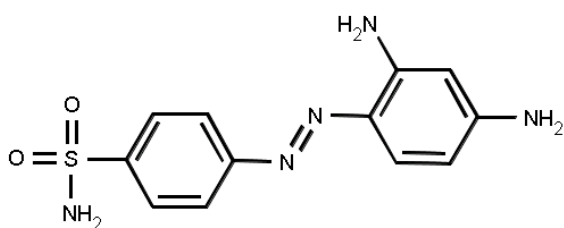


KEMOTERAPEUTICI

Kemoterapeutici su lijekovi koji djeluju na žive uzročnike bolesti. Dijelimo ih na **antimikrobne lijekove, antiparazitike i citostatike**. Antimikrobni lijekovi djeluju na mikroorganizme, antiparazitici djeluju na unutarnje i vanjske nametnike, a citostatici sprječavaju razmnožavanje tumorskih stanica.

Zajedničko svojstvo ovih lijekova je **selektivna toksičnost** što znači da uništavaju ili ometaju rast i razmnožavanje uzročnika bolesti, a ne djeluju štetno na stanice domaćina. Možemo reći da su antimikrobni lijekovi najselektivniji, stoga i najmanje otrovni, a citostatici najslabije selektivni, stoga i najtoksičniji. Citostatici se u veterinarskoj medicini manje koriste od ostalih skupina kemoterapeutika.

Pojam kemoterapije uveo je njemački liječnik **Paul Erlich** koji je otkrio Salvarsan, lijek protiv sifilisa. Tridesetih godina dvadesetog stoljeća **Gerhart Domagk** je otkrio **prontosil**, prvi sulfonamid, kemikaliju koja je uspješno liječila leptospirozu i sepsu poslije poroda. Za to je otkriće Domagk dobio Nobelovu nagradu za medicinu 1939.



Sl. 1 Prontosil

ANTIBIOTICI

No, već je 1928. škotski mikrobiolog Alexander Fleming sasvim slučajno otkrio penicilin. Nakon što je potvrđeno njegovo izvanredno djelovanje, pogotovo u liječenju gnojnih infekcija, počeo se primjenjivati prečesto i nepotrebno što je uzrokovalo postepenu prilagodbu i rezistenciju bakterija.

Nakon otkrića penicilina, u kratkom su roku pronađeni i drugi učinkoviti antibiotici. Otkriveni prirodni spojevi nazvani su antibioticima jer su proizvodi mikroorganizma (plijesni) koji koče razmnožavanje i rast ili uništavaju drugi mikroorganizam. Danas su antibiotici uglavnom sintetski ili polusintetski (proizvedeni po uzoru na prirodne kemikalije).

REZISTENCIJA BAKTERIJA NA ANTIBIOTIKE

Antibiotici su korisni, djelotvorni i sigurni lijekovi za određene bolesti. Oni su značajno promijenili sudbinu bolesnika oboljelih od različitih bakterijskih infekcija. No često se zloupotrebljavaju. Analize potrošnje lijekova pokazuju da se koriste prečesto i nekritički. Olako se započinje s primjenom antimikrobnih lijekova, npr. kada su prisutni tek neki simptomi bolesti koji nisu posljedica bakterijske infekcije, kao što su nejasna febrilna stanja (povišena temperatura npr. uzrokovana virusima), ili u svrhu preventive bakterijske infekcije.

Zbog prevelike uporabe antibiotika ugrožena je njihova djelotvornost jer bakterije iz okoliša i u našem tijelu razvijaju **otpornost** na te lijekove. Neki mikroorganizmi mogu rasti i u prisutnosti antimikrobnog lijeka (tolerancija) ili izlučuju tvari (enzime) koje inaktiviraju lijek.

Primjer za to su enzimi beta - laktamaze koji razaraju beta - laktamski prsten koji čini kemijsku strukturu penicilinskih i cefalosporinskih antibiotika. Antibiotički učinak može izostati i zbog toga što je lijeku spriječen dolazak na mjesto djelovanja (npr. tetraciklini).

Kada bakterije postaju otporne na lijekove za liječenje infekcija, liječenje će trajati dulje, a može biti i neuspješno..

Kako bi liječenje antibiotikom bilo korisno, najprije je potrebno postaviti točnu dijagnozu tj. izolirati mikroorganizam koji je uzrokovao infekciju te utvrditi njegovu osjetljivost na antimikrobni lijek. Kad god je to moguće dobro je **laboratorijski identificirati uzročnika** iz biološkog uzorka (krv, mokraća, bris grla ili nosa...), **napraviti antibiogram** tj. testirati osjetljivost uzročnika na pojedine antibiotike te **ciljano liječiti infekciju.**

Naravno, to nije uvijek moguće. Kada je potrebno odmah započeti liječenje, izbor antibiotika temelji se na kliničkoj dijagnozi tj. podacima koje dobije od vlasnika (anamneza) i kliničkoj slici (npr. na uzročnika gnojne angine gotovo uvijek djeluje penicilin). U takvoj terapiji obično se odabire **antibiotik širokog spektra djelovanja** ako bi se izbjegao neželjen ishod i komplikacije.

Antibiotici širokog spektra djeluju podjednako snažno na veliki broj uzročnika i treba ih upotrebljavati samo kada ne postoji informacija o uzročniku infekcije, a liječenje treba započeti odmah. U svim ostalim slučajevima najbolje je odabrati specifičan lijek, tj. da njegov antimikrobni spektar zahvaća identificiranog uzročnika.

Pri odabiru optimalnog antibiotika potrebno je voditi računa ne samo o vrsti uzročnika, nego i o tome je li moguće dopiranje lijeka na mjesto infekcije, te je li pacijent preosjetljiv na taj lijek. Nije nevažno niti stanje organskih sustava za odstranjivanje štetnih tvari iz organizma (npr. bubrega), jer to utječe na djelovanje lijeka.

Svaki lijek, pa tako i antibiotik može imati jače ili slabije izraženo nusdjelovanje. **Alergijske reakcije na antibiotike** mogu se javiti u vidu promjena na koži (osip i svrbež) ili probavnih problema (mučnina, povraćanje, proljev..) One su bile češće kod primjene starije generacije antibiotika, kod novijih antibiotika se rjeđe pojavljuju. Ostale nuspojave mogu se javiti kao rezultat toksičnosti na određene organe i na to svakako treba misliti prilikom odabira najprikladnijeg lijeka. **Kod gospodarski korisnih životinja važno je pratiti i vrijeme izlučivanja antibiotika i birati one s najkraćom karencom.**

Opasne alergijske reakcije na penicilin relativno su rijetka pojava (javljaju se nakon intramuskularne injekcije, manje su vjerojatne pri peroralnoj primjeni). Opasne nuspojave mogu uzrokovati antibiotici tipa aminoglikozida i to kao nefrotoksičnost (oštećenje bubrega) ili ototoksičnost (oštećenje sluha). Tetraciklini, koji se danas rjeđe upotrebljavaju, često uzrokuju mučninu, povraćanje i proljev.

INTERAKCIJE ANTIBIOTIKA

Antibiotici mogu stupati u interakcije međusobno i s drugim lijekovima. Na primjer, cefalosporine ne bi trebalo uzimati zajedno s diureticima (lijekovima koji potiču mokrenje) zbog opasnosti od nefrotoksičnosti. Uz tetracikline ne smijemo uzimati preparate željeza i kalcija (pa ni mlijeko) jer se umanjuje apsorpcija tj. tetraciklinu se smanjuje djelotvornost. Ponekad je, da bi se izliječila infekcija, potrebno primijeniti dva ili više antibiotika. Ovakve kombinacije propisuju se veoma oprezno, jer postoji opasnost od povećane učestalosti i raznolikosti nuspojava. Razlozi za kombinaciju dvaju antibiotika mogu biti npr. proširenje antibakterijske aktivnosti u miješanim infekcijama ili pojačanje učinka tj. učinak koji se ne može postići ni jednim od lijekova primijenjenih pojedinačno.

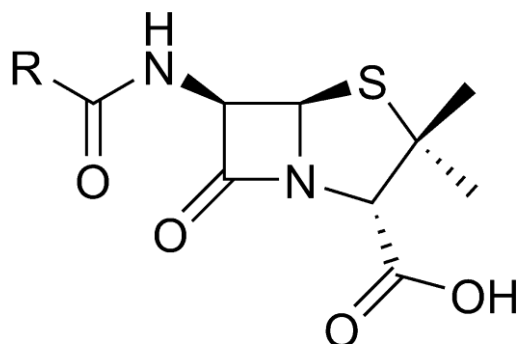
Iako su antibiotici djelotvorni i sigurni lijekovi, ponekad liječenje može biti neuspješno. Razlozi za to mogu biti: prekasno započeto liječenje, premala primijenjena doza ili prekratka kura ili pak neprikladan put primjene.

Smanjenje otpornosti na antibiotike može se postići izbjegavanjem kombinirane terapije (osim u izuzetnim, opravdanim slučajevima), praćenjem otpornosti mikroorganizama u ambulantnoj praksi , a prije svega **racionalnom terapijom.**

PENICILINSKI ANTIBIOTICI

Penicilinski antibiotici spadaju u skupinu β laktamskih antibiotika. Djeluju sprječavajući sintezu stanične stijenke u vrijeme kad se bakterijska stanica dijeli. Penicilin je prvi otkriveni antibiotik, proizvod je gljivica iz roda *Penicillium*. 1957. godine otkriven je kemijski sastav penicilinske jezgre

koju čini 6 amino penicilanska kiselina. Dodavanjem različitih postranih lanaca na poznatu penicilinsku jezgru dobiveno je više vrsta penicilinskih antibiotika koji se međusobno razlikuju po spektru djelovanja. U praksi je vrlo česta preosjetljivost na penicilinske antibiotike.

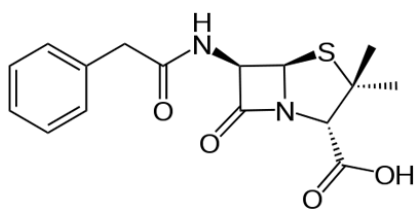


Sl. 2 Jezgra penicilina (β laktamski prsten)

1. Prirodni penicilini

U ovu skupinu spada nekoliko penicilinskih antibiotika koji imaju slična svojstva, a izrađeni su po uzoru na plijesni. Osnovni su predstavnici ove skupine **benzil penicilin (penicilin G)**, **depo penicilin (benzatin-benzil penicilin s prokainom)** i **oralni ili fenoksipenicilin**.

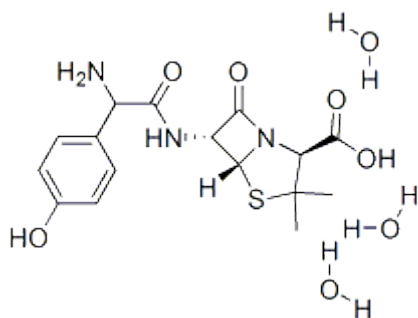
Benzil penicilin i depo penicilin primjenjuju se injekcijom , uglavnom intramuskularno (ili subkutano), uglavnom djeluju na G+ bakterije, uzročnike gnojenja. Ne djeluju na one sojeve koji su postali rezistentni stvaranjem bakterijskog enzima beta laktamaze(penicilaze). Oralni prirodni penicilin se rijetko primjenjuje u veterini.



Sl.3 Struktura benzipenicilina (penicilina G)

2. Penicilini širokog spektra

Predstavnici ove skupine su aminopenicilini (ampicilin i amoksicilin). Zbog širokog spektra djelovanja uzrokuju promjenu u sastavu bakterijske mikroflore u debelom crijevu kao i svi antibiotici širokog spektra. Penicilini ove skupine mogu se primjenjivati injekcijom i oralno.



Sl. 4 Amoxicillin trihidrat (penicilin širokog spektra)

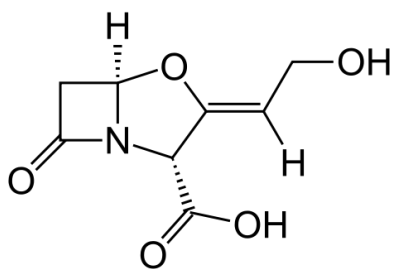


Sl. 5 Tablete amoksicilina (gotov lijek)

3. Penicilini otporni na β laktamazu

Neke bakterije proizvode enzime koji razaraju penicilinsku jezgru. Penicilini otporni na ove bakterijske enzime dobro djeluju na bakterije koje ih proizvode, ali ne djeluju na ostale bakterije. To su uglavnom parenteralni pripravci antibiotika. Predstavnici ove skupine su oksacilin, kloksacilin, dikloksacilin, meticilin i dr.

Da bi penicilini širokog spektra mogli djelovati na opisane bakterije dodaje im se klavulanska kiselina koja ih štiti od bakterijskih enzima. Takve kombinacije dobro djeluju i na one bakterije koje ne proizvode bakterijske enzime (npr. kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline)



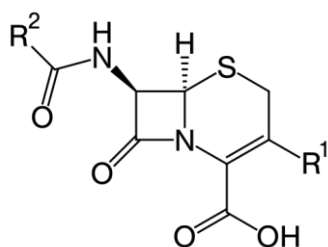
Sl. 6 Klavulanska kiselina (struktura)



sl. 7 Amoksicilin s klavulanskom kiselinom

CEFALOSPORINSKI ANTIBIOTICI

Cefalosporini su baktericidni antibiotici širokog spektra po strukturi i djelovanju jako slični penicilinima širokog spektra pa se u humanoj medicini često koriste kao zamjena za peniciline kod preosjetljivih jedinki. Također spadaju u skupinu β laktamskih antibiotika. U veterini se najviše koriste kod liječenja urinarnih infekcija pasa i mačaka, pogotovo onih uzrokovanih *E. coli*. Kod životinja koje se uzgajaju zbog gospodarske koristi, cefalosporini se rijetko sistemski koriste.



Slika 6 osnovna struktura cefalosporina



Slika 8 parenteralni pripravak cefalosporina

TETRACIKLINSKI ANTIBIOTICI

Antibiotici iz ove skupine spadaju u antibiotike širokog spektra sa bakteriostatskim djelovanjem; **sprječavaju sintezu bjelančevina i razmnožavanje bakterijskih stanica.** Dobro djeluju i na druge mikroorganizme (rikecije, mikoplazme). Najčešće se koriste u liječenju gospodarski korisnih životinja, pogotovo kod miješanih infekcija nepoznate etiologije. **Dani peroralno, relativno se slabo resorbiraju pa djeluju na infekcije probavnog sustava. Hrana, a pogotovo mineralne tvari iz hrane, ometaju resorpciju.** Posljedica peroralnog davanja ovih antibiotika su mučnine i proljevi zbog oštećenja korisne, saprofitske mikroflore. **Primjenjivati se mogu i parenteralno (intravenozno, intramuskularno i subkutano).** Na mjestu davanja injekcije može ostati žuto obojenje, manja nekroza i otekline. Tetraciklini imaju brojne nuspojave, ali se zbog učinkovitosti često primjenjuju u veterini. Mogu uzrokovati usporeno okoštavanje, oštećenje koštane srži i posljedičnu aplastičnu anemiju, oštećenje jetre i bubrega. Zbog navedenih nuspojava ne smiju se primjenjivati u liječenju mladunčadi i djece, te gravidnih životinja i životinja u laktaciji. Izuzetno nepovoljno djeluju na mikrofloru u predželucima i u debelom crijevu pa je u toku i nakon njihove primjene korisno davati probiotike.



Sl. 9 Tetraciklinski antibiotik - gotovi lijek



Sl.10 Tetraciklinski antibiotik za materničnu primjenu

AMINOGLIKOZIDI

Ova skupina sadrži brojne antibiotike različitog spektra djelovanja sa jako dobrim učinkom na G-bakterije. Djeluju baktericidno, u bakterijskoj stanici koče sintezu bjelančevina istodobno oštećujući staničnu membranu. Dobro su topivi u vodi, a slabo u mastima pa teško prolaze preko lipoproteinskih membrana i u cijelosti se izlučuju preko bubrega. Peroralno primijenjeni, suzbijaju crijevne infekcije jer se vrlo slabo ili nikako ne resorbiraju iz crijeva. Injekcijom se uglavnom primjenjuju intramuskularno, na taj način primijenjeni brzo se i u cijelosti resorbiraju. Aminoglikozidi su izrazito otrovni antibiotici. Mogu uzrokovati teško oštećenje bubrega, oštećenje sluha, neuromuskularnu blokadu što u krajnjem slučaju može uzrokovati akutnu respiratornu paralizu.

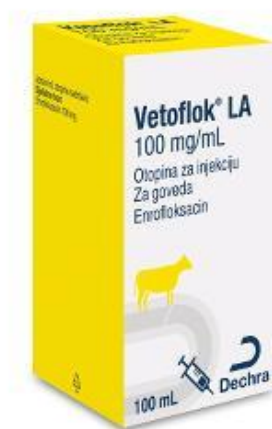
Neki od poznatih antibiotika iz ove skupine su **streptomycin i dihidrostreptomycin** (prvi lijekovi protiv tuberkuloze) koji su zastarjeli i u humanoj medicini se više ne koriste (streptomycin se u veterini primjenjuje u kombinaciji sa benzilpenicilinom). Od ostalih aminoglikozida najpoznatiji su **neomicin, kanamicin, gentamicin** i drugi.



Sl.11 kombinacija benzilpenicilina i streptomicina

KINOLONSKI ANTIBIOTICI

To su antibiotici novije generacije koji djeluju tako što inhibiraju aktivnost DNA giraze, enzima koji posreduje pri replikaciji DNA u jezgri bakterijske stanice. Također mijenjaju propusnost stanične stijenke pa oštećuju bakterijsku stanicu i u fazi mirovanja. Osim na bakterije, mogu djelovati i na mikoplazme (primjena u peradarstvu). Odlično djeluju na mikroorganizme koji su neosjetljivi na druge antibiotike, pogotovo na β laktamate. Dobro prodiru u tkiva i u njima postižu visoke koncentracije. Učinkoviti su protiv infekcija uzrokovanih različitim bakterijama; uzročnicima probavnih, dišnih, urogenitalnih, kožnih i drugih infekcija. Od nuspojava, najčešća su oštećenja zglobnih hrskavica pa se ne smiju davati mladim životinjama.



Sl. 12 Kinolonski antibiotik, gotovi lijek

MAKROLIDNI ANTIBIOTICI (MAKROLIDI)

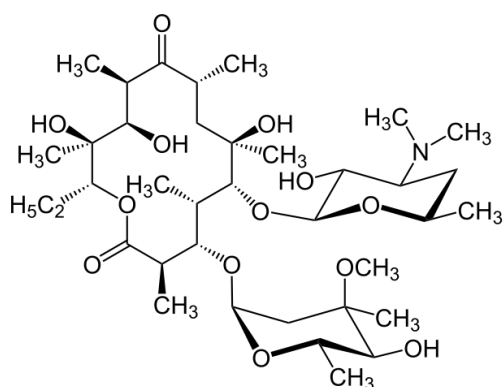
Makrolidni antibiotici su skupina kemijski srodnih antibiotika koji se ograničeno primjenjuju u veterinarskoj medicini jer su toksični za peroralnu aplikaciju kod biljojeda, a intramuskularne su injekcije vrlo bolne. S druge strane, makrolidi se jako dobro distribuiraju u tkiva i u njima se nalaze u visokim koncentracijama te imaju vrlo široki spektar djelovanja. Osim antimikrobnog, pokazuju i antiupalno i prokinetičko djelovanje. Generalno su mikrobistatski, ali u velikim koncentracijama na visoko osjetljive bakterije mogu djelovati i baktericidno. Djeluju na mnoge G⁺ bakterije (brucele, kampilobakterije, leptospire, klostridije) i mikoplazme. Djeluju tako da se u bakterijskim stanicama vežu za 50S podjedinicu ribosoma i sprječavaju sintezu bjelancevina. Većim dijelom se izlučuju putem žuči, manjim dijelom i preko mokraće. Relativno su slabo toksični. Intramuskularne injekcije su bolne, na mjestu aplikacije nastaje oteklina, crvenilo i svrbež kože. U velikim dozama uzrokuju probavne poremećaje (povraćanje i proljev) na što su posebno osjetljivi konji.

Najvažniji predstavnici makrolida su ***eritromicin, tilozin, spiramicin, tilmikozin, tulatromicin, oleandomicin, azitromicin i drugi.***

Primjenjuju se kod infekcija G⁺ bakterijama kod upala pluća (tilmikozin, tulatromicin), parenteralno u liječenju mastitisa, u liječenju dizenterije svinja (tilozin, tilmikozin, tilvalozin), u liječenju CRD-a (kronična respiratorna bolest peradi uzrokovana mikoplazmama), a u maloj praksi u liječenju stomatitisa kod pasa (spiramicin+metronidazol)

Makrolidni antibiotici dolaze u različitim oblicima; kao prašci za peroralnu primjenu, premiksi za ljeckovitu krmnu smjesu, tablete za pse i mačke i kao injekcijske otopine.

ERITROMICIN je prvi otkriveni makrolidni antibiotik. U svojoj strukturi sadrži makrociklični laktonski prsten. Dobro se resorbira iz probavnog sustava, a dobro djeluje i nakon intramuskularne primjene. Podložan je enterohepatičkoj cirkulaciji i reapsorpciji. Koristi se najčešće u prevenciji i liječenju proljeva uzrokovanih *Campylobacter jejuni* kod pasa, upale pluća kod ždrebadi. Kod goveda se koristi za liječenje upale vimena. Kod ovaca se koristi za liječenje zarazne šepavosti. Može se koristiti i kod peradi u vodi za piće za prevenciju streptokoknih i stafilokoknih infekcija i infekcijama uzrokovanim mikoplazmama. U humanoj medicini se može koristiti kod bolesnika osjetljivih na prirodni penicilin.



Slika 13 Strukturni prikaz eritromicina

TILOZIN je, u usporedbi s eritromicinom, manje djelotvoran protiv bakterija, ali bolje djeluje na mikoplazme. Vrlo je liposolubiln, dobro se resorbira. Uglavnom se metabolizira i izlučuje mokraćom. Može se kombinirati sa sulfonamidima u liječenju respiratornih infekcija kod pasa. Slabo je toksičan iako može izazvati lokalnu upalu na mjestu parenteralne aplikacije ili nadraživanje sluznice crijeva i proljev nakon oralne aplikacije. Koristi se kod svinja za pospješivanje rasta (dodatak hrani), za sprječavanje i liječenje dizenterije (krvavog proljeva), kod peradi za sprječavanje kronične respiratorne bolesti, kod pasa za liječenje rana, tonzilitisa, upale pluća. Kod konja se ne koristi.



Slika 14. Makrolidni antibiotik

<http://www.olx.ba/artikal/14307611/tilozin-tartarat/>

Azitromicin klaritomicin, diritomicin i roksitromicin spadaju u grupu novijih makrolidnih antibiotika i koriste se u humanoj medicini. Poslije peroralne primjene se bolje resorbiraju, imaju širi spektar djelovanje i izazivaju manje nuspojava (pogotovo u gastrointestinalnom sustavu).

LINKOZAMIDI

Linkozamidi su antibiotici vrlo slični makrolidima po kemijskoj strukturi i po spektru djelovanja.

Najvažniji predstavnici ove skupine su *linkomicin* i *klindamicin*.

Primjenjuju se u liječenju infekcija uzrokovanih G+ bakterijama (streptokoki i stafilokoki) i anaerobnim bakterijama (Clostridium), u liječenju mastitisa u doba laktacije. Kombinacije linkomicina i spektinomicina primjenjuju se u liječenju crijevnih infekcija u svinja (*E.coli*, *Salmonella spp.*) i infekcija dišnog sustava.

SULFONAMIDI

Gerhard Domagk je 1935. godine otkrio **Protonsil**, prvi komercijalni antibakterijski lijek koji m je uspješno liječio miševe od smrtonosnih doza streptokoka. Nakon toga je utvrđeno da biotransformacijom protosila u organizmu nastaje biološki aktivan para-amino-benzen sulfonamid (sulfanilamid). Primijenjen na ljudima, taj je lijek uspješno liječio infekcije uzrokovane β hemolitičkim streptokokom. Danas postoji veliki broj lijekova istog (isključivo sintetskog) porijekla koji imaju slično djelovanje te se prvenstveno zbog niske cijene i širokog spektra često koriste u veterinarskoj medicini iako po učinkovitosti zaostaju za antibioticima.

Sulfonamidi imaju bakteriostatsko djelovanje. Sprječavaju sintezu folne kiseline u bakterijskoj stanici. Folna kiselina je preteča purina bez kojega nema proizvodnje nukleinskih kiselina.

Uglavnom se koriste kod blažih infekcija dišnih putova, mokraćno-spolnog sustava, kože, kod upale želuca i crijeva. Ponekad se koriste i u liječenju kokcidioze, toksoplazmoze, kolibaciloze. Treba ih početi koristiti na početku bolesti, dok simptomi još nisu jako izraženi. Ne treba ih davati duže od 7 dana. Ako se nakon nekoliko dana liječenja simptomi bolesti ne povuku, treba ih zamijeniti antibioticima. Mogu se koristiti peroralno, injekcijom i lokalno. Mogu se kombinirati s mnogim lijekovima koji pojačavaju njihovu efikasnost. Ne uzrokuju teže nuspojave. Dobro se izlučuju preko alkalične mokraće dok u kiseloj mokraći kristaliziraju.



Slika 15. Sulfadimidin

Popis slika:

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Prontosil_Structure.svg

<https://hr.wikipedia.org/wiki/Penicilin>

<https://hr.wikipedia.org/wiki/Benzilpenicilin>

<https://www.dechra.hr/proizvodi/kucni-ljubimci/farmaceutski-proizvodi>

https://sh.wikipedia.org/wiki/Klavulanska_kiselina

<https://hr.wikipedia.org/wiki/Cefalosporin>

<https://www.mountainside-medical.com/products/cefazolin-for-injection-1-gram-25-tray>

Literatura:

1. Amaanda H. Rock: Veterinary Pharmacology
2. Jill E. Maddison, Stephen W. Page: Small Animal Clinical Pharmacology
3. Robert L. Bill: Pharmacology for Veterinary Technicians
4. Prof. dr. S Hadžović: Opća farmakologija i toksikologija
5. Čupić, Muminović, Kobal, Velež: Farmakologija (za studente veterinarske medicine)
6. Živković, R.; Klinička farmakologija

IZRADILA: KATE VULIĆ, DVM

VETERINARSKA ŠKOLA U ZAGREBU