – | 5 |
| Nikarbazin | 0,0125 | – | 4 |
| Nitrofurazon | 0,0055 | – | 5 |
| Nitromid + sulfanitran + roksarson | 0,025 + 0,03 + 0,005 | – | 5 |
| Oksitetraciklin | 0,022 | – | 3 |
| Robenidin | 0,0033 | – | 5 |
| Salinomycin | 0,0044-0,0066 | – | 0 |
| Sulfadimetoksin + ormetoprim | 0,0125 + 0,0075 | 0,0625 + 0,003755 | – |
| Sulfakvinoksalin | 0,015-0,025 | 0,0175 | 10 |

37.7.2. Lekovi za terapiju kokcidioze

Lekovi za terapiju kokcidioze kod pilića primenjuju se u toku 3 do 6 dana, najčešće u vodi za piće, ali se neki primenjuju i u hrani. Za neke od ovih lekova karence iznose do 10 dana (tabela 37–3). Svi lekovi koji se primenjuju u terapiji kokcidioze, njihove koncentracije i način primene, prikazani su u tabeli 37–3.

37.7.3. Podela lekova protiv kokcidija

Po svom hemijskom sastavu svi lekovi protiv kokcidija mogu se podeliti u 12 grupa:

1. Derivati benzenacetonitrila – klazuril i diklazuril,
2. Derivati benzil-purina – arprinocid,
3. Derivati karbanilida – nikarbazin,
4. Derivati gvanidina – robenidin,
5. Derivati dinitrobenzamida – dinitolmid,
6. Jonofori (polietarski antibiotici) – monenzin, lasalocid, narazin, salinomycin, maduramicin, alboriksin,
7. Piridini – klopidol,
8. Kvinazoloni – halofuginon,
9. Hinoloni – dekokvinat, metilbenzokvat,
10. Sulfonamidi – sulfakvinoksalin,
11. Simetrični triazinoni – toltrazuril i
12. Antagonisti tiamina – amprolijum.

Tabela 37–3.
Lekovi u terapiji kokcidioze živine

| Lekovi (složeni abecednim redom) | Primena u hrani ili vodi | Koncentracije u kojima se primenjuje i dužina lečenja | Karenca (dani) |
|-------------------------------------|-----------------------------|--|-------------------|
| Amprolijum | U vodi | 0,012-0,024%, 3-5 dana 0,006%, 1-2 nedelje | 0 |
| Na-sulfahloropirazin | U vodi | 0,03%, 3 dana | 4 |
| Nitrofurazon | U vodi | 0,0082%, 5 dana | 5 |
| Oksitetraciklin | U hrani | 0,022%, 5 dana | 3 |
| Pirimetamin + sulfakvinoksalin | U vodi | 0,0015-0,005%, 2-3 dana | 5 |
| Sulfadimetoksin | U vodi | 0,05%, 6 dana | 5 |
| Sulfametazin | U vodi | 0,1%, 2 dana; 0,05%, 4 dana | 10 |
| Sulfakvinoksalin | U hrani | 0,1%, 2-3 dana, zatim 0,05%, 2 dana | 10 |

37.7.3.1. Diklazuril i klazuril

Diklazuril je vrlo aktivan protiv kokcidioze ćuraka, pilića i žečeva. Ova supstanca je vrlo bezbedna i dobro je podnose ptice i sisari. Diklazuril deluje protiv zigota *E. maxima* kod živine, a kod *E. brunetti* deluje protiv gametocita. Kod *E. acervulina* deluje na kasnije stadijume šizonta, a kod *E. tenella* deluje kako protiv šizonta tako i protiv gametocita. Koncentracija diklazurila za brojlere, ćurke i žečeve iznosi 1 ppm i

primenjuje se u hrani. Diklazuril je kompatibilan sa ostalim aditivima u hrani sa kojima je do sada kombinovan. Koncentracija leka u tkivima je tako niska da nije potrebno propisivanje posebne karence.

Klazuril je lek koji je namenjen isključivo za terapiju kokcidioze golubova. On deluje kokcidiocidno na šizonte i gametocite *E. labbeana* i *E. columbarium*. Terapijska doza za goluba iznosi 2,5 mg u obliku tablete koja se primenjuje peroralno.

37.7.3.2. Arprinocid

Neposredno posle uvođenja arprinocid je pokazivao značajnu aktivnost protiv kokcidija, naročito protiv ranih stadijuma intracelularnih *Eimeria* kod ćuraka i pilića. Jedan od metabolita ovog leka (arprinocid-1N-oksidi) koči sintezu DNA u kokcijama.

Arprinocid se primenjuje u lečenju svih vrsta kokcidija kod pilića i ćuraka. Terapijska koncentracija kod pilića je 60 ppm u hrani, a za ćurke koncentracija se kreće od 90 do 120 ppm, takođe u hrani. Lek se mora da se primenjuje kontinuirano. Zbog brzog razvoja rezistencija prema njemu, arprinocid je u nekim zemljama povučen iz upotrebe.

37.7.3.3. Nikarbazin

Nikarbazin deluje kokcidiocidno protiv druge generacije šizonata, ali deluje i kokcidiostatski pa se više primenjuje za prevenciju (kontrola) nego za lečenje kokcidioze. Rezistencija prema nikarbazinu se razvija vrlo sporo. Nikarbazin se danas koristi u programima smenjivanja lekova protiv kokcidija (shuttle programme). Glavna terapijska indikacija za primenu nikarbazina je intestinalna i cecalna kokcidioza kod pilića. Terapijska koncentracija za brojlere iznosi 125 ppm, a primenjuje se kontinuirano u hrani. Primenjuje se tokom 16 nedelja, a zatim se zamenjuje drugim. Kontraindikovana je njegova primena kod nosilja konzumnih jaja. Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim antikokcidualnim lekovima. Karenca za nikarbazin se kreće od 4 do 7 dana.

37.7.3.4. Robenidin

Robenidin inhibiše oksidativnu fosforilaciju. On primarno deluje kokcidiostatski, ali protiv druge generacije šizonata deluje i kokcidiocidno. Robenidin osigurava efikasno zaštitu ćuraka, pilića i zečeva ako se kontinuirano primenjuje u hrani za vreme rizičnog perioda. Terapijska koncentracija robenidina za brojlere i čuriće iznosi 33 ppm, a kod zečeva 55 do 66 ppm. Kod svih životinja lek se primenjuje kontinuirano u hrani.

Robenidin ne sme da se meša sa drugim lekovima protiv kokcidija. Kontraindikovana je primena kod nosilja konzumnih jaja. Karenca za meso tretiranih životinja iznosi 5 dana.

37.7.3.5. Dinitolmid

Dinitolmid je kokcidiostatik protiv raznih stadijuma merozoita, ali sa produženim lečenjem može postići i kokcidiocidni efekt. Ovaj lek ima umereno ili dobro dejstvo protiv kokcidioze pilića. Terapijska koncentracija za brojlere je 125 ppm i daje se kontinuirano u hrani tokom 16 nedelja, a zatim se zamenjuje drugim lekom. Ne primenjuje se kod nosilja. Karenca za meso pilića je 3 dana.

37.7.3.6. Jonofori (polietarski antibiotici)

Jonofori su najefikasniji i najviše korišćeni kokcidiostatici u današnje vreme. Iako su u upotrebi više od 20 godina, razvoj rezistencije kokcidija prema ovoj grupi kokcidiostatika još ne predstavlja problem. Jonofori su kompleksne molekule sa antibiotskim dejstvom, obično ekstrahovane iz raznih streptomiceta. Kolika je popularnost ovih lekova pokazuje činjenica da se u nekim zemljama 80% brojlera tretira, jednim od predstavnika, tj. monensinom.

Mehanizam delovanja.—Jonofori ometaju transport jona kroz membranu i to tako što olakšavaju ulazak katjona u ćeliju. Ovim se menja osmotska ravnoteža ćelije i menjaju se njene reakcije koje zavise od jonskog bilansa. Aktivnost ove grupe lekova je posebno velika protiv sporozoita i merozoita. Prema tome, lek mora da se primenjuje kontinuirano da bi postigao potpunu efikasnost. Jonofori nisu pogodni za terapiju već utvrđenih infekcija.

Terapijski indeks.—Jonofori imaju mali terapijski indeks i kod nekih specijesa su vrlo toksični. Konji su, na primer, vrlo osetljivi prema monensinu tako da letalna doza iznosi svega 2 do 3 mg/kg. Jonofori se ne smeju mešati sa ostalim lekovima protiv kokcidija. Oni se ne smeju kombinovati sa tiamulinom, a ne smeju se davati čak punih sedam dana od poslednje primene tiamulina jer je ishod ove interakcije uvek fatalan.

Monensin.— Monensin je metabolički produkt *Streptomyces cinnamonensis*. On deluje vrlo efikasno protiv svih vrsta kokcidija na terenu. Prema monensinu kokcidije mogu da razviju rezistenciju, ali ne u meri koja bi smanjila njegovu primenu. Pored dejstva na kokcidije, monensin je stimulator rasteinja, ali se u tu svrhu ne primenjuje.

Terapijska koncentracija za brojlere se kreće od 100 do 120 ppm kontinuirano u hrani, kod ćuraka 100 ppm takođe kontinuirano u hrani tokom 16 nedelja. Kod goveda se primenjuje od 16,3 do 33 ppm u hrani, a kod ovaca od 11 do 33 ppm takođe u hrani.

Za neke vrste životinja monenzin je manje, a za druge više toksičan. Tako, LD₅₀ monensina za piliće iznosi 200 mg/kg, za goveda od 22 do 80 mg/kg, ovce 12 mg/kg, a za konje samo 2 do 3 mg/kg. Monensin se ne primenjuje kod nosilja, a karenca za meso iznosi 3 dana.

Lasalocid.— Lasalocid je aktivan metabolit streptomicete *Streptomyces lasaliensis*. Kao i monensin, lasalocid se koristi za kontrolu kokcidioze kod živine. On deluje efikasno protiv svih vrsta *Eimeria* u koncentraciji od 90 ppm.

Terapijska koncentracija za brojlera kreće se od 75 do 125 ppm, a primenjuje se kontinuirano u hrani tokom 16 nedelja starosti. Ovaj lek se ne koristi kod drugih vrsta živine ili drugih vrsta životinja, osim kod brojlera.

Narazin.— Narazin je prirodni produkt iz *Streptomyces aureofaciens*. Ovaj lek se primenjuje isključivo protiv *Eimeria* kod brojlera. On deluje efikasno protiv intestinalnih i cecalnih kokcidija ako se primenjuje kontinuirano u hrani.

Terapijska koncentracija narazina za brojlere iznosi 70 ppm i primenjuje se kontinuirano u hrani. Primena narazina je kontraindikovana kod nosilja, kao i kod drugih vrsta živine, a karenca za meso brojlera je 5 dana.

Salinomicin.— Salinomicin je metabolit iz gljivice *Streptomyces albus*. Isključivo se koristi za profilaksu kokcidioze brojlera i nosilja u odgoju do 12. nedelje starosti. Terapijska koncentracija salinomicina za piliće za tov kreće se od 60 do 70 ppm, a za nosilje u odgoju je 50 ppm. Salinomicin se primenjuje u hrani brojlera kontinuirano tokom kompletnog trajanja tova. Salinomicin se ne primenjuje kod bilo kojeg drugog specijesa. Karenca za meso brojlera iznosi 1 dan.

Maduramicin.— Za razliku od drugih antikokcidualnih jonofora koji se dobijaju iz *Streptomyces spp.*, maduramicin je produkt iz *Actinomadura yumaense*. Ovaj lek je 12 do

24 puta jači nego ostali jonofori. Koncentracija za brojlera je 5 ppm, kontinuirano tokom tova u hrani. Maduramicin se isključivo primenjuje kod brojlera. Meso brojlera se koristi za ishranu ljudi nakon 5 dana od poslednje primene leka.

Alboriksin.– Alboriksin je aktivni princip iz *Streptomyces albus*. Njegovo dejstvo protiv nekih vrsta *Eimeria* je relativno slabo. Za mnoge parazite dovoljna je doza od 50 ppm, ali su za efikasno delovanje protiv *E. necatrix* potrebne više koncentracije koje onda mogu da prouzrokuju smanjenje telesne mase kod pilića.

37.7.3.7. Klopido

Klopido je piridinski derivat koji isključivo deluje kokcidiostatski protiv sporozita u ćeliji domaćina. Rezistencija se sporo razvija i nije ukrštena sa hinolonima. Klopido sprečava razvoj prirodnog imuniteta. Deluje efikasno protiv većine sojeva kokcidija i jedan je od retkih lekova koji se koriste za kontrolu kokcidioze kod zečeva.

Terapijska koncentracija za piliće iznosi 125 ppm, kontinuirano u hrani, dok se kod zečeva primenjuje u koncentraciji od 200 ppm, takođe kontinuirano u hrani. Klopido se ne meša sa drugim kokcidiostaticima.

37.7.3.8. Halofuginon

Halofuginon je derivat jedne supstance koja je izolovana iz biljaka familije *Hydrangea*. Ima jako antikokcidijalno dejstvo i u terapijske svrhe može da se koristiti u minimalnoj koncentraciji od samo 3 ppm. Kriva odnosa doze i efekta je prilično strma i dozvoljava izuzetno mala odstupanja od terapijske koncentracije, jer u suprotnom nastaju znaci toksičnosti.

Halofuginon deluje vrlo efikasno protiv svih sojeva *Eimeria* kod živine. On je istovremeno kokcidiostatik i kokcidiocid, a deluje protiv raznih razvojnih stadijuma parazita. Razvoj rezistencije je moguć, ali ona za sada još uvek nema ozbiljne posledice. Terapijska koncentracija halofuginona kod pilića i ćurica je 3 ppm, kod pilića kontinuirano u hrani do kraja tova, a kod ćuraka u hrani do 12 nedelja starosti. Veliku pažnju treba obratiti na ravnomerno mešanje leka u hrani. Kontraindikovana je njegova primena kod nosilja. Meso ćuraka se ne koristiti za ishranu ljudi 7 dana od poslednje primene leka, a kod brojlera 5 dana.

37.7.3.9. Hinoloni

Dekokvinat.– Dekokvinat je derivat hinolona koji deluje kokcidiostatski protiv invazivnih sporozita *Eimeria*. Inače, svi derivati hinolona inhibišu transport elektrona, a time i apsorpciju u mitohondrijama kokcidija, ali ne i ćelija domaćina. Dekokvinat ima isključivo zaštitno delovanje, ali nije efikasan u terapiji već razvijene bolesti.

Terapijska koncentracija dekokvinata za brojlere kreće se od 20 do 40 ppm u hrani kontinuirano, za goveda 500 ppm u hrani, a kod ovaca i jagnjadi 100 ppm u hrani tokom 28 dana.

Metilbenzekvat.– Ovo je jedan od najjačih kokcidiocidnih hinolona. Terapijska koncentracija je 8,35 ppm i obično se koristi kao premiks u kombinaciji sa klopido za profilaksu kokcidioze kod ćuraka i pilića.

37.7.3.10. Sulfonamidi

Ranije mnogo korišćeni, danas su sulfonamidi dobrim delom prevaziđeni jačim i manje toksičnim lekovima. Pa ipak, sulfakvinoksalin se danas koristi za terapiju kokcidioze kod živine, obično u kombinaciji sa drugim kokcidiostatičkim lekovima, ali se koristi i za lečenje kokcidioze kod jagnjadi. Sulfonamidi deluju protiv ranih aseksualnih stadijuma parazita, ali su visoko efikasni i protiv šizonata druge generacije. Podsećamo ovde da sulfonamidi deluju na metabolizam para-aminobezojeve kiseline u parazitu.

Sulfakvinoksalin se nalazi u obliku praška koji se dodaje u vodi za piće ili kao premiks u hrani. On se primenjuje za terapiju intestinalne i cecalne kokcidioze kod ćuraka, pilića i zečeva. Postoje komercijalni preparati u kojima je sulfakvinoksalin kombinovan sa amprolijumom. Terapijska koncentracija sulfakvinoksalina za prevenciju bolesti kod ćuraka i pilića iznosi 125 ppm dnevno u hrani ili vodi, tokom 8 nedelja. Za lečenje se primenjuje koncentracija od 500 ppm dnevno u vodi, tokom 7 dana. Koncentracija sulfakvinoksalina za prevenciju bolesti kod zečeva iznosi 250 ppm dnevno u hrani, a za terapiju primenjuje se u koncentraciji od 1000 ppm u vodi tokom 7 dana. Kod goveda se primenjuje za preveniranje bolesti u dozi od 13 mg/kg.

37.7.3.11. Toltrazuril

Toltrazuril je jedinjenje iz grupe trizinona koje ima jako kokcidioicidno dejstvo protiv stadijuma šizogonije i gametogonije, dok protiv sporozita deluje kokcidiostatički. Ovaj lek se primenjuje u programima sa prekidima od 2 do 3 dana, što je alternativa kontinuiranoj medikaciji i omogućava razvoj imuniteta.

Toltrazuril se primenjuje u vodi za piće za terapiju kokcidioze ćuraka, pilića, jagnjadi (starost od 6 nedelja sa t.m. većom od 20 kg), teladi, i prasadi uzrasta 2 do 3 dana, kao i zečeva. On je aktivan protiv rodova *Isospora* i *Eimeria* koji su postali rezistentni prema monensinu. Kod jagnjadi deluje na *Eimeria crandallis* i *Eimeria ovinoidalis*, a kod novorođene prasadi za kontrolu kokcidioze i to na farmama na kojima je potvrđeno prisustvo kokcidioze. Kod teladi se primenjuje za preveniranje nastanka kliničkih znakova kokcidioze, smanjenja prenošenja kokcidija kod teladi mlečne rase koja se uzgajaju za buduće krave, i to na farmama na kojima je potvrđeno prisustvo kokcidioze (čiji su uzročnici *Eimeria bovis* i *Eimeria zuernii*).

Terapijska koncentracija za brojlere iznosi 25 ppm u vodi za piće, a kod zečeva se kreće od 10 do 15 ppm. Prasadima, teladima i jagnjadima toltrazuril se primenjuje jednokratno u dozi od 15 do 20 mg/kg, u obliku suspenzije ili solucije u vodi za piće.

Toltrazuril je kompatibilan sa svim postojećim antikokcidialnim lekovima i antibioticima koji se primenjuju putem hrane. Toltrazuril se vrlo dugo zadržava u tkivima tretiranih životinja pa je karenca vrlo visoka. Meso prasadi nije za ishranu ljudi 77 dana od primene, teladi 63 dana, a jagnjadi 42 dana. Lek se ne primenjuje kod krava u laktaciji.

37.7.3.12. Amprolijum

Amprolijum je strukturno sličan tiaminu (vitaminu B₁) i njegov je kompetitivni antagonist. Zbog vrlo velikih potreba za tiaminom kod kokcidija koje se brzo dele, lek ima granicu sigurnosti od 8:1. Maksimalni efekat nastaje oko trećeg dana životnog ciklusa kokcidija. Sam amprolijum slabije deluje protiv *Eimeria*, pa se zato vrlo često koristi u kombinacijama sa drugim kokcidiostaticima, obično sa etobatom i sulfakvinoksalinom. Registrovani su lekovi koji se koriste za kontrolu kokcidioze kod brojlera i koka nosilja. Amprolijum u izvesnom stepenu deluje na *E. tenella*, *E.*

acervulina, *E.necatrix* i druge kokcidije iz roda *Eimeria* koje su osjetljive na amprolijum.

Terapijske indikacije za amprolijum su lečenje kokcidioze kod pilića i koka nosilja. Primenjuje se u vodi za piće ili kao premiks u hrani. Terapijska doza za brojlere kreće se od 6 do 35 mg/kg t.m., a terapija se sprovodi tokom 7 dana.

Produžena upotreba amprolijuma može da prouzrokuje rezistenciju. U cilju sprečavanja ili odlaganja rezistencije se izbegava upotreba visokih koncentracija u vodi ili hrani. Ako je sadržaj tiamina (Vitamina B₁) u hrani prekomeran, moguće je smanjenje antikokcidualne aktivnosti. Isto tako, ukoliko je amprolijum prisutan u visokoj koncentraciji u mediciranoj vodi i uz deficit tiamina, može se smanjiti antikokcidualna aktivnost kod domaćina. Karenca za meso brojlera nije predviđena i iznosi (0) dana.

LITERATURA

Allerton F. & British Small Animal Veterinary Association. Bsava small animal formulary, Part a canine and feline, 10th Edition. British Small Animal Veterinary Association, 2020.

Atkinson A. J. Principles of clinical pharmacology, 3rd Edition. Elsevier Academic Press, 2012.

Brunton LL, Hilal-Dandan RH, Knollmann BC, Goodman, Gilman's. The Pharmacological Basis Of Therapeutics, 13th Edition. New York City, 2018.

Cristina R-T. Introduction to veterinary pharmacology and therapy, 2. Special pharmacology. Timisoara, Editura Agroprin, 2019.

Cunningham F, Elliott J, Lees P. Comparative and Veterinary Pharmacology. Berlin, Springer, 2009.

Ćupić V, Muminović M, Kobal S, Velev R. Farmakologija za studente veterinarske medicine. II izdanje. Beograd, V.Ćupić, 2014.

Giguère S, Prescott JF, Dowling PM. (Eds.). Antimicrobial therapy in veterinary medicine, John Wiley & Sons, 2013.

Hsu W. H. Handbook of veterinary pharmacology, 1st Edition. Wiley-Blackwell, 2008.

Jezdimirović BM. Osnovi farmakoterapije i gotovi lekovi u veterinarskoj praksi, treće izdanje, elektronska verzija, Beograd, 2009.

Jezdimirović BM. Veterinarska farmakologija, IV Dopunjeno izdanje. Beograd, Fakultet veterinarske medicine, 2010.

Katzung B.G. Basic and Clinical Pharmacology, 14th Edition. McGraw-Hill Education, 2017.

Maddison JE, Page SW, Church DB. (Eds.). Small animal clinical pharmacology (Vol. 5). Elsevier Health Sciences, 2008.

Paul A, Anandabaskar N, Mathaiyan J, Raj GM Introduction to Basics of Pharmacology and Toxicology, Volume 2: Essentials of Systemic Pharmacology: From Principles to Practice. Springer Nature, Singapore, 2021.

Plumb DC. Plumb's veterinary drug handbook: Desk. John Wiley & Sons, 2018.

Raj GM, Raveendran R. Introduction to basics of pharmacology and toxicology: Volume 1: General and molecular pharmacology: Principles of drug action. Springer Singapore, 2019.

Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. Rang and Dale's pharmacology e-book. 9th Editions. Elsevier, 2018.

Riviere JE, Papich MG. (Eds.). Veterinary pharmacology and therapeutics. John Wiley & Sons, 2018.

Sweetman SC. Martindale: the Complete Drug Reference. Pharmaceutical press, 2007.

Varagić MV, Milošević PM. Farmakologija. Elit Medica, Beograd, 2009.

Wiebe V. J. Drug therapy for infectious diseases of the dog and cat. Wiley Blackwell, 2015.

Internet izvori:

<https://www.alims.gov.rs/> Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

<https://www.ema.europa.eu/en> Evropska agencija za lekove, European Medicines Agency (EMA)

<https://www.gov.uk/government/organisations/veterinary-medicines-directorate>
Veterinarski medicinski direktorat, Veterinary Medicines Directorate (VMD)

REGISTAR

A

- Abamektin 442
- Acebutolol 177
- Acepromazin 111
- Acetazolamid 234
- Acetilcistein 206
- Acetilholin 84,162
- Acetilsalicilna kiselina (aspirin) 133
- Aciklovir 398
- ADH (Antidiuretički hormon) 235
- Adrenalin 173, 189, 212
- Adrenergička vlakna 156
- Adrenergički beta-blokatori 194
- Adrenergički bronhodilatatori 212
- Adrenergički receptori (Adrenoceptori) 158
- Adrenolitici 176
- Adrenomimetici 170, 229
- Adsorbentna sredstva 170, 229
- Adsorpcija 67
- Afoksolaner 424
- Akriflavin 414
- Aktivni transport 26
- Albendazol 432, 454
- Alboriksin 468
- Aldosteron 276
- Alfa receptori 170
- Alfaksalon 97
- Alfa-metil-noradrenalin 158
- Alil trenbolon 268
- Amfotericin B 392
- Amfoterna jedinjenja 415
- Amikacin 319, 338
- Amikarbalid 461
- Amilorid 233
- Aminofilin 153
- Aminoglikozidni antibiotici 301, 337
- Aminokiseline 230
- Aminonitrotiazol 463
- Amitraz 420
- Amitriptilin 123
- Amoksicilin 311
- Amonijum hlorid 228, 234
- Amonijum karbonat 205
- Amonijum sulfat 235
- Amrinon 190
- Ampicilin 317
- Amprolijum 469
- Analgetici 125
- Androgeni 269
- Androstendion 269
- Anjonski deterdženti 414
- Anksiolotici 121
- Antacidi 242
- Antagonizam 58
- Antiagregacijski lekovi 225
- Antiandrogeni 269
- Antianemijski lekovi 215
- Antiaritmijski lekovi 199
- Antidepresivi 122
- Antidijabetici 283
- Antidijareici 247
- Antidiuretički hormon (ADH) 235
- Antidiuretici 234
- Antiemetici 240
- Antiepileptici **115**
- Antiestrogeni 269
- Antifibrinolitici 225
- Antigljivični lekovi 391
- Antihistaminici 145, 211, 241
- Antihistaminici-H1 146
- Antihistaminici-H2 148
- Antiholinergici 248
- Antiinflamatorno dejstvo 137
- Antikoagulantni lekovi 223
- Antimetaboliti 59
- Antipiretički analgetici 125, 132
- Antipiretičko dejstvo 133
- Antipsihotici 111
- Antiseptičke boje 413
- Antisijalogoga 238
- Antitrematodni lekovi 450
- Antitusici 208
- Antivirusni lekovi 397
- Antizimotici 258
- Apoferitin 216
- Apomorfin 240
- Apramicin 340
- Apsorpcija 27
- Arekolin 163, **450**
- Arprinocid 466

Asparaginska kiselina 83
 Aspartat 115
 Aspirin (Acetilsalicilna kiselina) 133
 Astemizol 148
 Astrigensi 67
 Astringenti 249
 Astringentna sredstva 287
 Atenolol 177
 Atipamezol 106
 Atropin 166
 Autonomna aferentna vlakna 156
 Autonomna nervna vlakna 156
 Avermektini 421,439
 Azametonijum 168
 Azaperon 113, 121
 Azapironi 122
 Azatioprin 407
 Azidotimidin 397
 Azitromicin 355
 Azlocilin 322
 Azotni oksid (NO) 61
 Azotni oksidul (N₂O) 61
 Aztreonam 330

B

Bacitracin 292, 378
 Bademska kiselina 237
 Bakar 220
 Bakar sulfat 221, 396
 Balansirana anestezija 101
 Barbiturati 95, 111
 Bemegrid 155
 Bendrofluazid 231
 Benzalkonijum 415
 Benzetimid 168
 Benzil benzoat 420
 Benzimidazoli 432, 454
 Benzodiazepini 108
 Benzoeva kiselina 396
 Benzoil peroksid 291, 410
 Benzokain 186
 Beta adrenergički receptori 170
 Beta-laktamaza 329
 Biološka raspoloživost 37
 Biološka varijabilnost 18
 Biotransformacija lekova 42
 Bisakodil 253
 Bitionol 454

Bizmut subsalicilat 133
 Borna kiselina 412
 Bromheksin 207
 Bumetanid 233
 Bunamidin 452
 Bupivakain 186
 Buspiron 122
 Buserelin 263
 Butirofenoni 113
 Butorfanol 209

C

cAMP (Ciklični Adenozin Monofosfat) 153
 Cefalosporini 325
 Cefepim 327
 Ceftiofur 326
 Centralni analeptici 151
 Cetrimid 415
 Cijanokobalamin (Vitamin B12) 221
 Ciklični Adenozin Monofosfat (cAMP) 65, 153
 Ciklični GMP 66
 Ciklooksigenaza (COX) 132
 Ciklopropan 92
 Ciklosporin 406
 Cimetidin 149, 243
 Cink sulfat 240
 Cipermetrin 423
 Ciprofloksacin 237, 381
 Ciromazin 424
 Cisaprid 247
 Citarabin 402
 Citostatici 399
 cNOS (Konstitutivna NO-sintaza) 137
 COMT (Katehol-O-Metiltransferaza) 173

D

Danofloksacin 386
 Darrow rastvor 228
 Daunorubicin 402
 Deferoksamin 68, 220
 Dekokvinat 468
 Dekongestivi 214
 Deksamfetamin 153
 Dekstrani 227
 Dekstrometorfan 209
 Deltametrin 423
 Dembreksin 207
 Demolijencije 286

Depresija 119
 Derakoksib 142
 Derivati imidazola 393
 Desfluran 91
 Deslorelin 262
 Despecificirani goveđi albumin 226
 Detomidin 106
 Dezinficijens 67, 409
 Dezmopresin 235
 Diabetes insipidus 235
 Diamfenetid 457
 Diamidini 459
 Diazepam 108, 118
 Dibekacin 341
 Difenhidramin 148
 Difenoksilat 248
 Difloksacin 388
 Digestivi 246
 Digitoksin 194
 Digoksin 194
 Dihidroergotamin 176
 Dihidrostreptomycin 331
 Dihidrotosteron 269
 Dihlorfen 396, 453
 Dihlorvos 446
 Diklazuril 466
 Diklofenak natrijum 140
 Dimenhidrinat 148
 Dimetilsulfoksid (DMSO) 31
 Dimetridazol 381, 463
 Diminazen 460
 Dinitolmid 466
 Dinoprost 266
 Dipiron (Metamizol) 135
 Diprofilin 191
 Distribucija lekova 39
 Diuretici 231
 DMSO (Dimetilsulfoksid) 36
 Dnevna doza 10
 Dobutamin 174, 190
 Doksapram 154
 Doksepin 123
 Doksiciklin 342
 Doksorubicin 402
 Domperidon 247
 Dopamin 84, 174, 190
 Dopaminski receptori 111, 170
 Doramektin 442
 Doza za održavanje 11
 Dozni interval 11
 Droperidol 113
 Drugi glasnik 64

E

eCG 264
 Efedrin 153, 175
 Ekspektoransi 204
 Ektoantiparazitici 417
 Eliminacija lekova 48
 Emetici 239
 Emodepsid 448
 Emolijencije 285
 Emulzije masti 230
 Enalapril 191
 Endogeni opioidi 126
 Endometrijski hormonski gonadotropin kobilica 264
 Endotoksični šok 174
 Enfluran 90
 Enoksacin 381
 Enrofloksacin 383
 Enteralna primena 32
 Enterohepatična cirkulacija 49
 Epilepsija 115
 Epsiprantel 451
 Eprinomektin 443
 Ergometrin 271
 Ergot alkaloidi 176
 Eritromicin 352
 Esomeprasol 244
 Estradiol 268
 Estriol 274
 Estrogeni 268
 Estron 268
 Etakrinska kiselina 233
 Etamifilin 191
 Etanol 413
 Etanolni rastvor joda 411
 Etar (Dietil-etar) 91
 Etil hlorid 186
 Etomidat 99
 Etorfin 131
 Eukatropin 168

F

Fagocitoza 26
Famotidin 149, 243
Farmakovigilanca 78
Febantel 436
Fenacetin 135
Fenamidin 460
Fenbendazol 433, 454
Fenilbutazon 135
Fenilefrin 175
Fenitoin 117, 201
Fenobarbiton 116
Fenoksibenzamin 176
Fenoksimetil penicilin (Penicilin V) 317
Fenol 413
Fenolftalein 252
Fenotiazin 431
Fenotiazini 112
Fentanil 130
Fentolamin 177
Feritin 215
Fero askorbat 317
Fero glukonat 317
Fero sulfat 317
Fibrinolitici 225
Fibrinska pena 223
Filtracija 25
Fipronil 424
Firokoksib 143
Fizostigmin 164
Flogistici 291
Florfenikol 349
Fluanizon 113
Flubendazol 435
Flucitozin 396
Flukloksacilin 321
Flumazenil 111
Fluniksin 139
Fluoksetin 123
Flumekvin 383
Fluorohinoloni 237
Fluorogeston acetat 267
Fluorouracil 402
Folikulostimulirajući hormon (FSH) 264
Folna kiselina 215
Formaldehid 412
Formamidini 417
Fosfoinozotidi 65

FSH (Folikulostimulirajući hormon) 264
Ftalilsulfatiazol 369
Furosemid 232
Fusidinska kiselina 380

G

GABA (Gama-aminobuterna kiselina) 81
Galamin 187
Gama globulini 397
Gama-aminobuterna kiselina (GABA) 81
Gamitromicin 360
Ganglijski blokatori 168
Gelatinski sunder 223
Gentamicin 336
Gestageni 265
Gleptoferan 219
Glicerol 234, 286
Glicin 84
Glukokortikoidi 213, 229, 277
Glikopirolat 168
Glukagon 283
Glukoza 230
Glutamat 115
Glutaminska kiselina 83
Glutraldehid 412
GnRH (Gonadotropni oslobađajući hormon) 262
Gonadotropni oslobađajući hormon 262
Grizeofulvin 391
Guaiakol (Metoksifenol) 205
Guaifenensin 100, 205
Gvožđe 215
Gvožđe glicin 218
Gvožđe metionin 218
Gvožđe proteinat 218

H

Halofuginon 468
Halogeni 410
Halokson 446
Halotan 90
Hapteni 76
Hartmann-ov rastvor 228
Heksahlorfen 453
Heksametonijum 168
Heksamin 236
Helacija 67
Helatni oblici gvožđa 217

Hematoencefalna barijera 42
Hemohromatoza 219
Hemosideroza 219
Hemostatici 223
Heparin 224
Hidrohlorotiazid 231
Hidrokodeon 209
Hidroksizin 148
Hidromorfin 130
Hipofiza 273
Hipotenzivni lekovi 202
Hipovolemija 226
Histamin 145
Histaminaza 145
Histaminoliberatori 146
Histaminski receptori 145
Histidin dekarboksilaza 145
Hlor 410
Hloralhidrat 99
Hloramfenikol 347
Hlorfeniramin 148
Hlorheksidin 292
Hloroform 86
Hloroksilenol 413
Hlorotaizid 231
Hlorpromazin 121
Holagogi 259
Holeretici 259
Holin 260
Holinergički receptori 157
Holinergičko vlakno 157
Holinolitici 211
Holinomimetici 161
Homotropin 168
Homidijum 460
Hormon rasta 275

I
Idazoksan 106
Idiosinkrazija 66
Idoksuridin 398
Imidaklopid 425
Imidokarb 462
Imunomodulatori 403
Indometacin 140
Inducibilna NO-sintaza (iNOS) 138
Inhalacioni anestetici 86

Inhibitori monoaminooksidaze 123
iNOS (Inducibilna NO-sintaza) 137
Insulin 282
Interakcija lekova 69
Interferoni 399
Interleukin-2 133
Interleukini 405
Intermedin 275
Intravenski anestetici 92
Ipekakuana 205
Ipratropijum 211
Ipronidazol 381
Ireverzibilna antiholinesteraza 164
Isprani eritrociti 226
Ivermektin 439
Izofluran 90
Izoksuprin 272
Izometamidijum (Samorin) 460
Izopirin (ramifenazon) 135
Izoprenalin 175, 189, 212
Izopropil alkohol 413
Izosorbid 234

J

Jačina dejstva 16
Jod 291
Jodidi 396
Jodofori 411
Johimbin 177
Jonoforni antibiotik 380

K

Kalcijum boroglukonat 418
Kalcitonin 284
Kalijum jodid 204
Kalijum permaganat 410
Kalmodulin 65
Kambendazol 433, 454
Kanamicin 337
Karcinogeneza 75
Kaolin 288
Kaptopril 191
Karbadoks 381
Karbahol 161
Karbamati 420
Karbamazepin 118
Karbapenemi 329

Karbaril 420
Karbenicilin 321
Karboksicistein 206
Kardiogeni šok 174
Kardiotonični glikozidi 194
Karminativi 258
Kateholamini 172
Katehol-O-Metiltransferaza (COMT) 173
Katjonski deterđženti 415
Kaustici 290
Keratolitici 290
Ketamin 97
Ketanserin 259
Ketoprofen 142
Kinetika eliminacije 50
Klaritromicin 355
Klavulanska kiselina 324
Klazuril 466
Klemastin 148
Klenbuterol 176, 212
Klindamicin 363
Kloksacilin 320
Klonazepam 118
Klopidol 468
Klorazepat 118
Klorsulon 458
Klosantel 455
Kobalt 220
Kodein 129, 208
Kofein 152, 191
Kokain 184
Kokcidiocidi 463
Kokcidiostatici 463
Kortikalni ekscitansi 151
Kortikotropin 273
Kortizol 273, 276
Kotrimoksazol 371
Krezol 413
Kropropamid 155
Krotetamid 155
Krv 226
Krvna plazma 226
Krvni serum 226
Ksilazin 104, 240
Kvasac 340
Kvaternerna amonijumska jedinjenja 415
Kvinapiramin 460
Kvinuronijum 462

L

Labetalol 177
Laksativi 251
Lanolin 285
Lasalocid 467
LD₅₀ 7
L-dihidroksifenilalanin (L-DOPA) 172
L-DOPA (L-dihidroksifenilalanin) 172
Letalna doza 10
Letalna sinteza 42, 45
Levamisol 437
LH (Luteinizirajući hormon) 264
Lidokain 185, 201
Limfokini 405
Lindan 418
Linkomicin 362
Linkozamidi 361
Liotironin 281
Lipopolisaharidi 406
Lokalni anestetici 179
Loperamid 248
Lorazepam 108
Lufenuron 424
Luteinizirajući hormon (LH) 264

M

MAC (Minimalna Alveolama Koncentracija) 87
Maduramicin 467
Magenzijum 243
Magnezijum sulfat 251
Makrolidni antihelmintici 439
Maksimalna efikasnost 17
Manitol 234
MAO (Monoaminooksidaza) 123
Marbofloksacin 386
Mebendazol 434
Mecilinam 321
Medetomidin 106
Medicinski ugalj 287
Medroksiprogesteron 267, 268
Medularni ekscitansi 151
Megestrol 268
Mekamilamin 168
Meklofenaminska kiselina 140
Melengestrol 267
Meloksikam 141

Meperidin (Petidin) 130
 Mepiramin 148
 Mepivakain 186
 Merkaptopurin 402
 Metabolizam prvog prolaza 38
 Metadon 130
 Metaholin 162
 Metamizol (Dipiron) 136
 Metaproterenol 176
 Metaraminol 175
 Meticilin 321
 Metil salicilat 133, 291
 Metilergometrin 271
 Metilksantini 151
 Metionin 260
 Metoheksiton 96
 Metoklopramid 241, 246
 Metoksamin 175
 Metoksifenol (Guaiakol) 205
 Metoksifluran 90
 Metopren 424
 Metoprolol 177
 Metotreksat 402
 Metrifonat (Trihlorfon) 447
 Metronidazol 381
 Mezlocilin 322
 Mianserin 259
 Milbemicin D 444
 Milbemicin oksim 444
 Milbemicini 444
 Milrinon 191
 Mineralokortikoidi 277
 Minociklin 342
 Mizoprostol 245
 Moksidektin 444
 Molsidomin 66
 Monensin 380, 467
 Monoamini 84
 Monoaminooksidaza (MAO) 123
 Monokini 405
 Monosulfiram 396
 Morantel 448
 Morfin 126, 209
 Mukokinetici 204
 Mukozni blok 216
 Mupirocin 380
 Muramildipeptid 405
 Muskarinski holinergički receptori 157
 Mutageneza 74
N
 N₂O 91
 Nafcilin 321
 Nagib krive 18
 Nalidiksinska kiselina 237, 382
 Nalokson 131
 Naltrekson 131
 NANC 156
 Naproksen 138
 Narazin 467
 Natamicin 393
 Natrijum acetat 229
 Natrijum bikarbonat 228
 Natrijum citrat 229
 Natrijum hidrogenkarbonat 205
 Natrijum hipohlorit 411
 Natrijum hlorid 205, 239
 Natrijum jodid 204
 Natrijum kromoglikat (Kromolin) 150
 Natrijum metabisulfit 412
 Natrijum oksalat 224
 Natrijum perborat 410
 Natrijum salicilat 133
 Natrijum valproat 117
 Neželjene reakcije 74
 Neomicin 335
 Neorganska jedinjenja 420
 Neostigmin 84, 164
 Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) 137
 Netilmicin 341
 Netobimin 436
 Neuroleptanalgezija 100
 Neuroleptanestezija 100
 Neuroleptici 102, 241
 Neuropeptidi 85
 Neutralizacija 67
 Nikarbazin 466
 Niklozamid 453
 Nikotin 168
 Nikotinski holinergički receptori 157
 Nishodna regulacija receptora 160
 Nistatin 393
 Nitiazid 463
 Nitenpiram 426
 Nitrofurantoin 237, 380

Nitrofurazon 380
Nitroglicerol 193
Nitroimidazoli 381
Nitroksinil 457
Nitroksolin 237
Nizatidin 149
NO (Azot monoksid) 137
Non-Adrenergic-Non-Cholinergic System 156
Noradrenalin 84, 173
Norfloksacin 385
Norgestomet 267
Novobiocin 375
NSAIL 137

O

Obidoksim 165
Ofloksacin 381
Ohratoksin 249
Oklacitinib 407
Oksacilin 320
Oksantel 448
Oksfendazol 435, 454
Oksibendazol 435
Oksidaciona sredstva 410
Oksifenilbutazon 136
Oksiklozanid 455
Oksitocin 271
Oksimi 165
Oksimorfin 130
Oksolinska kiselina 383
Oksprenolol 177
Oleum Ricini 252
Opioidni analgetici 125, 248
Omeprazol 244
Ondansetron 242
Opšta anestezija 93
Opioidni receptori 125
Orbifloksacin 389
Orciprenalin 158
Organofosfati 419
Organofosfatna antiholinesteraza 164
Organohlorna jedinjenja 418
Organske soli gvožđa 217

P

2-PAM (Pralidoksim) 165
Pankreatin 261

Pantoprazol 244
Paracetamol 135
Parasimpatikus 157
Paratireoidni hormon (PTH) 283
Parenteralna aplikacija 34
Parenteralna ishrana 230
Paromomicin 338
Pasivni transport 25
Peforelin 263
Penicilin G 315
Penicilin V (Fenoksimetil penicilin) 317
Pentagastrin 284
Pentamidin 460
Pentetrazol 154
Pentobarbiton 118
Pentolinijum 168
Perfloksacin 237
Permetrin 423
Peroksidi 410
Peroralna aplikacija 33
Pesticidi 417
Petidin (Meperidin) 130
Pikrotoksin 155
Pilocarpin 163
Pimobendan 192
Pindolol 177
Pinocitoza 26
Pipazetat 209
Pipemidinska kiselina 237
Piperacilin 322
Piperazin 431
Pirantel 448
Pirazoloni 135
Pirenzepin 168
Piretrini 421
Piretroidi 422
Piriproksifen 424
Piroksikam 141
Placentalna barijera 42
Plazma-ekspanderi 228
Pleuromutilini 374
Polietarski antibiotici 380
Polimiksin B 376
Polimiksin E 376
Polimiksini 376
Poliricinati 259
Polivinil pirolidon (PVP) 227

Poloksalen 259
Poluvreme eliminacije 50
Pralidoksim (2-PAM) 165
Prazikvantel 451
Prazosin 177
Preanestetička medikacija 101
Prekursori benzimidazola 436
Preparati gelatine 227
Prilokain 186
Primidon 116
Procetamid 154
Progesteron 265
Prokain 185
Prokain amid 200
Prokinetici 246
Prolaktin 275
Proligeston 268
Promazin 111
Propantelin bromid 168
Propofol 99
Propoksur 420
Propranolol 177, 201
Prostaglandin F₂ alfa 270
Prostaglandini 270
Prostaglandini D₂ i E₂ 270
Protamin-sulfat 223
Protektivi 249, 287
Protrombin 222
PTH (Paratireoidni hormon) 283
Purgativi 253
PVP (Polivinil pirolidon) 227

R

Rafoksanid 455
Ramifenazon 135
Ramipril 192
Ranitidin 149
Rastvori elektrolita 227
Receptori 54
Redistribucija lekova 41
Rektalna aplikacija 33
Relaksantni lekovi 190
Retinoidi 297
Reverzibilna antiholinesteraza 187
Rezistencija 428
Ribavirin 398

Rifamicin 378
Rifamicin SV 378
Rifampicin 307, 378
Ritanserin 259
Robenidin 466
Romifidin 107
Ronidazol 381
Rutin 203

S

Salbutamol 176
Salicilanilidi 455
Salicilati 133
Salicilna kiselina 290, 396
Salinomicin 467
Saponinske droge 205
Sedativi 102
Selamektin 442
Selegilin 123
Selektivna toksičnost 300
Senzibilizacija 76
Serotonin (5-Hidroksitriptamin) 84
Sevofluran 91
Sijalogoga 238
Silikoni 258
Simetikon 258
Simpatikus 157
Sinergizam 60
Sisomicin 341
Skopolamin 166
Skopolamin butilbromid 167
Somatotropin 275
Sotalol 177
Spektinomicin 339
Spiramicin 354
Spironolakton 233
Steroidni hormoni 266
Stimulatori rasta 256
Stimulatori srca 189
Stilbamidin 460
Streptomycin 331
Strihnin 155
Subkutana aplikacija 35
Sukcinilsulfatiazol 369
Sukralfat 245
Sulbaktam 324

Sulfacetamid 369
Sulfadiazin 369
Sulfadimetoksin 369
Sulfadimetoksipirimidin 371
Sulfadimidin (Sulfametazin) 368
Sulfaetoksipiridazin 369
Sulfagvanidin 369
Sulfakvinoksalin 369
Sulfametazin (Sulfadimidin) 369, 469
Sulfametilfenazol 369
Sulfametomidin 369
Sulfanilamid 364
Sulfasalazin 369
Sulfatiazol 369
Sulfonamidi 364, 458
Sumpor 291
Sumpor dioksid 409
Sumporna kiselina 412
Superoksid dismutaza 124
Suramin 461

T

Tahifilaksija 66
Taninska kiselina 67
Tazobaktam 324
Tejlerioza 345
Temocilin 321
Tepoksalin 144
Terapijska bioekvivalencija 38
Terapijska doza 10
Terapijska širina 16
Terapijski indeks 15
Teratogeneza 74
Terbutalin 176, 212
Terfenadin 148
Testosteron 269
Tetraciklini 342
Tetrakain 185
Tetramizol 437
Tiabendazol 436
Tiamazol 281
Tiamfenikol 349
Tiamin (Vitamin B1) 470
Tiaminaza 256
Tiamulin 374
Tiazidi 231
Tiazini 104

Tikarcilin 321
Tiletamin 98
Tildipirosin 359
Tilmikozin 355
Tilozin 353
Tilvalozin 357
Timozin 284
Tiofanat 437
Tiopenton natrijum 95
Tireotropni hormon 275
Tiroksin 281
Tobramicin 338
Tok opšte anestezije 87
Tokolitici 272
Toksafen 418
Toksična doza 10
Tolazolin 177
Tolerancija 23, 66
Toltazuril 469
Transferin 216
Trenbolon 269
Triamteren 233
Triciklični antidepresivi 123
Trihloretilen 86
Trihlorfon (Metrifonat) 447
Trijod tironin 281
Trilostan 280
Trimeprazin 148
Trimetoprim 371
Tripelenamin 148
Trombin 221
Tromboksan A₂ 225
Tropikamid 168
Trovanje atropinom 167
Tubokurarin 187
Tulatromicin 357

U

Ugljen dioksid 187, 206
Undecilinska kiselina 396
Urinarni acidotici 235
Urinarni alkalotici 236
Urinarni antiseptici 236
Urokinaza 225
Ushodna regulacija receptora 66, 160
Uterotonici 271

V

Valnemulin 374
Valproinska kiselina 117
Vankomicin 299, 379
Vazelin 285
Vazoaktivni Intestinalni Peptid (VIP) 156
Vazodilatatori 203
Vitamin B12 (Cijanokobalamin) 221, 260
Verapamil 202
Vidarabin 398
Vinblastin 402
Vinkristin 402
VIP 156, 254
Vitamin E (Tokoferol) 260

Vitamin K 222
Vitamin P 203
Volumen distribucije 41
Voskovi 286
Vrste doza 10

Z

Zearalenon 249
Zolazepam 111

Ž

Želatina 287
Živini diuretici 234