

СРПСКО ВЕТЕРИНАРСКО ДРУШТВО
SERBIAN VETERINARY ASSOCIATION



ЗБОРНИК РАДОВА И КРАТКИХ САДРЖАЈА

31. САВЕТОВАЊЕ ВЕТЕРИНАРА СРБИЈЕ



10-13. септембра 2020. године

ИЗДАВАЧ
СРПСКО ВЕТЕРИНАРСКО ДРУШТВО

ГЛАВНИ И ОДГОВОРНИ УРЕДНИК
Проф. др Милорад Мириловић

ТЕХНИЧКИ УРЕДНИК
др Бранислав Вејновић

РЕЦЕНЗЕНТ
Проф. др Владимир Нешић

ШТАМПА
Научна КМД, Београд

ТИРАЖ
500 примерака

Београд, септембар 2020. године

ОРГАНИЗАТОР / ORGANIZER:
СРПСКО ВЕТЕРИНАРСКО ДРУШТВО

СУОРГАНИЗАТОР / CO-ORGANIZER:
ФАКУЛТЕТ ВЕТЕРИНАРСКЕ МЕДИЦИНЕ, БЕОГРАД
ПОЉОПРИВРЕДНИ ФАКУЛТЕТ НОВИ САД,
ДЕПАРТАМАН ЗА ВЕТЕРИНАРСКУ МЕДИЦИНУ

ПОКРОВИТЕЉ / PATRON:
МИНИСТАРСТВО ПОЉОПРИВРЕДЕ,
ШУМАРСТВА И ВОДОПРИВРЕДЕ
УПРАВА ЗА ВЕТЕРИНУ
ВЕТЕРИНАРСКА КОМОРА СРБИЈЕ

АДРЕСА ОРГАНИЗАТОРА / ADDRESS:
Српско ветеринарско друштво
Булевар ослобођења бр. 18, Београд
тел/фах: 011/2685-187
www.svd.rs
svd1890@gmail.com

Председник СВД-а / President of SVA:
Проф. др Милорад Мириловић

ОРГАНИЗАЦИОНИ ОДБОР / ORGANIZATIONAL COMMITTEE:

Председник / President: Милорад Мириловић
Потпредседници / Vice-presidents: Владимир Нешић и
Миодраг Рајковић
Технички секретар / Technical secretary: Катарина Вуловић
Маркетинг менаџер / Marketing manager: Небојша Алексић
Техничка подршка / Technical support: Др Бранислав Вејновић

ПОЧАСНИ ОДБОР / HONORARY COMMITTEE:

Бранислав Недимовић, Емина Милакара, Недељко Тица, Иван Бошњак, Марко Цинцовић, Мишо Коларевић, Саша Бошковић, Ненад Будимовић, Ратко Ралевић.

ПРОГРАМСКИ ОДБОР / PROGRAMME COMMITTEE:

Радмила Марковић (председник), Данијела Кировски, Тамаш Петровић, Бојан Тохол, Слободанка Вакањац, Неђељко Карабасил, Иван Вујанац, Владимир Магаш, Миланко Шеклер, Драго Недић

СЕКРЕТАРИЈАТ / SECRETARIAT:

Слободан Станојевић, Иван Милош, Миодраг Бошковић, Маријана Вучинић, Милутин Симовић, Зоран Рашић, Милан Ђорђевић, Предраг Масловарић, Зоран Јевтић, Зоран Кнежевић, Војислав Арсенијевић, Љубинко Штерић, Драгутин Смољановић, Бојан Блонд, Весна Ђорђевић, Добрила Јакић-Димић, Сава Лазић, Бранислава Белић, Милош Петровић, Милица Лазић, Ласло Матковић, Дарко Бошњак, Петар Миловић, Миодраг Николић, Никола Милутиновић, Славица Куша Јелесијевић, Ласло Матковић, Гордана Жугић, Јасна Стевановић, Жељко Сладојевић.

ФАРМАКОЛОШКО-ТОКСИКОЛОШКИ ПРОФИЛ ФЛОРФЕНИКОЛА

*Витомир Ђупић¹, Саша Ивановић¹, Сунчица Борозан², Андреа Превендар Црнић³,
Индира Муџезиновић⁴, Гордана Жугић⁵, Ромел Велев⁶, Дејана Ђупић Миладиновић⁷*

¹Катедра за фармакологију и токсикологију, Факултет Ветеринарске медицине, Универзитет у Београду, Р. Србија

²Катедра за хемију, Факултет Ветеринарске медицине, Универзитет у Београду, Србија

³Катедра за фармакологију и токсикологију Ветеринарски факултет, Свеучилиште у Загребу, Р. Хрватска

⁴Катедра за фармакологију и токсикологију Ветеринарски факултет, Универзитет у Сарајеву, Р. Босна и Херцеговина

⁵Агенција за лекове и медицинска средства Р. Србије

⁶Катедра за фармакологију и токсикологију Ветеринарски факултет, Универзитет у Скопљу, Северна Македонија

⁷Катедра за анатомију, Факултет Ветеринарске медицине, Универзитет у Београду, Р. Србија

Кратак Садржај

Флорфеникол је синтетски антибиотик из групе амфеникола. Он је структурни аналог, односно флуорирани дериват тиамфеникола, у којем је хидроксилна група на положају Ц₃ замењена флуором. За разлику од хлорамфеникола, флорфеникол је мање осетљив на ацетил-трансферазу и не узрокује иреверзибилни облик апластичне анемије. Управо из тог разлога флорфеникол се може користити и за лечење болести код животиња чији се производи користе за исхрану људи.

Флорфеникол се користи искључиво у ветеринарској медицини, и у исту је уведен крајем двадесетог века. У Европској унији је одобрен за примену код говеда, оваца, свиња и живине. Најпре је почео да се користи (у облику ињекција) за лечење респираторних инфекција код говеда, а потом оваца и свиња, а касније је одобрен (у облику оралних раствора или додавања у храну) и за лечење инфекција код живине и свиња.

Флорфеникол је бактериостатски антибиотик са широким спектром антибактеријског деловања. За разлику од тиамфеникола (чији је дериват), флорфеникол има шири спектар и много јаче антибактеријско деловање. Флорфеникол делује и на бактерије које су развиле резистенцију на хлорамфеникол, односно на бактерије које луче ензим хлорамфеникол-ацетилтрансферазу.

За разлику од хлорамфеникола, флорфеникол је мање токсичан и самим тим безбеднији, па се може користити и код животиња чији се производи користе за исхрану људи.

Кључне речи: фармаколошко-токсиколошки профил, флорфеникол, бактериостатски антибиотик, респираторне инфекције, говеда, живина, свиње

Abstract

Florfenicol is a synthetic antibiotic from the amphenicol group. It is a structural analogue, ie. a fluorinated derivative of thiamphenicol, in which the hydroxyl group at position C3 is replaced by fluorine. Unlike chloramphenicol, florfenicol is less sensitive to acetyl transferase and does not cause an irreversible form of aplastic anemia. For this reason, florfenicol can also be used to treat diseases in food animals.

31. САВЕТОВАЊЕ ВЕТЕРИНАРА СРБИЈЕ, ONLINE

Florfenicol is used exclusively in veterinary medicine, and it was introduced at the end of the twentieth century. In the European Union, it is approved for use in cattle, sheep, pigs and poultry. It was first used (in the form of injections) to treat respiratory infections in cattle, then in sheep and pigs, and later approved (in the form of oral solutions or adding to food) and to treat infections in poultry and pigs.

Florfenicol is a bacteriostatic antibiotic with a broad spectrum of antibacterial activity. Unlike thiamphenicol (whose derivative it is), florfenicol has a wider spectrum and a much stronger antibacterial effect. Florfenicol also acts on bacteria that have developed resistance to chloramphenicol, ie. bacteria that secrete the enzyme chloramphenicol acetyltransferase.

Unlike chloramphenicol, florfenicol is less toxic and therefore safer, so it can also be used in food animals.

Key words: pharmacological-toxicological profile, florfenicol, bacteriostatic antibiotic, respiratory infections, cattle, poultry, pigs

Увод

Флорфеникол је синтетски антибиотик из групе амфеникола у коју заједно са њим спадају још хлорамфеникол и тиамфеникол. Најпре је из хлорамфеникола (заменом нитро групе у пара положају метилсулфонил групом) настао тиамфеникол, а потом је (заменом хидроксилне групе на положају Ц₃ атомом флуора) настао флорфеникол. Као такав, овај структурни аналог, односно флуорирани дериват тиамфеникола је (за разлику од хлорамфеникола), мање осетљив на бактеријску ацетил-трансферазу (која учествује у процесу ацетилације хидроксилне групе на Ц₃ положају, а тиме и деактивацији хлорамфеникола), и не узрокује ирверзибилни облик апластичне анемије. Захваљујући промени у хемијској структури, а услед тога и мањој токсичности, флорфеникол се може користити и за лечење болести код животиња чији се производи користе за исхрану људи (Dowling, 2013, Papich i Riviere, 2001).

Флорфеникол се користи искључиво у ветеринарској медицини, и у исту је уведен крајем двадесетог века. У Европској унији је одобрен за примену код говеда, оваца, свиња, живине и риба. Најпре је почео да се користи (у облику ињекција) за лечење респираторних инфекција код говеда, а потом оваца и свиња, а касније је одобрен (у облику оралних раствора или додавања у храну) и за лечење инфекција код живине и свиња (Voorspoels i sar., 1999; Abu-Basha i sar., 2012).

Флорфеникол је бактериостатски антибиотик са широким спектром антибактеријског деловања. За разлику од тиамфеникола (чији је дериват), флорфеникол има шири спектар и много јаче антибактеријско деловање. Флорфеникол делује и на бактерије које су развиле резистенцију на хлорамфеникол, односно на бактерије које луче ензим хлорамфеникол-ацетилтрансферазу (Papich i Riviere, 2001).

Флорфеникол, антимицробни ефекат остварује везивањем за 50С субјединицу рибозома бактеријске ћелије, блокирајући на тај начин синтезу протеина (El-Banna i El-Zorba, 2011; Anonymus, 2007; Papich i Riviere, 2001; Dowling, 2013).

Флорфеникол се (захваљујући својој липосолубилности) релативно брзо и добро апсорбује из дигестивног тракта домаћих животиња, и исто тако добро и комплетно дистрибуира скоро у сва ткива у организму. Мало се метаболише и релативно кратко задржава у организму (Šćuka, 2005; Arpley, 2001).

За разлику од хлорамфеникола, флорфеникол је мање токсичан и самим тим безбеднији, па се може користити и код животиња чији се производи користе за исхрану људи (Dowling, 2013).

Антимицробни спектар деловања

Флорфеникол је бактериостатски антибиотик са широким спектром антибактеријског деловања. За разлику од тиамфеникола (чији је дериват), флорфеникол има шири спектар и много јаче антибактеријско деловање. Флорфеникол делује и на бактерије које су развиле резистенцију на хлорамфеникол, односно на бактерије које луче ензим хлорамфеникол-ацетилтрансферазу (Papich i Riviere, 2001). Значајно побољшање његове ефикасности је управо последица замене хидроксилне групе атомом флуора (Marca i sar., 1984; Lashev i Haritova, 2006).

Флорфеникол је активан против бројних грампозитивних и грамнегативних бактерија, укључујући: *Maiheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus somnus*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhi*, *Shigella dysenteriae* и *Staphylococcus aureus* (Abu-Basha i sar., 2012).

Флорфеникол је нарочито ефикасан против хлорамфеникол резистентних бактерија, као што су: *Haemophilus influenza*, *Klebsiella aerogenes* и *Bacteroides spp.* (Neu i Fu, 1980). Бактериостатски делује на салмонеле и *Escherichia coli*, а бактерицидно против *Haemophilus influenza*. За мало је ефикаснији од хлорамфеникола против *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и *Mycoplasma pneumoniae*, а мање активан против *Ureaplasma urealyticum* (Graham i sar., 1988). Све ово је допринело да флорфеникол буде достојна замена за хлорамфеникол, који је као што је познато забрањен за примену код животиња чији се производи користе за исхрану људи.

У *in vitro* условима утврђено је да флорфеникол поседује и бактерицидну активност, као и постантибиотски ефекат, и то како поосле примене у терапијским концентрацијама, тако и након примене у концентрацијама, које су испод минималних инхибиторних концентрација. Оваква констатација је донесена на основу огледа изведеног са бактеријама *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* и *Haemophilus parasuis*, које су изоловане из респираторног тракта болесних свиња (Wilhelm, 2012).

Механизам деловања

Флорфеникол, као хлорамфеникол и тиамфеникол антимикиробни ефекат остварује везивањем за 50С субјединицу рибозома бактеријске ћелије, блокирајући на тај начин синтезу протеина. Реверзибилним везивањем за рецепторско место на 50С субјединици рибозома, флорфеникол омета инкорпорацију аминокиселине у новостворени пептид, на тај начин што блокира активност ензима пептидилтрансферазе (El-Banna i El-Zorba, 2011; Anonymous, 2007; Parich i Riviere, 2001; Dowling, 2013).

Флорфеникол није осетљив на нитрозоредуктазе и бета-лактамазе, и не реагује са п-аминобензојевом киселином, ДНК и РНК (Adams, 2001). Активан је и у ткиву које је захваћено инфламацијом, дегенерацијом или процесом гнојења. Ефекат испољава и у присуству жучи и жучних соли, па се може користити за лечење хепатобилијарних и интестиналних инфекција. Супстанце које садрже СХ групу (као цистеин и ацетил-цистеин,) које иначе редукују активност пеницилина и тетрациклина не утичу на дејство флорфеникола (Adams, 2001).

Резистенција

Велика потрошња антимикиробних лекова, неминовно је утицала на развој резистенције код микроорганизама на бројне антимикиробне лекове, па тако и на флорфеникол. Може се слободно рећи да је развој бактеријске резистенције, данас постао глобалан проблем, како у хуманој, тако и ветеринарској медицини. Због тога су у бројним земљама широм света установљени програми праћења и бележења појаве резистенције, као и начини и путеви да се она, колико је год могуће смањи.

Најчешће присутан механизам бактеријске резистенције на хлорамфеникол (лек из којег је настао флорфеникол) је ензимска инактивација овог лека, тј. ацетилација, помоћу хлорамфеникол ацетилтрансфераза. Сматра се да постоје два различита типа овог ензима. Ацетилацијом хидроксилне групе на хлорамфениколу, спречава се везивање овог лека за 50С субјединицу рибозома, а тиме и синтеза беланчевина. Такође, постоје извештаји о постојању других механизма развоја резистенције, као што су ефлуks или избацивање лека из бактеријске ћелије, инактивација помоћу фосфотрансфераза и мутације циљних места или спречавање уласка лека кроз ћелијску мембрану. Гени за хлорамфеникол ацетилтрансферазу се најчешће налазе на плазмидима у ентеробактеријама и пастерелама и већина ових плазида поседује један или више додатних гена за резистенцију. Избацивање хлорамфеникола из бактеријске ћелије може бити посредован помоћу специфичних транспортера (Giguere i sar., 2013; Schwartz i sar., 2004).

Због замене хидроксилне групе на Ц-3 атому тиамфеникола, атомом флора, флорфеникол је мање осетљив и може се рећи скоро резистентан на бактеријске ацетилтрансферазе. Ипак, у литератури се помињу нови механизми бактеријске резистенције на хлорамфеникол и

флорфеникол. Резистенција грамнегативних бактерија на флорфеникол је везана за пренос флоР-гена помоћу плаزمида. Овај ген кодира за мембрану-везане протеине, који учествују у избацивању хлорамфеникола и флорфеникола из бактеријске ћелије. У случају неонаталне дијареје, узроковане бактеријом *E. coli* код телад, уколико је присутан флоР-ген, минимална инхибиторна концентрација овог лека износи од 16 до 256 µg/ml. Овај ген је утврђен и код бактерија *Pasteurella multocida* изолованих из телад (Giguere i sar., 2013).

Фармакокинетика

Захваљујући својој липосолубилности, флорфеникол се релативно брзо и добро апсорбује из дигестивног тракта домаћих животиња, што потврђује висока биорасположивост (Šćuka, 2005; Arley, 2001).

Наведена липофилност, омогућује флорфениколу да се добро и комплетно дистрибуира скоро у сва ткива у организму и највеће концентрације постиже у бубрезима, мокраћи, жучи, танком цреву, бронхијалном секрету, скелетној мускулатури и срцу. Пенетрира и у цереброспиналну течност, мозак, очну водицу и зглобове, али у нижим концентрацијима. У мозгу и цереброспиналној течности концентрација флорфеникола износи 1/4 до 1/2 од концентрације у плазми. Утврђено је да се флорфеникол након апсорпције, слабо веже за протеине крвне плазме (Afifi i El-Sooud, 1997; Sidhu i sar., 2013). Добра апсорпција (апсорбоване концентрације неколико пута веће од минималних инхибиторних концентрација за већину патогених микроорганизама, а нарочито за узрочнике респираторних инфекција) и дистрибуција квалификују флорфеникол да се може користити у лечењу великог броја обољења код животиња. (Papich i Riviere, 2001; Šćuka, 2005; Anonymous, 2007).

Флорфеникол се мало метаболише у организму и углавном излучује у непромењеном облику. Код говеда се 64% лека излучује урином у неизмењеном облику, а остатак у облику метаболита. Након примене радиоактивно (¹⁴Ц) обележеног флорфеникола утврђено је да се флорфеникол квалитативно приближно слично метаболише код пацова и говеда. Идентификована су 4 метаболита (флорфеникол-амин, флорфеникол-алкохол, флорфеникол-оксаминска киселина и монохлорфлорфеникол), који се углавном излучују урином. Поред наведених метаболита, који су утврђени и код већине других врста животиња, претпоставља се да их има још, али су за сада још увек непознати. Сви ови метаболити флорфеникола имају далеко слабију антибактеријску активност од изворног облика флорфеникола. Од свих наведених метаболита, флорфеникол-амин је најважнији, јер се најдуже задржава у ткивима и служи као маркер за праћење резидуа флорфеникола и одређивања каренце за јестива ткива животиња (Adams, 2001; Anonymous, 2007). Флорфеникол се релативно кратко задржава у организму, нарочито након интравенске апликације. Заједно са метаболитима, флорфеникол се углавном излучује преко бубрега, а делом и преко фецеса (флорфеникол, флорфеникол-оксаминска киселина, монохлорфлорфеникол). Метаболит флорфеникол-амин се најдуже задржава у ткивима (Anonymous, 2007).

Фармакокинетика флорфеникола је до сада испитивана код телад (Varma i sar., 1986; Adams i sar., 1987), крава (Bretzlaff i sar., 1987; Soback i sar., 1995), свиња (Liu i sar., 2003), живине (бројлери) (Shen i sar., 2002), коња (McKellar i Varma, 1996), оваца (Lane i sar., 2004; Jianzhong i sar., 2004), коза (Atef i sar., 2001), камила (Ali i sar., 2003), паса (Birdane i Birdane, 2015), кунића (Park i sar., 2007) и риба (somovi) (Park i sar., 2006). У раду су изнети најважнији подаци о фармакокинезици флорфеникола код пилића, свиња и телад.

После пероралне (у храни или води за пиће) или парентералне (и.м.) апликације, флорфеникол се брзо и скоро комплетно апсорбује код бројлерских пилића и кока носиља (Lohani, 2010; Chang i sar., 2010; Goetting i sar., 2011). Биолошка расположивост након и.м. апликације износи $96,6 \pm 6,50$ %, а после пероралне примене $55,34 \pm 3,70$ %. (Afifi i El-Sooud, 1997). Утврђено је да се брзина и степен апсорпције, а тиме и биолошка расположивост мења у зависности од тога да ли се лек апликује животињама након ускраћивања хране или заједно са храном. Тако, код јединки које су постиле биолошка расположивост износи $94,17 \pm 16,13$ %, а код нормално храњених јединки $88,20 \pm 20,38$ % (Baert i De Backer, 2006). Код пилића, третираних флорфениколом, п.о. у дози од 20 mg/kg т.м, два пута у размаку од 12 сати, у току 3 дана, утврђено је да се овај лек већ за 24 сата елиминише, односно да му се смањи радиоактивност у организму за

93,7%, а 98,2% за три дана. Највећи проценат флорфеникола излучи се изметом у непромењеном облику (42%), док се у облику метаболита флорфеникол-амина излучи 25%, 10% у облику флорфеникол-алкохола и 5% у облику флорфеникол-оксаминске киселине. Остатак радиоактивности отпада на непознате метаболите. Метаболит монохлорфлорфеникол није утврђен у измету (Anonymus, 1999).

Флорфеникол се брзо и комплетно апсорбује и након оралне или и.м. апликације код свиња. Утврђено је да овај лек, после оралне примене (у облику премикса) у дози од 10 mg/kg т.м., максималну концентрацију од 5 µg/ml, постиже за 3 сата (Anonymus, 2020). Испитивања су показала да присуство хране негативно утиче на брзину и степен апсорпције флорфеникола из дигестивног тракта код свиња (Jiang i sar., 2006). Такође, утврђено је да флорфеникол постиже веће концентрације и за краће време код инфицираних у односу на здраве јединке. Тако, након и.м. апликације овај лек максималну концентрацију код здравих свиња (3,20 ± 0,61 µg/ml) постиже за 0,91 ± 0,32 сати, док је ова вредност код инфицираних свиња износила 4,00 ± 0,76 µg/ml, и постигнута је за 0,78 ± 0,27 сати. У складу са тим и вредности биолошке расположивости су износиле (103,74 ± 26,75 µg/ml) код здравих свиња, а 122,77 ± 44,43 µg/ml код болесних јединки (Liu i sar., 2003). Код свиња се (без обзира на начин апликације) у највећој количини у урину излучује (45-60%) флорфеникол (као изворно, родитељско једињење), а потом (по количини) следе његови метаболити. На првом месту је флорфеникол-амин (11,2-17%), а затим следе флорфеникол-оксаминска киселина (мање од 10%), флорфеникол-алкохол (1,10%), монохлорфлорфеникол (1,90%) и остатак радиоактивности (у малом проценту) чине три непозната једињења. Исти метаболити су утврђени и у фецесу свиња (Anonymus, 1999).

Код телади се такође флорфеникол добро апсорбује, како после парентералне, тако и оралне примене. И код ових животиња је утврђено да храна утиче на брзину и степен апсорпције флорфеникола. Тако је, након пероралне примене и ускраћивања хране, флорфеникол максималну концентрацију од 11,32 ± 4,04 µg/ml, постигао за 149,37 ± 43,32 минута, док је мерењем извршеним 5 минута након оброка, утврђена максимална концентрација од 9,41 ± 1,05 µg/ml, и постигнута је након 201,84 ± 41,72 минута. У складу са тим је и биолошка расположивост флорфеникола, након оралне примене и ускраћивања хране, износила 88%, а када је лек апликован након оброка, ова вредност је била мања и износила је 65% (Varma i sar., 1986).

И код телади је утврђено да се фармакокинетика флорфеникола разликује код здравих и болесних јединки, односно да овај лек постиже веће концентрације (у плазми и бронхијалном секрету) и за краће време код јединки инфицираних бактеријом *Pasteurella multocida*. Тако је, након и.м. апликације флорфеникол максималну концентрацију у плазми здравих јединки (3,70 ± 0,08 µg/ml) постигао за 3,07 ± 0,21 сати, док је максималну концентрацију у бронхијалном секрету (6,88 ± 0,23 µg/ml), постигао за 1,54 ± 0,10 сати. С друге стране, када је лек апликован инфицираним јединкама, максималну концентрацију у плазми (4,06 ± 0,24 µg/ml), постигао је за 3,01 ± 0,14 сати, а у бронхијалном секрету ову концентрацију (7,62 ± 0,26 µg/ml) је постигао за 1,70 ± 0,08 сати. Ови резултати су показали да флорфеникол постиже веће концентрације у бронхијалном секрету, него у плазми (Ramadan i Al-Aty, 2011). Након и.м. апликације полувреме елиминације износило је чак 1098 минута, што указује на споро ослобађање овог лека са места и.м. апликације (Lobell i sar., 1994; Anonymus).

Интеракције

Флорфеникол се (као и остали представници амфеникола) не сме апликовати заједно са бактерицидним лековима, као што су пеницилини, цефалоспорини и аминокликозиди. Такође, флорфеникол се не сме апликовати са флуорохинолонима (услед инхибиције синтезе протеина интерферира са продукцијом аутолизина, који су неопходни за лизирање бактеријске ћелије после инхибиције супернавијања ДНК од стране флуорохинолона) и јонофорним антибиотицима, као што су монензин и ласалоцид (код пилића комбинација хлорамфеникола и ласалоцида узрокује настајање озбиљне дегенерације мишића) (Ђупић и сар., 2019).

Нежељени и токсични ефекти

За разлику од хлорамфеникола за којег је познато да делује токсично на разне органске системе у организму, а нарочито хематопоетски и имуни систем (због чега је и забрањен да се користи код животиња, чији се производи користе за исхрану људи), флорфеникол је мање токсичан и самим тим безбеднији, па се може користити и код животиња чији се производи користе за исхрану људи. Ипак, постоје подаци да овај лек примењен у високим дозама може реверзибилно, дозно-зависно изазвати анемију, имуносупресију, леукоцитопенију и тромбоцитопенију код свиња, риба, коза, камила, алпака, мишева и живине (Shah i sag., 2016). Поред тога, запажено је да амфениколи код коња изазивају дијареју и хипербилирубинемiju, дијареју и смањење узимања хране, те активност румена ког говеда, локалну реакцију после интрамускуларне и супкутане апликације, као и перианалну инфламацију, па чак и пролапсус ректума код свиња. Забележени су и случајеви фаталне супресије костне сржи, уколико се флорфеникол користи у дозама већим од препоручене или у току дужег временског периода (Constable i sag., 2016). Код телади третиране и.м. у дози од 200 mg/kg т.м. (10 пута већој дози од терапијске) у интервалу од 48 сати, утврђена је анорексија, смањење телесне масе, активности румена и конзумирања воде, те кетоза, и благо повећање активности ензима аланин-аминотрансферазе (САПТ), аспарат-аминотрансферазе (САОТ), аминоксил-трансферазе (ГТ), лактат-дехидрогеназе (ЛДХ), као и појава омекшавања фецеса (Anonimus, 2007).

Дозе и начин апликације

Флорфеникол се апликује п.о. или парентерално у дози која износи:

Перорална примена

— Свиње 10 mg/kg т.м./24 сата, у храни или води за пиће

— Живина 20 mg/kg т.м./24 сата, у води за пиће

Терапија траје 3–5 дана (живина), а 5 дана (свиње).

— Рибе 10 mg/kg т.м./24 сата, у храни

Терапија траје 10 дана.

Парентерална апликација

— Говеда 20 mg/kg т.м./48 сати, и.м. (двократно) или 40 mg/kg т.м., с.к. (једнократно) (На једном ињекционом месту се не сме апликовати више од 10 мл лека).

— Свиње 15 mg/kg т.м./48 сати, и.м. (двократно) (На једном ињекционом месту (на врату) се не сме апликовати више од 5 мл лека).

Интраамарна апликација

— Краве 750 mg/четврт вимена

Безбедност за људе који рукују или апликују лек

Уколико се користи на прописан начин, флорфеникол људи добро подносе. Ипак, овај лек, нарочито после пролонгиране примене може бити штетан, ако се прогута или инхалира. Гутањем у дужем периоду, флорфеникол може узроковати оштећење јетре и бубрега, те смањити фертилност и деловати штетно на плод, док удисањем честица лека, (мањих од 0,5 μm), могу настати промене у функцији плућа, односно пнеумоконијаза. Поред наведених ефеката, флорфеникол, након контаминације коже или очију, може узроковати иритацију коже или очију (благо црвена боја коњунктива), а код осетљивих особа и алергијске реакције.

Након ингестије, узети одмах чашу воде и по потреби се јавити лекару, док после инхалације, треба што пре напустити контаминирани зону. Друге мере обично нису потребне. Уколико се пак деси контаминација, коже или очију, наведене површине треба што пре испрати већом количином чисте, чесмене воде. За време руковања леком, прављења раствора или апликовања, не сме се јести, пушити или пити. После сваког руковања леком, мешања у води за пиће или апликације, треба опрати руке.

У случају појаве осипа на кожи потражити савет лекара, а уколико настане оток усана, очних капака, црвенило лица, и отежано дисање, тада без одлагања треба отићи у прву здравствену установу и потражити помоћ лекара.

31. САВЕТОВАЊЕ ВЕТЕРИНАРА СРБИЈЕ, ONLINE

Због свега наведеног, особе које рукују леком, треба да носе заштитно одело, рукавице и маску за лице. Код алергијских реакција, (у зависности од врсте и тежине симптома) примењују се адреналин и/или антихистаминици и глукокортикостероиди (Anonymus, 2011; Anonymus, 2010, 2019).

Потенцијална екоотоксичност

У животној средини, флорфеникол трпи одређене промене и разграђује се процесима фотолизе и биодеградације. Тако, његов фотолитички полуживот у чистој води износи преко 150 дана, односно 171 дан (Anonymus, 2014; Zhang i sar., 2016). Међутим, у испитивању фотодеградације флорфеникола под деловањем соларне и ксенонске лампе у воденој средини, утврђено је да полувреме фотолизе, деловањем соларног зрачења износи 187,29 часова, а само 22,43 сата након примене ксенонске лампе. Показало се да присуство кисеоничних радикала, нитрата, као и растворених органских материјала може играти значајну улогу у процесу фотолизе (Zhang i sar., 2016).

Флорфеникол је токсичан за водене организме и може узроковати дуготрајне нежељене ефекте у животној средини. Тако његова средња смртна концентрација (ЛЦ₅₀) за плавошкргу сунчаницу, након излагања од 96 сати, износи више од 830 mg/l, а за пастрмку више од 780 mg/l, док за малог рачића Дафнију, након 48-часовног излагања ова вредност износи више од 330 mg/l. Испитивањем је утврђено да температура може утицати на токсичност флорфеникола. Тако је на основу 21-дневног излагања Дафнија флорфениколу, запажено да је на температури од 25°C, његова ЕЦ₅₀, тј. концентрација која утиче на репродукцију, нижа (1,7 mg/l), него на 20°C, када износи 6,9 mg/l. Ови резултати указују да пораст температуре са 20 на 25°C, може значајно да утиче на токсичност флорфеникола. У сваком случају потребна су даља истраживања (Martins i sar., 2013). Наведени подаци, указују да се овај лек не сме сипати у водене екосистеме (Anonymus, 2011, 2019).

Каренца

На основу брзине елиминације резидуа флорфеникола, каренца за овај лек, после парентералне или пероралне примене износи:

Парентерална апликација

Месо и јестива ткива:

- свиње: 18 дана

- говеда: 30 дана (и.м. апликација); 44 дана (с.к. апликација)

Перорална примена

Месо и јестива ткива:

- свиње (премикс): 20 дана

- свиње и живина (орални раствор):

- живина: 7 дана

- свиње: 21 дан

Облик и јачина лека

Флорфеникол се у промету налази (у облику ињекционог раствора, оралног раствора или премикса или оралног прашка) у облику препарата јачине 300 mg/ml и 450 mg/ml (раствор за ињекцију), 100 mg/ml и 200 mg/ml (орални раствор) и 40 mg/g (премикс или орални прашак) и користи се пре свега за лечење респираторних инфекција код говеда, живине и свиња.

Терапијска примена

Флорфеникол се користи за лечење и превенирање (метафилактику) инфекција респираторног тракта (узрокованих бактеријама *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Ornithobacterium rhinotracheale*), као и других инфекција чији су узрочници осетљиви на флорфеникол код живине и свиња,

31. САВЕТОВАЊЕ ВЕТЕРИНАРА СРБИЈЕ, ONLINE

инфекција респираторног тракта (узрокованих бактеријама *Pasteurella* spp. и *Haemophilus* spp.), те цревних инфекција (telad), пододерматитиса (узрокованог бактеријом *Fusobacterium necrophorum*), кератокоњунктивитиса (чији је узрочник *Moraxella bovis*) и маститиса код говеда. Флорфеникол се може користити и за лечење фурункулозе и вибриозе код риба. Примена флорфеникола код коња није препоручљива.

Закључак

На основу свега изнетог, може се закључити да је флорфеникол, (уколико се користи у складу са Упутством за употребу и уз поштовање каренце) безбедан (како за животиње којима се апликује, тако и за људе потенцијалне конзументе мяса третираних животиња) и (без обзира на пораст резистенције) ефикасан лек за лечење наведених инфекција код индикованих животиња.

Литература

1. Abu-Basha EAH, Gehring R, Al-Shunnaq AF and Gheralbeh SM. Pharmacokinetics and Bioequivalence of Florfenicol Oral Solution Formulations (Flonicol and Veterin 10%) in Broiler Chickens. Journal of Bioequivalence and Bioavailability. 2012; 4(1): 001-005.
2. Adams PE, Varma KJ, Powers TE, Lamendola JF. Tissue concentrations and pharmacokinetics of florfenicol in male veal calves given repeated doses. Am J Vet Res. 1987; 48(12): 1725-32.
3. Adams RH. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Iowa State University Press/Ames. 8th Edition. 2001.
4. Afifi NA, El-Sooud KA. Tissue concentrations and pharmacokinetics of florfenicol in broiler chickens. British Poultry Science. 1997; 38(4): 425-428.
5. Ali BH, Al-Qarawi AA, Hashaad M. Comparative plasma pharmacokinetics and tolerance of florfenicol following intramuscular and intravenous administration to camels, sheep and goats. Vet Res Commun. 2003; 27(6):475-483.
6. Anonymous. Nuflor, an antibiotic. Technical Monograph. Schering-Plough, 2007.
7. Anonymous. Florgane 300 mg/ml Injection. Material Safety Data Sheet. Animalcare, 2014.
8. Anonymous. Florfenicol 73231-34-2. TCI Chemical India, Pvt. Ltd.
9. Anonymous. Florfenicol Liquid Formulation. Safety Data Sheet. Merck and Co., Inc. USA, 2019.
10. Anonymous. Nuflor Injectable Solution. Material Safety Data Sheet. Merck Animal Health. 2011.
11. Anonymous. Nuflor (Florfenicol), Injectable Solution, 300 mg/ml. NADA 141-063.
12. Anonymous. Florfenicol (Extension to chicken). Summary Report (3). Committee for Veterinary Medicinal Products. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. EMEA/MRL/589/99-FINAL, 1999).
13. Anonymous. Florfenicol. Material Safety Sheet. Sc-205696, 2010.
14. Anonymous. NUFLOL 2,3% Concentrate Solution. Drugs.com. 2020.
15. Apley M. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antimicrobials in Swine. EVP, 2001; 1-18.
16. Atef M, El-Gendi AYL, Amer AM and El-Aty AM Abd. Disposition Kinetics of Florfenicol in Goats by Using Two Analytical Methods. J. Vet. Med. A. 2001; 48: 129-136.
17. Baert K. and De Backer P. Pharmacokinetics and bioavailability of oral florfenicol in fasted and fed broiler chickens. J. vet. Pharmacol. Therap. 2006; 29 (Suppl. 1): 239-301.
18. Birdane YO, Birdane FM. Pharmacokinetics of florfenicol following intravenous and intramuscular administration in dogs. Veterinarni Medicina. 2015; (6): 323-329.
19. Bretzlaff KN, Neft-Davis CA, Ott RS, Koritz GD, Gustafsson BK, Davis LE. Florfenicol in non-lactating dairy cows.: pharmacokinetics, binding to plasma proteins, and effects on phagocytosis by blood neutrophils. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 1987; 10:233-240.
20. Chang SK, Davis JL, Cheng CN, Shien RH, Hsien MK, Koh BW, Chou CC. Pharmacokinetics and tissue depletion of florfenicol in Leghorn and Taiwan Native chickens. J. vet. Pharmacol. Therap. 2010; 33: 471-479.
21. Constable PD, Hinchcliff WK, Done SH, Gruenberg W. Veterinary Medicine: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats. 11th edition, 2016.
22. Ђупић В, Муминовић М, Кобал С, Велев Р. Фармакологија за студенте ветеринарске медицине. Научна КМД, Београд, 2019.
23. Dowling PM. Chloramphenicol, Thiamphenicol and Florfenicol. In: Giguere S, Prescott JF, Dowling PM. Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. Fifth edition. John Wiley and Sons. 2013.
24. El-Banna HA. And El-Zorba HY. Pharmacokinetic of florfenicol (Water soluble formulation) in healthy and *Pasteurella* infected broiler chickens. Journal of American Science. 2011; 7(5): 26-32.
25. Giguere S, Prescott JF, Dowling PM. Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. Fifth edition. John Wiley and Sons. 2013.
26. Goetting V, Lee KA, Tell LA. Pharmacokinetics of veterinary drug residues in eggs: a review of the literature. J. vet. Pharmacol. Therap. 2011; 34 (6):521-56.
27. Graham R, Palmer D, Pratt BC, Hart CA. In vitro

activity of florfenicol. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1988; 7(5): 691-4. **28.** Jiang HX, Zeng ZL, Chen ZL, Liu JJ, Fung KF. Pharmacokinetics of florfenicol in pigs following intravenous, intramuscular or oral administration and the effects of feed intake on oral dosing. J. vet. Pharmacol. Therap. 2006; 29:153-156. **29.** Jianzhong S, Xiubo L, Haiyang J & Walter HH. Bioavailability and pharmacokinetics of florfenicol in healthy sheep. J. vet. Pharmacol. Therap. 2004; 27: 163-168. **30.** Lane VM, Wetzlich S, Clifford A, Taylor I & Craigmill A. L. Intravenous and subcutaneous pharmacokinetics of florfenicol in sheep. J. Vet. Pharmacol. Therap. 2004; 27:191-196. **31.** Lashev L and Haritova A. Comparative allometric analysis of pharmacokinetics of florfenicol and tiamphenicol. Bulgarian Journal of Veterinary Medicine. 2006; 9(2): 115-122. **32.** Liu JZ, Fung KF, Chen ZL, Zeng ZL, Zhang J. Pharmacokinetics of florfenicol in healthy pigs and in pigs experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2003; 47 (2): 820-823. **33.** Lobell RD, Varma KJ, Johnson JC, Sams RA, Gerken DF, Ashcraft SM. Pharmacokinetics of florfenicol following intravenous and intramuscular doses to cattle. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 1994; 17(4):253-258. **34.** Lohani M, Ahmed AH, Singh KP, Verma S. Pharmacokinetics and Residual Studies of Florfenicol Following Multiple Dose Oral Administration in Poultry. J. Appl. Anim. Res. 2010; 38:9-12. **35.** Marca G, Mattina R, Dubini F, Cocuzza G. In-vitro antimicrobial activity of Sch 25393, a fluorinated analogue of thiamphenicol. J Antimicrob Chemother. 1984; 13(5): 423-7. **36.** Martins A, Guimareas L, Guilherme L. Chronic toxicity of the veterinary antibiotic florfenicol to *Daphnia magna* assessed at two temperatures. Environmental Toxicology and Pharmacology. 2013; 36(3):1022-1032. **37.** McKellar QA, Varma KJ. Pharmacokinetics and tolerance of florfenicol in Equidae. Equine Veterinary Journal. 1996; 28 (3): 209-213. **38.** Neu HC and Fu PK. In vitro Activity of Chloramphenicol and Thiamphenicol Analogs. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1980; 18(2):311-316. **39.** Papich GM. And Riviere JE. Chloramphenicol and Derivatives, Macrolides, Lincosamides and Miscellaneous Antimicrobials. In: Adams RH. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Iowa State University Press/Ames. 8th Edition. 2001. **40.** Park BK, Lim JH, Kim MS, Hwang YH, Yun HI. Pharmacokinetics of florfenicol and its major metabolite, florfenicol amine in rabbits. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 2007; 30 (1): 32-36. **41.** Park BK, Lim JH, Kim MS, Yun HI. Pharmacokinetics of florfenicol and its metabolite, florfenicol amine in the Korean catfish (*Silurus asotus*). Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 2006; 29:37-40. **42.** Schwarz S, Kehrenberg C, Doublet B, Cloeckaert A. Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. FEMS Microbiology Reviews. 2004; 28: 519-542. **43.** Shah JM, Qureshi TA, Shah T, Ali Shah Q, Arain MA, Bhutto ZA, Saeed M and Ali Siyal F. Impact of therapeutic and high doses of florfenicol on kidney and liver functional indicators in goat. Veterinary World, 2016; 9(10):1135- 1140. **44.** Shen J, Wu X, Hu D, Jiang H. Pharmacokinetics of florfenicol in healthy and *Escherichia coli*-infected broiler chickens. Research in Veterinary Science. 2002; 73: 137-140. **45.** Sidhu P, Rassouli A, Illambas J, Potter T, Pelligand L, Rycroft A, Lees P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic integration and modelling of florfenicol in calves. J Vet. Pharmacol Therap. 2013. **46.** Soback S, Paape MJ, Filep R, Varma KJ. Florfenicol pharmacokinetics in lactating cows after intravenous, intramuscular and intramammary administration. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 1995; 18(6): 413-417. **47.** Šćuka I. Florfenicol-farmakodinamika, farmakokinetika i klinička efikasnost oralnih formula kod domaćih životinja – sistematski prikaz. Veterinarski glasnik, 2005; 59(5-6): 635-654. **48.** Varma KJ, Adams PE, Powers TE, Powers JD. And Lamendola JF. TE. Pharmacokinetics of florfenicol in veal calves. J. vet. Pharmacol. Therap. 1986; 9: 412-425. **49.** Voorspoels J, D' Haese, De Ctaene BA, Vervaeet C, De Riemaecker DD, Deprez P, Nelis H, Remon P. Pharmacokinetics of florfenicol after treatment of pigs with single oral or intramuscular doses or with medicated feed for three days. The Veterinary Record. 1999; 145: 397-399. **50.** Wilhelm C. Bactericidal activity and post-antibiotic effect (PAE) of florfenicol against porcine respiratory disease pathogens. 4th European Symposium of Porcine Health Management. Programme and Abstract book. Bruges, Belgium, 25-27 April, 2012. **51.** Zhang Ya, Li J, Zhou L, Wang G, Feng Y, Wang Z, Yang X. Aqueous photodegradation of antibiotic florfenicol: kinetics and degradation pathway studies. Environmental science and pollution research international. 2016; 23(7): 6982-6989.