

**FAKULTET VETERINARSKE MEDICINE
UNIVERZITETA U BEOGRADU
i
VETERINARSKA KOMORA SRBIJE**

Programirano usavršavanje veterinara 2008.

VITOMIR ĆUPIC

ANTIMIKROBNI LEKOVI
Osnovne karakteristike i primena u
veterinarskoj medicini

Beograd, 2008. godine

FAKULTET VETERINARSKE MEDICINE
UNIVERZITETA U BEOGRADU
i
VETERINARSKA KOMORA SRBIJE

ANTIMIKROBNI LEKOVI
(Osnovne karakteristike i primena u
veterinarskoj medicini)

Autor:
Prof. dr Vitomir Čupić

RECENZENTI

Prof. dr DRAGIŠA TRAILOVIĆ
Fakultet veterinarske medicine, Beograd

Prof. dr SILVA DOBRIĆ
Vojnomedicinska akademija, Beograd

Izdavač

Veterinarska komora Srbije
Beograd, Bulevar oslobođenja 18

SADRŽAJ	Strana
UVOD	5
KLASIFIKACIJA ANTIMIKROBNIH LEKOVA	5
MEHANIZAM DELOVANJA ANTIMIKROBNIH LEKOVA	9
INTERAKCIJE ANTIMIKROBNIH LEKOVA	12
INDIFERENTNOST ILI ADITIVNI EFEKT	13
SINERGIZAM.	13
ANTAGONIZAM	14
MOGUĆE INDIKACIJE ZA PRIMENU VIŠE ANTIMIKROBNIH LEKOVA U TERAPIJI	15
RIZICI VEZANI ZA PRIMENU ANTIMIKROBNIH LEKOVA	18
DIREKTNO TOKSIČNO DELOVANJE NA ORGANIZAM DOMAĆINA	19
NEŽELJENA DELOVANJA KAO POSLEDICA INTERAKCIJE IZMEĐU ANTIMIKROBNIH LEKOVA ILI IZMEĐU NJIH I DRUGIH LEKOVA	19
INKOMPATIBILITET	21
REZISTENCIJA BAKTERIJA PREMA ANTIBIOTICIMA	21
SPREČAVANJE RAZVOJA REZISTENCIJE	22
OPŠTI PRINCIPI ANTIINFektivNE TERAPIJE	22
ANTIMIKROBNI LEKOVI SADAŠNJOSTI	23
ANTIMIKROBNI LEKOVI BUDUĆNOSTI	30
DA LI SE ANTIMIKROBNI LEKOVI KORISTE NERACIONALNO ?	31
ANTIMIKROBNI LEKOVI, KOJI SU ZABRANJENI DA SE KORISTE KOD ŽIVOTINJA NAMENJENIH ZA ISHRANU LJUDI	32
ANTIMIKROBNI LEKOVI, KOJI SU DONEDAVNO BILI ODOBRENI DA SE KORISTE ZA STIMULACIJU RASTENJA KOD ŽIVOTINJA ČIJI SE PROIZVODI KORISTE ZA ISHRANU LJUDI	33
LITERATURA	34

UVOD

Antimikrobni lekovi ili hemioterapeutici su supstancije koje posle apsorpcije u organizmu životinja uništavaju bakterije i druge štetne mikroorganizme, a da pri tome ne deluju toksično na organizam domaćina.

Ideja o mogućem uništavanju mikroorganizama u makroorganizmu, uz pomoć hemijskih supstancija, potiče od Pola Erliha, koji se smatra ocem moderne hemioterapije. On je sintezom salvarzana (jedinjenja arsena) uspeo da u živom organizmu uništi uzročnike sifilisa, što je zapisano kao prvi uspešan pokušaj u lečenju jedne infektivne bolesti.

Nešto kasnije (1935), u Nemačkoj su proizvedeni sulfonamidi, prvi antimikrobni lekovi širokog spektra delovanja, a otkrićem penicilina (A. Fleming, 1928) i njegovim uvođenjem u terapiju (Florey i Chain, 1941) započela je era antibiotika koji čine najveći deo antimikrobnih lekova.

Antibiotici su prirodni produkti rasta različitih vrsta gljivica, plesni i bakterija, koji u niskim koncentracijama izazivaju smrt (baktericidno dejstvo) ili sprečavaju rast i razmnožavanje (bakteriostatsko dejstvo) mikroorganizama. Ovim imenom obuhvaćena su i jedinjenja, koja su strukturno i po načinu delovanja vrlo slična prirodnim produktima, a koja se potpuno ili delimično dobijaju sintetskim putem.

Iako reč antimikrobni lek ima šire značenje od reči antibiotik, danas se u praksi ove dve reči često poistovećuju, odnosno često se reč antimikrobni lek koristi kao sinonim za antibiotike.

KLASIFIKACIJA ANTIMIKROBNIH LEKOVA

Antimikrobni lekovi se mogu klasifikovati na više načina, a najčešće se dele *prema vrsti mikroorganizama na koje deluju, širini antimikrobnog spektra delovanja i jačini delovanja*.

Antimikrobni lekovi se prema vrsti mikroorganizama na koje deluju dele na:

- *lekove protiv bakterija,*
- *lekove protiv virusa,*

- *lekove protiv gljivica,*
- *lekove protiv mikoplazma,*
- *lekove protiv rikecija i*
- *lekove protiv hlamidija.*

Antivirusni i antigljivični lekovi su generalno rečeno aktivni samo protiv virusa ili gljivica. Antibakterijskim lekovima, koji imaju *uski spektar delovanja* smatraju se oni koji sprečavaju rast i razmnožavanje samo bakterija, dok *širi spektar delovanja* poseduju oni antimikrobni lekovi, koji deluju ne samo na bakterije, nego i na mikoplazme, rikecije i hlamidije (tab. 1).

Tabela 1. Antimikrobni spektar delovanja najvažnijih antimikrobnih lekova

LEKOVI	VRSTA MIKROORGANIZMA					
	<i>Bakter.</i>	<i>Gljiv.</i>	<i>Mikoplaz.</i>	<i>Rikec.</i>	<i>Hlamid.</i>	<i>Protoz.</i>
<i>Beta-laktami</i>	+	-	-	-	-	-
<i>Aminoglikozidi</i>	+	-	+	-	-	-
<i>Tetraciklini</i>	+	-	+	+	+	-
<i>Floramfenikol</i>	+	-	+	+	+	-
<i>Makrolidi</i>	+	-	+	-	+	-
<i>Linkozamidi</i>	+	-	+	-	-	+
<i>Pleuromutilini</i>	+	-	+	-	+	-
<i>Fluorohinoloni</i>	+	-	+	+	+	-
<i>Sulfonamidi</i>	+	-	+	-	+	+
<i>Trimetoprim</i>	+	-	-	-	-	+

Ponekad se u antibakterijske lekove sa *uskim spektrom delovanja* svrstavaju takođe i oni, koji deluju samo na grampozitivne bakterije, dok se lekovi, koji deluju na grampozitivne i gramnegativne bakterije (bilo istom jačinom ili ne) smatraju da imaju *širok spektar delovanja* (tab. 2).

Tabela 2. Širina spektra antibakterijske aktivnosti određenih antimikrobnih lekova

SPEKTAR AKTIVNOSTI	VRSTA BAKTERIJA				LEKOVI
	<i>Aerobne bakterije</i>		<i>Anaerobne bakterije</i>		
	<i>Gram +</i>	<i>Gram -</i>	<i>Gram +</i>	<i>Gram -</i>	
Veoma širok	+	+	+	+	<i>azlocilin, cefoksitin, hloramfeni- kol, imipenem, tetraciklini</i>
Umereno širok	+	+	+	(+)	<i>karbenicilin, cefotaksim, ceftriakson, I i II gene- racija cefa- losporina</i>
	+	(+)	+	(+)	<i>ampicilin, amoksicilin</i>
Uzan	-	+	-	-	<i>aztreonam, mecilinam, polimiksini</i>
	+	(+)	+	(+)	<i>penicilin G</i>
	(+)	+	-	-	<i>aminogliko- zidi, spektinomi- cin, sulfonamidi, trimetoprim</i>
	+	-	+	+	<i>linkozamidi, makrolidi, pleuromu- tilini, spiramicin, vankomicin</i>
	+	-	+	-	<i>bacitracin</i>
	-	-	+	+	<i>nitroimida- zoli</i>

Antimikrobni lekovi (kao što je već rečeno) inhibiraju rast ili ubijaju bakterije, pa se prema jačini delovanja dele na *bakteriostatike* i *baktericide*. Tako neki antibakterijski lek u određenoj koncentraciji (minimalna inhibitorna koncentracija-MIK, na primer 0,25 µg/ml) inhibira vidljiv rast bakterija, dok mu je daleko veća koncentracija (minimalna baktericidna koncentracija-MBK, na primer 4 µg/ml) potrebna da bi ostvario cidno delovanje, odnosno kompletno uništio bakterije. Takvi lekovi, kod kojih je razlika između koncentracija, koje izazivaju inhibitorni, odnosno cidni efekt veća, nazivaju se *bakteriostaticima*. S druge strane, kada neki lek deluje cidno u koncentraciji, koja je ista ili približno ista, onoj u kojoj ostvaruje bakteriostatski efekt, smatra se *baktericidom*. Iako navedeni efekti uglavnom zavise od koncentracije leka i vrste mikroorganizma, neki lekovi su u uobičajenim terapijskim koncentracijama, najčešće baktericidi (beta-laktamski antibiotici, aminoglikozidi), a drugi bakteriostatici (na primer amfenikoli, tetraciklini) (tab. 3).

Tabela 3. Antimikrobni lekovi sa bakteriostatskim i baktericidnim delovanjem

JAČINA DELOVANJA	LEKOVI
<i>Bakteriostatici</i>	Eritromicin, novobiocin, tiamulin, tetraciklini, hloramfenikol, sulfonamidi, trimetoprim
<i>Baktericidi</i>	Penicilini, streptomycin, neomicin, framomicin, kolistin, kanamicin, vankomicin, bacitracin i cefalosporini

Idealan antimikrobni lek treba da deluje selektivno samo na prouzrokovaoče infekcija, i da pri tome istovremeno ne deluje na ćelije bolesnih životinja, odnosno da ne prouzrokuje kod njih toksične neželjene efekte. Nažalost takvih (idealnih) antimikrobnih lekova danas nema. Ipak po svojim karakteristikama, najviše im se približavaju penicilini i cefalosporini.

MEHANIZAM DELOVANJA ANTIMIKROBNIH LEKOVA

Antibakterijski lekovi deluju na bakterije na više načina, a najpoznatiji su:

- *inhibicija sinteze ćelijskog zida bakterija,*
- *oštećenje funkcije ćelijske membrane bakterija,*
- *inhibicija sinteze ili funkcije nukleinske kiseline i*
- *inhibicija sinteze proteina*

Inhibicija sinteze ćelijskog zida bakterija.- Najpoznatiji antibiotici koji na ovaj način deluju na bakterije su *penicilini* i *cefalosporini*. Efekt im je najjače izražen u fazi deobe bakterijske ćelije. Zbog toga ovakav način delovanja prouzrokuje potpuno raspadanje (lizu) bakterija. Dakle, penicilini i cefalosporini ubijaju bakterije, odnosno imaju baktericidni efekt.

Oštećenje funkcije ćelijske membrane bakterija.- Neki antibiotici oštećuju ćelijsku membranu bakterija, pa time menjaju i permeabilnost ove membrane, odnosno njenu funkciju. Na ovaj način deluju *polimiksini*.

Inhibicija sinteze ili funkcije nukleinske kiseline.- Najpoznatiji hemioterapeutici koji deluju na ovaj način su *nitroimidazoli*, *nitrofurani*, *sulfonamidi*, *trimetoprim*, *rifampicin* i predstavnici hinolonskih, odnosno fluorohinolonskih antimikrobnih lekova, kao što su: *nalidiksinska kiselina*, *flume kvin* i *enrofloksacin*. Treba napomenuti da sulfonamidi i trimetoprim za razliku od ostalih lekova iz ove grupe imaju selektivniji toksicitet, zato što deluju na intermedijarni metabolizam.

Inhibicija sinteze proteina.- Ovim mehanizmom na bakterijske ćelije deluje najveći broj antibiotika. U ovu grupu spadaju *aminoglikozidi*, *tetraciklini*, *amfenikoli* i *makrolidni antibiotici*.

U hemijskom pogledu, antibiotici, odnosno antimikrobni lekovi predstavljaju heterogenu grupu jedinjenja. Međutim, većina njih se, s obzirom na strukturne sličnosti, može svrstati u nekoliko grupa, koje karakteriše isti mehanizam delovanja i sličan spektar antimikrobne aktivnosti (tab. 4).

Tabela 4. Najpoznatije grupe antimikrobnih lekova i mehanizam delovanja

ANTIMIKROBNI LEKOVI	MESTO DELOVANJA	PROCES KOGA INHIBIRAJU ILI OŠTEĆUJU	JAČINA DELOVANJA
<i>β-laktamski antibiotici</i> - penicilini - cefalosporini - karbapenemi, - monobaktami - tribaktami	Ćelijski zid	Sinteza osnovne gradivne jedinice ćelijskog zida peptidoglukana mureina	Baktericidno
<i>Aminoglikozidi</i> - streptomycin - dihidrostreptomycin - neomicin - kanamicin - gentamicin - tobramicin - amikacin - paromomicin	Ribosomi-(30S subjedinica)	Sinteza proteina	Bakteriostatsko
<i>Makrolidi</i> - eritromicin - oleandomicin - spiramicin - tilozin - azitromicin - klaritromicin - roksitromicin - tulatromicin	Ribosomi-(50S subjedinica)	Sinteza proteina	Bakteriostatsko
<i>Linkozamidi</i> - linkomicin - klindamicin	Ribosomi–(50S subjedinica)	Sinteza proteina	Bakteriostatsko
<i>Pleuromutilini</i> - tiamulin - valnemulin	Ribosomi-(50S subjedinica)	Sinteza proteina	Bakteriostatsko

Tabela 4. nastavak

ANTIMIKROBNI LEKOVI	MESTO DELOVANJA	PROCES KOGA INHIBIRAJU ILI OŠTEĆUJU	JAČINA DELOVANJA
<i>Tetraciklini</i> - oksitetraciklin - hlortetraciklin - tetraciklin - doksiciklin - metaciklin - minociklin	Ribosomi-(30S subjedinica)	Sinteza proteina	Bakteriostatsko
<i>Amfenikoli</i> - hloramfenikol - florfenikol - tiamfenikol	Ribosomi-(50S subjedinica)	Sinteza proteina	Bakteriostatsko
<i>Peptidni antibiotici</i> - polimiksini - bacitracin - glikopeptidi - streptogramini	Citoplazmatska membrana Čelijski zid Kao i bacitracin Ribosomi - 50S subjedinica)	Integritet membrane Sinteza osnovne gradivne jedinice čelijskog zida peptidoglukana mureina Kao i bacitracin Sinteza proteina	Baktericidno Baktericidno Kao i bacitracin Baktericidno
<i>Sulfonamidi</i> - sulfadiazin - sulfadoksin - sulfametoksazol - sulfadimetoksin - sulfagvanidin - sukcinilsulfatiazol - ftalilsulfatiazol - sulfacetamid	Dihidropteroat sintetaza	Sinteza folne kiseline	Bakteriostatsko

Tabela 4. nastavak

ANTIMIKROBNI LEKOVI	MESTO DELOVANJA	PROCES KOGA INHIBIRAJU ILI OŠTEĆUJU	JAČINA DELOVANJA
<i>Diaminopirimidini</i> - Trimetoprim - Bakviloprim - Ormetoprim	Dihidrofolat reduktaza	Sinteza folne kiseline	Bakteriostatsko
<i>Fluorohinoloni</i> - enrofloksacin - ciprofloksacin - norfloksacin - ofloksacin - danofloksacin - difloksacin	Nukleinske kiseline (DNK-giraza)	“Superuvijanje” lanaca DNK	Baktericidno
<i>Jonoformni antibiotici</i> - monenzin - lasalocid - maduramicin - salinomycin	Citoplazmatska membrana	Promena permeabiliteta membrane za jone	Baktericidno
<i>Nitrofurani</i> - nitrofurazon - nitrofurantoin - nifuratel - furazolidon	Nukleinske kiseline	Translacija mRNK	Bakteriostatsko
<i>Nitroimidazoli</i> - metronidazol - dimetridazol - ronidazol - tinidazol - ipronidazol	Nukleinske kiseline	Prekid lanaca DNK	Baktericidno

INTERAKCIJE ANTIMIKROBNIH LEKOVA

Priroda interakcije dva antimikrobna leka može biti različita. Tako dva leka data istovremeno, u organizmu mogu delovati aditivno, sinergistički ili

antagonistički, pa su moguća tri rezultata pri kombinovanju antibiotika: *indiferentnost ili aditivni efekt, sinergizam i antagonizam.*

INDIFERENTNOST ILI ADITIVNI EFEKT

Najčešći rezultat kombinovanja antimikrobnih lekova jeste *indiferentnost*. U tom slučaju efekt dobijen kombinovanjem leka A i B je jednak efektu aktivnije komponente u toj kombinaciji. Ukoliko nastane efekt koji je jednak sumi nezavisnih efekata oba leka (mereno odvojeno) u izabranim dozama, onda se govori o *aditivnom efektu*. Drugim rečima, isti ukupni efekt može da se dobije i posle primene pojedinačnog leka u dozi ekvivalentnoj onoj iz kombinacije.

SINERGIZAM

Ponekad simultano delovanje dva leka ($A + B$) prouzrokuje efekt koji je daleko veći od onog koji izaziva samo lek A ili samo lek B u mnogo većim dozama, ili takođe veći od onog koji bi se mogao očekivati od proste adicije leka A i B.

U najmanje tri tipa sinergizma antimikrobnih lekova, mehanizam delovanja je prilično poznat.

Blokiranje sukcesivnih faza u metabolizmu bakterija

Najbolji primer za ovu vrstu sinergizma antimikrobnih lekova je kombinacija sulfonamida i trimetoprima. Sulfonamidi se (zbog sličnosti u hemijskoj građi), "takmiče" sa paraaminobenzojevom kiselinom (PABA), kao lažni supstrat za enzim dihidropteroat sintetazu. PABA je potrebna nekim bakterijama za sintezu dihidrofolne kiseline (neaktivnog oblika folne kiseline). Trimetoprim je antagonist folne kiseline i on inhibiše enzim dihidrofolat-reduktazu, pa time redukuje pretvaranje dihidrofolata u tetrahidrofolat (aktivni oblik folne kiseline). Istovremeno prisustvo sulfonamida i trimetoprima prouzrokuje simultani blok pojedinih faza koje vode ka sintezi purina i nukleinskih kiselina, a samim tim se postiže mnogo jači antibakterijski efekt (baktericidni), nego kada bi se primenile pojedinačno komponente iz ove kombinacije.

Inhibicija enzima koji može da razori lek

Najbolji primer ovog tipa sinergizma jeste nekompetitivna inhibicija beta-laktamaze (penicilinaze) uz pomoć klavulanske kiseline ili drugih supstancija. Mikroorganizmi koji proizvode beta-laktamazu su rezistentni na delovanje penicilina G, jer ga ovaj enzim razlaže. Međutim, ako se penicilinaza blokira, penicilin G je u tom slučaju zaštićen i može da inhibiše ili ubije mikroorganizme.

Jedan lek olakšava ulazak drugog leka kroz ćelijski zid ili membranu bakterija

Ovaj tip mehanizma sinergizma je široko primenjiv i klinički veoma značajan. Na primer, mnoge streptokoke imaju delimičnu membransku barijeru za aminoglikozide. Ukoliko je prisutan inhibitor sinteze ćelijskog zida (na primer penicilin), povećava se "ulazak" aminoglikozida u bakterijsku ćeliju, delovanje na ribosome i ubrzava smrt bakterija. Ovaj efekt je prisutan kod bakterija *Streptococcus viridans*, streptokoka grupe B, kao i nekih enterokoka.

ANTAGONIZAM

Ponekad dodavanje drugog antibiotika stvarno može da smanji efikasnost prvog antibiotika. Ovaj antagonizam može da se manifestuje smanjenjem inhibitorne ili rane baktericidne aktivnosti kombinacije lekova ispod one koja bi mogla da se dobije primenom pojedinačnih komponenata iz ove smeše. Antagonizam može da nastane samo onda kada antibiotici deluju na mikroorganizme koji se aktivno dele i najizraženiji je kada se jedva aktivna koncentracija bakteriostatskog leka dodaje minimalnoj baktericidnoj koncentraciji drugog leka.

Bakteriostatski lekovi (tetraciklin, hloramfenikol i eritromicin) deluju kao inhibitori rasta i deobe bakterijskih ćelija, dok baktericidni lekovi (penicilin, cefalosporini i aminoglikozidi) za svoje delovanje upravo zahtevaju rast i deobu bakterijskih ćelija, odnosno sintezu proteina ili ćelijskog zida.

Smatra se da u prisustvu antibiotika koji deluju inhibitorno na sintezu ćelijskog zida, lekovi koji deluju sprečavanjem sinteze proteina (hloramfenikol i tetraciklini) remete produkciju nekih autolitičkih enzima koji su veoma značajni u finalnoj fazi lize bakterijskih ćelija.

Neki beta-laktamski antibiotici (kao što su imipenem i cefoksitin) u kombinaciji sa starijim beta-laktamskim antibioticima, indukuju enzim beta-laktamazu i na taj način im smanjuju efekt.

MOGUĆE INDIKACIJE ZA PRIMENU VIŠE ANTIMIKROBNIH LEKOVA U TERAPIJI

Danas doktori veterinarske medicine u praksi često primenjuju više antimikrobnih lekova odjednom, a da pri tome nisu baš uvek sigurni da takva kombinovana primena ima za posledicu sinergistički efekt, odnosno da je zaista neophodna.

Zato će ovde biti izneti slučajevi, kada je preporučljivo da se koristi više antimikrobnih lekova odjednom.

Terapija ozbiljnih infekcija u kojima je specifični uzročnik nepoznat

Kod nekih životinja, infekcije nepoznatog porekla, često mogu biti indikacija za primenu kombinacije antibiotika od kojih se očekuje da suprimiraju većinu nepoznatih patogena.

U ovakvim slučajevima, kombinovana hemioterapija, korišćena je ranije verovatno češće u (empirijskoj) terapiji infekcija nepoznatog porekla, odnosno u kojima uzročni agens nije (bilo) moguće identifikovati. Cilj lečenja ovakvih infekcija je da se izaberu antibiotici, kojima će se moći ostvariti antibiotsko “pokriće” za nepoznate uzročnike infekcije. Izbor antimikrobnih lekova mora biti baziran na kliničkim procenama, odnosno, poznavanju simptoma različitih infektivnih bolesti i antibiotskog spektra raspoloživih lekova.

Prolongirano davanje antibiotika širokog spektra ili više antibiotika može voditi ka prekomernoj upotrebi toksičnih i skupih lekova. Ovaj problem se najčešće pojavljuje kada nije moguće izolovati adekvatne kulture, pre početka terapije ili kada se ne prekine kombinovana hemioterapija, posle

identifikacije mikroorganizma i određivanja osetljivosti. Cilj hemioterapije je da se uvek koristi najselektivniji lek koji izaziva najmanje neželjenih efekata.

Tretiranje mešovityh bakterijskih infekcija

Neke infekcije su prouzrokovane sa dva ili više mikroorganizama i kao takve su takođe indikacija za primenu dva ili tri antibiotika, kojima treba da se unište svi poznati ili potencijalni patogeni mikroorganizmi. To su najčešće intraabdominalne infekcije, hepaticki i abscesi u mozgu, kao i neke infekcije genitalnog trakta. U takvim situacijama postoji opravdan razlog da se aplikuje više antibiotika sa različitim antimikrobnim spektrom u cilju dobijanja neophodnog proširenja spektra delovanja.

Na primer posle perforacije kolona može se očekivati kontaminacija i infekcija sa aerobnim enterobakterijama, anaerobnim i aerobnim grampozitivnim kokama (streptokoke), anaerobnim bacilima (*Bacteroides fragilis*), i aerobnim grampozitivnim vrstama (*Clostridium spp.*). Pošto jedan lek, najčešće, nije u dovoljnoj meri efikasan da ukloni sve uzročnike infekcije, indikovana je racionalna kombinacija, koja se sastoji od aminoglikozida (protiv enterobakterija) i klindamicina ili metronidazola, protiv anaeroba (*B. fragilis*) i grampozitivnih bakterija. Međutim, takve kombinacije mogu biti zamenjene primenom antibiotika sa širokim spektrom delovanja, kao što su beta-laktamski antibiotici (cefotetan, ceftizoksime, ampicilin, amoksicilin, tikarcilin) i inhibitora beta-laktamaze (klavulanska kiselina, sulbaktam).

Povećanje antibakterijske aktivnosti u tretiranju specifičnih infekcija

Kao što je spomenuto ranije, kada se dva antimikrobna leka daju zajedno oni mogu izazvati sinergistički efekt. Postoje specifične kliničke indikacije za primenu kombinacija antimikrobnih lekova, i one su bazirane na proverenoj i dokumentovanoj efikasnosti.

In vitro penicilin i streptomycin ili gentamicin su sinergisti protiv bakterija *Streptococcus viridans*. Na životinjskom modelu endokarditisa, ova kombinacija izaziva bržu eradikaciju bakterija iz inficiranog srca (zalistici)

nego kada se da penicilin zasebno. Sinergizam dobijen kombinacijom penicilina i aminoglikozida, takođe je *in vitro* i *in vivo* (na eksperimentalnim modelima), potvrđen protiv *Staphylococcus aureus*.

Isto tako, sinergistička antibiotska kombinacija preporučljiva je u terapiji infekcija uzrokovanih sa *Pseudomonas spp.* kod neutropeničnih pacijenata. *In vitro*, antipseudomonasni penicilini zajedno sa aminoglikozidima, sinergisti su protiv većine sojeva *Pseudomonas aeruginosa*. Istraživanja na životinjama su potvrdila superiornost ove kombinacije i klinička istraživanja ukazala su na veće preživljavanje životinja lečenih navedenom kombinacijom.

Sulfonamidi kombinovani sa trimetoprimom sinergisti su *in vitro* i efikasni protiv brojnih infekcija uzrokovanih mikroorganizmima, koji mogu biti rezistentni na pojedine sulfonamide. Tako je kombinacija trimetoprima i sulfametoksazola efikasna u tretiranju infekcija urinarnog trakta, pneumonije uzrokovane sa *Pneumocystis carinii*, šigeloze i izvesnih infekcija uzrokovanih ampicilin-rezistentnom bakterijom *Haemophilus influenzae*.

Kombinacije inhibitora beta-laktamaze (klavulanska kiselina, sulbaktam ili tazobaktam), koji imaju malu ili nemaju uopšte antimikrobnu aktivnost i beta-laktamskih antibiotika, koji su osetljivi na beta-laktamazu (amoksicilin, ampicilin, tikarcilin ili piperacilin), omogućuju uspešno lečenje infekcija uzrokovanih mikroorganizmima koji produkuju beta-laktamazu.

Napredak je takođe napravljen kombinovanjem sinergističkih lekova u antimikrobnoj terapiji gljivičnih infekcija. Kombinacija flucitozina i amfotericina B pokazala se sinergističkom u *in vitro* i *in vivo* (na modelu životinjskih infekcija) uslovima.

Preveniranje pojave rezistentnih mikroorganizama

Primena kombinacije antimikrobnih lekova, najpre je bila predložena kao metod za preveniranje pojave rezistentnih sojeva bakterija za vreme terapije. Tako su brze pojave spontanah mutacija na jedan lek,

kombinovanom primenom više antibiotika bile sprečene ili odgođene, a samim tim terapija efikasnija. Ovaj prilaz je najmasovnije bio korišćen u lečenju tuberkuloze, gde primena dva ili više pogodnih lekova (izonijazida, rifampina ili drugih lekova) značajno redukuje razvoj rezistencije bacila tuberkuloze.

Preveniranje pojave neželjenih efekata

Kombinacija antibiotika se ponekad ostvaruje smanjivanjem doza svakog antibiotika u kombinaciji, a samim tim se smanjuje incidencija i intenzitet mogućih neželjenih efekata, koji se javljaju posle primene samo jednog antibiotika primenjenog u punoj dozi. Ovakve primere imamo u kombinaciji sulfonamidskih lekova. Međutim, prisustvo novih efikasnijih antimikrobnih lekova čini ovako zasnovanu kombinaciju mnogo manje opravdanom.

U lečenju infektivnih oboljenja doktori veterinarske medicine zajedno sa antibioticima često aplikuju i antiinflamatorne lekove, odnosno glukokortikosteroide. Za ove lekove je poznato da u organizmu izazivaju brojne efekte (antiinflamatorni, analgetski, antipiretski, imunosupresivni) i njih bi po pravilu trebalo izbegavati. Ipak postoje određeni slučajevi, gde je indikovana njihova primena zajedno sa antimikrobnim lekovima, a to su: a) septikemija ili endotoksemija sa septičkim šokom; b) ozbiljne akutne lokalne infekcije u cilju sprečavanja oslobađanja lizozomalnih enzima iz neutrofila, odnosno radi sprečavanja oštećenja tkiva i c) u lečenju meningitisa. Terapija ovim lekovima traje od 3 do 5 dana.

RIZICI VEZANI ZA PRIMENU ANTIMIKROBNIH LEKOVA

Danas smo svedoci prilično neracionalne primene antibiotika, kako u humanoj tako i veterinarskoj medicini. Ovakva primena antibiotika i drugih antimikrobnih lekova može uzrokovati pojavu brojnih neželjenih efekata. Neželjena delovanja mogu proteći: a) sasvim neprimetno u vidu blagih poremećaja; b) zatim, mogu se javiti nepredvidive, odnosno neočekivane reakcije, kao što su idiosinkrazija ili alergijske manifestacije, pa čak i anafilaktički šok; c) može nastati poremećaj normalne flore u digestivnom

traktu životinja (mogućnost pojave superinfekcije); d) povećani razvoj rezistencije; e) zatim, može se pojaviti bol, otok i nekroza na mestu injiciranja leka; f) postoji mogućnost delovanja na imuni sistem, odnosno odbrambene mehanizme, te g) toksičnog delovanja na fetus. Takođe, rezidue ovih lekova mogu da ugroze zdravlje ljudi, potencijalnih konzumenata hrane, koja potiče od tretiranih životinja.

Ponekad, neracionalna primena antimikrobnih lekova, može dovesti i do pojave najtežih poremećaja, kao što su mutageneza, karcinogeneza i teratogeneza.

DIREKTNO TOKSIČNO DELOVANJE NA ORGANIZAM DOMAĆINA

Neki lekovi, (kao što su beta-laktami) prilično su bezbedni, dok su drugi, (kao na primer aminoglikozidi) potencijalno toksični. Antimikrobni lekovi mogu oštetiti funkciju mnogih organa ili tkiva, naročito bubrega (na primer aminoglikozidi, amfotericin B), nervnog sistema (na primer aminoglikozidi, polimiksini), jetre (tetraciklini, hloramfenikol), srca (aminoglikozidi, monenzin, tetraciklini), imunog sistema (penicilin G), hematopoetskog sistema (hloramfenikol) i hrskavice zglobova (fluorohinoloni).

NEŽELJENA DELOVANJA KAO POSLEDICA INTERAKCIJE IZMEĐU ANTIMIKROBNIH LEKOVA ILI IZMEĐU NJIH I DRUGIH LEKOVA

Neželjena delovanja antimikrobnih lekova mogu nastati i nakon njihove međusobne interakcije ili interakcije između njih i drugih lekova (tab. 5). Ovakve interakcije mogu imati za posledicu slabiju ili potpuniju apsorpciju nekih lekova iz digestivnog trakta (*umanjena apsorpcija tetraciklina u prisustvu jona kalcijuma, gvožđa ili magnezijuma; etanol povećava apsorpciju brojnih lekova pa tako i antimikrobnih; neomicin smanjuje apsorpciju penicilina, masna hrana povećava apsorpciju griseofulvina*), zatim ubrzan ili usporen metabolizam u jetri (*hloramfenikol koči razgradnju mnogih antikoagulanasa; sulfonamidi koče razgradnju oralnih antidijabetika*), poremećeno izlučivanje preko bubrega (*zakiseljavanjem mokraće smanjuje se izlučivanje sulfonamida; aktivna tubularna sekrecija penicilina može se sprečiti probenecidom*) ili pak vezivanje u različitom

stepenu za proteine krvne plazme (*fenilbutazon smanjuje vezivanja za proteine krvne plazme penicilina i sulfonamida i time im potencira delovanje*).

Stoga, česte primene kombinacije antibiotika koje nisu klinički validne ili koje nisu bar *in vitro* i *in vivo* isprobane, treba izbegavati. Tek kada se testovima utvrdi da je negde poželjna kombinovana primena više antibiotika, treba ustanoviti racionalan izbor. Međutim, prisustvo sve većeg broja antibiotika širokog spektra (cefalosporini treće i četvrte generacije i fluorohinolona treće generacije), svakako će umanjiti potrebu za kombinovanom primenom više antimikrobnih lekova u skoroj budućnosti.

Tabela 5. Prikaz neželjenih efekata, koji mogu nastati kao posledica Interakcije antimikrobnih lekova

LEKOVI	INTERAKCIJA SA LEKOM	NEŽELJENI EFEKT
Aminoglikozidi	Cefaloridin, cefalotin, polimiksini, furosemid	<i>Nefrotoksičnost</i>
	Polimiksini, kurareu-slični lekovi, anestetici	<i>Neuromuskularna blokada</i>
Amfotericin B	Aminoglikozidi	<i>Nefrotoksičnost</i>
Hloramfenikol	Dikumarol, barbiturati	<i>Prolongirana anestezija, antikoagulantni efekt</i>
Grizeofulvin	Dikumarol, barbiturati	<i>Smanjen antikoagulantni efekt</i>
Linkomicin	Kaolin-pektin	<i>Smanjena apsorpcija linkomicina</i>
Monensin	Tiamulin	<i>Neurotoksičnost</i>
Polimiksini	Aminoglikozidi	<i>Nefrotoksičnost, neuromuskularna blokada</i>
Rifampin	Teofilin	<i>Povećanje klirensa teofilina</i>
Sulfonamidi	Oralni antikoagulansi	<i>Produžen antikoagulantni efekt</i>
Tetraciklini	Barbiturati	<i>Potenciranje anestezije</i>
	Oralno gvožđe, kalcijum i magnezijum	<i>Smanjena apsorpcija tetraciklina</i>

Zbog svega ovoga, danas se u kliničkoj praksi mora maksimalno voditi računa, ne samo o učestalosti primene lekova, već i o mogućim neželjenim efektima, koje neki od ovih lekova mogu sami ili u kombinaciji sa drugim lekovima da izazovu, a posebno o onim lekovima čija je upotreba zbog dokazane toksičnosti zabranjena.

INKOMPATIBILITET

Pojedini antimikrobni lekovi (usled svojih fizičko-hemijskih karakteristika) mogu biti inkompatibilni sa drugim u *in vitro* uslovima, o čemu takođe treba voditi računa. Generalno, (iako do ovakve pojave ne mora doći) *nije preporučljivo mešati više lekova u jednom injekcionom špricu*. Ovo tim pre, jer je utvrđeno da se hemijska inaktivacija između pomešanih lekova može desiti, čak iako vidljiva precipitacija nije prisutna.

REZISTENCIJA BAKTERIJA PREMA ANTIBIOTICIMA

Razvoj rezistencije kod osetljivih bakterija danas predstavlja jedan od najvećih problema za sprovođenje uspešne antimikrobne terapije. Postoji više mehanizama ili načina na koji mikroorganizmi ispoljavaju svoju rezistenciju prema antimikrobnim lekovima. Najvažniji su sledeći:

Produkcija enzima koji razaraju lekove.- Pojedini mikroorganizmi (stafilokoke i neke gramnegativne bakterije) stvaraju enzime kao što su beta-laktamaze (penicilinaze ili cefalosporinaze), koje razaraju peniciline i cefalosporine. Na taj način ove bakterije postaju rezistentne na peniciline i cefalosporine. Slična enzimska inaktivacija se dešava i sa aminoglikozidima, koji se acetiliraju ili fosforilišu sa acetilazama ili fosforilazama.

Menjanje permeabilnosti ćelijske membrane prema leku.- Tetraciklini i aminoglikozidi su antibiotici koji moraju radi postizanja antimikrobnog delovanja ući u bakterijsku ćeliju. Promenom permeabilnosti membrane izostaje i njihovo antibakterijsko delovanje. Sa tetraciklinima se ovo dešava i kada se energijom-zavisna akumulacija tetraciklina smanjuje u kancerskim ćelijama.

Menjanje strukture određenih mesta u bakterijskoj ćeliji za koje se lek vezuje.- Određenim izmenama u strukturi specifičnih mesta (receptora) u bakterijskoj ćeliji za koje se određeni antibiotik vezuje, onemogućeno je antibakterijsko delovanje antibiotika.

Menjanje metaboličkih puteva.- Neke bakterije su sposobne da delovanjem antibiotika na njih posle određenog vremena razviju alternativni metabolički put, i da na taj način zaobiđu onaj na koji lek deluje. Ovakav primer postoji kod sulfonamida, kada bakterije postaju sposobne da koriste već formiranu folnu kiselinu.

SPREČAVANJE RAZVOJA REZISTENCIJE

Za sprečavanje razvoja rezistencije kod pojedinih mikroorganizama, potrebno je voditi računa o sledećem:

- izbegavati nepotrebnu i čestu upotrebu antibakterijskih lekova,
- voditi računa o pravilnom doziranju i dužini trajanja primene leka i
- primenjivati više antimikrobnih lekova odjednom u terapiji samo kada za to postoje opravdani razlozi, odnosno farmakološke osnove.

OPŠTI PRINCIPI ANTIINFEKTIVNE TERAPIJE

Antibiotike treba primenjivati što racionalnije, a to podrazumeva sledeće:

- primenjivati ih samo ukoliko se pouzdano zna da je životinja obolela od bakterijske infekcije (poznavanje tačne dijagnoze bolesti),
- pošto antibiotici deluju samo na određene sojeve bakterija, neophodno je pre njihove primene utvrditi koji je uzročnik izazvao bolest, odnosno odrediti specifičnu etiološku dijagnozu bolesti,
- kada se utvrdi koji je specifični uzročnik izazvao bolest treba odrediti antibiogram, odnosno utvrditi koji antibiotik najefikasnije deluje protiv tog uzročnika, pa tek onda pristupiti primeni antibiotika,

- antibiotike treba primenjivati dovoljno dugo da bi se postigla potpuna eradikacija bolesti. Ukoliko kod akutnih infekcija, nakon 2 dana nema vidljivog poboljšanja, tada treba dijagnozu i tretman ponovo razmotriti. Terapija akutnih infekcija po pravilu treba trajati bar još dva dana nakon prestanka simptoma bolesti, odnosno eradikacije uzročnika. Ozbiljne akutne infekcije se obično tretiraju 7-10 dana, dok je tretman hroničnih infekcija znatno duži i ponekad može trajati i mesecima.
- prilikom primene antibiotika treba imati u vidu da insuficijencija bubrega ili jetre može u znatnom stepenu uticati na veličinu doze,
- kod novorođenih i mlađih jedinki, kao i starijih životinja, antibiotike treba primenjivati po posebnoj šemi doziranja, jer kod ovih životinja ne funkcionišu normalno mehanizmi za ragrađnju i izlučivanje ovih lekova.

ANTIMIKROBNI LEKOVI SADAŠNJOSTI

Poslednjih 50 godina, sada već prošlog veka, može da se označi kao “zlatno doba” u razvoju antibiotika. U tom periodu došlo je do otkrića, sinteze i uvođenja u praksu svih do sada poznatih antibiotika. To je rezultiralo revolucionarnim promenama u lečenju mnogih infekcija kod životinja i ljudi, koja su u “predantibiotskoj eri” bila praćena visokim procentom smrtnosti. Primera radi, smrtnost od pneumonije u humanoj medicini kretala se do 1940. godine u rasponu od 30 do 40%, a posle uvođenja penicilina u kliničku praksu njena učestalost pala je na manje od 5%. Najveći broj antibiotika otkriven je posle drugog svetskog rata, što je i razumljivo, ako se uzme u obzir da je upravo u tom periodu došlo do snažnog razvoja hemijske industrije. Međutim, ubrzo se pokazalo da su istraživanja u ovoj oblasti veoma složena i izuzetno skupa. Smatra se da prosečna cena razvoja novog leka prelazi 300 miliona dolara, a kako od otkrića leka do početka lečenja njime, prođe najčešće oko 15 godina, onda ne čudi što postepeno dolazi do zaostajanja u razvoju novih antibiotika. U poslednje dve decenije u kliničku praksu humane, a potom u određenom stepenu i veterinarsku medicinu, uvedeni su uglavnom preparati sa poboljšanim farmakokinetičkim svojstvima i širim antimikrobnim spektrom delovanja, razvijeni, skoro po pravilu, na bazi matičnih jedinjenja sa poznatim mehanizmom delovanja. Njih čine uglavnom predstavnici

cefalosporina treće i četvrte generacije, karbapenemi i najnoviji makrolidni antibiotici. Analiza domaće Materije medike pokazala je da je u protekloj deceniji kod nas registrovano samo nekoliko “novih antibiotika” i to pre svega u humanoj medicini. To su cefalosporini IV generacije: cefepim, cefpirom i cefkvinom (ima autora koji cefkvinom svrstavaju u III grupu cefalosporina), zatim glikopeptidni antibiotik teikoplanin, makrolidni antibiotici klaritromicin i tulatromicin, kao i novi predstavnik karbapenemskih antibiotika meropenem. Neki od ovih lekova, kao i predstavnici cefalosporina treće generacije (ceftiofur, cefpodoksim, cefiksime) ili karbapenema (imipenem) danas se koriste i u veterinarskoj medicini, ali za sada (izuzev cefkvinoma i tulatromicina) još uvek ne i kod nas. Pomenuti antibiotici su relativno novi i u svetskim razmerama, pa se može sasvim slobodno zaključiti da uprkos svih poteskoća i problema, koje smo imali u proteklom periodu, koliko toliko uspevamo da održimo korak sa razvijenim svetom, naročito kada su u pitanju antimikrobni lekovi koji se koriste u humanoj medicini.

Cefalosporini III i IV generacije

Cefalosporinski antibiotici su klasifikovani u četiri “generacije”. Prva generacija poseduje dejstvo na grampozitivne i umereno dejstvo na gramnegativne bakterije. Predstavnici II generacije cefalosporina u poređenju sa prvom imaju širi spektar i snažnije deluju na gramnegativne bakterije, kao i neke anaerobe, III generacija deluje slabije na grampozitivne bakterije od predstavnika I generacije, a snažno na većinu gramnegativnih bakterija, dok poslednja, IV generacija ima širi spektar dejstva na gramnegativne bakterije, dobru antipseudomonasnu aktivnost i veću otpornost na beta-laktamaze u odnosu na cefalosporine iz prethodnih generacija (tab. 6).

Tabela 6. Uporedna *in vitro* aktivnost cefalosporina III i IV generacije prema sojevima *E. coli* i *Klebsiella pneumoniae* koji proizvode β -laktamaze širokog spektra

Antibiotik	MIK* ($\mu\text{g/ml}$)	% osetljivih sojeva
Ceftazidim (III)	> 64,0	12
Cefotaksim (III)	> 64,0	19
Cefepim (IV)	32,0	77

Cefepim je prvi cefalosporin "četvrte generacije". Deluje na *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* (daleko snažnije od cefotaksima), zatim na stafilokoke (ali ne i na meticilin-osetljive *Staphylococcus aureus*), kao i na streptokoke. Na streptokoke i meticilin-osetljiv zlatni stafilokok snažnije deluje od ceftazidima, a slično cefotaksimu. Dobro prodire u CNS. Na osnovu dosadašnjih kliničkih ispitivanja preporučuje se kao lek prvog izbora kod najtežih infekcija respiratornog i urogenitalnog trakta, sepse izazvane gramnegativnim uzročnicima i drugih težih infekcija. Posebno je indikovano kod onih infekcija, koje su prouzrokovane uzročnicima rezistentnim na cefalosporine III generacije. Kod mešanih aerobno-anaerobnih infekcija najbolje rezultate postiže u kombinaciji sa metronidazolom i klindamicinom, a kod pseudomonasnih infekcija u kombinaciji sa aminoglikozidima i fluorohinolonima. Ovaj antibiotik još nije registrovan u veterinarskoj medicini.

Cefpirom je drugi predstavnik cefalosporina IV generacije. Ima sličan antibakterijski spektar kao i cefalosporini treće generacije (cefotaksim), ali bar u *in vitro* uslovima, ima aktivnost jaču od njega protiv stafilokoka, enterokoka, nekih sojeva *Enterobacteriaceae* i *Pseudomonas aeruginosa*. Kao i cefepim, cefpirom se koristi za lečenje teških bakterijskih infekcija i sepse. Još nije registrovan u veterinarskoj medicini.

Cefkvinom je prvi antimikrobni lek iz četvrte generacije cefalosporina, razvijen za primenu u veterinarskoj medicini. Ovaj noviji cefalosporinski antibiotik poseduje široku antibakterijsku aktivnost i visoku stabilnost protiv hromozomalnih i plazmid-posredovanih beta-laktamaza. Cefkvinom u *in vitro* uslovima u malim koncentracijama veoma efikasno deluje protiv

brojnih grampozitivnih i gramnegativnih bakterija kao što su: *Escherichia coli*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pasteurella spp.*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Serratia marcescens*, *Haemophilus somnus*, *Actinomyces pyogenes*, *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Actinobacillus spp.* i *Erysipelothrix rhusiopathiae*.

Zapaženo je da cefkvinom ima i visoku *in vivo* aktivnost protiv eksperimentalno izazvane septikemije u miševa, uzrokovane različitim grampozitivnim i gramnegativnim bakterijama. Visoka *in vivo* aktivnost cefkvinoma utvrđena je i protiv brojnih grampozitivnih i gramnegativnih uzročnika mastitisa u goveda uključujući i *Enterobacteriaceae spp.*

Glikopeptidni antibiotici

Teikoplanin je glikopeptidni antibiotik, hemijski veoma sličan starijem vankomicinu. To je kompleks od pet sličnih antibiotika, koji po mehanizmu delovanja (inhibicija sinteze ćelijskog zida u stadijumu polimerizacije peptidoglukana), farmakokinetičkim osobinama i antimikrobnom spektru odgovara prethodniku - vankomicinu, ali u odnosu na vankomicin poseduje znatno jaču antimikrobnu aktivnost, naročito protiv enterokoka, *Staphylococcus aureus* (uključujući i meticilin-rezistentne sojeve), kao i streptokoka. Uz to bolja mu je podnošljivost (znatno ređe izaziva reakcije preosetljivosti, ototoksičnost i nefrotoksičnost) i relativno se lako dozira. Na osetljive mikroorganizme deluje baktericidno. Teikoplanin se danas koristi za lečenje teških stafilokoknih infekcija kod ljudi, posebno onih uzrokovanih meticilin-rezistentnim sojevima (sepsa, septični endokarditis, osteomijelitis, septični artritis, infekcije kože i mekih tkiva, infekcije kod bolesnika sa neutropenijom). Aplikuje se i.m. ili i.v., dok se posle p.o. primene slabo apsorbuje. Ovim putem se primenjuje samo u slučaju pseudomembranoznog kolitisa izazvanog antibioticima, gde dolazi do prerastanja toksigenih sojeva *Clostridium difficile*. Međutim, posle p.o. primene teikoplanina veoma brzo se može razviti rezistencija, pa zbog toga postoji preporuka da se ni on kao ni vankomicin ne koristi per os. Za sada nema raspoloživih informacija o kliničkoj primeni, dozama i toksičnosti teikoplanina kod životinja. Američka Uprava za hranu i lekove (FDA) je zabranila upotrebu glikopeptidnih antibiotika kod životinja čiji se proizvodi koriste za ishranu ljudi.

Makrolidni antibiotici

Klaritromicin, zajedno sa azitromicinom, roksitromicinom i tulatromicinom čini novije predstavnike makrolidnih antibiotika. On je strukturni analog eritromicina, (odnosno 6-O-metileritromicin) od kojeg se razlikuje po širem antimikrobnom spektru delovanja, boljoj gastričnoj podnošljivosti, boljoj farmakokinetici i većoj terapijskoj efikasnosti. Aktivan je protiv većine grampozitivnih i mnogih gramnegativnih bakterija. Posедуje oko dva puta jače dejstvo od eritromicina protiv mnogih mikroorganizama (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycobacterium spp.* i *H. influenzae*), te mnogih sojeva streptokoka i stafilokoka. Za njega je karakteristično da se koncentriše u makrofagima i polimorfonuklearnim ćelijama, pa zbog toga ispoljava posebno visoku aktivnost prema intracelularno smeštenim uzročnicima. Upravo iz tog razloga on je posebno indikovao za lečenje plućnih infekcija, tj. infekcija gornjih i donjih respiratornih puteva. Takođe, zbog visoke efikasnosti prema *Mycobacterium avium*, klaritromicin sve više postaje lek prvog izbora u lečenju infekcija izazvanih ovim uzročnicima, posebno kod ljudi koji su HIV-pozitivni. Primena ovog i drugih novijih makrolidnih antibiotika (izuzev tulatromicina) još uvek nije zaživela u veterinarskoj medicini, bez obzira što postoje podaci o efikasnoj primeni klaritromicina u lečenju mikoplazmalnih infekcija, izazvanih sa *Campylobacter spp.*, kao i infekcija izazvanih grampozitivnim bakterijama (naročito onim smeštenim u makrofagima) kod životinja.

Karbapenemi

Meropenem zajedno sa prethodnikom imipenemom pripada grupi karbapenema, β -laktamskih antibiotika, otpornih na dejstvo β -laktamaza. Kao i ostali pripadnici ove grupe antibiotika, meropenem svoj efekt ostvaruje vezujući se za penicilin-vezujuće proteine (penicillin-binding-proteins - PBP) u ćelijskom zidu bakterija. Međutim, za razliku od ostalih β -laktamina (penicilini i cefalosporini), koji se u ćelijskom zidu vezuju primarno za PBP 3 gramnegativnih bakterija, meropenem se vezuje i za PBP 2 i PBP 3, što mu naravno omogućava znatno jači litički efekt, a samim tim izrazito baktericidno dejstvo. U odnosu na imipenem, meropenem ima znatno širi antimikrobni spektar delovanja. Visoko efikasno deluje na grampozitivne koke (enterokoke), anaerobne bakterije,

(uključujući *B. fragilis*), a najjače od svih β -laktamskih antibiotika deluje na gramnegativne bakterije (uključujući i one koje proizvode β -laktamaze, *Enterobacteriaceae* i većinu sojeva *P. aeruginosa*). Poseban kvalitet leka čine povoljna farmakokinetika i manja mogućnost nastajanja gastrointestinalnih poremećaja, a naročito konvulzija, koje su se dosada javljale posle primene imipenema u lečenju nervnog sistema kod ljudi. Pored toga, meropenem je otporan i na dejstvo bubrežne dehidropeptidaze-1, koja razgrađuje karbapeneme, pa se ne mora kao imipenem koristiti u kombinaciji (1:1) sa cilastinom inhibitorom ovog enzima.

Najnoviji lekovi iz grupe karbapenama, (a koji su još u fazi kliničkih ispitivanja) imaju visok afinitet za PBP 2, pa se predpostavlja i očekuje da će njihov spektar obuhvatiti i one otporne grampozitivne mikroorganizme, kao što su meticilin-rezistentne stafilokoke, multirezistentne pneumokoke i enterokoke. Nema podataka o primeni ovih lekova u veterinarskoj medicini.

U okviru penicilinske grupe β -laktamskih antibiotika veću kliničku afirmaciju za lečenje infekcija uzrokovanih otpornim sojevima bakterija stekle su i kombinacije penicilina proširenog spektra delovanja sa inhibitorima β -laktamaza. Te kombinacije ispoljavaju znatno veću *in vitro* i *in vivo* (terapijsku) aktivnost u odnosu na osnovni antibiotik, naročito kod infekcija prouzrokovanih meticilin-osetljivim stafilokokama, *H. influenzae*, *E. coli*, *Enterobacter spp.*, kao i *Bacteroides fragilis*. Kod nas su u humanoj medicini registrovane kombinacije amoksicilina i klavulanske kiseline, ampicilina i sulbaktama, kao i piperacilina i tazobaktama. U veterinarskoj medicini zasada postoje samo preparati koji sadrže kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline.

Na osnovu analize urađene pre tri godine u Republici Srbiji je bilo registrovano 486 preparata koji u sebi sadrže antimikrobne lekove. To je iznosilo oko 37,24% od ukupno registrovanih preparata. Najveći broj čine preparati koji sadrže aminoglikozidne antibiotike (112 ili 23,04%), iza njih su preparati sa penicilinima (89 ili 18,31%), a zatim slede preparati sa tetraciklinima (73 ili 15,02%), sulfonamidima (53 ili 10,90%), hinolonima (39 ili 8,02%), linkozaminima (30 ili 6,17%), makrolidnim antibioticima (21 ili 4,32%), cefalosporinima (17 ili 3,49%) itd. (tab. 7). Bez obzira što je ovaj broj sada veći i prelazi cifru od 500, za pretpostaviti je da nije došlo do veće promene u odnosu između pojedinih grupa antimikrobnih lekova.

Tabela 7. Antimikrobni lekovi koji ulaze u sastav preparata registrovanih u Republici Srbiji

<i>Naziv leka</i>	<i>Broj registrovanih preparata koji sadrže navedeni antimikrobni lek</i>	<i>Procenat od ukupno registrovanih antimikrobnih preparata</i>	<i>Procenat od ukupno registrovanih preparata</i>
<i>Aminoglikozidi</i>	112	23,04%	8,58%
<i>Penicilini</i>	89	18,31%	6,81%
<i>Tetraciklini</i>	73	15,02%	5,59%
<i>Sulfonamidi</i>	53	10,90%	4,06%
<i>Hinoloni</i>	39	8,02%	2,98%
<i>Linkozamini</i>	30	6,17%	2,29%
<i>Makrolidi</i>	21	4,32%	1,60%
<i>Cefalosporini</i>	17	3,49%	1,30%
<i>Polimiksini</i>	17	3,49%	1,30%
<i>Kvinoksalini</i>	8	1,64%	0,61%
<i>Amfenikoli</i>	11	2,26%	0,84%
<i>Ostali</i>	32	6,58%	2,45%

*Broj ukupno registrovanih preparata koji u sebi sadrže antimikrobne lekove: 486

**Broj ukupno registrovanih preparata: 1305

ANTIMIKROBNI LEKOVI BUDUĆNOSTI

Prema najnovijim podacima, može se slobodno pretpostaviti da će antibiotici obeležiti period pred nama. Veliki broj ovih lekova je već sintetisan i trenutno se nalazi u različitim fazama prekliničkih i kliničkih ispitivanja. Naravno postoje i oni, koji su tek u fazi idejnih projekata i za koje se još razmatraju potencijalno nova "ciljna mesta" dejstva u bakterijskoj ćeliji.

Fluorohinoloni III (IV) generacije su bez sumnje jedna od najviše ispitivanih novijih grupa antimikrobnih lekova koja je u protekloj deceniji obogaćena velikim brojem novih predstavnika. Prema najnovijoj klasifikaciji, fluorohinoloni, koji se danas najčešće koriste u kliničkoj praksi pripadaju ranoj II, (odnosno prema drugim autorima II) generaciji. Većina predstavnika ove grupe kao što su: ciprofloksacin, enrofloksacin, norfloksacin, difloksacin, orbafloksacin, fleroksacin i ofloksacin registrovana je i u našoj zemlji, i to kako u humanoj, tako i u veterinarskoj medicini. Takođe i pripadnici kasne II, (odnosno III) generacije fluorohinolona (sparfloksacin, grepafloksacin, tosulfloksacin, gatifloksacin i pazufloksacin) većinom su klinički ispitani i već se primenjuju u praksi. Najpoznatiji predstavnici III, (odnosno IV) generacije fluorohinolona, koji se trenutno nalaze u različitim fazama kliničkih ispitivanja su trovafloksacin, moksifloksacin, klinafloksacin i DU-6859. Pored osnovnih (zajedničkih) osobina, koje važe za celu grupu ovih lekova (dobra intracelularna aktivnost, povoljna farmakokinetika, prihvatljiva neželjena dejstva), fluorohinolone III, (odnosno IV) generacije karakteriše širok spektar antimikrobne aktivnosti, kojim su pored velikog broja gramnegativnih, obuhvaćene i najčešće grampozitivne bakterije (stafilokoke, pneumokoke, enterokoke), kao i anaerobi. Zbog ovakvih svojstava pretpostavlja se da će se ovi lekovi u budućnosti koristiti u lečenju velikog broja različitih infekcija, kako životinja, tako i ljudi.

Oksazolidinoni su takođe noviji antimikrobni lekovi. Poseduju jedinstvenu hemijsku strukturu i u praksi su se prvi put pojavili krajem 80-tih godina. Svoj antimikrobni efekat oksazolidinoni ostvaraju sprečavanjem vezivanja transportne i informacione RNK za 30S i 50S subjedinicu ribozoma, odnosno sprečavanjem sinteze proteina. Tokom proteklih deset godina bili

su predmet brojnih istraživanja, na osnovu kojih je utvrđeno da poseduju antimikrobnu aktivnost protiv grampozitivnih bakterija (stafilokoke, enterokoke, pneumokoke), kao i da deluju na vankomicin rezistentne enterokoke. Jedini predstavnik ove grupe antimikrobnih lekova, koji se za sada koristi u kliničkoj praksi je *linezolid*. On je ispoljio veoma dobru efikasnost u lečenju infekcija mekih tkiva, kostno-zglobnog sistema, kao i u lečenju teških diseminiranih bakterijskih infekcija.

Streptogramini su nova grupa antimikrobnih lekova, izolovana iz *Streptomyces pristinaespiralis*. Iako se već nalaze u udžbenicima iz Farmakologije širom sveta, još uvek nisu svuda i uvedeni u kliničku praksu. U bakterijskoj ćeliji streptogramini sprečavaju sintezu proteina, delujući na 50S subjedinicu ribozoma. Najpoznatiji predstavnici ove grupe antimikrobnih lekova su pristinamicin i lek koji se sastoji od dve komponente kvinupristina i dalfopristina. Neki autori u ovu grupu ubrajaju i virdžiniamicin. Za predstavnike streptogramina je karakteristično da se u visokoj koncentraciji nakupljaju u makrofagnim ćelijama, da ispoljavaju snažno baktericidno dejstvo na mnoge grampozitivne i gramnegativne bakterije i da imaju značajno izražen postantibiotski efekt. Imajući u vidu da ovi lekovi veoma efikasno deluju na multirezistentne stafilokoke, enterokoke i pneumokoke, kao i na gramnegativne i intracelularne patogene uzročnike, sasvim opravdano se očekuje da će predstavnici ove grupe antibiotika zauzeti značajno mesto među novim antimikrobnim lekovima.

Glicilciklini su nova grupa polusintetskih antibiotika, hemijski slična tetraciklinima. Imaju širok spektar antimikrobne aktivnosti i deluju na brojne enterobakterije, multirezistentne grampozitivne koke (stafilokoke, enterokoke, pneumokoke) i različite druge bakterije. Za sada nema dovoljno podataka o kliničkoj primeni i efikasnosti ovih lekova, tako da se njihova prava provera tek očekuje.

DA LI SE ANTIMIKROBNI LEKOVI KORISTE NERACIONALNO ?

Odgovor je pozitivan, ustvari neracionalna primena antimikrobnih lekova je problem, koji već dugo vremena postoji, kako u humanoj, tako i u veterinarskoj medicini. Bez obzira što je ova tema, već mnogo puta bila predmet rasprave i diskusije na mnogim simpozijumima, smatramo da je

izuzetno aktuelna, možda čak i više nego ranije. Imajući u vidu, da su bezbroj puta već isticani svi nedostaci i štete, koje ovakva primena lekova nosi sa sobom, a bez značajne promene nabolje, onda se više nego opravdano nameće potreba za praćenjem, odnosno kontrolom primene antimikrobnih lekova kod životinja na terenu.

Problem neracionalne primene antimikrobnih lekova, pa samim tim i potreba za kontrolom njihove primene još više dobija na značaju, kada su u pitanju životinje, čiji se proizvodi koriste za ljudsku ishranu. U tom slučaju postoji mogućnost da minimalne količine lekova (rezidua) zaostalih u životinjskim proizvodima (mesu, mleku, jajima, medu) izazovu štete kod ljudi potencijalnih konzumenata takve hrane.

ANTIMIKROBNI LEKOVI, KOJI SU ZABRANJENI DA SE KORISTE KOD ŽIVOTINJA NAMENJENIH ZA ISHRANU LJUDI

Zbog svoje toksičnosti, kako za same životinje, (kojima se aplikuju), tako i za ljude, potencijalne konzumente, proizvoda, koji potiču od takvih jedinki, Američka Uprava za hranu i lekove (Food and Drug Administration – FDA) je neke antimikrobne, kao i neke druge lekove zabranila za upotrebu kod životinja, namenjenih za ishranu ljudi. To su: *hloramfenikol*, *nitroimidazoli*, *nitrofurani*, *kvinoksalini*, *fluorohinoloni*, *sulfonamidi*, *glikopeptidi* i *jonofori*.

Hloramfenikol.- Ovaj lek je zabranjen zbog mogućeg izazivanja idiosinkratske aplastične anemije kod ljudi. Takođe, i spoljna upotreba ovog leka, uključujući i masti za oči, kod životinja namenjenih za ishranu ljudi je zabranjena.

Nitroimidazoli.- Svi predstavnici ove grupe lekova kao što su metronidazol, dimetronidazol, ipronidazol su karcinogena jedinjenja. Iako se koriste u humanoj medicini, upotreba bilo kojeg predstavnika iz ove grupe je zabranjena kod životinja namenjenih za ishranu ljudi.

Nitrofurani.- Ovi lekovi su takođe zabranjeni zbog njihovih karcinogenih i mutagenih svojstava. U humanoj medicini je upotreba ovih lekova za lečenje sistemskih infekcija zabranjena 1974. godine, a u veterinarskoj da se koristi u iste svrhe 1991. godine. Kasnije su studije pokazale da se

rezidue ovih lekova i posle lokalne primene na oči, mogu naći u mesu i mleku kod goveda, ovaca i koza.

Kvinoksalini.- Za kvinoksaline, odnosno za karbadoks, olakvindoks i sajdots, glavne predstavnike ove grupe lekova se već odavno zna da su karcinogena jedinjenja. Zbog toga su mnoge zemlje izbacile iz upotrebe najtoksičnije jedinjenje iz ove grupe karbadoks. Neke zemlje ga pak i dalje koriste, ali samo pod određenim uslovima.

Fluorohinoloni.- Ovi lekovi su postali interesantni zbog toga što se pokazalo da podstiču razvoj bakterijske rezistencije. Najbolji primer su rezistentne salmonelozne infekcije kod ljudi. Zato je upotreba fluorohinolona namenjenih za ljude zabranjena da se koristi kod životinja namenjenih za ishranu ljudi. Tako je enrofloksacin zabranjen da se koristi kod svih drugih životinja namenjenih za ishranu ljudi, izuzev teladi i junadi u tovu. Preciznije rečeno ovaj lek se ne može koristiti kod krava u laktaciji i u zasušanju, junica, teladi, ovaca, koza i jelena.

Sulfonamidi.- Upotreba bilo kojeg sulfonamida izuzev sulfadimetoksina kod mlečnih krava starijih od 20 meseci je zabranjena. Njegova upotreba je zabranjena i kada se koristi kod mlečnih krava, ukoliko su mu doze veće od propisanih ili kada se koristi u oblicima sa sporim oslobađanjem. Sve ovo ne važi kada su u pitanju ovce i koze.

Glikopeptidi.- Američka Uprava za hranu i lekove je 1997. godine zabranila upotrebu bilo kojeg glikopeptidnog antibiotika da se koristi kod životinja, koje su namenjene za ishranu ljudi.

Jonofori.- Upotreba jonofornih antibiotika kao što su monenzin i lasalocid je zabranjena kod krava u laktaciji. Ovo važi i za ovce i koze u laktaciji .

ANTIMIKROBNI LEKOVI, KOJI SU DONEDAVNO BILI ODOBRENI DA SE KORISTE ZA STIMULACIJU RASTENJA KOD ŽIVOTINJA ČIJI SE PROIZVODI KORISTE ZA ISHRANU LJUDI

Prema podacima EU donedavno su bila odobrena samo četiri antibiotika za stimulaciju rastenja kod životinja koje se koriste za ishranu ljudi. To su

avilamicin, monenzin-Na, salinomicin-Na i flavofosfolipol. Sada su i oni zabranjeni.

Na kraju, imajući u vidu sve navedeno, treba naglasiti da će svaki pojedinac koji profesionalno ili na bilo koji način dolazi u kontakt sa antimikrobnim lekom morati da preispita sopstvene stavove o njihovoj upotrebi, jer će jedino na taj način moći da doprinese naporima čiji je osnovni cilj da se sačuvaju antimikrobni lekovi kao jedno od najdragocenijih oruđa savremene medicinske prakse.

LITERATURA

1. Barradell, L.B., Piosker, G.L., McTavish, D.: Clarithromycin - a review of its pharmacological properties and therapeutic use of *Mycobacterium avium* intracellulare complex infection in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Drugs*, 46, 289-312, 1993.
2. Beaucaire, G.: Clinical activity of cefepime in severe infections. *Clin. Microbio. Infect.*, 5 (Suppl. 1), S6-S14, 1999.
3. Bottner, A., Schmid, P., Humke, R.: Un vitro efficacy of cefquinome (INN) and other anti-infective drugs against bovine bacterial isolates from Belgium, France, Germany, Netherlands and the United Kongdom. *Zentralbl. Veterinamed. B.*, 42, 377-383, 1995.
4. Chin, N.X., Gu, J.W., Fang, W., Neu, H.C.: In vitro activity cefquinome, a new cephalosporin, compared with other cephalosporin antibiotics. *Diagn. Microbial. Infect Dis.*, 15, 331-337, 1992.
5. Ćupić, V., Živanov, D.: Sporedna i neželjena dejstva lekova. *Veterinarski glasnik*, 46, 9, 513-517, 1990.
6. Ćupić, V.: Zaostaci lekova u jestivim tkivima životinja, Beograd, 1997.

7. Ćupić, V., Muminović, M., Kobal, S., Velež, R.: Farmakologija za studente veterinarske medicine. Beograd, Sarajevo, Ljubljana, Skoplje, 2007.
8. Dobrić, S.: Antimikrobna i imunostimulativna svojstva pojedinih sastojaka lekovitog bilja – Alternative za primenu antibiotika, U: Clinica veterinaria 2004 (Zbornik radova Šestog međunarodnog savetovanja iz kliničke patologije i terapije životinja), str. 95-99, Budva, 14-18. Jun, 2004.
9. Dresser, L.D., Rybak M.J.: The pharmacologic and bacteriologic properties of oxazolidinones, a new class of synthetic antimicrobials. Pharmacotherapy, 18, 456-462, 1998.
10. Fomina, I.P.: Problem of antibiotic therapy of severe infections due to polyresistant gram positive microbes. Tecoplanin (Targocid): Comparative estimation of its antimicrobial activity, clinical significance. Antibiot. Chemother., 44, 18-22, 1999.
11. Ivanovic, Lj.: Registar lekova 2000. Centar za informacije o lekovima. Apotekarska ustanova "Beograd", 2000.
12. Jeljaszewicz, J., Mlynarczyk, A.: Present and future problems of antibiotic resistance in gram-positive cocci. Infections, 26, 6-10, 1998.
13. Jezdimirovic, M.: Osnovi farmakoterapije i gotovi lekovi u veterinarskoj praksi. D & Grafika, Novi Sad, 1999.
14. Johnson, D.M., Jones, R.N.: Two investigational glycolcyclines, DMG-DMDOT and DMG-MINO. Antimicrobial studies against gram-positive species. Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 24, 53-57, 1996.
15. Kieft, H., Hoepelman, A.I.M., Rosenberg-Arska, M. et al.: Clinical evaluation of cefepime in severe bacterial infections and sepsis. Antimicrob. Agents Chemother., 38, 415-421, 1993.
16. Klessel, N.: Chemotherapeutic properties of S 81 1191 A against experimentally induced septicemia in mice. Hoechst, A.G., 1987.
17. Kovacic, K.: Registar osnovnih podataka farmakoinformatike, 34 izdanje Zagreb: Udruženje zdravstva Hrvatske, Sekcija za ljekarne, 1990.

18. Moellering, R.C.: Past, present and future of antimicrobial agents. *Am.J.Med.*, 99 (Suppl. 6A), 1S-3S, 1995.
19. Navashin, S.M.: Science of antibiotics: past and future. *Antibiot. Chemother.*, 42, 3-9, 1997.
20. Norby, R.S.: Carbapenems. *Med. Clin. North. Am.*, 79, 745-759, 1995.
21. Payne, M.A. et al.: *JAVMA*, 215, 28-32, 1999.
22. Pechere, J.C.: Streptogramins. A unique class of antibiotics. *Drugs*, 51, 13-19, 1996.
23. Prescott F. John, Baggot J.Desmond: *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Blackwell Scientific Publications. 2000.
24. Sensakovic, J.W., Smith, L.G.; Beta-lactamases inhibitor combinations. *Med. Clin. North. Am.*, 79, 695-704, 1995.
25. Shea, K.W., Cunha, B.A.: Teicoplanin. *Med. Clin. North Am.*, 79, 833-844, 1995.
26. Shpigel, N.Y., Levin, D., Winkler, M., Saran, A., Ziv, G., Bottner, A.: Efficacy of cefquinome for treatment of cows with mastitis experimentally induced using *Escherichia coli*. *J. Dairy Sci.*, 80, 318-323, 1997.
27. Shpigel, N.Y., Schmid, P.: Contribution to the treatment of acute bovine mastitis with cefquinome. *Tierarztl.Prax.*, 25, 200-206, 1997.
28. Shellhorn, C.: Classification of quinolones by V.Andriole. *Infection*, 26, 64-66, 1998.
29. Yakovlev, S.V.: Cefepime, a fourth generation cephalosporin antibiotic. *Antibiot. Chemother.*, 44, 32-37, 1999.
30. Yakovlev, S.V.: Klinitscheskaja farmakologija cefalosporinov IV pokolenija. *Russ. Med. Zhum.*, 6, 1449-1457, 1998.
31. Yakovlev, V.P.: New semisynthetic macrolides. Claritromycin and its significance in present chemotherapy of bacterial infections. *Antibiot. Chemother.*, 44, 22-27, 1999.
32. WHO.: *Tradicional medicine strategy 2002-2005*, World Health Organization, Geneve, 2002.