

**ОРГАНИЗАТОР:**  
**СРПСКО ВЕТЕРИНАРСКО ДРУШТВО**  
**ФАКУЛТЕТ ВЕТЕРИНАРСКЕ МЕДИЦИНЕ, БЕОГРАД**

**ПОКРОВИТЕЉ:**  
**МИНИСТАРСТВО ПОЉОПРИВРЕДЕ И ЗАШТИТЕ ЖИВОТНЕ СРЕДИНЕ**

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

**Председник СВД-а:**  
**Проф. др Милорад Мириловић**

**ОРГАНИЗАЦИОНИ ОДБОР:**

**Председник:** Милорад Мириловић  
**Потпредседници:** Владимир Нешић и Миодраг Рајковић  
**Секретар:** Десанка Ћетковић  
**Технички секретар:** Катарина Вуловић

**ПРОГРАМСКИ ОДБОР:**

Вера Катић, Петар Милосављевић, Данијела Кировски, Вања Крстић, Слободанка Вакањац, Соња Радојичић, Иван Вујанац, Драган Шефер, Миодраг Лазаревић, Никола Крстић, Зоран Кулишић.

**ПОЧАСНИ ОДБОР:**

Бранислав Недимовић, Владо Теодоровић, Ненад Петровић, Миленко Стеванчевић, Давор Шашић, Саша Бошковић, Ратко Ралевић, Драган Гламочић, Ненад Будимовић.

**СЕКРЕТАРИЈАТ:**

Живорад Костић, Мирослав Ђирковић, Тамаш Петровић, Иван Милош, Миодраг Бошковић, Брана Раденковић-Дамњановић, Маријана Вучинић, Зора Мијачевић, Милутин Симовић, Зоран Рашић, Милан Ђорђевић, Предраг Масловарић, Зоран Јевтић, Зоран Кнежевић, Војислав Арсенијевић, Љубинко Штерић, Драгутин Смољановић, Весна Ђорђевић, Добрила Јакић-Димић, Мишо Коларевић, Милица Лазић, Дарко Бошњац, Љубомир Милић, Петар Миловић, Миодраг Николић, Божидар Топаловић, Слободан Илић, Милош Петровић, Гордана Жугић, Драго Недић, Јасна Стевановић.

## САДРЖАЈ

### ПЛЕНАРНИ РЕФЕРАТИ

Саша М. Траиловић:  
ФЕДЕРАЦИЈА ВЕТЕРИНАРА ЕВРОПЕ И СТРАТЕГИЈА РАЗВОЈА ВЕТЕРИНАРСКЕ  
СТРУКЕ

Данијела Кировски, Снежана Стевановић-Ђорђевић:  
УСКЛАЂЕНОСТ СТУДИЈСКИХ ПРОГРАМА НА ФАКУЛТЕТУ ВЕТЕРИНАРСКЕ  
МЕДИЦИНЕ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ СА ПРЕПОРУКАМА СВЕТСКИХ И  
ЕВРОПСКИХ ВЕТЕРИНАРСКИХ ОРГАНИЗАЦИЈА

Станко Бобош, Зоран Рашић, Јасна Стевановић:  
ИНИЦИЈАТИВА ЗА СТВАРАЊЕ ОДРЖИВОГ СТАТУСА ВЕТЕРИНАРСКЕ СЛУЖБЕ

Војислав Илић:  
ПРОДАЈА ВЕТЕРИНАРСКЕ УСЛУГЕ

Мирослав Валчић, Соња Радојичић, Наташа Стевић:  
ПОТЕНЦИЈАЛ ЕНЗООТСКОГ ПОЈАВЉИВАЊА ЕГЗОТИЧНИХ БОЛЕСТИ  
ЖИВОТИЊА

Зоран Дебељак, Милена Живојиновић, Александар Томић:  
НАЈВАЖНИЈИ ЕЛЕМЕНТИ ПРЕВЕНТИВЕ, РАНОГ ОТКРИВАЊА, ПРАЋЕЊА И  
СУЗБИЈАЊА ЕГЗОТИЧНИХ ИНФЕКТИВНИХ ОБОЉЕЊА

Миланко Шеклер, Дејан Видановић, Тамаш Петровић, Весна Милићевић,  
Љубиша Вељовић, Никола Васковић, Казимир Матовић, Миша Коларевић,  
Будимир Плавшић:  
ДИЈАГНОСТИКА ЗАРАЗНИХ БОЛЕСТИ КАО ТРАЈНИ ИЗАЗОВ У СУЗБИЈАЊУ  
"ЕГЗОТИЧНИХ" ИНФЕКТИВНИХ ОБОЉЕЊА НА МОДЕЛУ БОЛЕСТИ КВРГАВЕ  
КОЖЕ ГОВЕДА (Lumpy skin Disease - LSD)

Саша Остојић:  
ВАНРЕДНИ (КРИЗНИ) НАЦИОНАЛНИ ПЛАНОВИ У СЛУЧАЈУ ПОЈАВЕ  
ЕГЗОТИЧНИХ ЗАРАЗНИХ БОЛЕСТИ ЖИВОТИЊА

Гордана Жугић, Саша Јаћовић:  
ЗАКОНСКИ ПРОПИСИ КОЈИ ДЕФИНИШУ СТАВЉАЊЕ ВЕТЕРИНАРСКОГ ЛЕКА У  
ПРОМЕТ НА ТЕРИТОРИЈИ РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ

Саша М. Траиловић, Мирјана Миловановић, Ђорђе С. Марјановић:  
КАРЕНЦА ЗА АНТИБИОТИКЕ - ОБАВЕЗА ПОШТОВАЊА ПРОПИСАНИХ  
ВРЕДНОСТИ, ШТА МОЖЕ БИТИ ПОСЛЕДИЦА ГРЕШКЕ?

Душан Мишић:  
ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ МУДРЕ И РАЦИОНАЛНЕ УПОТРЕБЕ АНТИБИОТИКА  
КОД ЖИВОТИЊА У ЦИЉУ СПРЕЧАВАЊА ПОЈАВЕ РЕЗИСТЕНЦИЈЕ

Снежана Булајић, Вера Катић, Тијана Ледина, Радослава Савић Радовановић:  
ДА ЛИ ПРИСУСТВО МЕТИЦИЛИН РЕЗИСТЕНТНИХ СТАФИЛОКОКА У ХРАНИ  
ПРЕДСТАВЉА РАЗЛОГ ЗА БРИГУ?

Неђељко Карабасил, Милош Арсић, Наташа Галић, Мирјана Димитријевић,  
Драган Василев, Владо Теодоровић:  
ЗНАЧАЈ НАЛАЗА *YERSINIA ENTEROCOLITICA* У МЕСУ СВИЊА

Иван Настасијевић:  
ИНТЕГРИСАНИ МОНИТОРИНГ ЗООНОТСКИХ ПАТОГЕНА У ЛАНЦУ ХРАНЕ -  
КОНЦЕПТ "ЈЕДНО ЗДРАВЉЕ"

Радмила Марковић, Стамен Радуловић, Милан Ж. Балтић, Јелена Јањић,  
Марија Павловић, Драган Шефер:  
СТИМУЛАТОРИ РАСТА КАО ИМПЕРАТИВ У САВРЕМЕНОЈ СТОЧАРСКОЈ  
ПРОИЗВОДЊИ

Стамен Радуловић, Радмила Марковић, Добрила Јакић-Димић, Драган Шефер:  
ЗДРАВ ДИГЕСТИВНИ ТРАКТ - ПРЕДУСЛОВ ЗА ОСТВАРЕЊЕ ОПТИМАЛНИХ  
ПРОИЗВОДНИХ РЕЗУЛТАТА

Ненад Андрић:  
ОБОЉЕЊА ВЕСТИБУЛАРНОГ СИСТЕМА ПАСА И МАЧАКА - КЛИНИЧКА СЛИКА,  
ДИЈАГНОЗА И ТЕРАПИЈА

Никола Крстић, Мирјана Лазаревић Мацановић, Бранислава Митровић, Марко  
Митровић:  
КОМПЈУТЕРИЗОВАНА ТОМОГРАФИЈА ВИСЦЕРОКРАНИЈУМА И  
ЕНДОКРАНИЈУМА СОЦИЈАЛНИХ ЖИВОТИЊА

Мирјана Лазаревић Мацановић, Никола Крстић, Марко Митровић, Никола  
Атанасијевић:  
РАДИОЛОШКА СЕМИОТИКА ОСТЕОПАТИЈА ПАСА И МАЧАКА  
ПРОУЗРОКОВАНИХ НЕИЗБАЛАНСИРАНОМ ИСХРАНОМ

Бојан Гајић, Даница Богуновић, Зоран Кулишић:  
АКТУЕЛНЕ ХЕЛМИНТОЗЕ ПАСА И МАЧАКА КОЈЕ СЕ ПРЕНОСЕ ВЕКТОРИМА

Владан Миљковић:  
ЗНАЧАЈ ПРЕВЕНТИВНИХ МЕРА У СВИЊАРСТВУ

Стевановић Божидар Савић:  
КЛИНИЧКА ДИЈАГНОСТИКА БОЛЕСТИ СВИЊА - ОПСЕРВАЦИЈА ФАРМЕ И  
ОЦЕНА ЗДРАВСТВЕНОГ СТАТУСА СВИЊА НА ФАРМИ

Милан Малетић, Драган Ристевски, Љубодраг Станишић, Јелена Малетић,  
Слободанка Вакањац:  
ВЕШТАЧКО ОСЕМЕЊАВАЊЕ И ПОРЕМЕЋАЈИ РЕПРОДУКЦИЈЕ КОД СВИЊА У  
ИНТЕНЗИВНИМ УСЛОВИМА ДРЖАЊА

## **РАДИОНИЦЕ**

Петар С. Милосављевић, Горана Поповић:  
ЛАПАРОТОМИЈА ГОВЕДА У ТЕРЕНСКИМ УСЛОВИМА

Владимир Магаш, Милош Павловић, Милоје Ђурић, Љубодраг Станишић,  
Светлана Недић:  
ХИРУРШКА САНАЦИЈА ПРОЛАПСУСА ВАГИНЕ КУЈА

## **ОКРУГЛИ СТО**

Драгиша Р. Траиловић, Весна Токић:  
СРЕДЊЕШКОЛСКО ОБРАЗОВАЊЕ У ВЕТЕРИНАРСКОЈ МЕДИЦИНИ:  
ПОМОЋНИК ВЕТЕРИНАРА ИЛИ БУДУЋИ ВЕТЕРИНАР?

Бранислава Белић, Марко Р. Цинцовић, Јоже Старич, Јожица Жежек, Озрен  
Смолец, Зорана Ковачевић, Драгица Стојановић:  
САМОСТАЛНИ ИСТРАЖИВАЧКИ РАД СТУДЕНАТА И ДОКТОРА ВЕТЕРИНАРСКЕ  
МЕДИЦИНЕ – ПРАКСА ЗАСНОВАНА НА ЧИЊЕНИЦАМА

Марко Р. Цинцовић, Бранислава Белић, Јоже Старич, Бојан Тохол, Озрен  
Смолец, Александар Поткоњак, Миленко Стеванчевић:  
КУРИКУЛУМ У ВЕТЕРИНАРСКОМ ВИСОКОМ ОБРАЗОВАЊУ И КОМПЕТЕНЦЕ  
СТУДЕНАТА ПО ДИПЛОМИРАЊУ

## **КРАТКА САОПШТЕЊА И ПОСТЕРИ**

Споменка Ђурић, Бранислав Вејновић, Нада Тајдић, Милорад Мириловић:  
ПОЈАВА ВИРУСА ПЛАВОГ ЈЕЗИКА (ВТВ) КОД ОВАЦА НА ТЕРИТОРИЈИ  
РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ

Божидар Аћимовић, Иван Вићић:  
ШМАЛЕНБЕРГ ВИРУС – ЕПИЗООТИОЛОШКА СИТУАЦИЈА ОД ИЗБИЈАЊА  
БОЛЕСТИ ДО ПОЈАВЕ У СРБИЈИ 2013. ГОДИНЕ

Невена Илић, Мирјана Димитријевић, Бранко Велебит, Бојан Адзић, Владо Теодоровић, Неђељко Карабасил, Никола Чобановић:  
ИДЕНТИФИКАЦИЈА НОРОВИРУСА У ДАГЊАМА (*Mytilus galloprovincialis*) ИЗ ЦРНОГОРСКОГ АКВАТОРИЈУМА

Бориша Иванић, Велемир Кадирић, Новалина Митровић, Теодор Марковић:  
МОНИТОРИНГ МИКРОБИЛОШКЕ ИСПРАВНОСТИ ХРАНЕ И ХИГИЈЕНЕ ПОВРШИНА У УГОСТИТЕЉСКИМ ОБЈЕКТИМА НА ТЕРИТОРИЈИ ГРАДА БИЈЕЉИНЕ

Александра Николић, Драган Василев, Невена Илић, Весна Ђорђевић, Неђељко Карабасил, Мирјана Димитријевић, Милијана Бабић, Александар Бајчић:  
КАРАКТЕРИСТИКЕ ПРОИЗВОДЊЕ СРЕМСКЕ ШУНКЕ У ТРАДИЦИОНАЛНИМ УСЛОВИМА

Александар Бајчић, Драган Василев, Невена Илић, Весна Ђорђевић, Неђељко Карабасил, Мирјана Димитријевић, Милијана Бабић, Александра Николић:  
КВАЛИТЕТ И БЕЗБЕДНОСТ ВАЉЕВСКИХ ДУВАН ЧВАРАКА

Веселина Раданов Пелагић, Дуња Ковач, Маја Жикић, Бојана Видовић:  
ПОЛИТИКА БЕЗБЕДНОСТИ ХРАНЕ - ЗАШТО ЈЕ НЕОПХОДНО УСКЛАЂИВАТИ ПОСТОЈЕЋЕ РАЗЛИКЕ У БЕЗБЕДНОСТИ ХРАНЕ У ОДНОСУ НА ACQUIS COMMUNAUTAIRE У ПРОЦЕСУ ПРИСТУПАЊА СРБИЈЕ ЕВРОПСКОЈ УНИЈИ

Бранислав Вејновић, Споменка Ђурић, Бранко Сувајђић, Нада Тајдић, Јасна Стевановић, Милорад Мириловић:  
АНАЛИЗА ОБИМА И ТЕНДЕНЦИЈЕ ПРЕРАДЕ МЛЕКА У ПРОИЗВОДЕ У РЕПУБЛИЦИ СРБИЈИ ЗА ПЕРИОД 2012-2015. ГОДИНЕ

Милан Митић, Марко Митровић, Никола Крстић, Мирјана Лазаревић Мацановић:  
ЕФЕКТИ ФИЗИКАЛНЕ ТЕРАПИЈЕ У ТРЕТИРАЊУ АНКИЛОЗИРАЈУЋЕГ СПОНДИЛОАРТРИТИСА ПАСА

Богомир-Болка Прокић, Роквић Никола, Никола Крстић:  
РЕНДГЕНСКА ДИЈАГНОСТИКА И ХИРУРШКА ТЕРАПИЈА НЕКИХ ПОРЕМЕЋАЈА МОРФОЛОГИЈЕ, ФУНКЦИЈЕ И ПРОХОДНОСТИ ЛУМЕНА ЈЕДЊАКА

Драган Живанов, Михајло Вићентијевић, Зоран Јевтић:  
ПОВРЕДЕ ДИВЉАЧИ ОД БОДЉИКАВЕ (ЖИЛЕТ) ЖИЦЕ КАО НОВИ ПРОБЛЕМ

Миодраг Радиновић, Ивана Давидов, Аннамариа Галфи, Марија Пајић, Станко Бобош:  
ПОЈАВА ПНЕУМОНИЈЕ У ЗАПАТУ МУЗНИХ КРАВА

Милош Петровић, Марко Р. Цинцовић, Бранислава Белић, Радојица Ђоковић,  
Јоже Старић, Јожица Јежек:  
КОНЦЕНТРАЦИЈА ПРОТЕИНА ТОПЛОТНОГ СТРЕСА (HEAT SHOCK PROTEIN 70,  
Hsp70) У КРВНОМ СЕРУМУ КОД КРАВА У РАНОЈ ЛАКТАЦИЈИ

Бојан Тохол, Борђе Цветојевић, Бранислав Курељушић, Срђан Крњић, Дејан  
Јанков, Озрен Смолец, Миленко Стеванчевић, Јован Спасојевић:  
ИСПИТИВАЊЕ ЕФИКАСНОСТИ ТЕРАПИЈЕ УЛЦЕРОЗНОГ МАМАРНОГ  
ДЕРМАТИТИСА МУЗНИХ КРАВА

Бојан Тохол, Озрен Смолец, Јосип Кос, Миленко Стеванчевић, Јован  
Спасојевић, Марија Липар, Дражен Внук:  
ПРИКАЗ СЛУЧАЈА - ПРЕЛОМА БУТНЕ КОСТИ У КОЗЕ И ОСТЕОСИНТЕЗЕ  
УПОТРЕБОМ ЛЦП ПЛОЧИЦЕ И ШТАЈМАНОВОГ ЧАВЛА

Озрен Смолец, Бојан Тохол, Марко Цинцовић, Лидија Медвен, Ана Беџк,  
Дамјан Грачнер:  
ПРИКАЗ СЛУЧАЈА ЛЕЈОМИОМА ПЕРИАНАЛНЕ РЕГИЈЕ КОД ХОЛШТАЈН-  
ФРИЗИЈСКЕ КРАВЕ

Мирјана Симоновић, Душан Симоновић, Марија Пајић, Зоран Рашић, Станко  
Бобош:  
ПРИСУСТВО ГЉИВИЦА У УЗОРЦИМА МЛЕКА КРАВА И КОЗА СА  
ПОРЕМЕЂЕНОМ СЕКРЕЦИЈОМ НА ШУМАДИЈСКОМ И ПОМОРАВСКОМ  
ЕПИЗООТИОЛОШКОМ ПОДРУЧЈУ

**ИНДЕКС АУТОРА**

## КАРЕНЦА ЗА АНТИБИОТИКЕ - ОБАВЕЗА ПОШТОВАЊА ПРОПИСАНИХ ВРЕДНОСТИ, ШТА МОЖЕ БИТИ ПОСЛЕДИЦА ГРЕШКЕ?

Саша М. Траиловић, Мирјана Миловановић, Ђорђе С. Марјановић

Факултет ветеринарске медицине, Универзитет у Београду

### Кратак садржај

Каренца је временски период који мора да протекне од последњег давања лека животињама па до тренутка када лечена животиња и/или њени производи могу безбедно да се користе за исхрану људи. Каренца се одређује на основу кинетике елиминације резидуа лека и његових метаболита из организма животиња, односно на основу вредности MRL (максимално дозвољени ниво резидуа) и ADI (прихватљиво дневно уношење). Елиминација резидуа лекова из организма третираних животиња није прост линеарни процес и зависи од великог броја фактора. Каренца за ткива третираних животиња се одређује прецизним експериментално-статистичким процедурама које обезбеђују потпуну безбедност за конзументе. Непридржавања прописане каренце за антибиотику и висок ниво њихових резидуа у ткивима могу имати за последицу испољавање токсичних дејства, изазивање алергијске реакције и развој антимикуробне резистенције.

*Кључне речи: Каренца, MRL, ADI*

Каренца је временски период који мора да протекне од последњег давања лека животињама па до тренутка када лечена животиња и њени производи могу безбедно да се користе у исхрани људи. Дужина периода ограничења зависи пре свега од фармакокинетичких карактеристика активних супстанци али и од примењене формулације лека, начина апликације и др. Сваки лек који добије дозволу за употребу код животиња чије је месо и млеко намењено за исхрану људи, мора да има одређену прецизну каренцу. Овакво ограничење штити конзументе од потенцијално штетног дејства заосталих резидуа лека у ткивима третираних животиња. Доктори ветеринарске медицине обавезни су да се придржавају прописане каренце без могућности да сами процењују и мењају време ограничења употребе ткива третираних животиња. Разматрање проблема везаних за каренцу антимикуробних лекова има посебан значај. Повећани ниво резистенције микроорганизама на антимикуробне лекове доводи се у директну везу са последицама присуства резидуа у ткивима третираних животиња. Велики број комерцијалних препарата на тржишту, учестала примена антибиотика, специфичности при одређивању каренце за ову фармакодинамску групу лекова, као и чињеница да се све чешће појављују нови режими дозирања (пулсно дозирање, метафилакса), могу изазвати забуне и грешке у постављању ограничења.

Различите групе антимикуробних лекова: бета-лактамски антибиотици, макролидни антибиотици, плеуромицилини, аминогликозидни антибиотици, тетрациклини, амфениколи, флуорирани хинолони, сулфонамиди и др., често се користе у ветеринарској медицини. Њихова употреба у интензивној сточарској производњи или како се данас то често назива "терапији запата", условљава масовну примену код великог броја животиња, а самим тим и специфично дозирање и регулисање каренце. Неопходно је објаснити неке појмове у циљу разумевања начина на који се каренца одређује, а што директно омогућава и разумевање разлога због којих се каренца мора стриктно уважавати. Резидуе ветеринарских лекова су фармаколошки активне супстанце (активни принципи лекова, ексципијенси или продукти деградације) и њихови метаболити који заостају у храни за људе пореклом од животиња третираних тим леком. *Maximum Residue Limits* (MRL) је максимални ниво резидуа или највећа дозвољена концентрација лека присутна у јестивим ткивима и намирницама

добијеним од лечених животиња која не делује штетно на организам људи. Још један параметар је битан за одређивање каренце, а то је прихватљиво дневно уношење лека за људе или ADI (*Acceptable daily intake*). Вредности MRL-а доноси Европска комисија (*European Commission*), односно њен стални комитет на предлог Комисије за ветеринарске лекове, Европске агенције за медицинска средства. Произвођачи лекова апликују за одређивање MRL-а са два дела фајла: а) подаци о безбедности и б) подаци о резидуама. У подацима о безбедности налазе се фармаколошке и токсиколошке студије углавном на експерименталним животињама. Такође, у овом делу документације мора бити обрачуната вредност ADI, која се одређује на основу резултата добијених у токсиколошким испитивањима на експерименталним животињама и вредности добијених доза (концентрација) тог лека без ефекта (NOEL- *no observed effect level*) у најосетљивијим тестовима на животињама. Од токсиколошких испитивања обавезна су испитивања акутне, субакутне и хроничне токсичности, испитивање токсичности за репродуктивне процесе, испитивање мутагености, тератогености, генотоксичности и дејства на имунолошки одговор. Обављају се и специфичи токсиколошки тестови, као што су испитивање потенцијалне неуротоксичности, мултигенерацијски тестови токсичности, утицај лека на микрофлору црева људи и др. На основу препоруке Светске здравствене организације (*World Health Organization - WHO*) у даљим прерачунавањима користи се фактор сигурности 100 и 1000 (зависно од типа ефекта који лек изазива) у односу на NOEL из најосетљивијег токсиколошког теста и добија вредност **токсиколошког** ADI. У делу документације о резидуама, произвођач је дужан да презентира информације о природи резидуа, њиховој кинетици и у оквиру тога, пре свега о динамици елиминације из организма. Посебно треба нагласити да елиминација резидуа лекова није прост линеарни процес. То значи да уколико је којим случајем продужено или скраћено трајање терапије за два дана, продужавање или скраћење времена ограничења за два дана неће обезбедити ниво резидуа испод MRL.

Сви ови подаци потребни су да се израчуна вредност MRL, односно на основу њега ADI и на крају одреди дефинитивна каренца. Детаљна законска процедура презентирана је документом EU Council Regulation (2377/90), на основу кога су све супстанце сврстане у четири анекса: Annex I: Final MRLs, када су подаци из документације били довољни да се успостави коначан максимални ниво резидуа; Annex II: MRLs not necessary, када подаци у документацији поуздано доказују да не постоји ризик за конзументе и када MRL није неопходан; Annex III: Provisional MRLs, када се успоставља привремена вредност MRL и када се налажу додатна испитивања; Annex IV, када резидуе лека носе неприхватљив ризик за конзументе или када информације о резидуама нису довољне да се успостави вредност MRL-а. Лекови сврстани у Анекс IV су забрањени за животиње чије се производи користе за исхрану људи у ЕУ.

Посебно треба нагласити да се каренца не одређује на основу једноставног изостанка резидуа тестираног лека у ткивима третираних животиња после одређеног времена од престанка давања тог лека. Процедура коју предвиђа ЕМЕА (Европска агенција за лекове) и FDA (Управа за храну и лекове САД) подразумева контролисана испитивања на тачно одређеном броју животиња са прецизном динамиком узорковања ткива и органа. На основу оваквог испитивања добијају се валидни резултати за апроксиматизацију времена каренце на читаву популацију тетираних животиња (једна врста специфичне рачунске регресионе анализе), са границама сигурности од 95% (ЕУ) или 99% (САД).

Напоменуто је да код антибиотика и осталих хемотерапеутика постоје разлике у односу на друге лекове јер се за њих одређују две вредности ADI: **токсиколошка** и **микробиолошка**, при чему се за одређивање каренце увек користи она нижа вредност. Наведени поступак је пресудан за прерачунавање каренце, што се добро може видети из примера одређивања ADI за тиамулин и амоксицилин.

На основу података које је ЕМЕА објавила за тиамулин, микробиолошки ADI израчунат је стандардном формулом:



**Geometrijska srednja vrednost MIK<sub>50</sub> x CF2 (µg/ml)****x dnevni fekalni bolus  
(150ml)****ADI=**  
(µg/kg)**CF1****frakcija oralne doze dostupna mikroorganizmima x telesna masa čoveka  
(60kg)**

CF<sub>1</sub> и CF<sub>2</sub> су параметри који се добијају експериментално у микробиолошким испитивањима и изражавају потенцијални степен резистенције који антибиотик може изазвати код микроорганизама људи. Изражавају се релативним вредностима.

Прерачуната вредност микробиолошког ADI тиамулина износи 32µg/kg телесне масе или 1920µg/особи. Међутим, токсиколошки ADI који је израчунат применом фактора сигурности 100 на NOEL од 3mg/kg/дневно (NOEL је добијен испитивањима на псима када су праћене промене електрокардиограма и кретање концентрације аланин-аминотрансферазе и лактат-дехидрогеназе после високих доза тиамулина примењиваних 26 и 54 недеље) износи 30µg/kg телесне масе или 1800µg/особи. По правилу да се увек за израчунавање MRL користи нижа вредност ADI, у овом случају примењен је токсиколошки ADI.

На основу изнешених података одређене су вредности MRL тиамулина за ткива живине и свиња, приказане у табели.

Фармаколошки активна супстанца	Маркер резидуа	Врста животиња	MRL	Таргет ткиво
Тиамулин	Збир резидуа које могу хидролизовати у 8 β-хидрокситиамулин	свиње	100µg/kg	мишићи
			500µg/kg	јетра
	Тиамулин	живина	100µg/kg	мишићи
			1000µg/kg	кожа+масно ткиво јетра
Тиамулин	живина	1000µg/kg	јаја	

Ове вредности су искоришћене у испитивањима за постављање каренце тиамулина код свиња и живине, како у земљама ЕУ, тако и код нас.

Треба се подсетити да је у последњих тридесетак година у ветеринарској медицини забрањено неколико група антимикробних лекова управо због токсичности њихових резидуа (последица метаболичке активације): нитрофурани, нитроимидазоли, хлорамфеникол, квиноксалини. Међутим, већина се и даље користи у хуманој медицини (изузев квиноксалина). Са друге стране, забрањени су и сви антимикробни стимулатори раста, салиномицин, флавофосфолипол, бацитрацин и др. због директног утицаја на развој резистенције микроорганизама.

Међутим, резидуе антимикробних лекова могу да испоље и другачију врсту нежељних ефеката. То се пре свега односи на бета-лактамске антибиотике. У њиховом случају, вредности ADI и MRL се одређују нешто другачије. Сами по себи, бета-лактамски антибиотици су готово нетоксичне супстанце и са те стране потпуно су се приближили Erlich-овом "магичном метку" али су истовремено снажни алергени. Управо због те њихове особине постоји могућност да резидуе бета-лактамских антибиотика изазову алергијску реакцију код људи. Преосетљивост се сматра најрелевантнијим токсиколошким крајњим ефектом - "end point" за процену безбедности амоксицилина. Особе које су преосетљиве на амоксицилин осетљиве су и на друге бета-лактаме, укључујући бензилпеницилин. Међутим FAO/WHO Expert Committee on Food Additives је примарно проценио бензил и прокаин-бензилпеницилин и закључио да је алергија одлучујући фактор у евалуацији сигурности резидуа ових антибиотика и препоручио да се дневни унос бензилпеницилна из хране одржи на што нижем нивоу, у сваком случају испод 30µg непормењеног основног облика

лека. Ограничене информације сугеришу да је у поређењу са бензилпеницилином, амоксицилин хемијски мање реактиван и да са протеинима формира хаптене. Поред тога, препоручено стартно разблажење амоксицилина које се користи у дијагностици преосетљивости код сензибилисаних појединаца у кожном тесту је више од 2.500 пута веће него код бензилпеницилина. Значи да одговарајућом вредношћу ADI треба обезбедити да резидуе амоксицилина не доведу до два нежељена дејства у организму људи, развоја резистенције микроорганизама у дигестивном тракту и алергијске реакције.

Формула по којој је израчуната вредност ADI за амоксицилин је:

$$\text{ADI } (\mu\text{g/kg bw}) = \frac{\text{MIC}_{\text{calc}} \times \text{Masa sadržaja kolona}}{\text{Fracija oralne doze dostupna mikroorganizmima} \times \text{Telesna masa}}$$

Вредност  $\text{MIC}_{\text{calc}}$  је одређена на основу вредности  $\text{MIC}_{50}$  амоксицилина за микроорганизме који колонизују колон човека: *Escherichia coli* ( $\text{MIC}_{50}=5 \mu\text{g/ml}$ ), *Bifidobacterium* ( $\text{MIC}_{50}=0.06 \mu\text{g/ml}$ ), *Clostridium* ( $\text{MIC}_{50}=0.1 \mu\text{g/ml}$ ), *Bacteroides* ( $\text{MIC}_{50}=0.5 \mu\text{g/ml}$ ), *Lactobacillus* ( $\text{MIC}_{50}=0.25 \mu\text{g/ml}$ ), *Fusobacterium* ( $\text{MIC}_{50}=0.1 \mu\text{g/ml}$ ), *Eubacterium* ( $\text{MIC}_{50}=0.1 \mu\text{g/ml}$ ) и *Peptostreptococcus* ( $\text{MIC}_{50}=0.1 \mu\text{g/ml}$ ). Вредност  $\text{MIC}_{\text{calc}}$  износи  $0.10 \mu\text{g/ml}$ . На основу прерачунавања микробиолошки ADI за амоксицилин износи  $0-0.7 \mu\text{g/kg}$  телесне масе или  $42 \mu\text{g}$  за особу од  $60 \text{ kg}$ . Ова вредност је виша од вредности за бензилпеницилин. Истовремено, на основу примењених концентрација у алергијским кожним пробама и афинитета амоксицилина да са протеинима гради хаптене Комитет је сматрао да ова вредност ADI онемогућава испољавање другог нежељеног дејста резидуа, односно алергијске реакције.

Токсиколошки ADI за амоксицилин није одређен, јер је он практично нетоксичан, чак и у најосетљивијим токсиколошким тестирањима.

На основу одређене вредности ADI, постављена је и вредност MRL и то за ткива говеда, оваца и свиња од  $50 \mu\text{g/kg}$  и за млеко крава и оваца  $4 \mu\text{g/kg}$ , прерачунато на изворно непромењено једињење. То је основа за одређивање поуздане каренце за све препарате амоксицилина.

Чињеница је да и поред неколико документа ЕУ о хармонизацији вредности каренце за ветеринарске лекове, разлике за различите препарате једног истог антимикробног лека, намењеног истој животињској врсти и са истим начином администрације, још увек постоје. Ово може бити збуњујуће за докторе ветеринарске медицине али је потпуно оправдано. На дужину времена ограничења употребе ткива животиња после апликације лека осим карактеристика главне активне супстанце утичу и остали састојци лека, ексципиенси, конзерванси и др. Препорука је да се свакако пре употребе лека провери вредност каренце, без обзира на претходно искуство или сазнања везана за други паралелни лек. Са друге стране, обавеза произвођача је да, кроз варијације везане за карактеристике њихових препарата, промене вредност каренце уколико постоје нова сазнања. И ово потврђује потребу за редовним информисањем доктора ветеринарске медицине о таквој врсти промена.

С обзиром на национални Закон о лековима и медицинским средствима, као и начин регистрације, односно продужења регистрације лекова у Републици Србији све наведене податке могуће је проверити на сајту Агениције за лекове и медицинска средства Србије. Подаци су ажурирани и апсолутно валидни за све регистроване ветеринарске лекове у Републици Србији.

Уколико би тражили неке недоумице или потенцијалне проблеме везане за каренцу ветеринарских лекова, то се пре свега може односити на каренце антимикробних лекова у млеку третираних крава, затим укључивање елиминације резидуа са места апликације у корпус укупних резидуа у ткивима третираних животиња и каренцу антимикробних лекова у јајима третираних носиља.

Што се тиче каренце за млеко крава, проблеми су углавном везани за разлике у односу на број дневних мужа. Тежи се што мањем одбацивању млека и што прецизнијем постављању каренце у односу на број мужа, а не на број дана или сати у односу на последњу администрацију лека. У Србији се каренца и даље одређује у данима, што повећава безбедност за конзументе али и повећава количине одбаченог млека. Други проблем везан за каренцу односи се на резидуе на месту парентералне апликације. Већина формулација комерцијалних препарата обезбеђује брзу елиминацију са места апликације, међутим пре свега формулације са продуженим деловањем (*Long Acting* формулације) али и неке соли активних принципа, споро се елиминишу са места апликације. Одбацивање ткива са места апликације више није опција и не примењује се на кланицама. Показало се да ова метода није поуздана и да дијаметар места на коме се налази већа концентрација резидуа није једноставно одредити. Прерачунавања су указала да код уобичајених формулација антибиотика та концентрација на месту апликације не утиче значајније на укупан ниво резидуа у ткивима. Међутим, у последње време у неким земљама ЕУ на основу могућности националне регистрације, па чак и код неких лекова који се централно региструју, појављује се далеко дужа каренца. Она је одређена урачунавањем нивоа резидуа на месту апликације лека који се рачуна као посебан компартимент у односу на остала ткива. О овој чињеници ће свакако морати да се поведе више рачуна у будућности.

У нашој земљи и даље постоји неоправдано правило да се носиље конзумних јаја не лече антимикуробном лековима нити било којим другим суспенцијама које имају каренцу. Одређивање каренце за јаја није једноставно. Носиље у просеку носе сваких 24 сата, а за свако јаје је потребно неколико дана да се развије *in vivo*. Са друге стране, неке компоненте јаја су формиране месецима пре него што се јаје потпуно развије, заштити љуском и снесе. Због релативно дугог развоја *in vivo*, често је потребно да протекне неколико недеља од третмана или акциденталног уношења антибиотика да би јаја била потпуно слободна од резидуа. Генерално се фармакокинетика лекова код птица разликује у односу на сисаре. Посебно је интересантна кинетика лекова у јајима. Релативно компликовани пут који лек или његови метаболити пролазе у организму живине да би на крају доспели до јаја, као и неизвесна предвидљивост времена потребног до потпуне елиминације, били су разлог да се велики број антибиотика не примењује код комерцијалних носиља. Од три главне компоненте јајета (жуманце, беланаце и љуска), жуманце има најдуже време потребно за развој. Лекови чије се резидуе могу наћи у жуманцу се током овог периода акумулирају и могу бити присутни у узастопно снешеним јајима 10 или више дана након третмана. Поред жуманца, лекови могу да се кумулирају и у беланцу, али с обзиром да се оно формира после жуманца и за релативно кратко време, количина резидуа је мања. Што се тиче љуске јајета, она настаје после формирања беланца, када су сви протеини депоновани и разређени водом. Развојни процес јајета, а самим тим и кинетика лекова у њима, слична је код већине птица и разликује се само у квантитативном погледу. Многи лекови се депонују првенствено у жуманцу, а затим и у беланцу, у зависности од физичко-хемијских карактеристика лека. Овом приликом дајемо кратак приказ доступних података о антибиотцима за које је одређена каренца за јаја.

Од макролидних антибиотика за носиље су предвиђени еритромицин, који је регистрован у ЕУ за лечење CRD (каренца за јаја износи 6 дана) и тилозин (каренца за јаја је 0 дана). Тетрациклини се депонују у јајима кокошака носиља. Резидуе се појављују брже у беланцу, али су концентрације које касније достижу више и дуже перзистирају у жуманцу. За лечење носиља предвиђен је окситетрацилин. Полимиксини су полипептидни антибиотици који су ефикасни против грам негативних бактерија. Када су резидуе ових антибиотика у јајима у питању, подаци постоје за колистин (полимиксин Е). У ЕУ каренца за јаја је 0 дана. Тиамулин је такође могуће користити код носиља, каренца за јаја је 0 дана.

Мада могућност примене горе наведених антибиотика код носиља постоји, готово је неразумљив изостанак интересовања заступника и произвођача регистрованих лекова да

кроз варијације прошире индикације својих препарата и легализују их за примену и код ове категорије живине.

#### **Закључак**

Обавеза свих доктора ветеринарске медицине је да се придржавају прописане каренце за антимикуробне лекове које су применили. Употребу ткива и производа лечених животиња за исхрану људи могу да одобре тек после истека периода ограничења. Самоиницијативно скраћивање каренце може да доведе до опасних последица по конзументе (токсичност, алергије). Неке од последица, као што је резистенција микроорганизама људи, не примећују се одмах али дугорочно драстично угрожава ефикасност антимикуробне терапије.

#### **Литература:**

1. Approach towards harmonisation of withdrawal periods of CVMP 036/95, 1995. 2. Commission Directive 2006/130/EC of 11 December 2006 implementing Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council as regards the establishment of criteria for exempting certain veterinary medicinal products for food-producing animals from the requirement of a veterinary prescription. 3. Commission Directive 2009/9/EC of 10 February 2009 amending Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for veterinary use (Official Journal L 44, 14/2/2009 p. 10 - 61). 4. Concept paper on revision of note for guidance for the determination of withdrawal periods for milk, EMA/CVMP/SWP/736014/2010 Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP). 5. Consolidated Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products as amended by Directive 2004/28/EC. 6. Etches, RJ, 1996, Reproduction in Poultry. CAB International, Wallingford, UK. 7. Status of MRL Procedures: MRL assessments in the context of Council regulation (EEC) No.2377/90 (Rev. 22) (Updated 04 August 2008). 7. Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to testing, European Medicines Agency Veterinary Medicines and Inspections London, Doc. Ref.: EMEA/CVMP/VICH/486/02-Rev.2, 2009. 8. The rules governing medicinal products in the European Union, Notice to applicants and Guideline Veterinary medicinal products, Establishment of maximum residue limits (MRLs) for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin. Volume 8, 2005. 9. Whittow, GC, 2000, Sturkie's Avian Physiology. Sturkie's Avian Physiology, 5th edn. Academic Press, London. 10. WHO Technical Report Series 969 Evaluation of certain veterinary drug residues in food Seventy-fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2012. 13. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima "Sl. glasnik RS" br. 30/2010 i 107/2012.