

**SAVREMENA FARMAKOTERAPIJA I JATROGENA
PATOLOGIJA***
*CONTEMPORARY PHARMACOTHERAPY AND IATROGENIC
PATHOLOGY*

D. R. Trailović, V. Čupić**

Farmaceutska industrija je poslednjih godina izrasla u jednu od najmoćnijih industrijskih grana bez koje se savremena medicina danas ne može da zamisli. Hiljade lekova, uglavnom sintetičkog karaktera, omogućile su manje ili više uspešno lečenje najvećeg broja oboljenja, čak i onih koja su doskora smatrana neizlečivim. Uporedo sa razvojem farmaceutske industrije i sintezom novih lekova, rasla je potrošnja lekova, koju su, pored potvrde o njihovoj efikasnosti pratile i sve češće informacije o neželjenim dejstvima, na čijoj je osnovi izrasla nova oblast kliničke patologije – takozvana jatrogena patologija.

Saznanje o štetnim efektima nije omogućilo efikasno povlačenje takvih lekova iz upotrebe. U početku su, naime, informacije o neželjenim dejstvima prikrivane, zbog čega su neki lekovi godinama korišćeni bez ozbiljnih analiza o štetama koje su izazvali. Mnogi od njih se pri tome još uvek koriste. Tako se danas na tržištu još uvek nalazi na desetine lekova koji mogu da izazovu oštećenje jetre, bubrega, kostne srži, ulceracija na sluzokožama želuca i creva i tako dalje. U slučaju jasnih terapijskih indikacija kod oboljenja za čije lečenje ne postoje manje opasne alternative njihova primena je razumljiva. U takvim situacijama se svesno ulazi u rizik od neželjenih efekata, ukoliko se proceni da je on manji od rizika koji nosi osnovna bolest. U svim drugim slučajevima njihovo dalje korišćenje bi bilo besmisleno, posebno ukoliko indikacija za njihovu primenu nije bolest. Mnogi potencijalno štetni „lekovi” se, naime, preporučuju za podsticanje rasta, povećanje produkcije mleka, mesa ili jaja, veću brzinu ili uzdržljivost kod sportskih konja, za indukciju ili supresiju estrusa – dakle za primenu kod zdravih životinja. Ovo se u prvom redu odnosi na sportske konje kod kojih se svakodnevno koriste ogromne količine lekova: vitamina i minerala, analgetika, kor-

* Rad primljen za štampu 18. 11. 2004. godine

** Dr Dragiša R. Trailović, red. profesor, dr Vitomir Čupić, red. profesor, Fakultet veterinarske medicine, Beograd

tikosteroida i anabolika. Neželjeni efekti takvog tretmana su očigledni – nekada neposredno nakon aplikacije, a nekada i mnogo kasnije, u priplodu. Isto se odnosi na male životinje.

Ključne reči: savremena farmakoterapija, sporedna i neželjena dejstva, jatrogena patologija

Uvod / Introduction

Svaki lek pored korisnih terapijskih efekata ispoljava i veći broj sporednih, takozvanih neželjenih dejstava, od kojih su mnogi izrazito štetni po organizam. Pod neželjenim dejstvom leka pri tome se podrazumevaju samo efekti koji se javljaju posle primene propisanih doza leka, na propisani način, dok se štetni efekti dugotrajnih tretmana ili predoziranja razmatraju sa aspekta toksikologije.

U veterinarskoj praksi do skora nije pridavan veći značaj neželjenim dejstvima lekova, za razliku od humane medicine gde se ovaj problem pažljivo prati više godina. Iz ekonomskih razloga potrošnja lekova kod velikih životinja je manja: terapija traje u proseku kraće nego kod ljudi, pa je, shodno tome, i mogućnost ispoljavanja štetnih dejstava lekova manja. To, međutim, nije slučaj i u kliničkoj praksi malih životinja i konja, gde se u poslednje vreme, sa sve prisutnošću polipregmazijom, sve češće ističe problem neželjenih dejstava leka.

Faktori odgovorni za ispoljavanje neželjenog dejstva leka / Factors responsible for occurrence of unwanted effects of drugs

Na ispoljavanje neželjenih dejstava lekova utiče bezbroj faktora, od sastava leka, doze i načina aplikacije, do individualnih osobina životinje, pre svega genetski uslovljene osetljivosti, vrste, rase i pola, zdravstvenog i imunskog statusa, i tako dalje. Neželjeno dejstvo može da se pripíše samo jednoj komponenti leka, često ne osnovnom principu. Tako, na primer, propilen glikol, koji se koristi kao nosač u mnogim lekovima, intravenski ubrizgan izaziva hemolizu, srčani blok i hipotenziju, a potkožno ubrizgan edeme. Ili, alergijska reakcija na vitamin B₁₂ po svemu sudeći je posledica alergije na benzil alkohol – konzervans u preparatima ovog vitamina. Na sličan način može da utiče i način aplikacije. Barbiturati, hloral hidrat, levarterenol i još neki lekovi ubrizgani supkutano uzrokuju sluzne degeneracije kutisa. Oralne doze nekih lekova, čija je apsorpcija iz digestivnog trakta manja, ubrizgane intravenski mogu da uzrokuju trenutnu smrt zbog predoziranja. Emulzije ubrizgane intravenski, opet, mogu da izazovu emboliju sa takođe smrtnim ishodom [2, 3, 7, 19].

Veća učestalost ispoljavanja neželjenih efekata zapažena je kod jako mladih (manje od 30 dana) i veoma starih životinja [2,19]. To bi moglo da se objasni različitim sadržajem i sastavom telesnih tečnosti, specifičnostima u biotransformaciji leka, raspoloživim proteinskim nosačima i tako dalje. Na sličan način

može da se tretira i stanje uhranjenosti životinje. Lekovi koji se slabo rastvaraju u mastima ne mogu da se distribuiraju u masnom tkivu gojaznih životinja, pa je doza preračunata na telesnu masu prevelika. Najbolji primer je trovanje digoksinom kod gojaznih pasa. Kriterijum za doziranje digoksina je, naime, „mesnata” masa (telesna masa umanjena za višak masnog tkiva). Kod digitoksina situacija je obrnuta: ovaj kardiotonik se rastvara u mastima, pa je kriterijum za njegovo doziranje ukupna telesna masa koja uključuje i masno tkivo. Sličan fenomen može da se zapazi i kod drugih lekova. Kod veoma vitkih životinja poput hrtova, na primer, uočeno je produženo delovanje barbiturata [2]. Interesantno je, takođe, da se neželjena dejstva lekova češće uočavaju kod žena nego kod muškaraca. Tačan razlog se ne zna. Slična zapažanja su, međutim, uočena i kod životinja [19].

Na pojavljivanje neželjenih dejstava leka svakako utiče i bolest. Generalno posmatrano, farmakodinamske i farmakokinetičke osobine leka utvrđene su na zdravoj životinji. Ekskrecija leka kod bubrežne insuficijencije je manja, pri čemu uremija sama po sebi remeti osetljivost receptora. Slično se odnosi i na insuficijenciju jetre i hepatičku komu. Životinje sklone alergijama, nadalje, češće su podložne alergijskim reakcijama na lek, isto kao što je kod imunodeficientnih životinja odgovor na antibiotike slabiji [2].

Značajne razlike postoje između pojedinih vrsta životinja. Tako, na primer, linkomicin i klindamicin mogu da budu fatalni za konje, dok se kod malih životinja koriste u velikoj meri. Isto tako, vitamin K₃ je izrazito toksičan za konje a ne i za druge vrste životinja [16,19]. Ibuprofen kod pasa može da izazove teška, neretko fatalna gastrointestinalna krvarenja. Fenilbutazon, opet, može da bude fatalan za mačke [5,13]. Neželjena dejstva nekih lekova češće su se uočavala kod pojedinih rasa, kao što je, na primer, slučaj sa ivermektinom i loperamidom [2]. Sa istog aspekta razmatraju se i moguće interakcije leka sa prikrivenim kongenitalnim anomalijama, karakterističnim za pojedine rase. Kortikosteroidi, na primer, mogu da indukuju konvulzije kod pudli i nemačkih ovčara, usled demaskiranja epilepsije, isto kao što nesteroidna antiinflamatorna sredstva mogu da podstaknu krvarenja kod dobermana, nemačkih ovčara, poentera i zlatnih retrivera, zbog demaskiranja Von-Vilebrandove bolesti [13,14,19].

Na pojavljivanje neželjenih efekata utiče i interakcija između pojedinih lekova, što obavezno treba da se ima u vidu kod registrovanja bilo kakve pojave koja bi mogla da se pripíše leku. Pri tome se ne misli samo na lekove koji se primenjuju u isto vreme, već i na one koji su primenjivani ranije. Neki medikamenti se u organizmu zadržavaju nedeljama i mesecima, što znači da mogu da stupe u interakciju sa drugim lekom i mnogo kasnije posle prestanka njegovog davanja. Na sličan način može da se razmotri i uticaj mnogih drugih hemikalija, aditiva i zagađivača kojima je organizam hronično izložen u dužem vremenskom periodu. To istovremeno znači da neželjeni efekti mogu da se očekuju bilo kada za vreme terapije, pa i posle prestanka terapije [2].

Tip neželjene reakcije se razlikuje od slučaja do slučaja – pojedini lekovi mogu da izazovu više različitih neželjenih efekata, različitim mehanizmima,

a drugi, opet, samo jedan ili nijedan. Na osnovu mehanizma nastanka, pri tome, neželjeni efekti najčešće se dele u dve grupe: alergijske reakcije, koje se javljaju samo kod pojedinih životinja, nezavisno od doze, pri čemu ne mogu eksperimentalno da se izazovu, i toksične reakcije, zavisne od doze, koje najčešće mogu i eksperimentalno da se dokažu. Od tipa reakcije zavisi i vreme kada će da se javi. Anafilaktička reakcija će, naravno, da se ispolji odmah – nekoliko minuta posle davanja leka, dok se neke druge alergijske manifestacije javljaju znatno kasnije. Kardiovaskularni poremećaji indukovani lekom takođe se javljaju ubrzo posle davanja leka, gastrointestinalna krvarenja mogu da se registruju nekoliko dana nakon davanja ulcerogena, oštećenja jetre posle višenedeljne terapije fenobarbitonom, a ekfoliativni dermatitis posle višemesečne primene soli zlata [2,19].

Alergijske reakcije na lek / *Allergic reactions to drugs*

Hipersenzitivna ili alergijska reakcija bez sumnje predstavlja jedan od važnijih mehanizama razvoja neželjenog efekta leka (na hipersenzitivnu reakciju oko 6 do 10 posto neželjenih reakcija na lek u humanoj medicini). Iako je preosetljivost najčešće individualna, pri čemu se alergijska manifestacija sa većom verovatnoćom može da očekuje kod životinja inače sklonih alergijama, na pojavu preosetljivosti utiče i sam lek. Preparati na bazi makromolekula, pre svega (tuđih) proteina, u 100 odsto slučajeva mogu da uzrokuju senzibilizaciju organizma i pojavu preosetljivosti. To nije slučaj sa preparatima sastavljenim od sitnih molekula. Neki od njih, naime, ne mogu da uzrokuju senzibilizaciju organizma (nije zabeležen nijedan slučaj alergije), dok drugi mogu da uzrokuju produkciju specifičnih antitela. Mali molekuli mogu da postanu imunogeni ukoliko se kovalentno vežu za neki makromolekul, na primer, endogeni protein. Pojedini lekovi su hemijski dosta reaktivni i lako stupaju u vezu sa makromolekulima. Najveći broj lekova, međutim, nije u stanju da stvori kovalentne veze sa funkcionalnim grupama amino-kiselina, što ne mora da bude slučaj i sa njihovim metabolitima, koji su, neretko, odgovorni za provociranje imunog odgovora.

Konačno, za senzibilizaciju organizma ne mora da bude odgovoran osnovni lekoviti princip, već nosač ili metabolit. Uzmimo za primer penicilin G, lek koji se u humanoj medicini najčešće navodi kao uzrok hipersenzitivne reakcije – za indukciju imunog odgovora odgovorni su neki njegovi metaboliti nastali cepanjem beta-laktamskog prstena, koji pokazuju izuzetnu sposobnost konjugacije sa proteinima. Senzibilizacija, međutim, ne nastaje kod svih, već samo kod pojedinih osoba, odnosno životinja koje su tretirane penicilinom. Kod istih osoba se, pri tome, najčešće zapaža i unakrsna imunska reaktivnost sa sintetskim penicilinima, poput ampicilina i karbencilina, koje sa penicilinom G očigledno povezuju isti metaboliti [2].

Hipersenzitivna reakcija na lek može da se javi u formi akutne anafilaktičke reakcije, kožnih manifestacija, kao serumska bolest, zatim kao autoimuna

reakcija indukovana lekom, ili imunoposredovana hemolitička anemija i trombocitopenija [2].

Anafilaktička reakcija je najdramatičniji oblik alergijske reakcije koji karakteriše akutna pojava teških sistemskih poremećaja opasnih po život: hipotenzija, bronhospazam, angioedem, edem larinksa, disritmija i tako dalje. Nekada su prisutni svi, nekada samo pojedini simptomi, što, između ostalog, zavisi od leka i načina aplikacije, zatim od vrste životinje. Anafilaktička reakcija na lek se najčešće javlja nakon parenteralne aplikacije leka, mada može da se ispolji i posle inhalacije ili peroralne administracije, doduše ređe. Simptomi anafilaktičke reakcije mogu da se uoče nekoliko sekundi ili minuta od aplikacije, mada se vrhunac reakcije u proseku može da očekuje nakon 10 do 20 minuta. Ukoliko je reč o relativno nerastvorljivim preparatima, anafilaktička reakcija može da se javi i kasnije, nakon čas-dva, kao što je, na primer, slučaj sa benzatin penicilinom. Penicilin je, inače, u humanoj medicini najpoznatiji lek koji može da izazove anafilaktičku reakciju. Prema nekim zapažanjima, naime, alergija na penicilin se javlja u proseku na svakih 10 000 injekcija ovog antibiotika. U najvećem broju anafilaktičke reakcije su ustanovljene kod pacijenata koji su dobijali po drugi put penicilin, u periodu od 2 do 8 nedelja posle prve terapije [2]. U veterinarskoj praksi nema pouzdanih podataka o učestalosti anafilaktičkih reakcija na lek. Pored penicilina, u većem broju su, na primer, zabeležene alergije anafilaktičkog tipa na dekstransko gvožđe, i to ne samo kod prasadi kod koje se koristi najviše, nego i kod konja, ali su podaci o broju osetljivih životinja na ovaj preparat nepouzdana. Prema evidenciji Klinike za bolesti kopitara i mesojeda Fakulteta veterinarske medicine u Beogradu, na primer, tokom poslednjih nekoliko godina ustanovljena su četiri slučaja anafilaktične reakcije na dekstransko gvožđe i tri na preparate trimetoprima i sulfonamida [5, 19].

Alergijska reakcija može da se manifestuje na više načina, zavisno od vrste, doze i načina aplikacije leka, vrste životinje i tako dalje. Kod inhalacionih alergena najlogičnije je da se očekuju respiratorni poremećaji: bronhospazam, rinitis, eventualno konjunktivitis; topikalni alergeni će prvenstveno da izazovu urtikariju, eventualno i sa sistemskim poremećajima, peroralnu administraciju do povraćanja, dijareju, urtikariju, angioedem ili anafilaksiju, a parenteralna najčešće perakutnu anafilaktičku reakciju, zatim bronhospazam, angioedem i urtikarije.

Tip anafilaktičke reakcije zavisi od vrste životinje, odnosno distribucije mastocita kod pojedinih vrsta životinja. Tako, na primer, kod pasa se mast ćelije u najvećem broju mogu da nađu u jetri, pa se anafilaktička reakcija, po pravilu, ispoljava povraćanjem, dijarejom, zatim šokom izazvanim prvenstveno zatajivanjem hepatičke cirkulacije, pri čemu nisu retke ni kožne manifestacije. Zamorac na alergene najčešće reaguje bronhokonstrikcijom i asfiksijom, kunići cirkulatornim kolapsom zbog plućne hipertenzije i zatajivanja desnog srca; „šokni organ” kod svinje i pacova je tanko crevo; mačke, preživari i primati prvenstveno reaguju respiratornim distresom i bronhospazmom, a konji hipotenzijom, kolapsom, angioedemom i urtikarijom [2, 19].

Hipersenzitivna reakcija na lek može da se manifestuje i kao serumska bolest. Kao što je poznato, to je sistemska alergijska reakcija (III tip) koja se ispoljava kao limfadenopatija, neuropatija, nefritis, artritis, vaskulitis, urtikarija i groznica. Nastaje kao posledica taloženja imunih kompleksa (antitelo-antigen) u zahvaćenim organima. Do razvoja bolesti najčešće dolazi posle 10 do 20 dana od početka terapije (vreme potrebno za senzibilizaciju), odnosno dva do tri dana od početka terapije kod senzibilisanih životinja. Najčešće se dovodi u vezu sa antimikrobnim lekovima kao što su: suflonamidi, penicilin, para-aminosalicilna kiselina i streptomycin. Kod pasa je ovo relativno često opisan vid preosetljivosti na dugotrajnu terapiju preparatima na bazi trimetoprima i sulfonamida i to usled preosetljivosti na sulfonamide [2, 8, 19].

U alergijske manifestacije izazvane lekom kod senzibilisanih životinja ubrajaju se i mnoge hematološke alteracije, kao što su hemolitička anemija i trombocitopenija, agranulocitoza i tako dalje. Nastanak ovakvog vida preosetljivosti može da se objasni na nekoliko načina: lek-hapten može da reaguje sa krvnim proteinima i tako pokrene senzibilizaciju organizma – antigen-antitelo kompleksi bivaju adsorbovani na membranu krvnih ćelija, sa posledičnom aglutinacijom, reakcijom vezivanja komplementa i lizom ćelije. Ovo bi mogao da bude uzrok nekih hemolitičkih anemija i trombocitopenija. Lek ili njegovi metaboliti u pojedinim slučajevima mogu i neposredno da se vežu za proteine ćelijskih membrana eritrocita, uzrokujući alergijske reakcije slične prethodnoj. Antigen na kraju ne mora da bude sam lek, već i membrana krvnih ćelija oštećena lekom. Posledica senzibilizacije pri tome je autoimuna hemolitička anemija ili trombocitopenija. Lekovi koji se često dovode u vezu sa ovakvim imunoposredovanim trombocitopenijama su stibofen, sulfonamidi, izonijazid i rifampin. Sa imunoposredovanim hemolitičkim anemijama se na sličan način dovode u vezu penicilin, alfametildopa, dipiron, kvinin, kvinidin, stibofen, para-aminosalicilna kiselina, fenacetin i rifampin. U vezu sa agranulocitozom se, opet, dovode fenilbutazon, oksifenbutazon, amidopirin, sulfonamidi, para-aminosalicilna kiselina, hloramfenikol, cefalotin, polusintetski penicilini, fenotiazin, antikonvulzivi, indometacin, dipiron, tolbutamid, barbiturati, antihistaminici i preparati arsena [2].

Neki lekovi mogu da indukuju produkciju antitela protiv sopstvenih ćelija – autoimunu reakciju u pravom smislu reči. Tako su, pored već pomenute hemolitičke anemije ili trombocitopenije, neki lekovi dovedeni u vezu sa razvojem sistemskog lupus eritematozusa (SLE), polimiozitisa, hroničnog aktivnog hepatitisa i tubulske nefropatije. U više slučajeva je, na primer, opisana pojava SLE nakon terapije izonijazidom, grizeofulvinom, tetraciklinima i antimalaricima.

Konačno, kod pasa se alergija na lek često manifestuje kožnom reakcijom. Lek - hapten u ovom slučaju konjuguje sa proteinima kože izazivajući senzibilizaciju. Rezultat imunske reakcije je, pored već pomenute urtikarije i angioedema, najčešće kontaktni dermatitis. Alergijska reakcija se, dakle, često ispoljava posle kontakta alergena sa kožom, pri čemu prodor antigena u krv može da in-

dukuje i sistemsku reakciju. Za ovaj vid imunskog odgovora prvenstveno su odgovorni senzibilisani limfociti i monociti [2].

Akutna reakcija na lek nalik na alergiju / *Acute allergy-like reaction to drugs*

Pored preosetljivosti na lek koja može da se manifestuje samo kod pojedinih – senzibilisanih životinja, u veterinarskoj praksi mnogo veći značaj imaju neželjena dejstva leka nealergijske prirode, koja mogu da se ispolje kod svih životinja izloženih delovanju leka i koja su, po pravilu, direktno proporcionalna dozi i dužini tretmana. Neki od ovih efekata se javljaju u akutnom obliku koji po mnogo čemu liči na anafilaktičku reakciju. Mehanizam takvih pojava, međutim, nije imunske prirode. To se u prvom redu odnosi na neke kardiovaskularne reakcije indukovane lekovima. Hipertonični rastvori, na primer, mogu da stimulišu oslobađanje histamina, što bi u pojedinim slučajevima moglo da objasni reakcije izazvane brzim infuzijama ovakvih rastvora kod velikih životinja. Nesmotrena ili brža infuzija rastvora elektrolita sa kalijumom, nadalje, može da dovede do ozbiljnih aritmija i uginuća, a razlog je samo hiperkalijemija [2,19].

Akutni kolaps može da nastane i kao posledica neposrednog delovanja nekog leka na kardiovaskularni sistem. Tako, na primer, hloramfenkol, aminoglikozidi, tetraciklini, polimiksini i propilen glikol, ubrizgani intravenski izazivaju iznenadnu pojavu ataksija, posrtanje, dispnoju i kolaps [3, 5, 19]. Rastvori tetraciklina (u fiziološkom rastvoru NaCl) ispoljavaju negativno inotropno dejstvo na srce, sa posledičnim padom krvnog pritiska. Ovaj efekat je proporcionalan dozi i može se umanjiti prethodnom infuzijom kalcijum borogluconata [2]. Inače, propilen glikol je verovatno najčešći uzrok akutnih kardiovaskularnih poremećaja nakon intravenskog ubrizgavanja [3]. On se, na primer, kao nosač nalazi u mnogim preparatima tetraciklina, hloramfenikola i deksametazona. Jedna od često opisanih reakcija ovog tipa je iznenadna ataksija kod nešto bržeg intravenskog ubrizgavanja gotovog preparata Deksa-Tomanola (Schering-Plough) kod konja [5].

Sledeći oblik akutne reakcije na lek sličan hipersenzitivnoj reakciji predstavlja akutna hemoliza. Infuzija hipotoničnih rastvora, na primer, može da izazove ozbiljnu, mada prolaznu hemolizu, koja liči na prethodno opisanu imunoposredovanu hemolitičku anemiju. Oksidansi, nadalje, ubrajaju se u supstancije koje dovode do značajne lize eritrocita, prvenstveno u slučaju deficita antioksidativnih materija. Na ovakvu hemolizu najosetljivije su mačke i novorođenčad. Hemolitička anemija ovog tipa se često dovodi u vezu sa specifičnim delovanjem sulfonamida, kvinakrina, nitrofurana, neoarsenamina i nalidinske kiseline [2].

U efekte slične alergijskim, konačno, ubraja se u takozvanu groznicu indukovanu lekom. Kao što je poznato, u alergijskoj reakciji limfociti iz limfocita stimulišu oslobađanje endogenih pirogena iz neutrofila koji dovode do produkcije

febre. Lekovi koji oštećuju ćelijske membrane isti efekat mogu da postignu direktno, kao što je to slučaj sa amfotericinom B [2]. Isti efekat pokazuju lekovi rastvoreni u vodi koja nije adekvatno destilovana (sadrži pirogene materije). Perzistentna febra u nekim slučajevima, dakle, ne mora da bude posledica zapaljenja ili rezistencije na antibiotik, već direktna neželjena reakcija antibiotika. Iako je to teško da se diferencira, svaki slučaj febre bez drugih simptoma zapaljenja (apatija, inapetencija) mogao bi da se dovede u vezu sa pirogenim delovanjem leka. Prema nekim autorima, penicilin i cefalosporini predstavljaju najčešći uzrok groznice izazvane lekom kod goveda i pasa, a tetraciklini kod mačaka [2, 19].

Toksične reakcije na lek / *Toxic reactions to drugs*

Mnogi lekovi mogu neposredno – direktno da izazovu bezbroj štetnih - toksičnih efekata na jedan ili više organa. Mehanizam takvih oštećenja je u pojedinim slučajevima poznat, u mnogim opet nije. Neretko je za utvrđivanje štetnih efekata ili za povezivanje leka sa pojavom nekog oboljenja potrebno više godina. Paradoksalno je pri tome da su se mnogi takvi lekovi prvobitno koristili u terapiji oboljenja istih organa na koje, kako je kasnije utvrđeno, mogu sami da deluju štetno [15, 18, 19]. Takav primer predstavljaju glukokortikosteroidi koji kod pasa izazivaju takozvanu steroidnu hepatopatiju (difuzna vakuolizacija jetre sa fokalno raspoređenim grupama baloniranih hepatocita) i koji uprkos tome još uvek nalaze svoje mesto u terapiji hepatopatija [19]. Kako su ovi neželjeni efekti u direktnoj proporciji sa dozom, najveći broj reakcija treba očekivati u organima koji su potencijalno najviše izloženi većoj koncentraciji leka, na primer, u bubrezima, jetri i kostnoj srži, zbog obilnog natapanja krvlju i kontakta sa visokom koncentracijom leka [2].

Nefrotoksična reakcija na lek / *Nephrotoxic reactions to drugs*

Među potencijalno toksičnim lekovima jednu od najvećih grupa čine oni koji oštećuju bubrege. S obzirom na izuzetnu perfuziju i veliku endotelijalnu površinu glomerula, bubrežne ćelije su permanentno izložene štetnom delovanju leka, bez obzira da li se on izlučuje preko bubrega ili ne. Različiti lekovi pri tom dovode do različitih oštećenja: glomerulonefritisa, nefritisa, tubulske nefroze, nefrotskog sindroma itd [19]. Među najpoznatije nefrotoksične lekove kod domaćih životinja, pri tome, ubrajaju se neki antimikrobni preparati, u prvom redu aminoglikozidni antibiotici poput gentamicina.

Tabela 1. *Lekovi koji najčešće dovode do oštećenja bubrega*
 Table 1. *Drugs that most often cause kidney damage*

Antimikrobni lekovi / Antimicrobial drugs		Analgetici / Analgetics	Teški metali / Heavy metals
Ampicilin / <i>Ampicilin</i>	Oksacilin / <i>Oxacilin</i>	Ibuprofen / <i>Ibuprofen</i>	Arsen / <i>Arsenic</i>
Amfotericin B / <i>Amphoterycin B</i>	Penicilin / <i>Penicillin</i>	Naproxen / <i>Naproxen</i>	Bakar / <i>Copper</i>
Bacitracin / <i>Bacitracin</i>	Sulfonamidi / <i>Sulphonamides</i>	Fenacetin / <i>Fenacetin</i>	Bismut / <i>Bismuth</i>
Cefaloridin / <i>Cephaloridin</i>	Tetraciklini / <i>Tetracyclines</i>	Fenilbutazon / <i>Fenylbutazon</i>	Živa / <i>Mercury</i>
Kolistin / <i>Colistin</i>	Tobramicin / <i>Tobramycin</i>	Salicilati / <i>Salicylates</i>	Soli zlata / <i>Gold salts</i>
Gentamicin / <i>Gentamycin</i>	Diuretici / Diuretics	Citostatici / Cytostatics	Ostali lekovi / Other drugs
Kanamicin / <i>Canamycin</i>	Furosemid / <i>Furosemid</i>	Adriamicin / <i>Adriamicin</i>	Kaptopril / <i>Captopryl</i>
Meticilin / <i>Meticilin</i>	Manitol / <i>Manitol</i>	Ciklofosfamid / <i>Cyclophosphamid</i>	EDTA / <i>EDTA</i>
Neomicin / <i>Neomycin</i>	Tiazidi / <i>Thiazides</i>	Metotreksat / <i>Metrotrexat</i>	Penicilamin / <i>Penicillamin</i>

Hepatotoksična reakcija na lek / *Hepatotoxic reaction to drugs*

S obzirom na anatomski i funkcionalni položaj koji zauzima u organizmu, jetra je verovatno najviše izložena delovanju mnogobrojnih toksičnih materija, uključujući i lekove, koji permanentno ugrožavaju njen integritet. Zahvaljujući ogromnim funkcionalnim rezervama i veoma izraženim regenerativnim sposobnostima, međutim, najveći broj takvih oštećenja nikada se ne otkriju. Ipak, poslednjih godina u literaturi nalazimo mnogo podataka o jatrogenim hepatopatijama, pre svega kod pasa, o čemu svedoči i dugačak spisak od skoro stotinjak registrovanih hepatotoksičnih lekova [4, 6, 15, 19], koji su na osnovu mehanizma štetnog delovanja podeljeni u dve grupe: lekove koji izazivaju holestazu i lekove koji izazivaju nekrozu hepatocita. Pri tome, oštećenja jetre, kao što je prethodno već pomenuto, mogu da nastanu i kao posledica hipersenzitivne reakcije na lek. Inače, najpoznatiji primeri oštećenja jetre lekovima su hepatopatije izazvane inhalacionim anestetima kod pasa izloženih ponovljenim anestezijama, hepatopatije izazvane antikonvulzivima kod životinja sa epilepsijom, takozvane steroidne hepatopatije i tako dalje [19].

Tabela 2. Lekovi koji mogu da dovedu do oštećenja jetre /
Table 2. Drugs that can cause liver damage

Anestetici / Anesthetics	Antimikrobni lekovi / Antimicrobial drugs	Endokrini agensi / Endocrine agents	Lekovi koji deluju na KVS / Drugs that affect KVC
Hloroform / <i>Chloroform</i>	Ampicilin / <i>Ampicilin</i>	Anabolički steroidi / Anabolic steroids	Prokainamid / <i>Procainamide</i>
Halotan / <i>Chalotan</i>	Karbencilin / <i>Carbencilin</i>	Kortikosteroidi / <i>Corticosteroids</i>	Kvinidin / <i>Quinidine</i>
Metoksifluoran / <i>Methoxyfluoran</i>	Eritromicin estolat / <i>Erythromycin estolate</i>	Metimazol / <i>Methimasol</i>	Varfarin / <i>Varfarine</i>
Antikonvulzivi / Anticonvulsives	Grizeofulvin / <i>Gruzeofulvin</i>	Propiltiouracil / <i>Propylthiouracyl</i>	Ostali lekovi / Other drugs
Fenobarbiton / <i>Phenobarbiton</i>	Izoniazid / <i>Isoniazid</i>	Citostatici / Cytostatics	Cimetidin / <i>Cimetidine</i>
Karbamazepin / <i>Carbamazepin</i>	Nitrofurantoin / <i>Nitrofurantoin</i>	Ciklofosfamid / <i>Cyclophosphamid</i>	Dantron / <i>Dantron</i>
Primidon / <i>Prymidon</i>	Tetraciklini / <i>Tetracyclines</i>	L-asparaginaza / <i>L-asparaginasis</i>	Dapson / <i>Dapson</i>
Analgetici / Analgetics	Antiparazitici / Antiparasitics	6-merkaptopurin / <i>6-mercaptapurin</i>	Etanol / <i>Ethanol</i>
Acetaminofen / <i>Acetaminophen</i>	Mebendazol / <i>Mebendasol</i>	Metotreksat / <i>Methotrexat</i>	Hloroform / <i>Chloroform</i>
Ibuprofen / <i>Ibuprophen</i>	Tiabendazol / <i>Thiabendasol</i>	Mitramicin / <i>Mithramycin</i>	Nikotinamid / <i>Nicotinamide</i>
Fenilbutazon / <i>Phenylbutazon</i>	Trankvilajzeri / Tranquilizers	Uretan / <i>Uretan</i>	Stibofen / <i>Stibophen</i>
Naproksen / <i>Naproxen</i>	Diazepam / <i>Diazepam</i>		Tiacetarsamid / <i>Thiacetarsamide</i>
Salicilati / <i>Salycilates</i>	Fenotiazini / <i>Phenothiasines</i>		Vitamin A / <i>Vitamin A</i>

**Aplastična anemija kao posledica neželjenog dejstva leka /
Aplastic anemia as a consequence of unwanted effects of drugs**

Pored već pomenutih imunoposredovanih mehanizama oštećenja krvnih ćelija, u literaturi su opisani i mnogobrojni slučajevi aplastične pancitopenije izazvane lekovima, koja nema imunološku osnovu. Najverovatnije je da je reč o direktnom oštećenju ili supresiji pluripotentnih stemp ćelija, mada se tačan mehanizam teško može da objasni. U humanoj medicini, na primer, opisano je više od 80 lekova koji su dovedeni u vezu sa različitim vidovima aplastičnih anemija, pri čemu se među prvim navode hloramfenikol, fenilbutazon, mefenitoin,

trimetadion, kvinakrin, preparati arsena i tako dalje. Kod konja su, na primer, u više navrata ustanovljeni slučajevi pancitopenije izazvani fenilbutazonom, a kod pasa estrogenima. U veterinarskoj praksi su, nadalje, više puta opisani slučajevi reverzibilne, dozno zavisne leukopenije, izazvani hloramfenikolom [2, 10, 14, 19].

Tabela 3. Lekovi koji mogu da dovedu do aplastične anemije /
Table 3. Drugs that can cause aplastic anemia

Antimikrobni lekovi / Antimicrobial drugs	Citostatici / Cytostatics	Trankvilajzeri / Tranquilizers
Amfotericin B / <i>Amphoterycin B</i>	Busulfan / Busulphan	Fenotiazini / <i>Phenothiasines</i>
Hloramfenikol / <i>Chloramphenicols</i>	Ciklofosfamid / <i>Cyclophosphamide</i>	Meproamat / <i>Meprobamat</i>
Meticilin / <i>Methicilin</i>	Metotreksat / <i>Methotrexat</i>	Endokrini agensi / Endocrine agents
Kvinakrin / <i>Quinacrin</i>	Vinblastin / <i>Winblastin</i>	Estrogeni / <i>Estrogens</i>
Sulfonamidi / <i>Sulphonamides</i>	Vinkristin / <i>Wincrestin</i>	Tolbutamid / <i>Tolbutamide</i>
Tetraciklini / <i>Tetracyclines</i>	Antihistaminici / Antihistamins	Tiocijanati / <i>Thiocyanate</i>
Analgetici / Analgetics	Hlorfeniramin / <i>Chlorpheniramin</i>	Tiouracil / <i>Thiouracyl</i>
Fenilbutazon / <i>Phenylbutazon</i>	Tripelenamin / <i>Tripelenamin</i>	Metimazol / <i>Methymazol</i>
Indometacin / <i>Indomethacin</i>	Teški metali / Heavy metals	Ostali lekovi / Other drugs
Fenacetin / <i>Phenacetin</i>	Soli arsena / <i>Arsenic salts</i>	Benzen / <i>Benzen</i>
	Soli zlata / <i>Gold salts</i>	Karbamazepin / <i>Carbamazepin</i>

Mada u manjem broju, neki lekovi se izdvajaju kao potencijalno toksični i za druge organe i sisteme organa, na primer, ototoksični, retinotoksični, ulcerogeni i tako dalje. Fenilbutazon kod konja izaziva ozbiljna oštećenja sluznica gastrointestinalnog trakta, uključujući i perforaciju creva [14]. Nesteroidna antiinflamatorna sredstva primenjena peroralno kod pasa i mačaka dovode do teških gastritisa i peptičkih ulkusa želuca [2, 7, 19]. Ustanovili smo, na primer, više slučajeva gastritisa i nekoliko perforacija ulkusa na želucu kod pasa koji su dobijali flubiprofen – u dva slučaja nakon samo dva dana od početka terapije, zatim jedan slučaj teškog erozivnog gastritisa sa letalnim ishodom posle samo jedne dražeje ibuprofena. Veliki broj antibiotika kod konja izaziva teške dijareje, zbog čega se uopšte ne koriste kod ove vrste životinja (linkomicin, klindamicin). Ceftriakson nije zvanično zabranjen za konje, iako praktično kod svakog konja izaziva proliv nakon parenteralne aplikacije [16]. Tetraciklini se takođe masovno koriste, uprkos čestim dijarejama koje mogu da izazovu. Klindamicin, linkomicin, cefalosporini i ampicilin su kod pasa dovedeni u vezu sa takozvanim pseudomembranoznim kolitisom, koji se najverovatnije javlja usled štetnog delovanja toksina *Cl. difficile*, čije je preterano razmnožavanje omogućeno antibiotskom supresijom normalne mikroflore creva [4, 6, 16].

Spisak neželjenih dejstava pojedinih komercijalnih preparata je, naravno, mnogo duži, s tim što njihovo dalje nabranje prevazilazi okvir ovog razmatranja. Neželjeni efekat konačno može da bude posledica tehnološke greške, nezavisno od lekovitog principa ili nosača. Kako, na primer, objasniti činjenicu da ista kombinacija penicilina i streptomcina jednog proizvođača provocira veoma neugodne reakcije na mestu ubrizgavanja, pre svega kod konja, dok je identična kombinacija drugog proizvođača apsolutno bezbedna.

Na kraju, više od 80 posto neželjenih dejstava leka su posledica osnovnog ili sporednog farmakološkog učinka, zavisni od doze, eventualno vrste životinje, dakle predvidivi, dok je svega oko 15 posto alergijske prirode [2]. To znači da se njihovim dobrim poznavanjem štetni učinci u velikoj meri mogu da izbegnu. Cilj svakog terapeuta je da u svakoj prilici izabere lek koji će da ispolji maksimalnu efikasnost u lečenju određene bolesti i minimum neželjenih dejstava – „maksimum koristi i minimum štete”. Lek poznat po neželjenim efektima treba izbegavati i ukoliko ima alternativu izabrati manje rizičan. Ukoliko nema alternative opredeljujemo se između koristi i rizika. Mnogi potencijalno toksični lekovi, na žalost, nemaju alternative, ali se mogući štetni efekti opreznim korišćenjem mogu da svedu na najmanju moguću meru. Uslov za to je, dakle, dobro poznavanje svakog leka: ako se zna da određeni lek ispoljava određena neželjena dejstva, pažljivom primenom takvi efekti mogu da se izbegnu ili svedu na najmanju meru, odnosno, da budu spremni da ih na vreme otkrijemo i reagujemo ukoliko se ipak pojave.

Mnoga neželjena dejstva lekova otkrivaju se nakon dugogodišnje primene, zbog čega je veoma važno da se svi uočeni štetni efekti tokom terapije registruju, čak i kada nismo potpuno sigurni da su posledica primenjenog leka.

Rad po pozivu referisan na 16. savetovanju veterinara Srbije, Zlatibor

Literatura / References

1. Čupić V., Trailović D.: Savremena farmakoterapija: pro et contra. Zbornik predavanja 6. savetovanja iz kliničke patologije i terapije životinja, Clinica veterinaria 2004, Budva, 2004. - 2. Davis L.E.: Adverse drug reactions. In Ettinger S. J. and Feldman E. C. (eds): Textbook of veterinary internal medicine, Diseases of the dog and cat, W.B. Saunders, Philadelphia, 1995. - 3. Dorman D. C., Haschek W. M.: Fatal propylene glycol toxicosis in a horses. JAVMA, 198, 1643-1644, 1991. - 4. Ensink J. M., Klein W. R., Barneveld A., Miert A. S. J., Van Valto A. G.: Side effects of oral antimicrobial agents in the horse: a comparison of pivampicillin and Trimethoprim/sulphadiazine. Vet.Rec., 138, 11, 252-256. - 5. Jezdimirović Milanka, Trailović S., Čupić V.: Značaj praćenja neželjenih efekata lekova u veterinarskoj praksi. Zbornik predavanja XXIII seminara za inovaciju znanja veterinara, Beograd, 2002. - 6. Jovanović M., Nikolovski Stefanović Zorica: Prikaz neželjenih dejstava lekova registrovanih na klinici za bolesti kopitara i mesojeda, Fakulteta veterinarske medicine u Beogradu. Zbornik predavanja XXIII seminara za inovaciju znanja veterinara, Beograd, 2002. - 7. Jovanović M., Trailović D., Đurđević D, Andrić N.: Osvrt na neželjena dejstva gvožđa kod trkačkih konja, Zbornik radova III savetovanja o lekovima za upotrebu u veterini, Igalo, 1997. - 8. Maddison J. E.: Adverse drug reactions: Report of the Australian veteri-

nary association adverse drug reactions subcommittee. Austral. Vet.J., 71, 2, 53-57. - 9. Noli C., Koeman J. P., Willemse T.: A retrospective evaluation of adverse reactions to trimethoprim-sulphonamide combinations in dogs and cats. Vet. Quarterly, 17, 4, 123-128, 1995. - 10. Papich M. G.: Recognition and management of adverse drug reaction. Proceedings of World veterinary congress, Yokohama, 1995. - 11. Papich M. G.: Safe and effective use of corticosteroid drugs. Proceedings of World veterinary congress, Yokohama, 1995. - 12. Popović N., Ilić V.: Reakcije kože pasa i mačaka kao posledica neželjenih dejstava- lekova. Zbornik predavanja XXIII seminara za inovaciju znanja veterinara, Beograd, 2002. - 13. Thursby-Pelham C.: Peculiar poisonings in pets. In Pract., 18, 10, 478-487, 1996. - 14. Trailović D., Litričin V., Trailović Ružica, Petrujkić T., Krstić V.: Osvrt na štetne efekte fenilbutazona u sportskih konja, Vet. glasnik, 43, 7, 635-639, 1989. - 15. Trailović D., Milutinović Marija, Stepanović P., Krstić V.: Neželjeni efekti glukokortikosteroida u kliničkoj praksi malih životinja, Zbornik radova III savetovanja o lekovima za upotrebu u veterini, Igalo, 1997. - 16. Trailović D., Nikolić Vesna, Antić M., Popović N.: Neka iskustva u primeni ceftriaksona kod respiratornih oboljenja sportskih konja, Zbornik radova prvog simpozijuma o sportskoj medicini konja, Subotica, 1992. - 17. Trailović D., Popović N., Trailović Ružica, Krstić V., Ilić V.: The doping of racehorses in Serbia from 1983 to 1989, Acta veterinaria, 42, 1, 3-6, 1992. - 18. Trailović D.: Anabolički steroidi u veterinarskoj medikaciji - da ili ne: Zbornik radova II savetovanja o lekovima za upotrebu u veterini, Igalo, 1996. - 19. Trailović D.: Neželjena dejstva lekova u veterinarskoj praksi, Zbornik radova 3. savetovanja o lekovima za upotrebu u veterini, Igalo, 1997.

ENGLISH

CONTEMPORARY PHARMACOTHERAPY AND IATROGENIC PATHOLOGY

D. R. Trailović, V. Čupić

During the past few decades, the pharmaceutical industry has developed into a powerful human activity highly influencing modern medicine. Thousands of synthetic therapeutics have been developed, and these formulations enabled the successful treatment of many diseases, some of which were considered incurable. An increase in drug consumption followed the development of the pharmaceutical industry and the introduction of synthetic drugs. The widespread use of new medicals enabled the collection of data confirming their effectiveness, but also more and more data concerning side and unwanted effects were reported. Frequent side/unwanted effect reports gave rise to development of iatrogenic pathology, a new branch of clinical pathology.

The knowledge of the possible unwanted effects of drugs on macro organisms did not enable the effective withdrawal of such formulations from the market. At the beginning, the reports concerning unwanted effects were not revealed. Consequently some potentially harmful formulations were used for years without methodical analyses of their side/unwanted effects. Some potentially dangerous formulations are still on the market such as drugs containing ulcerogenic, hepatotoxic, nephrotoxic substances as well as those inducing bone marrow aplasia. The administration of these potentially dangerous formulations is understandable in the case of clear therapeutic indications allowing no alternatives. In these cases the risk of harmful side effects is greatly overwhelmed by the risk from the primary disease. Otherwise the administration of the potentially harmful drug is unjustified, especially if the indication is not a disease. Many potentially harmful drugs are formulated for use in healthy animals, recommended as growth, laying and milk stimulators, those allowing higher speed and strength in sport and racing horses, estrus inducers and suppressors. The misuse or maluse medication is highly present in sport horses daily

treated with vitamin and mineral supplements, analgesics, corticosteroid and anabolic steroids. Unwanted effects of such treatments are evident sometimes shortly after application and sometimes later, influencing reproduction. The same problem is present in small animals.

Key words: Contemporary pharmacotherapy, side and unwanted effects, iatrogenic pathology

РУССКИЙ

СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ИАТРОГЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ

Д. Р. Траилович, В. Чупич

Фармацевтическая промышленность последних лет выросла в одну из наиболее мощных промышленных отраслей без которой современная медицина в настоящее время не может задуматься. Тысячи лекарств, главным образом синтетического характера, дали возможность менее или более успешное лечение большего числа заболеваний, даже и тех, которые до недавнего времени считанные неизлечимыми. Наряду с развитием фармацевтической промышленностью и синтезом новых лекарств, росло потребление лекарств, которое, возле подтверждения о их эффективности следили и все более частые информации о нежеланных действиях, на чьей основе выросла новая область клинической патологии - так называемая иатрогенная патология.

Познание о вредных эффектах не дало возможность эффективное отступление таких лекарств из употребления. В начале, а именно, информации о нежеланных действиях прпрятываны, вследствие чего некоторые лекарства годами пользованы без серьёзных анализов о вредах, которые вызвали. Многие из них при этом всё ещё пользуются. Так в настоящее время на рынке всё ещё находится на десятые доли лекарств, которые моут привести до повреждения печени, почек, костного мозга, язвление на слизистых оболочках желудка и кишок и т.д. В случае ясных терапевтических индикаций у заболеваний для чьё лечение не существуют меньше опасные альтернативы их применение понятно. В таких ситуациях сознательно входит в риск от нежеланных эффектов, поскольку оценится, что он меньше риска, несущий основная болезнь. Многие потенциально вредные „лекарства“, а именно, рекомендуют для побуждения роста, увеличение продукции молока, мяса или яиц, большую быстроту или выносливость у спортивных лошадей, для индукции или супрессии эструса - итак для применения у здоровых животных. Это в первую очередь относится на спортивные лошади у которых ежедневно пользуются огромные количества лекарств: витаминов и минералов, анальгетиков, кортикостероидов и антибиотиков. Нежеланные эффекты такого лечения наглядны - некогда непосредственно после аппликации, а некогда и много позже, в приплоде. То же самое относится на мелких животных.

Ключевые слова: современная фармакотерапия, побочные и нежеланные действия, иатрогенная патология