

BEZBEDNOST PRIMENE ANTIMIKROBNIH LEKOVA*
THE SAFETY OF ANTIMICROBIAL DRUGS

Ćupić V., Jezdimirović Milanka, Dobrić Silva, Ivanović S.,
Ćupić Miladinović Dejana**

Otkriće i uvođenje antimikrobnih lekova u kliničku praksu zabeleženo je kao jedno od najvećih dostignuća u istoriji razvoja medicine. Primenom ovih lekova, napravljen je veliki, gotovo revolucionarni preokret u lečenju brojnih infektivnih bolesti. Koliki je to značaj za čovečanstvo, najbolje govori podatak da je na stotine hiljada ljudi, do tada osuđeno na sigurnu smrt, sada bilo spašeno.

Međutim, s vremenom se pokazalo da antimikrobna terapija nosi sa sobom i određeni rizik od moguće pojave neželjenih i toksičnih efekata, kao što su: direktno toksično delovanje, razvoj rezistencije, uticaj na normalnu mikrofloru ili poremećaj metaboličke funkcije mikropopulacije u digestivnom traktu preživara, neželjene interakcije sa drugim lekovima, oštećenje ili nekroza tkiva na injekcionom mestu, rezidue u namirnicama namenjenim za ishranu ljudi, supresija imunog sistema, odnosno odbrambenih mehanizama organizma, te oštećenje fetalnih ili neonatalnih tkiva. Svi oni na direktan ili indirektan način, u manjem ili većem stepenu mogu da umanje bezbednost primene ovih lekova.

Ključne reči: antimikrobni lekovi, neželjeni i toksični efekti, bezbednost primene antimikrobnih lekova.

Uvod / Introduction

Antimikrobni lekovi se koriste za lečenje i preveniranje bolesti kod ljudi i životinja (Adams, 2001; Ćupić i Živanov, 1988; Ćupić i Živanov, 1990; Katzung,

* Rad primljen za štampu 19.01.2016. (*Rad saopšten na 26. Savetovanju veterinarara Srbije. Zlatibor, 10-13. 09. 2015*)

** Dr Vitomir Ćupić, red. prof., dr Milanka Jezdimirović, red. prof., dr Saša Ivanović, asistent, Dejana Ćupić Miladinović, Fakultet veterinarske medicine, Beograd; dr Silva Dobrić, Medicinski fakultet, Vojnomedicinska akademija, Beograd.

2012; Varagić i Milošević, 2012; Giguere i sar., 2013). Osnovni cilj njihove primene je da pomognu specifičnim i nespecifičnim odbrambenim mehanizmima makroorganizma u eliminaciji patogenih mikroorganizama. Sa što bržim postizanjem terapijske koncentracije na mestu delovanja, te održavanjem iste u dovoljno dugom vremenskom periodu, raste i efikasnost antimikrobnih lekova, a kao posledica toga prestaje infekcija i mogući poremećaji u funkciji tkiva, te se ubrzava oporavak životinje (Giguere i sar., 2013).

Međutim, antimikrobna terapija nosi sa sobom i određeni rizik od moguće pojave neželjenih i toksičnih efekata. Naime, pokazalo se da prvobitna definicija kojom se smatra da antimikrobni lekovi u organizmu ljudi i životinja deluju samo na mikroorganizme i da pri tome ne oštećuju ćelije makroorganizma nije u potpunosti tačna. Iako postoje razlike u funkciji i građi između bakterijskih i ćelija sisara (na čemu se i zasniva selektivno delovanje antimikrobnih lekova) često puta to nije dovoljan razlog da bi ovi lekovi ispoljili u pravom smislu reči selektivno delovanje (Classen, 2003; Giguere i sar., 2013; Varagić i Milošević, 2012; Adams, 2001). Ako se ovom doda i činjenica da se antimikrobni lekovi danas prilično neracionalno koriste, onda su mogućnosti nastajanja gore navedenih pojava još i veće.

Zato se danas stalno insistira na racionalnoj primeni antimikrobnih lekova, naročito kod životinja čiji se proizvodi koriste za ishranu ljudi. Ovakva primena podrazumeva da se antimikrobni lekovi primenjuju u pravo vreme, u pravu dozu, na pravi način i samo onda kada su indikovani, tj. kada su uzročnici infekcije bakterije, osetljive na određeni lek (Katzung, 2012; Varagić i Milošević, 2012; Giguere i sar., 2013). Isto tako, veoma je značajno da prilikom izbora antimikrobnog leka za terapiju izaberemo onaj, koji ima odgovarajući (što bolji) farmakološko-toksikološki profil, tj. da se u organizmu zadržava što kraće, da u navedenom vremenskom periodu ostvari što veći efekat, kao i da pri tome ne izazove, ili pak da izazove prilično beznačajne neželjene efekte. Ispunjavanjem navedenih uslova postiže se veća bezbednost i efikasnost antimikrobnih lekova (Varagić i Milošević, 2012; Giguere i sar., 2013).

Inače, bezbednost i efikasnost, (zajedno sa kvalitetom) su tri najvažnije karakteristike, koje svaki lek mora da poseduje pre njegovog puštanja u promet. Nažalost, danas ne postoji nijedan lek koji je apsolutno bezbedan i u potpunosti efikasan, pa među njima postoje razlike kada su u pitanju napred navedena svojstva. Zato, prilikom primene antimikrobnih lekova (ukoliko postoji mogućnost), uvek treba dati prednost bezbednijem i efikasnijem leku (Savić, 2007; Classe, 20013; Giguere i sar., 2013; Varagić i Milošević, 2012; Adams, 2001).

Na bezbednost antimikrobnih (i drugih) lekova utiče i moguća pojava neželjenih reakcija nakon puštanja leka u promet. Upravo iz tog razloga, danas je u svetu razvijena posebna disciplina poznata pod imenom farmakovigilanca. Ona se bavi praćenjem i beleženjem neželjenih reakcija na lekove posle njihovog puštanja u promet, tj. nakon završene treće faze kliničkih ispitivanja. Ona propisuje da svaki proizvođač lekova, ali i oni koji iste primenjuju (doktori humane i veterinarske medicine) moraju izveštavati određene centre (formirane za tu svrhu) najpre

na lokalnom, a potom i međunarodnom nivou o pojavi neke neželjene reakcije. Tako su u SAD izveštaji o pojavi aplastične anemije, (uzrokovane primenom hloramfenikola) doveli do stvaranja sistema praćenja, beleženja i izveštavanja o neželjenim reakcijama na lekove (Classen, 2003).

Danas se često umesto bezbednosnog profila nekog leka, koristi termin podnošljivost. Iako ova dva termina na prvi pogled opisuju slične pojave, odnosno imaju isto značenje, treba naglasiti da se podnošljivost odnosi na pojavu klinički najčešće neznčajnih, (ali ometajućih) događaja povezanih sa primenom određenog leka kod jedne ili grupe ispitivanih, odnosno posmatranih životinja. S druge strane bezbednosni profil nekog leka predstavlja meru i čine ga svi mogući događaji povezani sa primenom leka, bez obzira na vreme pojavljivanja reakcija (događaja) u odnosu na period primene leka. Otuda se lekovi iz jedne farmakodinamske grupe mogu razlikovati u podnošljivosti kod jedne životinje, ali (često) ne i u bezbednosti (Gallagher, 2004).

Specifičnosti bezbednosnog profila – rizici vezani za primenu antimikrobnih lekova u veterinarskoj medicini / *The specifics of the safety profile – risks related to the use of antimicrobial drugs in veterinary medicine*

Neracionalna primena antimikrobnih lekova je dugogodišnji problem, kako u humanoj, tako i u veterinarskoj medicini. I pored stalnog ukazivanja na sve štete koje ova terapija nosi sa sobom, ona je nažalost i dalje prisutna (Rang i sar., 2012; Morlej i sar., 2005; Giguere i sar., 2013; Adams, 2001). Koliko se ovi lekovi koriste, najbolje govore podaci da se danas u svetu godišnje potroši između 100 000 i 200 000 tona antimikrobnih lekova (Dancer, 2004), od čega 50% u humanoj medicini, a druga polovina u veterinarskoj medicini i poljoprivredi (Sarkar i Gould, 2006; Savić, 2007). Stoga, nije nikakvo čudo da se u zemljištu i vodenoj sredini mogu naći pojedini predstavnici ovih lekova i u količinama reda veličine, g/l (Dancer, 2004). Takođe, utvrđeno je da otpadne vode iz bolnica ili pak otpadni materijal (koji potiče sa farma životinja) može da sadrži određene lekove u količinama, koje su iste ili veće od minimalne inhibitorne koncentracije za osetljive patogene bakterije (Kummerer, 2003).

Iako su ovi lekovi primarno namenjeni za lečenje bakterijskih infekcija kod životinja, oni (kada su u pitanju životinje čiji se proizvodi koriste za ishranu ljudi) mogu preko svojih rezidua (tj. zaostataka u namirnicama) ugroziti i zdravlje ljudi, potencijalnih konzumenata takvih namirnica (Ćupić i Dobrić, 2002; Ćupić i Dobrić, 2003; Ćupić i sar., 2004). Zato, antimikrobna terapija, odnosno antimikrobni lekovi u veterinarskoj medicini zauzimaju posebno mesto (u odnosu na druge lekove) kada je u pitanju bezbednost njihove primene. Naime, ona je bitna ne samo za životinje kojima se ovi lekovi aplikuju, već i za ljude, ali i za životnu sredinu, odnosno živi svet koji u njoj živi (Zinner, 2007; Kummerer, 2003; Classen, 2003).

Primena antimikrobnih lekova u veterinarskoj medicini je vezana za čitav niz rizika, koji uključuju brojne štetne i toksične efekte ovih lekova, kao što su:

direktno toksično delovanje, razvoj rezistencije, uticaj na normalnu mikrofloru ili poremećaj metaboličke funkcije mikropopulacije u digestivnom traktu preživara, neželjene interakcije sa drugim lekovima, oštećenje ili nekroza tkiva na injekcionom mestu, rezidue u namirnicama namenjenim za ishranu ljudi, supresija imunog sistema, odnosno odbrambenih mehanizama organizma, te oštećenje fetalnih ili neonatalnih tkiva. Svi oni na direktan ili indirektan način, u manjem ili većem stepenu mogu da umanje bezbednost primene ovih lekova. U tom smislu, posebno se po važnosti mogu izdvojiti direktna toksičnost, razvoj rezistencije i promena mikroflora (Trailović i Ćupić, 2005; Ćupić i sar., 2006; Ćupić, 2009; Giguere i sar., 2013; Morlej i sar., 2005).

Direktna toksičnost za ćelije domaćina je jedan od najvažnijih ograničavajućih faktora za primenu antimikrobnih lekova, a posledica je različite selektivne toksičnosti antimikrobnih lekova. Pojedine grupe ovih lekova mogu oštetiti funkciju određenih organa i tkiva, a naročito bubrega (aminoglikozidi, amfotericin B), nervnog sistema (aminoglikozidi, polimiksini), jetre (tetraciklini, hloramfenikol), srca (aminoglikozidi, monenzin i tetraciklini) itd. (Plumb, 2008; Plumlee, 2004; Ćupić i sar., 2014; Giguere i sar., 2013).

Takođe, ne manje značajna je i sve veća pojava rezistencije mikroorganizama, kojoj je svakako doprinela neracionalna primena antimikrobnih lekova. Sve češće smo svedoci da određeni mikroorganizmi koji su "do juče" bili osetljivi na neke lekove, sada više nisu. Ovo je veliki problem, kojim se svakodnevno susreću kolege i u humanoj medicini, naročito kod bolesnika, koji se leče u bolnicama (Anonimus, 2003; Morlej i sar., 2005; Savić, 2007; Giguere i sar., 2013; Adams, 2001).

Pored stimulacije razvoja rezistencije, antimikrobni lekovi mogu delovati štetno i na normalnu mikrofloru u digestivnom traktu životinja, te dovesti do superinfekcije. Najbolji primer za to je bakterija *Clostridium difficile*, čiju proliferaciju najviše stimulišu linkozamidi i beta-laktamski antibiotici. Inače ova bakterija (odnosno njen toksin) izazivaju nastajanje enteritisa (kolitisa), koji može biti čak i fatalan. Zato se ovi lekovi ne preporučuju (bolje reći kontraindikovani su) pre svega kod glodara (hrčak, zamorčić, činčila), kunića, ali i kod konja (Giguere i sar., 2013; Plumb, 2008; Ćupić i sar., 2014; Adams, 2001).

Antimikrobni lekovi u graviditetu i tokom laktacije / *Antimicrobial drugs in pregnancy and during lactation*

Glavni problem u primeni antimikrobnih lekova kod životinja tokom graviditeta, jeste moguća pojava neželjenih i toksičnih efekata na fetusu. Naime, većina lekova aplikovana majkama (iako u različitom stepenu prolaze placentalnu barijeru), fetus nije u mogućnosti da eliminiše. U kom stepenu enzimi lokalizovani u placenti (kao što je: mikrozomalni metabolički sistem) učestvuju u inaktivaciji, stvaranju aktivnijih ili pak potencijalno toksičnih metabolita nije u potpunosti utvrđeno kod domaćih vrsta životinja (Giguere i sar., 2013). Isto tako, treba naglasiti da je za

većinu lekova u veterinarskoj medicini, procena o njihovoj primeni u graviditetu i laktaciji zasnovana na rezultatima laboratorijskih ispitivanja. Često je i sam doktor veterinarske medicine u situaciji da mora sam (na osnovu procene odnosa: potencijalni rizik-eventualna korist) doneti konačnu odluku, da li će se neki lek aplikovati životinjama u graviditetu (Giguere i sar., 2013).

Stoga, svako razmatranje primene nekog antibiotika u periodu graviditeta ili u toku laktacije zahteva konsultovanje najnovije stručne literature koja se odnosi na konkretni antibakterijski lek. Ovo podrazumeva da uopštena informacija o jednoj terapijskoj grupi lekova često nije dovoljna (Savić, 2007), a nekad postoje i razlike između humane i veterinarske medicine. Najbolji primer za to su penicilini, za koje se često navodi da su "bezbedni u graviditetu" i to kako u humanoj, tako i u veterinarskoj medicini. Ipak, samo je za prirodni penicilin (u humanoj medicini), kao što je benzilpenicilin, utvrđeno da ne poseduje teratogeni potencijal, te se može aplikovati (ukoliko je neophodno) gravidnim ženama, u bilo kojem periodu graviditeta (Archer i Polk, 2004; Nahum i sar., 2006; Rang i sar., 2012; Savić, 2007). S druge strane, zbog nedostatka definitivnih podataka kod ljudi (gravidnih žena), smatra se da teratogeni potencijal amoksicilina na primer "nije verovatan" (ali ne nužno i da ne postoji) (Savić, 2007). Nasuprot, kod gravidnih životinja amoksicilin se (kao i ostali penicilini) može koristiti u graviditetu i laktaciji (Savić, 2007; Adams, 2001).

Što se tiče drugih antimikrobnih lekova, kao što su: aminoglikozidi, amfenikoli, fluorohinoloni, nitroimidazoli, nitrofurani, sulfonamidi, tetraciklini, i trimetoprim, u literaturi postoji neujednačenost u mišljenju, kada je u pitanju njihova primena kod životinja u graviditetu i laktaciji. Prema većini podataka iz literature, ovi lekovi su kontraindikovani u graviditetu i laktaciji (Plumb, 2008; Plumlee, 2004; Giguere, 2013). Međutim, ima i onih izvora, prema kojima se, bez obzira na dokazane toksične efekte (aminoglikozidi-ototoksičnost; amfenikoli-aplastična anemija, sivi sindrom, odnosno sivo prebojena koža kod prasadi stare 2-3 dana; fluorohinoloni-atropatije kod mladih životinja; nitroimidazoli-karcinogenost kod glodara?; nitrofurani-hemolitička anemija kod novorođenčadi; sulfonamidi-povećan rizik od nastajanja neonatalne žutice, u nekim studijama dokazana teratogenost; tetraciklini-prebojavanje zuba, inhibicija rasta kostiju fetusa, hepatotoksičnost kod gravidnih životinja i smanjena funkcija bubrega; te trimetoprim-usled antagonizovanja stvaranja folata uzrokuje kongenitalne anomalije) većina ovih lekova (uz odgovarajući oprez i ukoliko nema adekvatne zamene) ipak preporučuje za primenu kod životinja u graviditetu i laktaciji. Prema istom izvoru, jedino su fluorohinoloni i tetraciklini kontraindikovani kod životinja u graviditetu i laktaciji (Giguere i sar., 2013).

Penicilini / *Penicillins*

Penicilini su najmanje toksični antibiotici i samim tim smatraju se bezbednim ili prilično bezbednim lekovima. Zahvaljujući velikoj terapijskoj širini, ovi lekovi

se mogu primeniti i u nekoliko puta većim dozama od preporučene, a da se ne pojave neželjeni, odnosno toksični efekti (Adams, 2001; Katzung, 2012; Varagić i Milošević, 2012; Savić, 2007). Najznačajniji neželjeni efekti svih penicilina su alergijske reakcije. Od svih antibiotika penicilini su najjači alergeni. Kod životinja se najčešće javljaju promene na koži, kao što su crvenilo, svrab i urtikarija. Uz to, može se javiti hemoragični enterokolitis i poremećaji u disanju. Tu su još imunski posredovana hemolitička anemija, žutica, tahikardija i trombocitopenija. Treba istaći da se alergijske reakcije i anafilaktički šok, kao najteži oblik alergijskih reakcija ređe javljaju posle peroralne primene, a mnogo češće posle parenteralne i lokalne primene (Adams, 2001; Giguere, 2013; Plumb, 2008).

Pored toga, neželjeni i toksični efekti penicilina mogu nastati i usled prisustva prokaina. Naime, utvrđeno je da prokain-benzilpenicilin, može prouzrokovati nervne poremećaje, kao što su: ekscitacija, inkoordinacija, inapetenca, povraćanje, pa čak i smrt, naročito kod konja (Bishop, 2005; Anonimus, 2014; Plumb, 2008; Giguere i sar., 2013). Zato se ovaj lek ne sme koristiti kod konja bar dve nedelje pre trke. Takođe, kod gravidnih krmača prokain-benzilpenicilin može uzrokovati nastajanje vaginalnog pražnjenja i eventualno abortusa, a uginuće kod prasadi (Giguere i sar., 2013, Plumb, 2008).

Penicilini (naročito oni proširenog spektra delovanja kao što su ampicilin i amoksicilin) kod kunića i glodara (hrčak, zamorčić, činčila) mogu izazvati i nastajanje klostridijalnog kolitisa (pa čak i smrti), usled prerastanja bakterije *Clostridium difficile* (Čupić, 2015; Plumb, 2008; Anonimus, 2014).

Cefalosporini / Cephalosporins

Cefalosporini spadaju u grupu prilično bezbednih antibiotika. Ipak, određeni poremećaji u koagulaciji krvi, nastali usled hipoprotrombinemije ili smanjene agregabilnosti trombocita, mogu biti pogoršani od strane nekih novijih cefalosporina. Takođe, cefalosporini šireg spektra delovanja (predstavnicima od druge do četvrte generacije) mogu uzrokovati superinfekciju, nastalu usled prerastanja rezistentnih bakterija kao što je *Clostridium difficile* (Plumb, 2008; Giguere i sar., 2013).

Gastrointestinalni poremećaji se često javljaju, naročito posle primene lekova, koji se u većoj količini izlučuju putem žuči. Alergijske reakcije na cefalosporine se retko javljaju. Bez obzira na hemijsku sličnost sa penicilinima, antigene karakteristike cefalosporina se razlikuju od antigenih svojstava penicilina. Zato je moguće da životinjama preosetljivim na peniciline aplikujemo cefalosporine (Giguere i sar., 2013). Iz humane medicine se zna da se kod jednog manjeg broja ljudi (6–8%) ipak javlja ukrštena alergija prema penicilinima i cefalosporinima (Varagić i Milošević, 2012). Na mestu intramuskularnog aplikovanja pojedini cefalosporini (druge i treće generacije) mogu prouzrokovati bol (cefalotin), pa se zbog toga moraju aplikovati i.v.. Posle peroralne primene cefalosporina kod monogastričnih životinja može nastati povraćanje i proliv (Giguere i sar., 2013).

Pored toga, predstavnici prve generacije mogu oštetiti bubrege (tubularna nekroza), ukoliko se aplikuju u visokoj dozi. Zato se neki od njih (naročito cefaloridin) ne koriste više u kliničkoj praksi (Giguere i sar., 2013).

Aminoglikozidi / Aminoglycosides

Svi aminoglikozidi deluju na 8. kranijalni nerv i u različitom stepenu mogu oštetiti centar za sluh (kohlea) i ravnotežu (vestibulum) u unutrašnjem uhu. Pored ototoksičnosti, ovi lekovi su i nefrotoksični (Varagić i Milošević, 2012; Giguere i sar., 2013; Plumb, 2008; Bishop, 2005). Tendenciju većeg oštećenja vestibuluma imaju streptomycin i gentamicin, a oštećenja kohlee, amikacin, kanamicin i neomicin. Tobramicin podjednako oštećuje kohleu i vestibulum (Giguere i sar., 2013). Ototoksični efekat ovih lekova potenciraju diuretici Henleove petlje (furosemid, etakrinska kiselina). Smatra se da ototoksičnost aminoglikozida (vestibularna i kohlearna) nastaje usled osobine ovih lekova da se zadržavaju 5-6 puta duže u perilimfi i endolimfi unutrašnjeg uva, nego u plazmi. Pokazano je da aminoglikozidi dovode do progresivne destrukcije senzornih ćelija kohlearnog i vestibularnog organa uva (Chambers, 2006; Savić, 2007).

Nefrotoksičnost (akutnu tubularnu nekrozu) aminoglikozidi izazivaju posle primene u većim dozama i u dužem vremenskom periodu. Ona je posledica akumulacije antibiotika u peritubularnom prostoru i oštećenja ćelija proksimalnih tubula, što dovodi do smanjenja brzine glomerularne filtracije. Iako mehanizam ove sprege nije u potpunosti jasan, smatra se da aminoglikozidi (kao katjoni) stupaju u interakciju sa anjonskim fosfolipidima u ćelijama proksimalnih tubula, što za posledicu ima poremećaj sinteze prostaglandina i drugih parakrinih medijatora, koji deluju na okolne ćelije glomerula. Uprkos smanjenoj funkciji glomerula (što se klinički prati preko nivoa kreatinina u serumu), posle nekoliko dana se zapremina izlučenog urina vraća na normalne vrednosti. Ovo se objašnjava delovanjem aminoglikozida na distalne delove nefrona, koji postaju manje osetljivi na delovanje antidiuretičkog hormona. Za razliku od efekata na nivou unutrašnjeg uva, bubrežne efekte aminoglikozida karakteriše značajna, najčešće kompletna reverzibilnost po prekidu terapije (Chambers, 2006). Od svih aminoglikozida, neomicin i gentamicin imaju najizraženiji nefrotoksični efekat, a streptomycin i dihidrostreptomycin su najmanje nefrotoksični. Dodavanje kalcijuma, te hrane bogate proteinima umanjuje nefrotoksičnost aminoglikozida (Giguere, 2013).

Pored toga, aminoglikozidi (u visokim dozama) mogu uzrokovati i neuromuskularnu blokadu, a usled nje muskularnu paralizu i apneu (Adams, 2001; Giguere i sar., 2013; Plumb, 2008). Ova pojava je posledica inhibicije oslobađanja acetilholina iz nervnog (motornog) završetka na nivou neuromuskularne veze i obično je utvrđena kod životinja i ljudi, koji su (pored aminoglikozida) dobijali i miorelaksanse (Rang i sar., 2012; Chambers, 2006; Plumb, 2008).

Makrolidni antibiotici / *Macrolide antibiotics*

Eritromicin je jedan od najbezbednijih antibiotika. Ipak, posle peroralne primene može prouzrokovati anoreksiju, dijareju, povraćanje i intestinalni bol, a kada se primeni intramuskularno na mestu aplikacije iritaciju i bol (Varagić i Milošević, 2012; Giguere i sar., 2013; Plumb, 2008). Posle i.v. aplikacije može nastati tromboflebitis i periflebitis, dok je inflamacija moguća nakon intramamarnе aplikacije. Moguće su i alergijske reakcije (Giguere i sar., 2013). Od svih životinja, kod konja su gastrointestinalni poremećaji najteži, zato što se eritromicin u velikoj količini izlučuje preko žuči u creva. Kao posledica toga u digestivnom traktu dolazi do prerastanja bakterije *Clostridium difficile*, zbog čega odrasle jedinke mogu čak i uginuti (Plumb, 2008; Ćupić i sar., 2014). Slične promene su zapažene i kod kunića. Peroralna primena eritromicina može uzrokovati ozbiljnu dijareju i kod teladi sa funkcionalnim predželucima. Zbog toga, ali i slabe apsorpcije, ne preporučuje se peroralna primena eritromicina kod goveda. Eritromicin je bezbedan za pse i mačke (Giguere i sar., 2013).

Tilozin je relativno bezbedan lek. Kod tretiranih svinja na mestu aplikacije tilozin može prouzrokovati lokalnu reakciju, edem i svrab, a posle peroralne primene edem rektalne mukoze i blagu analnu protruziju. Kod konja tilozin prouzrokuje fatalnu dijareju, pa se kod ovih životinja ne koristi, dok kod goveda koja se hrane koncentratom koji sadrži tilozin i dimetridazol, može doći do pojave sivkasto-zelenog fecesa, veoma neprijatnog mirisa, zatim preosetljivosti, impakcije rumena i pada produkcije mleka (Giguere i sar., 2013). Intravenska injekcija tilozina kod krava izaziva šok, dispnoju i depresiju. Kod pasa tilozin može uzrokovati nastajanje ventrikularne aritmije (Giguere i sar., 2013; Plumb, 2008). Takođe, poznato je da tilozin i spiramicin mogu uzrokovati kontaktni dermatitis kod doktora veterinarske medicine (Plumb, 2008).

Derivat tilozina, tilmikozin je potencijalno toksičan za kardiovaskularni sistem. Najosetljiviji na delovanje tilmikozina su svinje i konji. Kod svinja se mogu razviti simptomi toksičnosti, ako se tilmikozin istim aplikuje i.m. u dozi od 10 mg/kg t.m., a smrt može nastati ukoliko se ovaj lek aplikuje i.m. u dozi od 10 do 20 mg/kg t.m. (Giguere i sar., 2013). Kod goveda se takođe mogu javiti toksični efekti, ukoliko im se aplikuje ovaj lek u dozi od 150 mg/kg t.m. (petnaest puta većoj od terapijske). Utvrđeno je da tilmikozin aplikovan i.v. u dozama od 5 do 10 mg/kg t.m., uzrokuje smrt kod goveda, konja, ovaca i koza (Giguere i sar., 2013; Plumb, 2008).

Novi makrolidni lekovi imaju slabije izražene gastrointestinalne neželjene efekte u odnosu na eritromicin i ljudi ih dobro podnose (Varagić i Milošević, 2012). Za razliku od ljudi, kod pasa i mačaka za sada postoji malo iskustva o neželjenim efektima ovih lekova. Ipak, novi makrolidni lekovi (kao i stariji) mogu uzrokovati ozbiljan enterokolitis kod konja (odrasle jedinke) (Giguere i sar., 2013). Pored toga, klaritromicin može biti fetotoksičan, pa se ne sme aplikovati gravidnim životinjama. Tulatromicin je bezbedan za svinje i goveda i za sada kod ovih životinja nisu primećeni ozbiljniji neželjeni efekti. Međutim, kada se primeni u deset puta većoj

dozi od preporučene kod životinja se mogu javiti bol, otok i diskoloracija tkiva na mestu aplikacije leka (Giguere i sar., 2013; Plumb, 2008).

Linkozamidi / *Lincosamides*

Najosetljivije životinje na toksično delovanje linkomicina su konji, kunići, zamorčići, hrčkovi i preživari. Kod navedenih životinja (naročito posle peroralne primene) linkomicin i klindamicin redukuju mikrofloru u crevima, i na taj način omogućuju kolonizaciju i proliferaciju bakterija vrste *Clostridium* (*Clostridium difficile*, *Clostridium spiroforme*). Nakon toga navedene bakterije oslobađaju toksine i uzrokuju nastajanje pseudomembranoznog kolitisa, koji može biti i fatalan (Giguere i sar., 2013; Plumb, 2008; Bishop, 2005; Anonimus, 2014).

Takođe, kod goveda, linkomicin posle peroralne primene, može uzrokovati inapetencu, dijareju, ketozu i smanjenje produkcije mleka, dok kod svinja može nastati otok anusa, dijareja, razdražljivost i crvenilo kože (Giguere i sar., 2013). Svi ovi efekti sami spontano prolaze za 5 do 8 dana.

Linkomicin je relativno malo toksičan antibiotik za pse i mačke. Ponekad posle peroralne primene kod ovih životinja može prouzrokovati dijareju i povraćanje, a alergijske reakcije posle intramuskularne aplikacije. Takođe, ovi lekovi kod pasa i mačaka mogu uzrokovati neuromuskularnu blokadu i delovati depresivno na srce, pa ih zbog toga ne treba aplikovati zajedno sa anestetima ili brzo i.v. (Giguere i sar., 2013; Plumb, 2008; Bishop, 2005).

Amfenikoli (hloramfenikol, tiamfenikol, fluorfenikol) / *Amphenicols* (*chloramphenicol, thiamphenicol, florfenicol*)

Hloramfenikol kod pasa i mačaka ponekad može prouzrokovati anafilaktičke reakcije, povraćanje i dijareju. Dijareja može nastati i kod teladi posle peroralne primene ovog antibiotika. Aplikovan sporo intravenski, hloramfenikol kod koza ispoljava hepatotoksični efekt. Kod svinja hloramfenikol izaziva letargiju, ataksiju, nevoljne pokrete, paralizu i komu, kao i sivo prebojenu kožu, kod prasadi stare dva do tri dana. Ukoliko se daje živini u vodi za piće, kod mladih tovnih ćurića dovodi do ubrzanog disanja, nemogućnosti stajanja na nogama i smrti (Giguere i sar., 2013; Plumb, 2008; Ćupić, 2014).

Kod ljudi hloramfenikol prouzrokuje mnoge neželjene efekte, od kojih neki mogu biti veoma ozbiljni, pa čak i fatalni. Najvažniji toksični efekt hloramfenikola kod ljudi jeste depresija kostne srži, koja se može razviti u dva oblika. Prvi oblik je dozno-zavisna reverzibilna depresija aktivnosti kostne srži, koja može nastati prilikom primene hloramfenikola u terapijskim dozama. Prekidom terapije, aktivnost kostne srži se normalizuje. Ovaj tip depresije kostne srži je zabeležen i kod mačaka (Chambers, 2006; Rang i sar., 2012; Giguere i sar., 2013; Varagić i Milošević, 2012; Katzung, 2012).

Drugi oblik depresije kostne srži je jedino do sada jasno viđen kod ljudi i ne zavisi od unete količine hloramfenikola. Ovo stanje nastaje kao posledica uzimanja malih količina hloramfenikola, koje prouzrokuju ireverzibilnu depresiju kostne srži, pa čak i aplastičnu anemiju (Chambers, 2006; Rang i sar., 2012; Varagić i Milošević, 2012; Giguere i sar., 2013).

Reverzibilna supresija kostne srži zasniva se na inhibiciji sinteze mitohondrijalnih proteina u prekursorskim ćelijama, ali mehanizam razvoja aplastične anemije nije jasan. Moguće je da nastaje usled konverzije nitro grupe u toksični intermedijer aktivnošću crevnih bakterija. U svakom slučaju, postoji genetska predispozicija za pojavu aplastične anemije, jer je utvrđena kod jednojajčanih blizanaca (Archer i Polk, 2004; Chambers, 2006). Zbog ovog oblika depresije kostne srži, u mnogim zemljama u svetu je primena hloramfenikola smanjena ili potpuno zabranjena kod životinja čiji se proizvodi koriste za ishranu ljudi (Payne i sar., 1999; Ćupić, 2009; Trailović i Ćupić, 2005). Međutim, (i pored svega navedenog) ovaj lek se danas u nekim zemljama i dalje koristi u humanoj i veterinarskoj medicini i to ne samo za lečenje lokalnih, već i sistemskih infekcija (Adams, 2001; Giguere i sar., 2013; Rang i sar., 2012).

Pošto je utvrđeno da hloramfenikol može izazvati aplastičnu anemiju kod ljudi (nekoliko slučajeva) i nakon lokalne primene ili kontakta (očna mast, sprej ili rukovanje), doktorima veterinarske medicine i vlasnicima životinje se preporučuje da prilikom aplikovanja leka nose zaštitne rukavice, kao i masku za lice.

Pored svega navedenog, hloramfenikol može delovati i imunosupresivno, pa se ne preporučuje njegova primena za vreme vakcinacije (Giguere i sar., 2013).

Tiamfenikol (i florfenikol) ne izazivaju ireverzibilnu depresiju kostne srži kod ljudi i životinja, ali češće od hloramfenikola mogu izazvati reverzibilni (dozno-zavisni) oblik depresije kostne srži (Varagić i Milošević, 2012; Giguere i sar., 2013). Zato se ovi lekovi mogu koristiti kod životinja čiji se proizvodi koriste za ishranu ljudi (Giguere i sar., 2013, Plumb, 2008; Anonimus, 2014).

Tetraciklini / *Tetracyclines*

Sa farmakološke tačke gledišta tetraciklini su relativno bezbedni lekovi. Neželjeni efekti su najčešće posledica njihovog veoma izraženog iritativnog delovanja i izazivanja poremećaja mikroflore u digestivnom traktu (Giguere i sar., 2013; Varagić i Milošević, 2012). Stoga, posle peroralne primene kod malih životinja mogu prouzrokovati nauzeju, povraćanje i dijareju (kod preživara indigestiju), dok posle parenteralne aplikacije oštećuju tkiva na mestu injiciranja leka. Pored toga, usled vezivanja jona kalcijuma u organizmu, ovi lekovi mogu izazvati promene u funkcionisanju kardiovaskularnog sistema (depresija), ili se pak deponovati u zubima (žuta boja zuba) i kostima (Giguere i sar., 2013; Varagić i Milošević, 2012; Plumb, 2008). Takođe, tetraciklini mogu delovati toksično na ćelije jetre i bubrega. Ozbiljna oštećenja jetre su obično posledica predoziranja ovih lekova, i uglavnom se javljaju kod životinja sa već postojećim oštećenjem

bubrega, odnosno kod jedinki u kasnom graviditetu. Iako, u veterinarskoj medicini nije dobro dokumentovano, smatra se da su oštećenja tubula bubrega, takođe dozno-zavisna i lakše nastaju (mogu se pogoršati) u prisustvu dehidracije, hemoglobinurije, mioglobinurije, toksemije ili prisustva drugih nefrotoksičnih lekova (Giguere i sar., 2013).

Brza i.v. aplikacija ovih lekova (ispod 5 minuta) kod goveda može izazvati kolaps. Kod konja (mada u malom procentu) ovi lekovi prouzrokuju fatalni enteritis, odnosno enterokolitis (superinfekcija uzrokovana bakterijama *Clostridium difficile*), bez obzira na način primene. Kod istih životinja doksiciklin može uzrokovati kardiovaskularni kolaps i smrt, bez obzira na brzinu aplikacije. Tetraciklini se ne primenjuju kod štenadi i mačića (Giguere i sar., 2013; Plumb, 2008; Bishop, 2005; Anonimus, 2014).

Fluorohinoloni / *Fluoroquinolones*

Fluorohinoloni se smatraju relativno bezbednim lekovima. Kada se aplikuju u terapijskim dozama, neželjeni efekti su blagi i generalno se javljaju samo u gastrointestinalnom traktu (nauzeja, povraćanje i dijareja). Međutim, primenjeni u vrlo visokim dozama (većim od 50 mg/kg t.m.) u dužem vremenskom periodu, fluorohinoloni mogu prouzrokovati artropatije (erozije hrskavice u zglobovima) kod mladih pasa (Giguere i sar., 2013; Plumb, 2008). Slične promene nisu do sada zapažene kod teladi, svinja i živine, ali jesu kod dve nedelje stare ždrebadi, koji su tretirani enrofloksacinom peroralno u dozi od 10 mg/kg t.m. (Giguere i sar., 2013). Zbog erozije hrskavice, ovi lekovi se ne smeju davati životinjama u razvoju (a naročito psima mlađim od 8 meseci-male rase, odnosno 18 meseci-velike rase i mladoj ždrebadi), te gravidnim životinjama (Giguere i sar., 2013; Plumlee, 2004; Čupić, 2015).

Sulfonamidi i diaminopirimidini (trimetoprim) / *Sulfonamides and diaminopyrimidines (trimethoprim)*

Najčešći toksični efekti sulfonamida su poremećaji u urinarnom traktu (stvaranje kristala u bubrežnim kanalčićima, hematurija, oligurija, anurija) i hematopoezi (trombocitopenija, anemija i leukopenija) (Adams, 2001; Varagić i Milošević, 2012; Giguere i sar., 2013; Plumb, 2008). Takođe, kod životinja se mogu javiti poremećaji u koagulaciji krvi (produženo protrombinsko vreme), odnosno produženo vreme krvarenja rana. Kod pasa može nastati bolest keratokonjunktivitis sicca, čiji su osnovni simptomi smanjena produkcija suza, blefarospazam, ulceracije kornee i povećana osetljivost na svetlost. Ovi lekovi su i hepatotoksični, pa se usled toga kod životinja može javiti depresija, anoreksija i povraćanje (Giguere i sar., 2013; Plumb, 2008).

Sve vrste životinja su osetljive na delovanje sulfonamida. Hronična primena ovih lekova, povećava rizik ka nastajanju toksičnih efekata. Kod mladih,

dehidriranih životinja, (naročito teladi), postoje veće šanse za stvaranje kristala u bubrezima. Slično se dešava i kod mladih pasa, kada je u pitanju nastajanje keratokonjunktivitis sicca. Kod pasa je utvrđena i hepatotoksičnost posle primene kombinacije sulfonamida i trimetoprima u dozi od 18 do 53 mg/kg t.m.. Sulfametazin kod glodara izaziva stvaranje adenoma tireoidne žlezde. Moguće su i reakcije fotosenzitivnosti (Giguere i sar., 2013; Plumb, 2008).

Diaminopirimidini su relativno malo toksični za životinje. Njihov glavni toksični efekat, (koji mogu izazvati u visokim dozama) jeste deficijencija folne kiseline u organizmu. Uz to moguća je i hiperkalijemija (Giguere i sar., 2013).

Polimiksini / Polymixins

Polimiksini su prilično bezbedni lekovi, nakon peroralne ili lokalne primene. Međutim, ukoliko se aplikuju parenteralnim putem kod životinja mogu prouzrokovati oštećenje bubrega, nervnog sistema i izazvati neuromuskularnu blokadu. Kolistin je manje toksičan od polimiksina B. (Adams, 2001; Giguere i sar., 2013; Plumb, 2008).

Jonoforni antibiotici / Ionophore antibiotics

Kada se primene u dozama koje su 5 do 10 puta veće od terapijskih ili kada se u hrani daju zajedno sa tiamulinom, monenzin i ostali jonofori su visoko toksični pre svega za konje, a zatim preživare, svinje i ostale životinje (Giguere i sar., 2013). Kod živine, ćurke su osetljivije od kokošiju. Oni uzrokuju poremećaj ravnoteže elektrolita u ćelijama, te povećavaju koncentraciju ekstracelularnog kalijuma i intracelularnog kalcijuma, nakon čega nastaje ozbiljno oštećenje ćelija i smrt. Najčešće se kod životinja javljaju anoreksija, ataksija, slabost, oštećenje srčanog mišića i skeletne muskulature, blaga dijareja i dispnoja (Plumb, 2008). Generalno, ćelije srčanog mišića i skeletne muskulature su najosetljivija tkiva na toksično delovanje jonofora. Međutim, osetljivost navedenih tkiva nije ista kod svih životinja. Na primer skeletna muskulatura je osetljivija kod pasa, nojeva, ovaca i ćuraka, dok je srčani mišić primarno napadno mesto kod goveda (Giguere i sar., 2013). Na oba tkiva deluju jonofori kod konja. Obično su mlađe jedinke (izuzev živine) osetljivije na jonofore.

Prema stepenu toksičnosti (od najmanje do najveće) jonofori imaju sledeći redosled: salinomycin < lasalocid ≤ narazin < monenzin < maduramicin (Giguere i sar., 2013; Plumb, 2008).

Zaključak / Conclusion

Korišćenjem svakog leka, samo onda kada je on zaista neophodan (indikovan), u pravoj dozi, u pravo vreme i na pravi način, ne samo da bi se smanjila potencijalna štetnost takvog leka po samu životinju, već bi i efikasnost njegove primene bila znatno veća. Takođe, smanjila bi se i eventualna mogućnost

izazivanja neželjenih efekata kod ljudi konzumenata, proizvoda koji potiču od tretiranih životinja. Drugim rečima postigla bi se veća bezbednost i efikasnost ovih lekova.

Samo primenom antimikrobnih lekova na gore navedeni način, mi možemo doprineti naporima, čiji je osnovni cilj da se sačuvaju antimikrobni lekovi kao jedno od najdragocenijih oruđa savremene medicinske prakse.

Literatura / References

1. Adams HR. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Iowa State University Press/Ames. 8th Edition, 2001.
2. Anonimus. VMD. Antimicrobials. Antimicrobial resistance and responsible use of antimicrobials: Information for Veterinary Surgeons, 2003.
3. Anonimus. NOAH. Compendium of Data Sheets for Veterinary Products. Enfield. Middlesex. England. National Office of Animal Health Ltd., 2014.
4. Archer GL, Polk RE. Treatment and prophylaxis of bacterial infections. In: Kaspar DL, Braunwald E, Fauci E, Hauser S, Longo D, Jameson JL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed. McGraw-Hill Professional, 2004.
5. Bishop Yolande M. The Veterinary Formulary. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain and British Veterinary Association. Sixth ed. 2005.
6. Classen D. Medication safety. Moving from illusion to reality. JAMA, 2003; 289:1154-6.
7. Chambers HF. Protein synthesis inhibitors and miscellaneous antibacterial drugs. In: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York. McGraw-Hill, 2006.
8. Ćupić V, Živanov D. Sporedna i neželjena dejstva antibiotika. Veterinarski glasnik, 1988; 44 (12): 1145-1148.
9. Ćupić V, Živanov D. Sporedna i neželjena dejstva lekova. Veterinarski glasnik, 1990; 46(9): 513-517.
10. Ćupić V, Dobrić S. Sadašnje stanje i perspektive u razvoju novih antimikrobnih lekova. Veterinarski žurnal Republike Srpske, 2002; 2(1-2): 36-42.
11. Ćupić V, Dobrić S. Protimikrobna zdravila, njihova racionalna uporaba in razvoj. Veterinarske novice, 2003; 29: 127-134.
12. Ćupić V, Dobrić S, Trailović D, Pejčić Z. Savremeni pravci razvoja i upotrebe antimikrobnih lekova u veterinarskoj medicini. Veterinarski glasnik, 2004; 8(5-6): 569-730.
13. Ćupić V, Trailović D, Dobrić S, Kobal S. Neracionalna potrošnja lekova u veterinarskoj medicini: opasnost po zdravlje životinja i ljudi. Savremena Poljoprivreda, 2006; 3-4: 64-70.
14. Ćupić V. Antimikrobni lekovi. Beograd: Naučna KMD, 2009.
15. Ćupić V, Muminović M, Kobal S, Velež R. Farmakologija za studente veterinarske medicine, II izdanje, Beograd, Sarajevo, Ljubljana, Skoplje, Naučna KMD, 2014.
16. Ćupić V. Najčešća trovanja u veterinarskoj medicini. Naučna KMD, Beograd, 2015.
17. Dancer SJ. How antibiotics make us sick: the less obvious adverse effects of antimicrobial chemotherapy. Lancet Infect Dis, 2004; 4:611-619.
18. Gallagher RM. What do patients want from acute migraine treatment? Cephalgia, 2004; 24 (Suppl. 2):8-15.
19. Giguere S, Prescott JF, Dowling MP. Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. Fifth Edition. Iowa: By John Wiley and Sons Inc, 2013.
20. Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology, 12th Ed. New York: Appleton and Lange, 2012.

21. Kummerer K. Significance of antibiotics in the environment. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 52:5-7.
22. Morlej PS, Apley MD, Besser ET, Burney DP, Fedorka-Cray P, Papich GM, Traub-Dargatz JL, Weese S. Antimicrobial drug use in veterinary medicine. *J Vet Intern Med*, 2005; 19:617-629.
23. Nahum GG, Uhl K, Kenedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol*, 2006; 107 (5): 1120-38.
24. Payne, M.A., Baynes R.E., Sundlof S.E., et al., Drugs prohibited from extralabel use in food animals. *J. Am Vet Med Assoc*, 1999; 215, 28-32.
25. Plumbs CD. *Veterinary Drug Handbook*. 6th Edition. Iowa State Press. 2008.
26. Plumlee K. *Clinical Veterinary Toxicology*. Mosby, 2004.
27. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Rang and Dale's Pharmacology*, 7th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier, UK by Bath Press, 2012.
28. Savić M. Bezbednost primene antibakterijskih lekova. *Arh. farm.* 2007; 57: 288-304.
29. Sarkar P, Gould IM. Antimicrobial agents are social drugs. How should this influence prescribing? *Drugs*, 2006; 66:893-901.
30. Trailović D, Ćupić V. Savremena farmakoterapija i jatrogena patologija. *Veterinarski glasnik*, 2005; 69 (1-2): 15-28.
31. Varagić MV, Milošević M. *Farmakologija*, XXIII izdanje. Beograd: Elit-Medica, 2012.
32. Zinner SH. Antibiotic use: present and future. *New Microbiol.*, 2007; 30:321-5.

ENGLISH

THE SAFETY OF ANTIMICROBIAL DRUGS

Ćupić V., Jezdimirović Milanka, Dobric Silva, Ivanović S.,
Ćupić Miladinović Dejana

The discovery and introduction of antimicrobial drugs in clinical practice has been recorded as one of the greatest achievements in the history of medicine. The application of these drugs, made a big, almost revolutionary upheaval in treatment of many infectious diseases. Its significance for the humanity lies in the fact that hundreds of thousands of people, until then condemned to a certain death, has been saved now.

However, it was shown that antimicrobial therapy carries some risk of possible occurrence of undesirable and toxic effects, such as direct toxic effects, development of resistance, the impact on the normal microflora or disorder of micropopulation metabolic functions in digestive tract of ruminants, unwanted interactions with other drugs, damage or necrosis of the tissue at the injection site, residues in foodstuff intended for human consumption, suppression of immune system or defense mechanisms of the body, and damage of fetal or neonatal tissue. All mentioned, directly or indirectly, to a greater or lesser degree can reduce the safety of these drugs.

Keywords: antimicrobial drugs, unwanted and toxic effects, safety application of antimicrobial drugs.

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Витомир Чупич, Миланка Ездимирович, Силва Добрич,
Саша Иванович, Деяна Чупич Миладинович**

Открытие и введение в клиническую практику antimikrobnih препаратов считается одним из величайших достижений в истории медицины. С началом применения этих лекарственных препаратов был совершен значительный, своего рода революционный перелом в лечении многочисленных инфекционных заболеваний. О том, какое значение это имело для человечества, лучше всего свидетельствует факт спасения сотен тысяч человек, ранее обреченных на верную смерть.

Однако со временем было обнаружено, что antimikrobnaya терапия несет с собой определенный риск возможного возникновения нежелательных и токсических эффектов, таких как прямое токсическое действие, развитие резистентности, влияние на нормальную микрофлору или нарушение метаболической функции микропопуляции в пищеварительном тракте жвачных, нежелательное взаимодействие с другими лекарственными препаратами, повреждение или некроз тканей в месте инъекции, остатки препаратов в продуктах питания, предназначенных для употребления в пищу людьми, подавление иммунной системы и, соответственно, защитных сил организма, а также поражение фетальных и неонатальных тканей. Все они непосредственно или косвенно в меньшей или большей степени могут снизить безопасность применения этих лекарственных препаратов.

Ключевые слова: antimikrobnые лекарственные препараты, нежелательные и токсические эффекты, безопасность применения antimikrobnых лекарственных препаратов.