

ZBORNIK ADOVA

PRVOG SAVETOVANJA
IZ KLINIČKE PATOLOGIJE
I TERAPIJE ŽIVOTINJA



Clinica veterinaria '99

Budva, 13 - 17 septembar, 1999. godine

SADRŽAJ

1. KLINIČKO-LABORATORIJSKE METODE U DIJAGNOSTICI OBOLJENJA JETRE PASA I MAČAKA D. Trailović, Zorica Nikolovski Stefanović, D. Đurđević	1
2. RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA OBOLJENJA JETRE PASA I MAČAKA N. Krstić, D. Urošević	10
3. ULTRASONOGRAFIJA U DIJAGNOSTICI OBOLJENJA JETRE PASA I MAČAKA Mirjana Macanović	14
4. OSNOVNI PRINCIPI TERAPIJE OBOLJENJA JETRE U PASA I MAČAKA D. Trailović, Milanka Jezdimirović, P. Stepanović	21
5. ISHRANA PASA KOD OBOLJENJA JETRE Jelena Nedeljković -Trailović, Z. Sinovec	29
6. LIMFOSARKOMI PASA I MAČAKA Sanja Kovačević-Aleksić, M. Jovanović	34
7. PARAZITSKA OBOLJENJA KOŽE MESOJEDA N. Popović, V. Ilić	43
8. KRPELJI KAO VEKTORI UZROČNIKA OBOLJENJA PASA I MAČAKA Z. Kulišić, Nevenka Aleksić-Bakrač	55
9. DIROFILARIOZA - ANTE PORTAS Sanda Dimitrijević	58
10. EPILEPSIJA PASA: ETIOPATOGENEZA, DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA N. Andrić, V. Ilić	62
11. KERATOCONJUNCTIVITIS SICCA: DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA M. Hadži-Milić	69
12. STARI ANESTETICI - NOVE KOMBINACIJE J. Vasić	77
13. NOVE MOGUĆNOSTI PREVENTIVE SALMONELOZA T. Palić, D. Orlić, Radmila Resanović	89
14. SPECIFIČNOSTI PRIMENE LEKOVA KOD KAVEZNIH PTICA V. Čupić, T. Palić, N. Popović	94
15. FAKTORI KOJI UTIČU NA KVALITET LJUSKE JAJA D. Vitorović	100
16. POREMEĆAJI REPRODUKCIJE SVINJA I MERE ZA POVEĆANJE REPRODUKCIJE U SVINJARSTVU T. Petrujkić, G. Kostadinov	104
17. TERAPIJA PUERPERALNIH ENDOMETRITA KRMAČA D. Vuković, D. Janković, T. Petrujkić, M. Predojević, S. Perković	107
18. PRIKAZ INFEKTIVNIH I NEINFEKTIVNIH POBAČAJA OVACA Slobodanka Vakanjac, Miroslava Olujić, N. Pavlović	112

19. SUZBIJANJE STADNOG STERILITETA GOVEDA U VELIKIM ZAPATIMA T. Petrujkić, D. Vuković, G. Kostadinov	118
20. OBOLJENJA AKROPODIJUMA GOVEDA P. Milosavljević, M. Tadić	122
21. MONITORING RADIOAKTIVNOSTI NA TERITORIJI SRBIJE Gordana Pantelić	129
22. ZAGAĐENJE ŽIVOTNE SREDINE OSIROMAŠENIM URANOM U NAŠOJ ZEMLJI M. Orlić, Nada Miljević, Ljiljana Vuksanović	136
23. HEMIJSKI ZAGAĐIVAČI ŽIVOTNE SREDINE U VREME RATNIH DEJSTAVA Snežana Matić-Besarabić, S. Tošević, M. Tanasković, Lj. Adanski-Spasić	141
24. MOGUĆNOSTI RADIJACIONO HIGIJENSKE ZAŠTITE ŽIVOTINJA U VANREDNIM PRILIKAMA Gordana Vitorović, B. Draganović, M. Vićentijević, S. Džonić	150
25. PREGLED NAJČEŠĆIH NASLEDNIH BOLESTI DOMAĆIH ŽIVOTINJA S. Jovanović, Ružica Trailović, Mila Savić	157
26. METODE ZA DIJAGNOSTIKU NASLEDNIH OBOLJENJA DOMAĆIH ŽIVOTINJA Ružica Trailović, S. Jovanović, Mila Savić	162
27. KONGENITALNE MALFORMACIJE PRASADI UZROKOVANE HROMOZOMSKIM ABERACIJAMA Z. Stanimirović, Marijana Vučinić, D. Romić, Jevrosima Stevanović	170
28. HROMOZOMSKA VARIJABILNOST KRAVA SA POREMEĆAJIMA U REPRODUKCIJI J. Bojkovski, T. Petrujkić	176
29. RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA NASLEDNIH OBOLJENJA KOŠTANOG SISTEMA N. Krstić, Olivera Radulović	183
30. KONGENITALNE ANOMALIJE DIGESTVNOG TRAKTA PASA I MAČAKA V. Krstić, D. Trailović	188
31. LAMINITIS: ETIOPATOGENEZA, DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA D. Trailović, V. Ilić	191
32. TERAPIJA HRONIČNOG LAMINITISA SA POSEBNIM NAGLASKOM NA ORTOPEDSKO POTKIVANJE B. Prokić	198
33. NEPLODNOST KOBILA: ETIOLOGIJA, DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA T. Petrujkić, D. Trailović	200
34. VREME ZADRŽAVANJA ZABRANJENIH LEKOVA U ORGANIZMU KONJA - KARENCA ZA TAKMIČARSKE ŽIVOTINJE S. Trailović, D. Trailović, Milanka Jezdimirović	204



OSNOVNI PRINCIPI TERAPIJE OBOLJENJA JETRE U PASA I MAČAKA

D. Trailović, Milanka Jezdimirović, P. Stepanović

Terapija oboljenja jetre verovatno predstavlja jedan od najsloženijih segmenata farmakoterapije u kliničkoj praksi malih životinja, što je i logično, s obzirom na izuzetno kompleksnu patologiju ovog organa, opterećenu mnogobrojnim komplikacijama, koje praktično uključuju čitav organizam. Ona bi, u principu, mogla da se svede na sledeće ciljeve: (1) da ukloni uzrok bolesti, ukoliko je poznat; (2) spreči ili umanjí intenzitet reakcija koje potenciraju bolest; (3) obezbedi optimalne uslove za regeneraciju jetre i (4) spreči pojavu komplikacija izazvanih slomom jetrinih funkcija.

Specifična terapija

Mogućnosti primene specifične ili kauzalne terapije kod životinja sa oboljenjem jetre su minimalne, s jedne strane usled teškog otkrivanja etiološkog agensa, a, s druge strane, zbog malog izbora lekova koji mogu da deluju na najčešće uzročnike hepatopatija. Tako, na primer, kod virusnog hepatitisa uzročnik se zna, na žalost efikasnog leka koji deluje na viruse nema. Kod oštećenja jetre izazvanih toksinima ili lekovima specifičnom terapijom bi eventualno mogli da smatramo prestanak daljeg davanja inkriminisanog leka ili otrova. Otkrivanje takvih hepatopatija, međutim, nije uvek lako. Jetra je centralni organ u kome se odigrava metabolizam mnogih endogenih i egzogenih materija, pa su oštećenja izazvana toksinima veoma česta. Zbog ogromnog rezervnog kapaciteta, međutim, mnogi otrovi (As, Pb, Hg) će u većoj meri oštetiti druge organe čiji je rezervni kapacitet neuporedivo manji (mozak, bubrezi) zbog čega životinje uginjavaju od ovih komplikacija pre eventualne pojave simptoma fulminantnog hepatitisa. Laboratorijski nalazi i biopsija, nadalje, često ukazuju na trovanje a da se otrov nikada ne otkrije. Svakako, kada bi nam otrov bio poznat i kada bi uz to za njega postojao i specifični antidot, onda bi već mogli da govorimo o specifičnom tretmanu. Nekada se, opet, za uzrok sazna kasno, kao što je slučaj sa cirozom. U toj fazi je svaka kauzalna terapija bespredmetna.

Kod mnogih hroničnih oboljenja jetre čiji je uzrok poznat (neoplazme, amiloidoza, lipidoza) nisu nam dostupna sredstva za specifičnu terapiju. Neoplazme koje su dovoljno uznapredovale i kad se identifikuju imaju lošu prognozu. Amiloidoza se ne može specifično lečiti. Teška lipidoza se javlja kao posledica brojnih poremećaja metabolizma, pa je lečenje usmereno na korekciju metaboličkih poremećaja. Kod poremećaja u metabolizmu lipoproteina, hipotireoidizma i hiperadrenokortizma, javlja se reverzibilna lipidoza koja nekad spontano nestaje sama od sebe, ili se povlači sa otklanjanjem primarnog oboljenja. Lipidoza koja se javlja usled dijabetesa je, opet, progresivnog i ireparabilnog toka. U ovom slučaju se, međutim, preporučuje insulin, što se već može smatrati specifičnom terapijom. Zbog toga se terapija oboljenja jetre praktično svodi na simptomatsko lečenje, koje pre svega ima za cilj produžavanje života, bar dok se ne postavi etiološka dijagnoza i odredi specifična terapija, ukoliko je to uopšte moguće.

Potporna i simptomatska terapija

Mnoga, sasvim različita oboljenja jetre, koja se karakterišu istom kliničkom slikom, na primer, hepatitis, trovanje ugljentetrahloridom i ciroza, u praksi se leče na isti način, u nadi da će

se terapijom sprečiti komplikacije, podstaći regeneracija jetre i oporavak životinje. Osnovni preduslov da se potpomogne funkcija jetre i ubrza oporavak životinje je mirovanje i poseban režim ishrane. Indikovani su, naravno i medikamentozni tretman, i to pod posebnom kontrolom. Lekovi su obično neophodni u slučaju pojave komplikacija proisteklih iz insuficijencije jetre, kao što su ascites, hepatička koma, edemi, infekcije itd. Medikamentozni tretman oboljenja jetre, inače, predstavlja veoma delikatno područje. Jetra je "velika laboratorija" u kojoj gotovo svi lekovi podležu određenim promenama - neki se u njoj aktiviraju, neki inaktiviraju, neki opet izlučuju. Zahvaljujući tome, mnoge farmakokinetičke i farmakodinamske osobine lekova se kod životinja sa insuficijencijom jetre menjaju. To praktično znači da se kod oboljenja jetre mogu koristiti lekovi samo ukoliko se vodi računa o njenoj sposobnosti da toleriše dati lek.

Antibiotici

Antibiotici su prvenstveno indikovani u lečenju bakterijskih hepatitisa i holangitisa, zatim za sprečavanje prerastanja fiziološke populacije bakterijske flore jetre, odnosno redukovanja bakterijske flore creva radi smanjenja produkcije amonijaka i kontrole hepatičke kome. Antibiotik treba veoma pažljivo izabrati izbegavajući prvenstveno one koji su već ispoljili hepatotoksične efekte. Kod infekcija jetre i žučnih puteva treba dati antibiotike koji se ekskretuju preko jetre. Nasuprot tome, kod ekstrahepatičkih infekcija, tokom oboljenja jetre treba izbegavati antibiotike koji se inaktiviraju i ekskretuju preko jetre.

Svi tetraciklini se koncentrišu u jetri i izlučuju putem žuči. Koncentracija u žuči može da bude čak 5 - 32 puta veća nego u serumu. Poznato je, međutim, da parenteralno davanje tetraciklina u većim dozama može da bude toksično za jetru. U humanoj medicini je, na primer, kod 1/3 do 2/3 pacijenta tretiranih tetraciklinima uočena reverzibilna lipidoza jetre. Hlortetraciklin je izrazito hepatotoksičan te ga treba izbegavati po svaku cenu. Produžena upotreba tetraciklina, nadalje, može da smanji sintezu vitamina K i urobilinogena u crevima i dovede do smanjenja koncentracije urobilinogena u urinu. Prema tome, tetraciklini se mogu koristiti kod oboljenja jetre, prvenstveno kod infekcija žučnih puteva, samo uz izuzetan oprez.

Penicilin i streptomycin se u malim količinama eliminišu preko jetre ali se u njoj nalaze u dovoljnoj koncentraciji te se bez bojazni mogu koristiti u lečenju oboljenja jetre. Isto se odnosi i na derivate penicilina - amoksicilin i ampicilin, zatim cefalosporine, koji se smatraju relativno bezbednim i u isto vreme efikasnim lekovima tokom insuficijencije jetrinih funkcija. Ceftriakson se, na primer, izlučuje delom putem žuči, što mu ne ograničava primenu s obzirom na istovremeno izlučivanje preko bubrega.

Hloramfenikol se u jetri konjuguje i izlučuje preko bubrega. Primećeno je da se tokom različitih hepatopatija njegova koncentracija u tkivu jetre povećava. Kod ciroze, na primer, usled insuficijencije jetrinih funkcija njegov poluživot u plazmi se povećava, zbog čega postoji potencijalna opasnost od trovanja. U literaturi, međutim, nema izveštaja o ovoj pojavi. Primenu hloramfenikola kod životinja sa obolelom jetrom u svakom slučaju treba izbegavati, ako ni zbog čega drugog, ono zbog proverenog depresivnog delovanja na mikrozomalni sistem enzima u jetri. Hloramfenikol je represor mnogih enzima, smanjuje metaboličku aktivnost jetre, što je u uslovima već postojeće insuficijencije veoma opasno.

Linkomicin se metaboliše i izlučuje preko jetre. Njegov poluživot kod oboljenja jetre može da se dvostruko produži, zbog čega je u ovakvim stanjima potrebno da se smanji doza ili, još bolje, prekine sa davanjem. Isto se odnosi i na klindamicin i eritromicin, koji se čak mogu ponašati kao hepatotoksini.

Sedativi, analgetici i anestetici

Upotrebu sedativa, analgetika i anestetika kod životinja sa insuficijencijom jetre treba izbegavati pošto oni lako mogu da dovedu do razvoja hepatičke kome. Ako se već moraju dati, treba izabrati najmanje opasne. Tako, na primer, konvulzivna stanja se mogu kontrolisati

diazepamom i hlordiazepoksidom u smanjenim dozama. Fenitoin i primidon svakako treba izbeći zbog njihove hepatotoksičnosti. Ako diazepam nije dovoljan, bolje je dati fenobarbiton, koji se izlučuje preko bubrega. Ukoliko je neophodna analgezija, nadalje, treba koristiti meperidin, kodein i acetaminofen u smanjenim dozama, pošto se bolje tolerišu od morfina. Anestezija predstavlja poseban problem, pri čemu izbor nije naročito veliki. Tako, na primer, smatra se da je halotan u kombinaciji sa hipoksijom i metaboličkom acidozom ekstremno hepatotoksičan. Uprkos tome, mnogi autori ističu kako su sa halotanom postigli zadovoljavajuće rezultate kod bolesnika sa obolelom jetrom, uprkos podacima o njegovoj hepatotoksičnosti.

Anabolički steroidi

U novije vreme su opisani mnogi povoljni efekti anaboličkih steroida u lečenju hroničnih hepatopatija kod ljudi. Tako je do sada ispitan efekat više androgena, kao što su testosteron, testosteron propionat, metandrostenolon, metenolon enantat i noretandrolon, koji su kod bolesnika sa cirozom jetre skoro redovno dovodili do značajnog poboljšanja. U jednoj interesantnoj studiji je, na primer, noretandrolon u dozi od 120 mg, primenjen jednom dnevno kod ljudi sa teškom alkoholnom lipidozom jetre, nakon dve nedelje doveo do dramatičnog poboljšanja. Sličan efekat, međutim, nije uočen kod davanja testosterona u dozi od 25 mg dnevno, niti kod drugih sintetskih androgena u manjim dozama. Kod pacijenata koji su primali androgene ređe se javljao ascites, povećavala se telesna masa i nivo albumina u serumu, pri čemu je smrtnost bila znatno smanjena.

Za razliku od humane medicine, u veterinarskoj medicini ima znatno manje podataka o efektima androgena kod životinja sa insuficijencijom jetre. To se odnosi i na pse i na mačke. Kod obolelih mačaka, na primer, nisu uočeni pouzdani znaci pozitivnog delovanja anabolika, dok su kod pasa zapaženi blago toksični efekti metiltestosterona. Dejstvo androgena kod hroničnih hepatopatija pasa i mačaka svakako treba još ispitati, naravno uz izbegavanje metiltestosterona. Pri tome treba uzeti u obzir činjenicu da se efekat anaboličkih steroida može očekivati isključivo uz adekvatnu proteinsku ishranu koja često nije spojiva sa oboljenjem jetre.

Glukokortikosteroidi

Glukokortikosteroidi se često koriste u lečenju različitih hepatopatija, mada se o njihovom učinku već duže vreme raspravlja. Postoji mnoštvo kontraverznih podataka o njihovim efektima, koji idu od apsolutnog uvažavanja do potpunog odbacivanja. Glukokortikosteroidi zauzimaju jedno od najznačajnijih mesta među jatrogenim lekovima koji dovode do oštećenja jetre. U isto vreme, međutim, nepobitno su se pokazali veoma efikasnim u lečenju hroničnog aktivnog hepatitisa, odnosno oboljenja sličnih hroničnom aktivnom hepatitisu. Dobri efekti glukokortikosteroida su povećanje apetita, smanjivanje koncentracije bilirubina u serumu, smanjenje aktivnosti transaminaza i retencije bromsulfaleina, zatim izvesno povećanje koncentracije albumina. Poznate su međutim i mnoge negativne osobine ovih lekova. Oni mogu da maskiraju simptome prave bolesti, da povećaju opasnost od pojave sekundarnih infekcija, ubrzaju nastanak ascitesa; Ne mogu da spreče prelazak akutnih u hronična oboljenja, niti da promene prognozu. Posebno značajnu komplikaciju, na kraju, predstavlja produženo vreme njihovog delovanja, zbog usporenog katabolizma u jetri.

Glukokortikosteroidi su u principu indikovani kod životinja sa dugotrajnom anoreksijom i primetnim mršavljenjem, zbog podsticanja apetita, zatim kod svih bolesti jetre koje su uslovljene imunološkim mehanizmima. Najčešće se pri tome koristi prednizolon. Kao što je poznato, prednizon se aktivira u jetri u prednizolon, koji je biološki aktivan, zbog čega je prednizolon u aktivnom obliku bolji, pošto njegovo dejstvo nije uslovljeno biotransformacijom u jetri. Primećeno je, naime, da je kod bolesnika sa hroničnim aktivnim hepatitisom ili cirozom nivo prednizolona u krvi znatno viši kod onih koji su ga dobijali u takvom obliku, nego kod onih koji su dobijali prednizon. Čini se, međutim, da je ovo značajno samo kod znatnog smanjenja funkcije jetre.

Inače, doze koje bi mogle da se koriste kod oboljenja jetre nisu precizno utvrđene. Kod pasa sa hroničnim aktivnim hepatitisom prednizolon se obično daje u dozi od 1-2 mg/kg telesne mase dnevno (obično podeljeno u dva dela), i to u dužem vremenskom periodu.

Lekovi koji kontrolišu fibrozu jetre

Fibroziranje jetre predstavlja najznačajniji fenomen tokom mnogih hroničnih oboljenja jetre. U prvoj fazi cirotični proces je najverovatnije reverzibilan, eksperimentalno je dokazano da kod pacova sa fibrozom jetre može doći do potpunog oporavka ukoliko se ukloni inicijalni agens u ranom stadijumu bolesti. Postoji, međutim, trenutak kada se fibroza nastavlja sama po sebi, čak i kada se ukloni inicijalni agens. U ovoj fazi razvoja ciroze najverovatnije ključnu ulogu imaju imunološki faktori, zbog čega se pretpostavilo da se imunosupresivnim sredstvima može kontrolisati proces fibroziranja. Glukokortikosteroidi, međutim, nisu dali očekivane rezultate. Jedan od prvih koliko-toliko efikasnih antifibroznih lekova je bio kolhicin, koji je, primenjen kod ljudi u kontrolisanom kliničkom ogledu, doveo do značajnog obuzdavanja fibroze, snižavanja serumske aktivnosti transaminaza, zatim koncentracije bilirubina i globulina u krvi, uz istovremeno povećanje koncentracije albumina i serumske aktivnosti AP. U jednoj veoma ozbiljnoj studiji koja je trajala nešto više od četiri godine, kod bolesnika sa cirozom jetre tretiranih kolhicinom zapaženo je veoma značajno poboljšanje, uz smanjenje smrtnosti za čak 25%. Slični efekti su zabeleženi kod pasa, nakon sedmomesečnog tretmana kolhicinom u dozi od 0,03 mg/kg dnevno. Kolhicin je poznato antimitotsko sredstvo, po svemu sudeći najpotentniji inhibitor fibroze. Deluje kao inhibitor transcelularnog transporta kolagena u fibroblastima, pri čemu u isto vreme dovodi do skoro desetostrukog povećanja aktivnosti kolagenaze. Sledeći lek koji se pokazao "efikasnim" u suzbijanju fibroze je penicilamin. Primenjen u visokim dozama (300 mg/kg dnevno) ovaj lek je kod pacova sa eksperimentalnom fibrozom doveo do znatnog smanjenja fibrozne osnove jetre. Tolika doza se, međutim, pokazala jako toksičnom za pse.

Terapija komplikacija

Usled insuficijencije jetrinih funkcija mogu da se razviju mnoge komplikacije koje se često završavaju letalno. Među prvima svakako treba navesti hepatoencefalopatiju, zatim ascites, krvarenja, anemije itd.

Hepatoencefalopatija

Hepatična koma je veoma teška komplikacija sloma jetrinih funkcija koja često može da dovede do smrti. Najčešće se razvija kod mladih pasa sa anomalijama portnog krvotoka, ali se može javiti i kod drugih oboljenja jetre, i to verovatno češće nego što se obično misli, s obzirom da se blaži simptomi poremećaja CNS-a poput depresije i somnolencije obično previde. Osnovni cilj terapije hepatoencefalopatija se sastoji u sprečavanju patofizioloških procesa koji su doveli do poremećaja centralnog nervnog sistema. To se može postići smanjenjem produkcije i apsorpcije toksina iz gastrointestinalnog trakta, zatim suzbijanjem štetnog delovanja apsorbovanih toksina.

Smanjenje produkcije i apsorpcije toksina iz digestivnog trakta se može postići restrikcijom proteina u hrani i "sterilizacijom" digestivnog trakta. Obolele pse sa simptomima encefalopatije treba sprečiti da uzimaju proteinska hraniva sve dok se simptomi ne povuku. Ako se ne unose proteini nema izvora amonijaka, toksičnih amina, aromatičnih aminokiselina i kratkolančanih masnih kiselina koje mogu da dovedu do encefalopatije. Sledeći korak je potpuno pražnjenje kolona, pre svega u cilju smanjenja broja bakterija i eliminacije potencijalno toksičnih materija koje nastaju kao rezultat metabolizma mikroorganizama. Premda se za ovo najčešće koriste tople vodene klizme, smatra se da bolji efekat daju blago kisele klizme: rastvor sirćetne kiseline (1:10) u vodi ili pak rastvor povidon joda. Ukoliko se snizi pH u kolonu, amonijak se zadržava u njegovom sadržaju kao NH_4^+ jon koji se ne apsorbuje. Mogu se naravno dati i blaža laksantna sredstva, na primer, magnezijum citrat, koji ubrzava pražnjenje kolona i sprečava zadržavanje fecesa.

Veoma značajna mera je "sterilizacija creva". Za ovo se u prvom redu koriste neapsorptivni antibiotici kao što je neomicin, premda se mogu koristiti i kanamicin, vankomicin, paromomicin i metronidazol. Antibiotici smanjuju sadržaj ureaza pozitivnih bakterija, bakterijsku dezaminaciju aminokiselina, kao i apsorpciju aromatičnih aminokiselina, lažnih neurotransmitera i kratkolančanih masnih kiselina.

Neomicin se jedno vreme smatrao daleko najefikasnijim antibiotikom za kontrolu ureaza pozitivnih bakterija i produkciju amonijaka u crevima. To je verovatno posledica istovremenog smanjenja apsorpcije u crevima, što se često zapaža kod dugotrajne primene ovog antibiotika. Neomicin se, inače, može aplikovati peroralno ili perrektalno u vidu klizme. Nema dokaza da je jedan od ova dva načina bolji. Zbog nekih sporednih efekata neomicina u poslednje vreme se sve češće potencira metronidazol, koji ima skoro identično dejstvo na ureaza pozitivne bakterije kao neomicin, pri čemu je manje toksičan: kod malih životinja, naime, nisu zabaleženi štetni efekti kod dugotrajne primene metronidazola.

Drugi preparat interesantan sa aspekta kontrole bakterijske populacije je laktuloza, neapsorptivni sintetski disaharid. Ova materija se u tankom crevu ne metaboliše niti se apsorbuje. Bakterije kolona, međutim, sadrže enzim laktulazu kojim se ovaj disaharid razlaže na sirćetnu i mlečnu kiselinu. Neapsorbovane organske kiseline deluju kao osmotska laksantna sredstva, a u većim dozama izazivaju profuzan proliv. U nekoliko eksperimenata kod ljudi sa hepatičnom komom zapaženo je da neomicin i laktuloza deluju sa gotovo istovetnim efektima u oko 80% slučajeva. U kombinaciji, pri tome, ova dva leka deluju bolje nego svaki za sebe.

Ostali načini kontrole produkcije amonijaka u kolonu su manje efikasni. Pokušaji naseljavanja mlečnokiselinskih bakterija i obezbeđenja bakterijske flore koja nema ureazu, davanjem lekova koji sadrže *Lactobacillus* (probiotici, jogurt itd.), nisu dali očekivane rezultate. Zbog značajne uloge endotoksina u razvoju hepatičke encefalopatije indikovana je, eventualno, primena sredstava za smanjenje apsorpcije endotoksina, kao što su adsorbensi, zatim holestiramin, katjonski izmenjivač, koji je nekad korišćen za vezivanje žučnih kiselina kod holestaze i za koji je kasnije utvrđeno da efikasno vezuje endotoksin *E. coli*.

Sledeći cilj terapije hepatoencefalopatije je obezbeđenje uslova za brži oporavak životinje i izlazak iz hepatične kome. Intravensko davanje 5% rastvora glukoze sprečava nastanak hipoglikemije, izazvane oštećenjem jetre. Organizam dobija energiju i samim tim lakše izlazi iz kome. Mnogi pacijenti u komi pored hipoglikemije ispoljavaju hipokaliemiju i respiratornu alkalozu, zbog čega je indikovano davanje rastvora koji sadrže kalijum, sa vrlo malo natrijuma i koji nisu alkalni. Primena natrijum bikarbonata je kontraindikovana, Ringerov laktat takođe podiže alkalnu rezervu, pri čemu se metaboliše u jetri i na taj način je dodatno opterećuje. Idealan rastvor u ovom slučaju bi bio polurazređeni fiziološki rastvor NaCl u kombinaciji sa 2,5% rastvorom glukoze, uz dodatak 20 mmol/l KCl. Zanimljivo je, pri tome, da je kod ljudi sa hepatičnom komom zapaženo da se davanjem alkalnih sredstava, uprkos respiratornoj alkalozu, stanje poboljšava. Moguće je da je respiratorna alkalozu kompenzatorni mehanizam za intracelularnu cerebralnu acidozu.

Kod pasa sa hepatoencefalopatijom veoma korisnim su se pokazali specijalni aminokiselinski rastvori sa visokim sadržajem razgranatih, a malim sadržajem aromatičnih aminokiselina. Ovi rastvori imaju za cilj normalizaciju aminokiselinskog sastava plazme i sprečavanje mozga da uzima aromatične aminokiseline, zatim usporavanje katabolizma belančevina, pre svega radi smanjenja produkcije aromatičnih aminokiselina. Zanimljivo je pri tome da su se psi sa eksperimentalnim porto-kavalnim šantom, na ishrani u kojoj je bilo 35% razgranatih aminokiselina i vrlo malo aromatičnih, ponašali isto kao i kod infuzionog davanja napred pomenutog rastvora. Komercijalne proteinske hidrolizate za parenteralnu upotrebu treba izbegavati, ili ih oprezno koristiti, pošto ovi rastvori sadrže izrazito veliku količinu amonijaka. Iz istog razloga je jednako opasna i upotreba lagerovane krvi, u slučaju eventualno indikovane transfuzije.

U poslednje vreme se čine pokušaji da se hepatička koma prevenira lekovima koji mogu koliko-toliko da ublaže metaboličke poremećaje izazvane insuficijencijom jetre. Tako se na primer, L-dopa i bromokriptin (dopa agonist) koriste radi podsticanja normalnog nivoa neurotransmitera u mozgu i preveniranja štetnog delovanja lažnih transmitera. Natrijum glutamat se koristi za smanjenje koncentracije amonijaka u krvi (sa amonijakom daje glutamin), arginin se koristi za podsticanje konverzije amonijaka u ureju, itd.

Na kraju, u svetlu nedavnih otkrića o ulozi benzodiazepinskih i GABA receptora u nastanku hepatičke encefalopatije, u poslednje vreme sve veću pažnju privlači i mogućnost primene antagonista benzodiazepina. Flumazenil je, na primer, u eksperimentima na laboratorijskim životinjama doveo do brzog, mada privremenog izlaska iz kome indukovane eksperimentalnim oštećenjem jetre. Flumazenil je, inače, prvobitno korišćen kod anestezijskih komplikacija izazvanih benzodiazepinima, odnosno kod predoziranja benzodiazepina.

Ascites i edem

Ascites je uobičajena komplikacija hronične insuficijencije jetre dok se periferni edemi javljaju dosta retko. Terapija ascitesa se svodi na farmakološko ili mehaničko uklanjanje tečnosti i uspostavljanje funkcija jetre. Kod pacijenata sa jako izraženom insuficijencijom jetre i ascitesom, naime, diureza se najčešće ne povećava sve dok se ne pojača funkcija jetre. Inače, ishrana sa malo natrijuma i diuretici čine osnovu svake terapije ascitesa. Samo mirovanje i uskraćivanje natrijuma dovodi do spontanog povećanja diureze kod 5-15% ljudi sa ascitesom. Koliko je ishrana bez soli važna svedoči podatak da je u humanoj medicini restrikcija natrijuma kod ascitesa 4 puta veća nego kod srčanih bolesnika. U ovu svrhu se može isprobati komercijalna hrana siromašna u natrijumu, koju treba odmah povući ukoliko se primete bilo kakvi negativni efekti.

Najbolji efekat u lečenju ascitesa postiže se primenom diuretika koji deluju na Henle-ovu petlju, kao što su furosemid i etakrinska kiselina. Mogu se koristiti i distalni tubulski diuretici koji utiču na aktivnost aldosterona, kao što je spironolakton. Ovim diuretikom se sprečava gubitak kalijuma koji se povećava primenom furosemida i etakrinske kiseline. Početna doza furosemida od 0,25 - 0,5 mg/kg, dva puta dnevno, u slučaju izostanka odgovora za 4-7 dana može da se udvostruči. Ne sme se pri tome dozvoliti da životinje dehidriraju zbog prekomerne aplikacije diuretika. Svaki gubitak tečnosti opterećuje plazmu. Paradoksalna je činjenica da se uprkos povećanju nivoa ekstracelularne tečnosti kod životinja sa ascitesom ne povećava uporedo i volumen plazme, naprotiv, volumen plazme je obično smanjen, zbog čega izbacivanje velike količine ascitne tečnosti može veoma ozbiljno da ugrozi cirkulaciju. Zbog toga je neophodno svakodnevno praćenje pacijenta, uz povremenu kontrolu cirkulatornog i elektrolitskog statusa. Ukoliko se za dve sedmice ne postigne vidno poboljšanje, treba razmotriti mogućnost preduzimanja drugih mera.

Paracentezu treba izbegavati izuzev u slučaju kada se pojavi dispnoja, a medikamentoznom terapijom nismo uspeali da uklonimo ascites. Kod pacijenata sa insuficijencijom jetre se, naime, mogu pojaviti mnoge komplikacije izazvane paracentezom, kao što su potpuni gubitak albumina, hipovolemija, oligurija, peritonitis i koma.

Sekundarne infekcije

Povremene sekundarne bakterijske infekcije predstavljaju dosta čestu komplikaciju ciroze jetre. U obzir prvenstveno dolazi hipoksijom indukovano preterano razmnožavanje hepatičkih anaeroba (Gram pozitivne bakterije) i sekundarna infekcija izazvana intestinalnim bakterijama (Gram negativne bakterije), koje u uslovima poremećene odbrambene funkcije jetre mogu da dovedu do veoma ozbiljnih problema, uključujući i septikemiju. Na sekundarne bakterijske infekcije se može sumnjati u slučaju pojave febrilnih stanja tokom hroničnih oboljenja jetre, premda se prolazna febra kod hroničnog aktivnog hepatitisa smatra "aseptičnom". Sve su to razlozi za terapijsku, a po nekad i profilaktičnu primenu antibiotika. Izbor antibiotika, razume se, zavisi od vrste poremećaja i vrši su u skladu sa već istaknutim principima.

Poremećaji apsorpcije

Poremećaji apsorpcije u vezi sa hroničnim bolestima jetre i žučnih puteva kod životinja retko kada imaju veći klinički značaj. Ako se već ispolje, mogu se tretirati brojnim sredstvima za uspostavljanje normalnih funkcija gastrointestinalnog trakta, mada to nije uvek lako. Davanje žučnih soli u hrani, na primer, potpomaže emulzifikaciju, varenje i apsorpciju masti, međutim, ovakva sredstva mogu da iritiraju creva i izazovu dijareju. Dodavanjem neutralnih masti u obliku srednjetežinskih triglicerida rastvorljivih u vodi, za čije varenje nije potrebna lipaza niti žučne soli, povećava se apsorpcija masti i sa njima ukupna količina energije, čime se blago povećava i telesna masa. Sa njima se takođe može pogoršati encefalopatija. Možda je najbezazlenije dodavanje pankreasnih enzima, kojima se značajno ublažavaju efekti steatoreje izazvane oboljenjima bilijarnog trakta.

Krvarenja i anemije

Terapija krvarenja i anemija koje nastaju u vezi sa oboljenjem jetre ima malo izgleda na uspeh sve dok se ne uspostavi kakva-takva funkcija jetre. Produženo protrombinsko vreme izazvano hipovitaminozom K može da se popravi parenteralnim dodavanjem ovog vitamina ukoliko je funkcija hepatocita očuvana. Hemoragične dijateze se, u principu, retko javljaju, izuzev u slučaju teških oštećenja jetre u terminalnoj fazi oboljenja, ili eventualno ako se razvije DIC. Ovakva krvarenja mogu da budu veoma opasna i jako se teško kontrolišu. Gastrointestinalna krvarenja, na primer, mogu da dovedu do hepatične kome, s obzirom da krv predstavlja veoma dobar izvor amonijaka. Transfuzijom, naravno, mogu da se ublaže efekti krvarenja, ali ni transfuzija nije bezazlena, posebno ako se koristi konzervirana krv u kojoj ima dosta amonijaka.

Anemija predstavlja znatno manji problem. Tako, na primer, anemija izazvana portnom hipertenzijom i hipersplenizmom može da se popravi splenektomijom ili porto-kavalnim premoščavanjem, ako to može da podnese pacijent, dok se nutritivne anemije mogu ispraviti pravilnom ishranom i parenteralnim davanjem vitamina.

Fulminantni hepatitis

Akutna oboljenja jetre su često fulminantne prirode - karakterišu se brzim razvojem masivne nekroze parenhima sa iznenadnim slomom njenih funkcija. Ovakav sindrom često prati virusni hepatitis, zatim različita akutna trovanja. S obzirom na neposrednu opasnost po život životinje (veliki broj životinja sa fulminantnim hepatitisom uginjava), terapija se prvenstveno svodi na pokušaj održavanja života, sve dok se ne uspostavi dovoljna funkcija jetre i omogući oporavak. To, na žalost, nije lako, pre svega zbog veoma čestih komplikacija koje ugrožavaju život, kao što su hepatična encefalopatija, edem mozga, cirkulatorna, bubrežna i respiratorna oštećenja, pankreatitis itd. Najvažnije je, dakle, da se spreči nastanak po život opasnih komplikacija, odnosno da se koriguju nastale komplikacije, sve dok se ne steknu uslovi za regeneraciju oštećenog parenhima. Životinje treba intenzivno pratiti, pri čemu se posebna pažnja usmerava na cerebralni status, glikemiju, bilans elektrolita, acidobazni status, koncentraciju amonijaka u krvi, cirkulaciju, kao i eventualnu pojavu infekcija, krvarenja ili respiratornih komplikacija.

Terapija je intenzivna u pravom smislu reči. Skoro uvek treba davati infuzije rastvora glukoze, elektrolita i aminokiselina, u cilju održanja glikemije, bilansa energije, elektrolita, azotnih materija i acidobazne ravnoteže. Edem mozga se mora brzo suzbiti, najlakše infuzijama 20% rastvora manitola, eventualno diureticima. Gastrointestinalna krvarenja se mogu prevenirati cimetidinom, a sepsa preventivnom administracijom antibiotika širokog spektra. Hipoproteinemija se može korigovati infuzijama plazme. U slučaju zatajivanja bubrega treba preduzeti peritonealnu dijalizu. Inače, godinama su se u terapiji fulminantnog hepatitisa koristili glukokortikosteroidi. U novije vreme se, međutim, došlo do zaključka da oni nipošto ne deluju povoljno, šta više, mogu naneti mnogo veću štetu.

Literatura

1. Bunch S.E.: *Specific and symptomatic medical management of diseases of the liver*. In Ettinger S.J., Feldman E.C. (eds): *Textbook of veterinary internal medicine, Diseases of the dog and cats*, W.B. Saunders, Philadelphia, 1995.
2. Center S.A.: *Diagnostic and therapeutic strategies for chronic liver disease in the dog*. Proceedings of World veterinary congress, Yokohama, 1995.
3. King L.G., Gelens H.C.J.: *L'ascite*. Veterinaria (Italia), 8, 107-117, 1994.
4. Kirk R.W., Bistner S.I.: *Handbook of veterinary procedures and emergency treatment*. 4th ed., W.B. Saunders, Philadelphia, 1985.
5. Taboada J., Dimski D.S.: *Hepatic encephalopathy: clinical signs, pathogenesis, and treatment*. Vet. Clin. North Am. (Small Anim. Pract.), 25, 2, 337-355, 1995.
6. Trailović D.: *Gastroenterologija pasa i mačaka: Etiopatogeneza, dijagnostika i terapija*. Ars grafik, Beograd, 1999.