



# OSNOVE FARMAKOLOGIJE

**Emil Grah**



Naslov: Osnove farmakologije

Izobraževalni program: VETERINARSKI TEHNIK

Modul: VETERINARSKA TEHNOLOGIJA

Sklop: OSNOVE FARMAKOLOGIJE

Avtor: Emil Grah, dr. vet. med.

Strokovni recenzent: Andrej Strajn, dr. vet. med.

Lektorica: Marjana Mastinšek-Šuštar, prof. slov.

CIP – Kataložni zapis o publikaciji  
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

636.09:615(075.3)(0.034.2)

GRAH, Emil

Osnove farmakologije [Elektronski vir] / Emil Grah. – El. knjiga. – Ljubljana : Biotehniški izobraževalni center, 2010. – (Izobraževalni program Veterinarski tehnik. Modul Veterinarska tehnologija. Sklop Osnove farmakologije)

Način dostopa (URL): <http://www.konzorcij-bss.bc-naklo.si/>

ISBN 978-961-92973-3-9 (pdf)

256569856

Ljubljana, 2010

---

© Avtorske pravice ima Ministrstvo za šolstvo in šport Republike Slovenije.

Gradivo je sofinancirano iz sredstev projekta Biotehniška področja, šole za življenje in razvoj (2008-2012).

Operacijo delno financira Evropska unija iz Evropskega socialnega sklada ter Ministrstvo za šolstvo in šport. Operacija se izvaja v okviru operativnega programa razvoja človeških virov za obdobje 2007 – 2013, razvojne prioritete: Razvoj človeških virov in vseživljenjskega učenja, prednostna usmeritev: Izboljšanje kakovosti in učinkovitosti sistemov izobraževanja in usposabljanja.

Vsebina tega dokumenta v nobenem primeru ne odraža mnenja Evropske unije. Odgovornost za vsebino dokumenta nosi avtor.

## Predgovor

Veterinarski tehniki imajo pri svojem delu veliko opravka z zdravili, tako pri doziranju in aplikaciji zdravil, kot tudi pri naročanju, shranjevanju, izdajanju zdravil in svetovanju strankam. Zaradi vsega tega je pomembno, da pridobijo osnovna znanja s področja farmakologije. To gradivo je nastalo predvsem za potrebe dijakov 2. letnika izobraževalnega programa veterinarski tehnik, za izobraževalni modul osnove farmakologije. Prav pa utegne priti tudi vsem veterinarskim tehnikom, ki želijo na kratko obnoviti svoje znanje farmakologije ali ostalim, ki se želijo seznaniti z osnovami znanosti o zdravilih.

Emil Grah

## KAZALO

SPLOŠNO O ZDRAVILIH.....	4
KAJ JE ZDRAVILO?.....	4
IZVOR ZDRAVIL .....	4
TESTIRANJE NOVIH ZDRAVIL.....	5
IMENA ZDRAVIL.....	6
DELOVANJE ZDRAVIL.....	6
OBLIKE ZDRAVILNIH PRIPRAVKOV.....	7
TRDNI ZDRAVILNI PRIPRAVKI .....	8
POLTRDI ZDRAVILNI PRIPRAVKI.....	8
TEKOČI ZDRAVILNI PRIPRAVKI.....	9
NAČINI APLIKACIJE ZDRAVIL.....	11
1. ENTERALNA APLIKACIJA (preko črevesa) .....	12
2. PARENTERALNA APLIKACIJA (mimo črevesa).....	13
3. TOPIKALNA APLIKACIJA ZDRAVILA .....	16
4. INHALACIJA.....	16
FARMAKOKINETIKA .....	17
RESORPCIJA .....	17
DISTRIBUCIJA ZDRAVILA .....	18
ODMEREK ZDRAVILA (DOZA) .....	19
KAKO IZRAŽAMO ODMEREK? .....	21
KAJ VSE VPLIVA NA ODMEREK?.....	22
BIOTRANSFORMACIJA .....	23
IZLOČANJE ZDRAVILA IZ ORGANIZMA.....	23
FARMAKODINAMIKA .....	25
<i>PROTOMIKROBNA ZDRAVILA</i> .....	25
KEMOTERAPIJA IN KEMOTERAPEVTIKI.....	25
NAČINI DELOVANJA KEMOTERAPEVTIKOV NA CELICO.....	25
OBČUTLJIVOST MIKROORGANIZMOV ZA KEMOTERAPEVTIKE IN POJEM MINIMALNE INHIBITORNE KONCENTRACIJE.....	26
PRIDOBLENA ODPORNOSTI MIKROORGANIZMOV PROTI KEMOTERAPEVTIKOM .....	27
OCENJEVANJE OBČUTLJIVOSTI MIKROORGANIZMOV ZA KEMOTERAPEVTIKE PRI PRAKTIČNEM DELU Z NJIMI .....	29
ANTIBIOTIKI .....	31
STROKOVNA PRAVILA ZA TERAPEVTSKO, PROFILAKTIČNO IN NUTRITIVNO UPORABO KEMOTERAPEVTIKOV.....	31
VRSTE ANTIBIOTIKOV .....	33
PROTIGLIVIČNA ZDRAVILA (antimikotiki).....	35
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA.....	36
<i>ANTIPARAZITIKI</i> .....	36
<i>RAZKUŽILA</i> .....	37
<i>ZDRAVILA PROTI VNETJU</i> .....	37
NESTEROIDNA PROTIVNETNA ZDRAVILA.....	38
STEROIDNA PROTIVNETNA ZDRAVILA ali KORTIKOSTEROIDI.....	38
ANTIISTAMINIKI.....	39
<i>ZDRAVILA ZA ŽIVČNI SISTEM</i> .....	39
ZDRAVILA ZA CENTRALNI ŽIVČNI SISTEM (CŽS).....	39
ZDRAVILA ZA VEGETATIVNI ŽIVČNI SISTEM.....	39
<i>ZDRAVILA ZA DIHALA</i> .....	41
<i>ZDRAVILA ZA PREBAVILA</i> .....	41
<i>PROTIULKUSNA ZDRAVILA (ZDRAVILA ZA ZMANJŠANJE ŽELODČNE KISLINE)</i> .....	42
<i>ZDRAVILA PROTI DRISKI</i> .....	43
<i>ZDRAVILA ZA SEČILA</i> .....	43
<i>ZDRAVILA ZA KARDIOVASKULARNI SISTEM</i> .....	45
<i>ZDRAVILA ZA KOŽO</i> .....	47
<i>ZDRAVILA ZA OČI</i> .....	48

# SPLOŠNO O ZDRAVILIH

Farmakologija je veda, ki preučuje zdravila in njihov učinek na organizem, mehanizem njihovega delovanja in uporabo v terapevtske (zdravilne) namene. Izraz farmakologija moramo razlikovati od izraza farmacija. Slednja se ukvarja z izdelavo, nadzorom, s preučevanjem in prodajo zdravilnih sredstev.

Farmakologijo danes delimo na mnogo ved, vendar so za nas najpomembnejše naslednje podskupine:

1. **farmakodinamika** se ukvarja s kvalitativnim preučevanjem učinkov, ki jih neko zdravilo izzove pri pacientu in na njegovem sistemu; se pravi, kako in kje zdravilo deluje v telesu;
2. **farmakokinetika** se ukvarja s kvantitativnim preučevanjem usode zdravil v organizmu oz. poenostavljeno, kaj se z zdravilom v organizmu dogaja. Obsega pa:
  - resorpcijo (vsrkavanje v kri),
  - distribucijo (razporejanje),
  - biotransformacijo (spreminjanje v organizmu),
  - ekskrecijo (izločanje).

Zelo tesno je s farmakologijo povezana toksikologija, veda o preučevanju strupov. Laik bi mislil, da so si zdravila in strupi zelo različni. Zdravila uporabljamo za zdravljenje, strupi pa povzročajo zastrupitve. V praksi pa je zelo težko razlikovati med zdravilom instrupom. Vsako zdravilo je v preveliki količini tudi strupeno.

Poleg količine sta pomembna tudi stanje organizma in način vnosa zdravila. Ti trije dejavniki so najpomembnejši pri delovanju neke snovi v organizmu; se pravi, ali bo neka snov delovala kot strup ali kot zdravilo.

Poglejmo nekaj primerov:

1. **Antibiotike** uporabljamo za zdravljenje bolezni, ki jih povzročajo bakterije. Če pa bi dali živali zelo velik odmerek (npr. 100-kratno običajno dozo), bi deloval toksično in bi žival lahko poginila. V tem primeru bi odločala o strupenosti ali zdravilnosti predvsem količina.
2. **Voda** je lahko zdravilo, če je organizem dehidriran. Če pa bi jo vbrizgali v kri, namesto da bi vstopila skozi usta (peroralno), bi porušili osmotski pritisk v krvni plazmi in prišlo bi do hude hemolize. V tem primeru bi voda delovala kot strup. Tu odloča o strupenosti ali zdravilnosti predvsem način dajanja.
3. **Sladkor** je hrana. Če organizmu manjka sladkorja (hipoglikemija), je sladkor zdravilo. Kadar pa se pojavijo motnje v uravnavanju koncentracije sladkorja v krvi (diabetes) in pride do hiperglikemije (preveč sladkorja v krvi), lahko sladkor deluje kot strup. Tu odloča o strupu ali zdravilu stanje organizma.

## KAJ JE ZDRAVILO?

Preprosto povedano je zdravilo pripravek, ki se uporablja za: zdravljenje bolezni (odpravi vzrok bolezni), lajšanje simptomov in preprečevanje bolezni.

**IZVOR ZDRAVIL.** Prva zdravila so bila rastlinskega, živalskega in mineralnega izvora. Ljudje so uporabljali dele rastlin, ki so vsebovali določene aktivne sestavine in so učinkovale zdravilno na telo. Enako so uporabljali tudi določene soli ali živalska tkiva. Kasneje so bile izvor antibiotikov bakterije in plesni.

Največ zdravil se je od razvoja moderne kemijske znanosti pa do danes pridobilo sintetično v laboratorijih. Tako pridobivajo tako aktivne učinkovine, ki smo jih včasih pridobivali iz rastlin in živali, kot kemijsko spremenjene molekule iz naravnih sestavin in povsem nove sintetične zdravilne sestavine, ki so jih razvili za zdravljenje.

Nekatera zdravila danes pridobivajo tudi z genetskim inženiringom. To so t. i. biološka zdravila, ki so pravzaprav specifične beljakovinske molekule in jih proizvajajo bakterije ali glive, ki jim v DNK umetno vnesejo gen za določeno beljakovino.



**Slika 1:** Izvor zdravil

**TESTIRANJE NOVIH ZDRAVIL.** Vsako zdravilo, ki se pojavi na tržišču, mora najprej skozi precej obsežno testiranje. Običajno je potrebno sintetizirati več tisoč novih sestavin oz. substanc, da dobimo eno novo zdravilo, ki uspešno prestane vsa testiranja.

Testiranja novega zdravila se delijo na predklinična in klinična. V predkliničnih testiranjih ugotavljajo lastnosti nove potencialno zdravilne substance s kemijskimi metodami na celičnih kulturah ali poskusnih živalih (na miših, podganah). Preučuje se farmakokinetične in farmakodinamične (Glej naslednje poglavje.) lastnosti bodočega zdravila, kakor tudi njegovo potencialno toksičnost.

Če zdravilo uspešno prestane predklinična testiranja, sledi klinično testiranje. To se v prvi fazi izvede na manjšem številu (nekaj sto) zdravih živalih ali ljudi. Odmerek zdravila postopno povečujejo in ugotavljajo mogoče škodljive učinke na organizem. V drugi fazi zdravilo dajo manjšemu številu bolnih živali in ugotavljajo njegovo učinkovitost v različnih situacijah (vrsta živali, starost, vpliv drugih zdravil ipd.). Vsaka faza traja približno dve leti. Tretja faza kliničnega testiranja je enaka drugi, le da se uporabi na večjem številu živali (1500–3000). Tu ugotavljajo predvsem neželene učinke.

Če zdravilo uspešno prestane vsa testiranja, se lahko uporablja na tržišču (dobi dovoljenje za uporabo v prometu zdravil). Tudi ko se zdravilo že sme uporabljati, se še vedno zbirajo podatki o morebitnih novih neželenih učinkih, ki se lahko ugotovijo šele ob daljši širši uporabi.

Tako spremljanje novih neželenih učinkov zdravil, ki so že v prometu, imenujemo farmakovigilanca. V Sloveniji jo izvaja Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP). Podatke ji pošiljajo strokovni delavci, ki te učinke opažajo, v humani medicini pa tudi pacienti sami.

**IMENA ZDRAVIL.** Zdravila poimenujemo na različne načine:

1. s kemijskim imenom, ki izraža kemično sestavo zdravilne učinkovine. Takšno ime nedvoumno izraža kemično zgradbo zdravilne učinkovine, vendar je običajno zapleteno in si ga je težko zapomniti;
2. z mednarodno nezaščitenim imenom (lahko uporabljamo tudi izraz generično ime). To nezaščiteno ime daje zdravilom posebna komisija pri Svetovni zdravstveni organizaciji (WHO) in je za neko učinkovino enaka v vseh državah sveta. Ko pišemo o zdravilih, kot npr. v tem gradivu, uporabljamo mednarodno nezaščiteni imena;
3. z zaščitenim imenom, ki ga da zdravilu proizvajalec ki je zdravilo razvil (farmacevtska družba). Običajno je za imenom znak ®, kar pomeni, da je ime, izdelava in uporaba zdravila zaščiteni s patentom. Takim zdravilom, ki jih je neki proizvajalec prvi razvil in jih zaščitenil, rečemo tudi originalna zdravila.

Ko patent originalnemu zdravilu po določenem času poteče (po okrog 20 letih), lahko drugi proizvajalci ponudijo enako zdravilo, ki mu rečemo generično zdravilo<sup>1</sup>. Temu dajo novi proizvajalci ime, ki je večkrat kar enako mednarodno nezaščitenemu imenu (generično ime) ali pa mu dajo novo ime, ki je tudi zaščiteno. Zato je določena učinkovina na tržišču lahko pod različnimi zaščitenimi imeni. Ko nabavljamo zdravila za veterinarsko ambulanto, običajno uporabljamo zaščiteni ali generični imena zdravil.

**DELOVANJE ZDRAVIL.** Mehanizem delovanja zdravil lahko razdelimo v tri skupine:

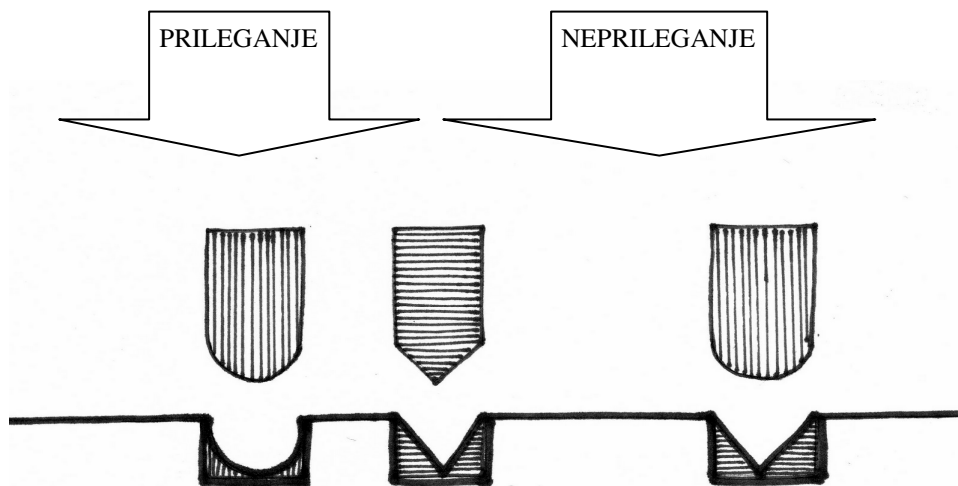
a) vpliv na delovanje celic

Mnoga zdravila vplivajo na različne biokemične procese v celicah tako, da jih spodbujajo ali zavirajo. Na površini celic obstajajo različni receptorji ali vezalna mesta, kamor se vežejo različne snovi in tako povzročajo učinke v notranjosti celic. Da se molekula neke snovi lahko veže na določen receptor, se mu mora prilegati. Običajno si to prileganje predstavljamo kot ključ (receptor) in ključavnico (molekula).

Zdravila lahko delujejo tako, da se vežejo na nekatere receptorje in povzročijo določen učinek v celici ali pa se bolj ohlapno vežejo na receptor in s tem onemogočijo, da bi se druge molekule vezale nanj in preprečijo učinek.

---

<sup>1</sup> Generična različica zdravila vsebuje enako zdravilno učinkovino kot originalno zdravilo, a pogosto z drugimi pomožnimi snovmi ali pa ima drugo obliko. Praviloma generična zdravila prodajajo precej ceneje kot originalna, ker mora proizvajalec le dokazati, da so bistveno podobna originalu, ni pa jim potrebno opraviti razvoja in večine kliničnih raziskav. Vendar generične različice nimajo vsa zdravila, ki jim je patentna zaščita že potekla: nekatera je pretežno posneti ali pa ni primernih testov, ki bi dokazali, da je generično zdravilo enako učinkovito kot lastniško.



**Slika 2:** Prileganje zdravila in receptorja

b) nadomeščanje manjkajočih snovi

Bolezni znaki se večkrat pojavijo zaradi pomanjkanja določene snovi, ki je organizmu nujno potrebna. Če vnesemo manjkajočo snov v organizem v pravilni količini, potem deluje kot zdravilo. Običajno se predvsem pri visoko proizvodnih domačih živalih pojavi pomanjkanje nekaterih mineralov in vitaminov ali pa motnje v njihovi presnovi (npr. zmanjšana količina Ca v krvi – poporodna mrzlica; pomanjkanje Mg – tetanije).

c) uničevanje škodljivih mikroorganizmov in celic

Najbolj znana zdravila, ki uničujejo škodljive bakterije v organizmu, so antibiotiki, obstajajo pa tudi taka, s katerimi uničimo glive, viruse in druge mikroorganizme. Z zdravili proti raku pa lahko uničujemo tudi rakave celice v telesu.

## **OBLIKE ZDRAVILNIH PRIPRAVKOV**

Zdravilni pripravki so običajno sestavljeni iz ene ali več **zdravilnih učinkovin** in iz različnih **pomožnih snovi**. Zdravilna učinkovina je kemična substanca, ki povzroči v organizmu določeno reakcijo, se pravi, da povzroči terapevtski učinek, pomožne snovi pa so nosilke fizikalno-kemijskih lastnosti. Pomožne snovi določajo specifične lastnosti zdravila, npr. kako hitro se zdravilo sprošča v organizmu, gastrozistentnost, prekrivajo neprijeten okus, pomagajo pri prehajanju skozi kožo, z njimi določimo obliko zdravilnih pripravkov ipd. Tako imamo lahko isto zdravilno učinkovino v različnih oblikah (npr. v obliki tablet, svečk ali injekcij).

Po konsistenci lahko razdelimo zdravilne pripravke v: trdne, poltrdne in tekoče.

Po načinu vnosa v telo jih delimo na tista za:

- zunanjo uporabo (topikalno uporabo)
- enteralno uporabo (preko črevesnega trakta)
- paraenteralno uporabo (mimo črevesnega trakta)
- inhalacijo



**TRDNI ZDRAVILNI PRIPRAVKI.** To so: tablete, kapsule, dražeji, praški, vaginalne tablete in svečke. Njihove prednosti so: enostavno dajanje; kemijska, fizikalna in mikrobiološka stabilnost; racionalizirano pridobivanje in oprema pripravkov; relativno nizka cena.

**Tablete** so izdelane z mehanskim stiskanjem granulata (zrnc) ali praška.

**Dražeji** so stisnjeni granulati ali praški in so prevlečeni s sladkornim plaščem, da se prekrije neprijeten okus ali vonj učinkovine.

**Kapsule** sestojeta iz enega ali dveh delov želatinskega ovoja, v katerem se nahaja učinkovina, vgrajena v granulatu, prašku in v novejšem času v mikrokapsulah ali peletah. Kapsulirajo učinkovine, ki se sicer težko stisnejo ali pa se ne smejo stisniti v tablete.



**Slika 3:** Kapsula

Sodobna farmacevtska tehnologija omogoča izdelavo tablet in kapsul iz posebno obdelanih delcev (v katerih se nahaja učinkovina), mikrokapsul ali pelet. S tako tehnološko obdelavo je mogoče lažje nadzirati ali podaljšati sproščanje učinkovine iz tablete ali kapsule in tako tudi podaljšati delovanje zdravila. Tako je potrebno za enak učinek manj zdravila (kar je ceneje) in je manj neprijetnih stranskih učinkov.

**Šumeče tablete** se v vlažnem okolju hitro razgradijo, ker se sprošča CO<sub>2</sub>. Uporabljamo jih pri porodnih vnetjih maternice, kjer se z nastajajočo peno razporedi antibiotik po vsej notranji površini maternice in tako poveča učinek.

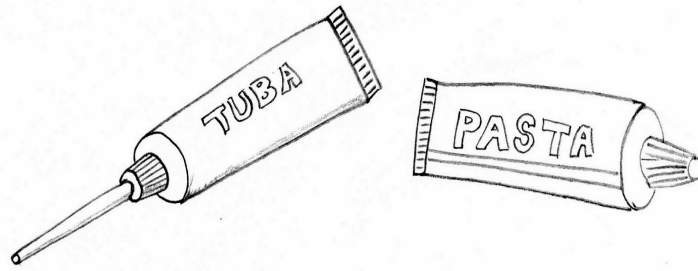


**Slika 4:** Šumeča tableta

**Svečke** (suppositoria) so koničaste ali cilindrične oblike. Namenjene so dajanju v danko. Vsebujejo eno ali več učinkovin, vgrajenih v podlago za svečke. Svečke imajo lahko lokalni ali sistemski učinek. Pri rektalnem dajanju gre učinkovina neposredno v kri in se izogne neposrednemu negativnemu učinku jeter, želodca in prebavnih sokov.

**Bolus** (zalogaj) je lahko sestavljen iz več tablet ali kapsul oz. drugih pripravkov za aplikacijo skozi usta, ki so zaviti skupaj tako, da jih žival pogoltne vse naenkrat.

**POLTRDI ZDRAVILNI PRIPRAVKI.** Mednje spadajo različna mazila, kreme, geli in paste za zunanjo uporabo. Poznamo tudi paste za enteralno uporabo tako p/o kot tudi za aplikacijo skozi anus.



**Slika 5:** Poltrdi pripravki

**TEKOČI ZDRAVILNI PRIPRAVKI.** Mednje glede na obliko zdravila sodijo: sirupi, kapljice, rektalne tekočine (klistirji), tinkture, tekočine za injekcije, infuzije, vaccine in serumi. Glede na fizikalno-kemične lastnosti so to lahko: raztopine, emulzije ali suspenzije.

**Raztopine** so pripravki, ki nastanejo z raztapljanjem ene ali več učinkovin v določenem topilu. Topljenec se v raztopini popolnoma raztopi. Prava raztopina mora biti bistra (npr. sladkor ali sol v vodi).

**Suspenzije** so pripravki finih trdnih delcev učinkovin, razpršenih v tekočini (trdno/tekoče). Ti delci se ne raztopijo popolnoma in se sesedajo v topilu. Zato moramo suspenzije pred uporabo dobro premešati (npr. mivka v vodi).

**Emulzije** so grobi disperzni sistemi tipa tekoče-tekoče (olje-voda). Naravna suspenzija je mleko. Enako kot pri suspenziji se tudi tukaj topjenec ne raztopi popolnoma in moramo emulzije pred uporabo dobro premešati oz. pretresti (npr. pomešana olje in voda).

**1. Peroralni tekoči zdravilni pripravki.** Tekoči zdravilni pripravki, ki se dajejo peroralno, so kapljice ali razne tekoče mešanice (miksture), odvisno od količine in načina dajanja.

**Kapljice** so lahko v obliki raztopin, suspenzij ali emulzij.



**Slika 6:** Kapljice

**Sirupi** so tekoči zdravilni pripravki in vsebujejo veliko koncentracijo sladkorja ali višjega alkohola (sorbitola), v katerega so vmešane razne učinkovine.



**Slika 7:** Sirup

**Tinktura** je alkoholni ali etrov izvleček iz zelišč ali živalskih snovi.

**2. Zdravilni pripravki za injekcije ali infuzije (paraenteralia).** To so sterilni pripravki, ki se razlikujejo po velikosti apliciranega volumna: injekcije največ do 100 ml, pri velikih domačih živalih do 300 ml; infuzije običajno od 100 ml do nekaj litrov.



**Slika 8:** Injekcija

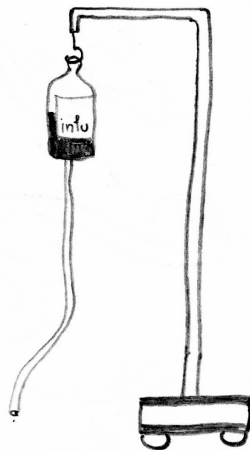
Parenteralni zdravilni pripravki so: raztopine, emulzije ali suspenzije, ki ustrezajo posebnim zahtevkom. Biti morajo sterilni, apirogeni (ne smejo povzročati temperature), izotonični, izohidrični (morajo imeti podoben pH kot kri), bistri (ne smejo vsebovati trdih delcev) in jih ne dajemo le intravensko. Infuzije so raztopine, ki jih dajemo samo intravensko in intraperitonealno.

Oljne raztopine in emulzije uporabljamo takrat, kadar neka učinkovina (hormoni, v olju topni vitamini) ni v vodi topna ali če želimo doseči podaljšano sproščanje učinkovine in s tem delovanje. Teh pripravkov ne smemo dajati intravensko, ker bi lahko nastopila maščobna embolija.

**Prašek za pripravo injekcijske raztopine.** Pogosto se dogaja, da je učinkovina v topilu nestabilna, zato jo ohranjamo v ampulah v obliki praškov brez topila. Raztopimo ga tik pred injiciranjem v primernem topilu. Običajno je topilo posebej pripravljena destilirana voda ali neka izotonična raztopina.

**Infuzijski pripravki.** Odvisno od namena razlikujemo:

- elektrolitske raztopine (primer 0,9 % NaCl, Ringerjeva raztopina, kalcijev boroglukonat);
- karbohidratne raztopine (primer 5 ali 10 % glukoza);
- hranilne raztopine (vsebujejo lahko minerale, aminokisljine, enostavne sladkorje, vitamine idr.).



**Slika 9:** Infuzija

**Serumi in vaccine.** Serume uporabljajo za pasivno imunizacijo proti določenim kužnim boleznim. To so vodno koloidne raztopine v ampulah ali brizgalkah za enkratno uporabo in vsebujejo specifična protitelesa. Običajno jih hranimo v hladilniku.

Vaccine so mrtve ali žive kužne klice, oslabiljene s formaldehidom ali njihovi delci (delujejo kot toksini), ki spodbujajo imunski sistem, da proizvaja ustrezna protitelesa. So vodno koloidne raztopine, suspenzije ali liofilizati (posušeni) v ampulah ali brizgah za enkratno uporabo. Hranimo jih v hladilniku.

## **NAČINI APLIKACIJE ZDRAVIL**

Načini dajanja zdravil so odvisni od tega, kakšen učinek na organizmu želimo doseči. Za lokalno aplikacijo se odločimo takrat, kadar želimo lokalni (omejen) učinek zdravila. Možnosti so naslednje:

- dajanje na kožo in dostopne sluznice (zunanja aplikacija),
- skozi naravne odprtine (v usta, anus, sesek in maternico),
- injekcijska aplikacija (v sklep, vamp, lokalna anestezija).

Kadar želimo učinek po celotnem organizmu, se odločimo za sistemsko (resorpcijsko) aplikacijo. Bistvo tega načina dajanja zdravil je v tem, da po aplikaciji najdemo zdravilo skoraj po celotnem organizmu. Za sistemsko aplikacijo se odločimo tudi takrat, ko želimo učinek le na določenem področju, vendar se razporeditvi zdravila tudi drugje po telesu ne moremo izogniti. Možnosti so naslednje:

- preko prebavnega sistema (skozi usta p/o in anus) – enteralna aplikacija,
- preko dihalnega sistema (z inhalacijo),
- pod kožo s/c,
- v mišico i/m,
- v veno i/v.

## 1. ENTERALNA APLIKACIJA (preko črevesa)

**a) Peroralno dajanje** je najstarejši, varen, najcenejši in enostaven način dajanja. Če je mogoče, zdravilo pomešamo s hrano. Pri peroralnem dajanju se do želodca absorbira zelo malo zdravila, v glavnem pride do absorpcije v tankem črevesu. Nekatere snovi, kot so alkaloidi, alkohol, pa se absorbirajo tudi v želodcu in faringealni sluznici. Lingvalette (sublingvalne tablete) se zadržijo v ustih in se tam tudi absorbirajo. Seveda je treba upoštevati tudi učinke na želodčno sluznico: v kolikšni meri zdravilo draži želodčno sluznico ali v kolikšni meri se samo zdravilo razkroji ali uniči v črevesnem soku. V takem primeru se zdravila zaščitijo s posebno tehnologijo, včasih se kapsulirajo ali celo mikrokapsulirajo. Skoraj enaka absorpcija iz prebavnega sistema kot pri človeku je pri svinji, psu in mački. Prežvekovalci imajo mnogo slabšo absorpcijo, konji nekoliko boljše.

Dobre lastnosti peroralne aplikacije so:

- enostavnost aplikacije, lahko jo opravijo tudi laiki;
- pripravki za peroralno aplikacijo so enostavnejši za pripravo in tudi cenejši;
- običajno je neboleča.

Slabe lastnosti peroralne aplikacije so:

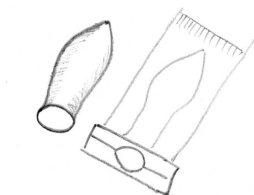
- zdravilo se lahko kemijsko spremeni pod vplivom prebavnih sokov;
- zdravilo lahko negativno vpliva na prebavni trakt;
- pri boleznih prebavil ne vemo natančno, koliko zdravila se je resorbiralo;
- oteženo je doziranje (agresivne živali ali tiste, ki ne morejo požirati).

**b) Zdravila za danko** (*rectalia*) delimo na: zdravilne klizme in zdravilne svečke.

**Zdravilne klizme** (*klysmata medicata*; klyzo – izplakujem). Klizma (klistir, klistiranje) je izplakovanje danke ali črevesni vliv. Poznamo čistilne in hranilne klizme.

Črevesni vliv<sup>2</sup> ali klizma je vodna raztopina zdravil za rektalno uporabo. Redno jim dodajamo sluzi (*mucilago gummi arabici*, laneno sluz), da se zmanjša dražljivost zdravilnega sredstva na sluznico. Volumen enega vliava je omejen. Znaša približno 1–2 ml na en kg telesne teže. Večkrat prekoračene doze delujejo odvajalno, tj. laksantno.

**Zdravilne svečke** (*suppositoria analia*) so dolge 1–4 cm in težke 1–3 g, kar ustreza malim živalim. Za večje vzamemo več svečk ali pa veterinar predpiše večje oz. težje svečke.



**Slika 10: Svečke**

<sup>2</sup> Tehnika: Na telesno temperaturo segret vliv, ki sme imeti tudi 1–2° C višjo temperaturo, vlijemo v rezervoar (vedro, kanglico) irigatorja; če gre za večje živali, dajemo večje količine (2–3 l). Če vlivamo manjšim živalim (mačkam, psom, mladičem raznih domačih živali), zadošča brizga 100–500 ml. Primerno oblečeni si naoljimo roko do komolca za večje živali in le kazalec za manjše in izpraznimo razširitev danke (*ampula recti*) ter vdenemo gumijasto cev, spojeno z irigatorjem, tako globoko, kolikor lahko kontroliramo z roko oz. s prstom ali pa le malo dlje. Zatem izvlečemo roko oz. prst in dvignemo rezervoar nad višino hrbta živali oz. počasi potisnemo bat brizge in nato izvlečemo cev.

## 2. PARENTERALNA APLIKACIJA (mimo črevesa)

Ta način danes zelo pogosto uporabljamo. Široka uporaba se je razmahnila, ker je tako možno natančno doziranje, hiter vnos in učinek. Zdravilo se izogne jetrom<sup>3</sup>.

Slabe strani parenteralne aplikacije so: možnost vnosa mikroorganizmov v telo, za žival je lahko boleča in lastniki je ne morejo sami izvajati.

**Telesna področja in mesta injiciranja.** Ta za posamične vrste injekcijskih vbrizgavanj niso strogo določena, vendar so nekatera mesta bolj priporočljiva od drugih. Izkušnje so pokazale, da ni vseeno, kam vbrizgamo, še bolj je pomembno, kako vbrizgamo.

Pomembno je, da:

- uporabljamo sterilni pribor primerne velikosti za injiciranje (brizgo, dolžino in debelino igle);
- so roke čiste, iglo primemo s sterilno pinceto ali s prsti, vendar le glavico igle;
- pred injiciranjem (le pri i/v aplikaciji) dlako ostrižemo (ni je potrebno obriti, razen za kirurški poseg);
- injekcijsko polje nujno razkužimo;
- iglo zapičimo na zeleno mesto in aspiriramo (bat potegnemo rahlo nazaj), da vidimo, ali smo v krvni žili. Pri i/m in s/c aplikaciji, če priteče v brizgo kri, postopek ponovimo na drugem mestu; zdravilo izbrizgamo v ustrezno tkivo;
- za vsako žival uporabljamo drugo sterilno iglo.

**Pri vsaki aplikaciji zdravila se držimo pravila šestih P-jev:**

- pravo zdravilo,
- pravemu pacientu,
- ob pravem času,
- pravilno dozo,
- na pravilen način,
- pravilno zapisano.

### a) SUBKUTANA APLIKACIJA ZDRAVILA (pod kožo)

Najprimernejše mesto za subkutano injiciranje je na dorzalni strani vratu pa do križa. Področje je primerno zato, ker je slabo oživčeno, na njem tudi ni večjih krvnih žil. Pri prašičih dajemo subkutane injekcije v kožno gubo za uhlji, pri govedu in konju tudi v stransko področje vratu.

Uporabljamo lahko samo nedražeča zdravila, saj lahko pride do vnetja ali nekroze. Običajno začnejo zdravila po subkutani uporabi delovati po 30–45 minutah.

Postopek dajanja subkutane injekcije:

1. izberemo sterilno brizgo in iglo in v brizgo povlečemo ustrezno količino zdravila;
2. pacient mora biti primerno umirjen in fiksiran;

---

<sup>3</sup> Če damo zdravilo skozi usta, se resorbira v tankem črevesu in pride v kri iz črevesnih ven v veno porte, ki gre neposredno v jetra. Enako potujejo tudi vse hranilne snovi iz hrane. Jetra jih predelajo v biokemičnih procesih, morebitne strupe pa napravijo organizmu neškodljive v procesu biotransformacije. Biotransformirajo se tudi vsa zdravila (Glej str. 24.), zato je za delovanje zdravila pomemben način dajanja. Če se daje parenteralno, zdravilo najprej učinkuje v telesu in se šele nato biotransformira; če se daje peroralno, se zdravilo najprej biotransformira in šele nato deluje, kar lahko zmanjša njegovo učinkovitost.

3. na primernem mestu dvignemo kožo v gubo;
4. navlažimo mesto z razkužilno vatenko (košček vate), da odstranimo umazanijo in da pogladimo dlako;
5. zabodemo iglo pod kožo in narahlo aspiriramo (potegnemo bat brizge nazaj), da ugotovimo, ali smo predrli žilo;
6. če ni krvi, iztisnemo zdravilo in izvlečemo iglo;
7. zmasiramo mesto, da razporedimo zdravilo.

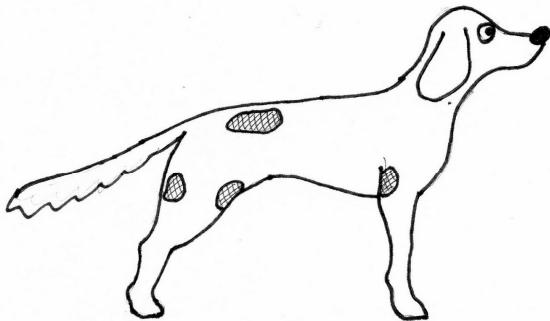
## **b) INTRAMUSKULARNA APLIKACIJA ZDRAVILA (v mišico)**

Najprimernejše mesto malih živalih je *m. quadriceps* na sprednji strani femorja na zadnji taci. Uporabimo lahko tudi triceps na sprednji taci in lumbalne mišice. Pri velikih živalih apliciramo v vratne mišice, glutealno muskulaturo, *m. semitendineus* in *semimembranaceus*.

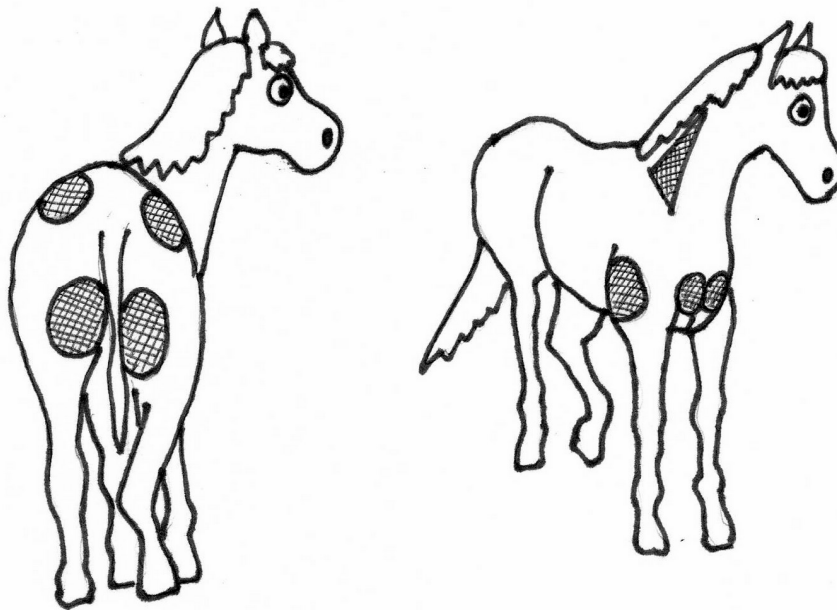
Glutealna muskulatura (zadnjične mišice) pri malih živalih ni tako primerna zaradi možnosti poškodbe kosti ali živcev. Pazimo tudi, da ne apliciramo prevelike količine na eno mesto. Zaradi gostote mišičnega tkiva lahko velike količine injicirane tekočine na eno mesto povzročajo poškodbe tkiva, se slabše resorbirajo in so lahko zelo boleče. Največje priporočljive količine za intramuskularno apliciranje so 2 ml za mačke in 5 ml za pse.

Pri intramuskularnem injiciranju začnejo zdravila učinkovati po 20–30 minutah.

Tehnika injiciranja je podobna kot pri subkutani, igla pa mora biti zabodena približno pod pravim kotom (med 60–90 stopinj) v mišično maso.



**Slika 11:** Mesto intramuskularne aplikacije pri psu



**Slika 12:** Mesta intramuskularne aplikacije pri konju

- a) zadaj: glutealna muskulatura, *m.semitendineus* in *semimembranaceus*  
 b) spredaj: stranske mišice vratu, prsne mišice in *m. triceps*

### c) INTRAVENOZNA APLIKACIJA (v veno)

Najpogostejša mesta za intravenozno injiciranje so *v. cefalica* na sprednji nogi, *v. safena* na zadnji in *v. jugularis* na vratu. Delovanje zdravila po intravenozni aplikaciji je 0–2 minuti.

Postopek pri intravenoznem apliciranju (*v. cephalica*):

1. mesto injiciranja ostrižemo;
2. pomočnik umiri pacienta v sedečem ali ležečem položaju tako, da z eno roko objame glavo in z drugo roko objame in iztegne nogo ter s palcem pritisne na veno, da se napne (jo komprimira). Za kompresijo lahko uporabimo tudi elastični trak;
3. tisti, ki injicira, stabilizira veno, z iglo prebode kožo in jo potisne v žilo. Kri mora narahlo priteči v brizgo;
4. pomočnik nato popusti pritisk na veno in potem počasi iztisnemo zdravilo v kri. Če injiciramo velike količine tekočine, z občasnim potegom nazaj preverimo, ali je igla še v žili. Med samo aplikacijo moramo biti pozorni, da zdravilo ne pride paravenozno (v tkivo ob veno);
5. na koncu izvlečemo iglo iz vene in pritiskamo na mesto vboda 30 sekund, da preprečimo hematoma.

Posebna oblika intravenozne aplikacije zdravil je infuzija. V žilo vstavimo kanilo, ki je sestavni del infuzijskega seta. Kanile imajo lahko nastavke, preko katerih z brizgo dodajamo zdravilne raztopine.



### 3. TOPIKALNA APLIKACIJA ZDRAVILA

To je nanos zdravila na površino kože, očesa, ušesa in vidnih sluznic. Zdravila dajemo na kožo in sluznice iz dveh razlogov:

- največkrat zato, da delujejo na mestu aplikacije, tj. imajo lokalni učinek, npr. mazila, posipi, obkladki, paste, kopeli;
- redkeje tudi zato, da delujejo preko kože na določene organe ali na celotni organizem, tj. imajo splošen učinek. Absorpcijo izboljšamo z masiranjem oz. vtiranjem v kožo. Ta oblika se pri domačih živalih redko uporablja. Živalim moramo preprečiti doseg namazanega mesta bodisi da jih privežemo na kratko (velike živali), mesto povijemo, prekrijemo z blagom bodisi da jim damo ovratnik (mesojedi) ali jih osamimo (prašiči).

Uporabimo lahko: šampon, mazilo, kremo, gel, kapljice ali tekočino.

V oko lahko apliciramo kapljice ali mazilo. Glavo nagnemo nazaj in veke odpremo s prsti. Ob dajanju se ne smemo dotikati roženice, ne s prsti kot tudi ne z embalažo zdravila.

Kapljice dajemo v center zrkla. Mazilo pa nežno stisnemo prečno po površini zrkla. Ob tem je bolje pristopiti k pacientu ob strani kot od spredaj. Po dajanju moramo pacientu omogočiti, da pomežikne in s tem razporedi zdravilo po očesu.

Tudi v uho lahko dajemo kapljice ali mazilo. Pred dajanjem moramo očistiti ušesno maslo in morebitni izcedek. Pri aplikaciji dvignemo uhelj in preko nastavka plastenke iztisnemo zdravilo v ušesni kanal. Nežno masiramo, da zdravilo čim bolj razporedimo.

Živali redko kopamo. Male živali včasih kopamo s šamponi proti zunanjim zajedavcem. Pri tem pazimo, da šampon ne pride v usta, oči in ušesa.

Večje število malih ali velikih živali okopamo tako, da prebredejo ali preplavajo kanal, žleb ali bazen, napolnjen z zdravilno raztopino. Na drugi strani ostanejo živali v betonski ogradi, da se odcedijo oz. odtečejo in osušijo. Tu jim lahko ročno okopamo tudi glavo, ki se pri bređenju preko zdravila ni zmočila.

Redkejši načini vbrizgavanja zdravil:

- **intraperitonealno** vbrizgamo zdravilo v trebušno votlino. Pomembno je, da zdravilo pomotoma ne damo v črevo;
- **intrakardialno** vbrizgavamo v srčno votlino ali v srčno mišico. Običajno je to adrenalin, ki ga damo ob nenadni zatajitvi srca oz. prenehanju bitja;
- **epiduralno** dajanje se ponekod v veterinarstvu pogosto uporablja kot anestezija zadnje okončine in trebuha. Anestetik se daje med vretenci v hrbtenični kanal;
- **intraartikularno** dajemo zdravilo v sklepno votlino, npr. antibiotik pri gnojnem artritisu;
- **intraosalno** v kostno votlino, tako lahko damo infuzijo;
- **intraarterialno** v arterijo zelo redko uporabljamo, lahko se da po pomoti.

### 4. INHALACIJA

Oblike zdravil, ki jih dajemo z inhalacijo, so: pare, hlapi, dim, zelo drobne kapljice in zelo fini praški.

Vse to na primeren način vnesemo v dihalne poti, največkrat z razpršilcem oz. s sprejem. Inhalacija je pogost način aplikacije zdravila pri anesteziji (inhalacijska anestezija).

# FARMAKOKINETIKA

Ukvarja se s kvantitativnim preučevanjem usode zdravil v organizmu oz. poenostavljeno, kaj se z zdravilom v organizmu dogaja. Obsega resorpcijo, distribucijo, biotransformacijo in ekskrecijo.

## RESORPCIJA

Ko govorimo o resorpciji oz. absorpciji zdravila, želimo vedeti, kako hitro in v kolikšni koncentraciji zdravilo preide iz mesta aplikacije v kri. Zdravilo pri tem prehaja preko celičnih membran s pasivnim ali z aktivnim transportom. Učinkovitost resorpcije je odvisna od **fizikalno-kemijskih lastnosti zdravila** (kemične sestave zdravilne učinkovine in pomožnih substanc) in od **mesta aplikacije** oz. resorpcije.

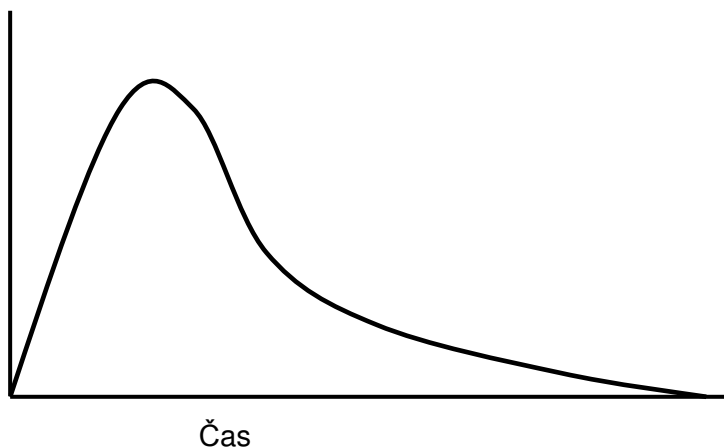
Na hitro bi lahko rekli, da je vrstni red hitrosti resorpcije v odvisnosti od načina aplikacije naslednji:

- i/v (najhitreje)
- inhalacija
- i/m
- s/c
- p/o (najpočasneje)

Na fizikalno-kemijske lastnosti lahko precej vplivamo s pomožnimi substancami, ki jih dodamo zdravilni učinkovini v procesu izdelave zdravila.

Učinkovitost resorpcije spremljamo z merjenjem koncentracije zdravila v krvi v določenih časovnih presledkih, temu rečemo **biorazpoložljivost zdravila**. Koncentracija zdravila v krvni plazmi ni vedno enaka zaradi delovanja resorpcije (ki zvišuje koncentracijo) in procesa biotransformacije in ekskrecije oz. izločanja (ki znižuje koncentracijo). Vse to deluje hkrati vse od trenutka, ko smo zdravilo aplicirali, pa do trenutka, ko ga telo popolnoma izloči ali porabi.

Koncentracija  
v krvi



**Graf 1:** Biorazpoložljivost zdravil

## DISTRIBUCIJA ZDRAVILA

Gre za razporeditev zdravila v organizmu. Po resorpciji, ko se zdravilo pojavi v krvi, obstaja več možnosti, kako se bo razporedilo po telesu.

1. zdravilo lahko ostane v krvi in ga drugje ne najdemo;
2. del zdravila zapusti krvni obtok in preko endotelija kapilar pride v medceličnino (zdravilo je v krvi in medceličnini);
3. del zdravila zapusti krvni obtok in preide v medceličnino, poleg tega preide tudi celične membrane in pride v celice (zdravilo je v krvi, medceličnini in celicah).

Različna razporeditev (distribucija) je razlog, da se različna zdravila ne glede na to, da so se resorbirala v enaki količini, nahajajo na mestu delovanja v različnih koncentracijah. To je pomembno, saj je ravno od koncentracije zdravila na določenem mestu odvisen njegov zdravilen učinek<sup>4</sup>.

Vedno imamo tudi druge dejavnike, ki vplivajo na distribucijo zdravila po organizmu, in to so:

- **vezava<sup>5</sup> zdravil na beljakovine krvne plazme:** Molekule zdravila se lahko vežejo na beljakovine v krvni plazmi ali pa ostanejo proste. Tiste, ki so proste, lahko učinkujejo, vezane molekule štejemo, kot da so skladiščene v krvi.

Če se velik del molekul nekega zdravila veže na beljakovine krvne plazme, se zdravilo počasneje odstranjuje iz organizma, ima pa dolgotrajnejše delovanje. Velik obseg vezave zdravila na beljakovine zmanjša učinek zdravila, vendar hkrati tudi podaljša njegovo delovanje;

- **raztapljanje zdravila v telesnih maščobah:** Za razliko od intracelularne tekočine in krvne plazme, ki predstavljata polarno topilo v telesu, predstavljajo maščobe nepolarno topilo. Osnova za neenakomerno razporeditev zdravila po organizmu je tudi neke vrste inaktivacija zdravila v telesnih maščobah, ki delujejo kot depo (skladišče). Zdravila, ki se bolje topijo v maščobah, se torej lahko v maščobah kopičijo in se lahko kasneje sproščajo nazaj v telo. To je pomembno, če žival na hitro shujša in se lahko molekule zdravila ali strupa sprostijo v telo.

---

<sup>4</sup> Za ponazoritev, kako te tri možnosti vplivajo na koncentracijo zdravila v organizmu: Vedeti moramo, da se celotna telesna tekočina deli na: plazmo, ki predstavlja približno 5 % telesne teže; medceličnino, na katero odpade približno 15 % telesne teže in najbogatejšo intracelularno tekočino, ki predstavlja približno 40 % telesne teže.

Domnevajmo, da konju, težkemu 400 kilogramov, apliciramo 1 mg nekega zdravila na kilogram telesne teže; se pravi 400 mg. Sedaj imamo tri možnosti:

- Možno je, da bo vsa količina apliciranega zdravila ostala v krvni plazmi. Takrat bo koncentracija zdravila znašala 20 mg/l, saj ima naš konj 20 litrov plazme;  $400 \text{ mg} : 20 \text{ l} = 20 \text{ mg/l}$ .
- Zdravilo v drugem primeru izstopi skozi kapilarne stene tudi v medceličnino, ki je ima naš konj 60 l (15 % telesne teže). V tem primeru bo raztopljeno v 80 litrih tekočine (20 l plazme + 60 l medceličnine). Koncentracija bo znašala 5 mg/l ( $400 \text{ mg} : 80 \text{ l} = 5 \text{ mg/l}$ ).
- Tretja možnost je, da zdravilo dospe tudi v celice našega konja in se tam raztopi v celični tekočini. Le-te je 160 l (40 % telesne teže). Če k temu prištejemo še plazmo in medceličnino, dobimo 240 l, v katerih je raztopljeno naše zdravilo. To pomeni  $400 \text{ mg} : 240 \text{ l} = 1,66 \text{ mg/l}$ . V tretjem primeru bi bila koncentracija 13-krat manjša kot v prvem primeru, čeprav gre za isto žival z enako količino apliciranega zdravila.

<sup>5</sup> V različnih tkivih imamo različne beljakovine. Če ima zdravilo povečano afiniteto do določene beljakovine, se lahko zgodi, da se bo kopičilo v tkivu, kjer je te beljakovine več. Tak primer je vezava joda v žlezo ščitnico, kjer ga je ogromno, v ostalih tkivih pa ga skoraj ni zaslediti. Limfa in cerebrospinalna tekočina sta skoraj brez beljakovin, zato je tam zdravilo v glavnem v nevezani obliki.

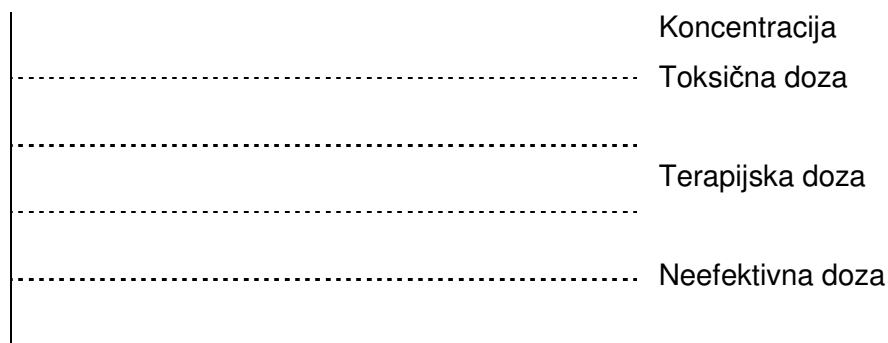
- **telesne bariere:** Bariera oz. prepreka med možgani in krvjo tudi preprečuje popolno razporejanje zdravila po celotnem organizmu. Enako deluje posteljica, ki vsebuje tudi encime, ki biotransformirajo zdravilo. Kot prepreka delujejo tudi jetra, še posebej za zdravila, ki so aplicirana p/o.

## ODMEREK ZDRAVILA (DOZA)

Količino zdravila, ki ga dajemo živali ali človeku, imenujemo odmerek ali doza (*dosis*). Odvisno od količine in učinka, ki ga ta odmerek ima na neki organizem, je tudi njegovo ime.

Začnemo z neko majhno količino zdravila, ki še nima nikakršnega učinka na pacienta, vendar pa je zdravilo že prisotno v organizmu. Temu pravimo mejna oz. neefektivna doza. Nato količino povečamo in dobimo terapijsko oz. efektivno dozo (*dosis terapeutica*). Če še nadaljujemo z dviganjem koncentracije zdravila, se bodo začeli kazati znaki zastrupitve. Dobili bomo toksično dozo. Še večja koncentracija zdravila bo izzvala smrt, tej dozi rečemo smrtna oz. letalna doza (*dosis letalis*).

Letalna doza (smrt)



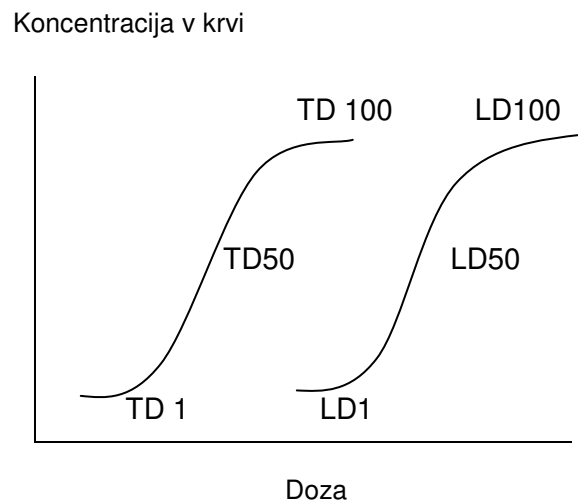
**Graf 2:** Učinek zdravila glede na dozo

Nas seveda najbolj zanima terapijski (efektivni) odmerek. Definicija zanjo se glasi takole: doza je tista količina zdravila, s katero dosežemo takšno koncentracijo na mestu delovanja, da uniči vzrok bolezni ali pa bolezensko spremenjeno mesto spremeni nazaj v normalno stanje.

Kadar se pogovarjamo v praksi o odmerkih zdravil za določeno žival, pri tem mislimo le terapijski odmerek. Tega naprej delimo na minimalnega, srednjega in maksimalnega:

- minimalni terapijski odmerek je tisti, pri katerem začnemo dosežati terapevtske učinke, a se ti pojavijo le pri majhnem številu pacientov. Za večino je ta odmerek še premajhen (ED1);
- srednji terapijski odmerek je tisti, pri katerem dosežemo terapevtske učinke pri polovici živali (ED50);
- maksimalni terapijski odmerek je tisti, s katerim dosežemo učinek pri vseh pacientih, vendar še ne sme izzvati toksičnih učinkov, zato mu tudi pravimo maksimalno toleranten odmerek (ED100).

Vendar se moramo zavedati, da z vsakim dvigom odmerka, zvišamo tudi toksičnost. Naj si bo še tako dobro zdravilo, vedno ima neki toksični učinek, vprašanje je le, do kod ga dopuščamo.



**Graf 3:** Terapevtska širina

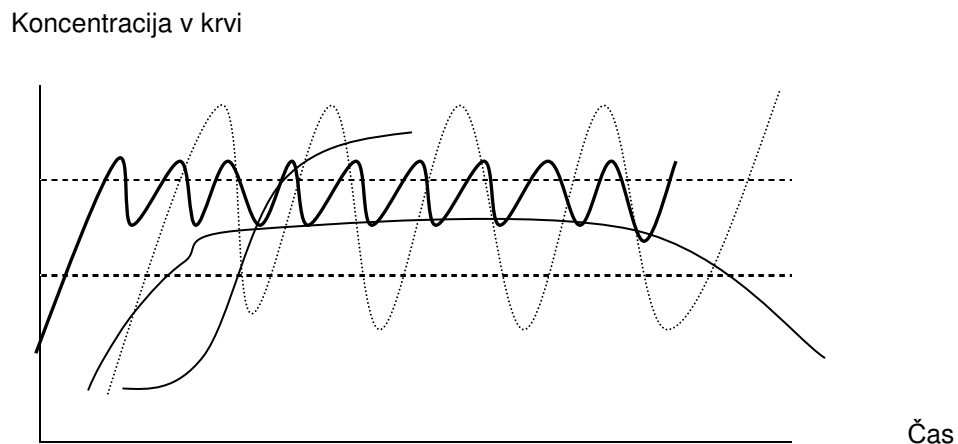
Vedeti moramo tudi, kje nastopi letalna doza, saj bi bilo hudo narobe, če bi terapijski odmerek imel hkrati že letalne (smrtne) učinke. Zato se tukaj srečamo s pojmom **terapijska širina**. Tj. razlika med koncentracijo zdravila, pri kateri odreagirajo vse živali (TD 100) in tisto, pri kateri prve živali poginejo (LD 1). Večja kot je ta razlika, bolj varno je zdravilo.

V praksi to pomeni, da pri zdravilu, ki ima veliko terapijsko širino, ni nevarnosti, da bi živali poginile. Če zdravilo rahlo predoziramo (npr. če damo 3-krat preveč antibiotika), se običajno ne zgodi nič. Če pa damo preveč zdravila z majhno terapijsko širino (npr. anestetika), lahko žival hitro pogine.

Odmerki zdravila so omejeni tudi časovno. Tako poznamo:

- celotno dozo (*dosis pro cura*), tj. odmerek, ki ga dobi pacient med celotnim zdravljenjem. Razdeljena je na dnevne doze in po potrebi še na enakomerne odmerke;
- dnevno dozo: lahko jo damo 1-krat dnevno vso (*dosis plena*);
- enkratno dozo: lahko jo razdelimo na enake odmerke in jih dajemo v enakomernih časovnih presledkih (*dosis singularis*).

Predpisanih odmerkov in načina davanja se moramo držati, saj bi nasprotno zlahka prešli zgornjo mejo terapijske doze oz. bi lahko padli pod njeno mejo in ne bi zdravljenje imelo nobenega učinka.



**Graf 4:** Različno aplicirani odmerki

## KAKO IZRAŽAMO ODMEREK?

Gre za neko konkretno količino zdravila, ki jo moramo dati, da dosežemo želeno koncentracijo v organizmu. Najbolj običajno se izraža v utežnih merah mg/kg telesne teže. Če gre za tekoče pripravke, se lahko izrazimo tudi z ml/kg telesne teže. Nekatera zdravila, še zlasti vitamini, pa se dozirajo v internacionalnih enotah IE/kg T.T.

Natančna določitev teže je pomembna še zlasti pri zdravilih, ki imajo majhno terapijsko širino, saj lahko hitro pride do predoziranja in komplikacij. Pri zdravilih z veliko terapijsko širino se lahko pogovarjamo o g/100 kg T.T. ali celo o g/žival.

Omeniti moramo tudi začetno oz. inicialno dozo, ki je ponavadi večja od doz, ki sledijo. Tako hitreje dosežemo želeno koncentracijo zdravila v organizmu. Sledijo ji vzdrževalne doze, ki ne dovolijo, da bi se koncentracija zdravila v krvi spustila.

**RAČUNANJE DOZE.** Pri tem se najpogosteje pojavi potreba po preračunavanju količine, izražene v mg/kg v ml/kg.

Primer: Koncentracija antibiotika amoksicilina v steklenički je 50 mg/ml. Koliko ml amoksicilina je potrebno aplicirati 20 kg težkemu psu, če je doziranje 10 mg amoksicilina na kg telesne teže?

1. Izračunamo, koliko mg zdravila potrebuje pes:  $20 \text{ kg} * 10 \text{ mg/kg} = 200 \text{ mg}$
2. Naredimo navzkrižni račun:  $1 \text{ ml} : 50 \text{ mg} = X \text{ ml} : 200 \text{ mg}$
3. Dobimo  $X = 1 \text{ ml} * 200 \text{ mg} : 50 \text{ mg} = 4 \text{ ml}$

Ali uporabimo formulo:

**DOZA = MASA ŽIVALI x DOZA NA KILOGRAM : KONCENTRACIJA ZDRAVILA**

## KAJ VSE VPLIVA NA ODMEREK?

**Masa živali** je najpomembnejši dejavnik pri odrejanju odmerka, zato moramo biti pri določanju teže živali zelo natančni. Najlaže je, če damo žival na tehtnico in jo stehtamo. Pogosto pa v terenskih razmerah nimamo tehtnic, zato je potrebna kar dobršna mera izkušenj za določanje teže »na oko«. Vendar moramo tudi tukaj paziti na posebneže. Če imamo navodila napisana na kg telesne teže, običajno mg/kg t. t., moramo pri prežvekovalci posebej računati predželodce, saj lahko tehtajo tudi 100 kg in več. Zdravilo, ki ga apliciramo npr. i/m, pa v predželodce ne bo prišlo. Tako se nam lahko zgodi, da bo naš odmerek neprimerno velik, saj smo predvideli kar nekaj kg telesne teže, ki našega zdravila ne bo izkoristila. To seveda ne pride v poštev pri p/o aplikaciji; takrat vso zdravilo pride v predželodce. Podobno se nam lahko zgodi pri zelo zamaščenih živalih, saj je maščoba zelo slabo prekrvavljena in raztapljanje večine zdravil v njej zanemarljivo. Obilno maščevje lahko kar za nekaj odstotkov zviša naš odmerek na kg telesne teže, ki bo spet prevelik, saj se zdravilo ne bo razporedilo po vsem organizmu.

**Vrsta živali:** približno enak odmerek nekega zdravila lahko pri različnih vrstah domačih živali kaže različno učinkovitost delovanja. Vzroki za to so lahko anatomske, npr. predželodci pri prežvekovalcih, ali fiziološke, npr. določene živali imajo encime za razgradnjo zdravila, druge pa ne. Razlike se lahko pojavljajo tudi v moči učinka; enak odmerek na kilogram telesne teže je lahko za bolj občutljive živalske vrste že usoden, medtem ko na manj dovzetne vrste nima še nobenega vidnega učinka. Lahko pa se kaže tudi v različnih učinkih pri različnih domačih živalih. Poznan je primer zdravila, ki pri večini živalskih vrst blaži bolečino, pri mačkah pa se pojavi ravno nasprotno, pojavijo se krči.

**Pasme:** splošno je znano, da različne pasme znotraj ene vrste lahko reagirajo različno na enak odmerek. Velja pravilo, da so bolj »žlahtne« pasme tudi bolj občutljive. To pomeni, da pri njih prej opazimo učinek zdravila, pride pa tudi prej do predoziranja.

**Individualne razlike:** v glavnem velja, da znotraj ene pasme ni velikih razlik v reagiranju na določen odmerek, vendar vseeno obstajajo možnosti tudi za to. Poznamo dva možna odklona.

Prvi je hiporeaktivnost, ko žival ne reagira na apliciran odmerek oz. reagira tako, kot da bi mu dali premajhen odmerek. Drugi je hiperreaktivnost, ko žival reagira, kot da bi ji dali prevelik odmerek in kaže znake zastrupitve oz. lahko nastopi tudi smrt. Hiperreaktivnosti ne smemo mešati z alergijskimi reakcijami, čeprav so si po kliničnih znakih zelo podobni. Bistvena razlika je v tem, da hiperreaktivnost nastopi že po prvi aplikaciji. Če pa gre za alergijsko reakcijo, mora žival vsaj enkrat prej biti v stiku z zdravilom.

**Starost:** priporočeni odmerki so nastavljeni na zrele, odrasle živali, zato so potrebne določene korekcije odmerkov glede na starost tako pri mladih kot tudi pri starih živalih. V obeh primerih, še zlasti pri mlajši živalih, moramo odmerek zmanjšati za polovico in tudi več. Pomembno je tudi, da se mladi prežvekovalci do treh tednov uvrščajo med živali z enim želodcem, saj jim njihovi predželodci še ne delujejo.

**Temperament:** v poštev pride zlasti pri narkotikih, kjer je za temperamentnejše živali vedno potreben nekoliko večji odmerek kot za bolj melanholične. Očitne so razlike pri toplokrvnih in hladnokrvnih pasmah konj.

**Spol:** Redko, vendar literatura navaja razlike pri določeni zdravilih, ko so psice in mačke odreagirale bistveno močnejše kot njihovi moški predstavniki.

**Fiziološka stanja:** brejost, laktacija in druga fiziološka stanja lahko bistveno vplivajo na odmerek. V takšnih primerih moramo nekoliko znižati odmerke. Če pa gre za žival v polni delovni kondiciji, se lahko zgodi, da ga moramo celo nekoliko zvišati.

**Patološka stanja:** patološka stanja organov, skozi katera se zdravilo izloča, npr. bolezni jeter ali ledvic, lahko bistveno vplivajo na odmerek.

## BIOTRANSFORMACIJA

Gre za spreminjanje zdravil in strupov v živem organizmu. Glavni namen biotransformacije je, da se snov, ki je prispela v organizem, naj si bo zdravilo ali strup, inaktivira in spremeni v obliko, ki jo je možno čim prej in čim lažje izločiti iz telesa. Encimi v jetrih katalizirajo kemijske reakcije, ki spremenijo zdravilo v vodi topno obliko, in se potem izloči z urinom. Ko je zdravilna snov kemijsko spremenjena, jo imenujemo metabolit.

V glavnem biotransformacija poteka v jetrih, redkeje še v drugih tkivih in organih, kot so: ledvice, pljuča ali živčni sistem. Metaboliti so običajno neaktivni v telesu, včasih pa lahko postanejo bolj aktivni od samega zdravila.

Tako poznamo pet možnih tipov biotransformacije:

1. **Aktivacija** je tip biotransformacije, ko se neka neaktivna snov *in vivo* (v organizmu) spremeni v aktivni metabolit. Takšnim zdravilom lahko rečemo tudi prozdravila. Podoben naziv in princip poznamo pri vitaminih (provitaminih): npr. zaužijemo provitamin karotin, v telesu pa se pod vplivom kemijskih reakcij spremeni v vitamin A. Takšne načine lahko s pridom uporabljamo v zdravljenju npr. sečil, kjer poznamo zdravilo za dezinfekcijo ledvic, ki ni aktivno in je zato neškodljivo za organizem. Ob prehodu skozi ledvice pa se v kislem mediju spremeni v aktivno obliko in deluje v ledvicah kot razkužilo in antiseptik.
2. **Inaktivacija** je tip biotransformacije, pri katerem se zdravilo spremeni v neaktivni metabolit. To je najpogostejši in najpomembnejši tip biotransformacije.
3. **Sprememba aktivnosti** je tip biotransformacije, kjer se aktivna substanca spremeni v metabolit, ki ima kvalitativno ali kvantitativno drugačen učinek kot začetna snov.
4. **Detoksikacija** se nanaša na zdravila in strupe, saj se pri obeh v končni fazi po metabolizmu dobijo neaktivne oblike.
5. **Letalna sinteza** je tip biotransformacije, kjer je nastali metabolit bolj škodljiv kot začetna snov.

Kemijske reakcije, ki jih katalizirajo jetrni encimi pri biotransformaciji, so:

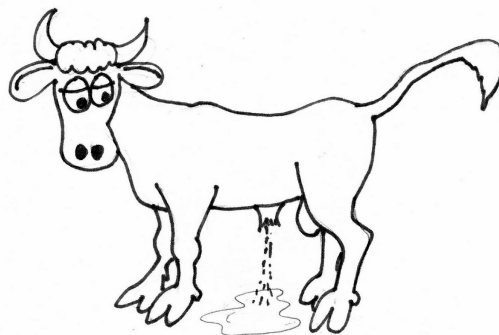
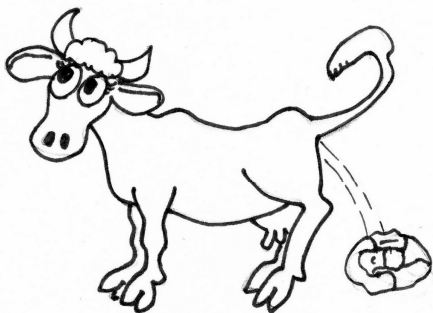
- oksidacija: odhod elektronov,
- redukcija: prihod elektronov,
- hidroliza: razcepitev molekule zdravila z dodatkom vode,
- konjugacija: vezava (pripojitev) molekule zdravila na glukuronsko kislino.

## IZLOČANJE ZDRAVILA IZ ORGANIZMA

Večina zdravil se metabolizira v jetrih in izloči iz organizma preko ledvic z urinom. Možni so tudi drugi načini izločanja: z blatom preko žolča iz jeter, preko mlečne žleze, pljuč, znojnih ali slinskih žlez in preko kože. Pomembno je, da poznamo pot izločanja, ker lahko ob okvari organa, preko katerega se zdravilo običajno izloča, pride do akumulacije zdravila v organizmu.

Ostanki zdravila, ki se pojavijo v mleku, mesu, jajcih ali drugih živalskih proizvodih, ki jih ljudje uživajo, se imenujejo rezidua. Ostanki so potencialno nevarni za ljudi, ker so ti lahko alergični, zaradi ostankov antibiotikov lahko bakterije postanejo nanje odporne, nekatera rezidua lahko povzročajo tudi raka pri ljudeh. Da se izognemo tem ostankom zdravil v hrani, moramo upoštevati karenco zdravila (za posamezna zdravila je različna). To je čas po zadnjem zdravljenju, ko živalskih proizvodov (npr. mleka, jajc) ne smemo uporabljati za prehrano ljudi oz. živali ne smemo dati v zakol pred iztekom karence. Po izteku karence pa se v dovolj veliki meri izločijo tudi ostanki zdravila.





**Slika 13:** Najpogostejše poti izločanja zdravila

# FARMAKODINAMIKA

## PROTIMIKROBNA ZDRAVILA

### KEMOTERAPIJA IN KEMOTERAPEVTIKI

Izraz kemoterapija ni najbolj posrečen, uvedli pa so ga na začetku prejšnjega stoletja. Pod tem izrazom bi lahko dobesedno razumeli vsako zdravljenje s kemijskim sredstvom, a je mišljeno zdravljenje bolezni, ki jih pri človeku ali živali povzročajo patogeni mikroorganizmi in višje razviti paraziti, in to z zdravili, ki selektivno uničujejo te žive bolezenske povzročitelje v organizmu gostitelja in pri tem ne škodijo, vsaj ne v večji meri, živalskemu ali človeškemu organizmu. Izraz in njegov pomen sta se ohranila do današnjih dni, v zadnjem času se je pomen celo nekoliko razširil. Pod kemoterapijo danes razumemo tudi selektivno uničevanje posameznih celic lastnega organizma, če so postale selektivno občutljive za kemijska sredstva. Poznamo tudi kemoterapijo različnih novotvorb.

Danes so antibiotiki eni najpomembnejših in tudi najpogosteje uporabljenih kemoterapevtikov. Sem spadajo tista protimikrobna zdravila, ki jih pridobimo neposredno od mikroorganizmov ali pa jih le malo kemijsko spremenimo. Drugi kemoterapevtiki, ki niso antibiotiki, so pridobljeni na sintetičen način.

Pri kemoterapiji torej ni pomemben izvor sredstva, temveč je bistvena selektivnost v učinkovanju. Vse kar učinkuje selektivno in je možno vnesti v organizem hematogeno ali kako drugače, da bi uničili določene patogene celice (patogene bakterije, celice maligno rastočih tumorjev ali celo večcelične parazitske organizme), je kemoterapevtik in tak način zdravljenja je kemoterapija ne glede na izvor protimikrobnega ali protiparazitskega sredstva. Nič, česar ni mogoče dati sistemsko, ampak samo lokalno in se ne sme resorbirati v večji meri, ni kemoterapevtik in ni kemoterapija, čeprav zdravilo vnesemo v organizem z enakim namenom; tj. da uničimo patogene mikroorganizme in parazite. Bolj strupeni kemoterapevtiki, ki jih ni mogoče dajati sistemsko, so pravzaprav samo lokalno uporabna protimikrobna sredstva; se pravi le antiseptiki in razkužila.

### NAČINI DELOVANJA KEMOTERAPEVTIKOV NA CELICO

Danes je veliko znanega o podrobnejših mehanizmih delovanja kemoterapevtikov na bakterijsko celico. Procesi, ki so najpogosteje prizadeti z učinkovanjem kemoterapevtikov, so:

- sinteza celične stene
- sinteza beljakovin v celici
- presnova hranilnih snovi v celici
- možnost prehajanja snovi skozi polprepustno celično membrano

Učinkovanje kemoterapevtikov na sintezo beljakovin navadno pomeni zadrževanje mikroorganizmov v rasti in razmnoževanju, čemur pravimo bakteriostatični učinek (*stasis* gr. pomeni zastoj). Tak učinek privede do popolnega uničenja prizadetih mikroorganizmov, če traja dovolj časa in to s pomočjo aktivnih obrambnih sposobnosti gostiteljevega organizma. Učinkovanje kemoterapevtikov na steno bakterijske celice pa ponavadi povzroči nepopravljive poškodbe na celici in pomeni uničenje prizadetih mikroorganizmov že v

krajšem času. Takemu načinu pravimo baktericidno delovanje (lat. beseda *accidere* pomeni ubiti).

Ločimo dve vrsti baktericidnega učinka:

- absolutno baktericidno učinkujejo kemoterapevtiki, ki so sposobni uničiti prizadete mikroorganizme tudi v času mirovanja (nerazmnoževanja);
- degenerativno baktericidno delujejo kemoterapevtiki, ki ubijajo mikroorganizme samo v fazi proliferacije; tj. v času živahne rasti in razmnoževanja.

## **OBČUTLJIVOST MIKROORGANIZMOV ZA KEMOTERAPEVTIKE IN POJEM MINIMALNE INHIBITORNE KONCENTRACIJE**

Vsi mikroorganizmi niso enako občutljivi za kemična sredstva. Še posebno to velja za selektivno delujoče kemoterapevtike, ki učinkujejo na celico dokaj specifično in največkrat prizadenejo samo določene biološke sisteme v celici. Za mikroorganizme, ki zaradi svoje naravne zgradbe niso občutljivi za takšen kemoterapevtik, pravimo, da so proti njemu primarno ali vnaprej odporni. Vnaprejšnja odpornost je najpogosteje vezana na vrsto mikroorganizmov, zato lahko govorimo tudi o odpornosti oz. neobčutljivosti vrste.

Neobčutljivost vrste mikroorganizmov za določen kemoterapevtik navadno temelji na tem, da:

- mikroorganizmi nimajo biološkega sistema, na katerega učinkuje kemoterapevtik ali pa prizadeti sistem za to vrsto ni življenjsko pomemben;
- mikroorganizmi nimajo receptorja za specifično vezavo kemoterapevtika v določen biološki sistem;
- imajo ovojnico, ki preprečuje, da bi določen kemoterapevtik prodril v celico.

Sicer je za občutljivost mikroorganizmov za določen kemoterapevtik bistvenega pomena delujoča koncentracija kemoterapevtika. Tisti najmanjši koncentraciji, ki učinkovito zavira rast in razmnoževanje določene vrste mikroorganizmov, pravimo minimalna inhibitorna koncentracija (MIC) kemoterapevtika. Ponavadi jo izražamo v mikrogramih na 1 ml krvi ali kake druge telesne tekočine ali na 1 g tkiva. Manjši ko je MIC, npr. nekaj stotink ali celo tisočink mikrogramov na 1 ml, bolj občutljivi so mikroorganizmi na ta kemoterapevtik. In obratno: višji ko je MIC, manj občutljivi ali celo neobčutljivi so mikroorganizmi na določen kemoterapevtik.

Uporabnost kemoterapevtikov ni omejena samo z MIC, temveč tudi s terapevtsko širino kemoterapevtika. Nobeno od teh zdravil ne deluje toliko selektivno, da bi bilo strupeno samo za patogene mikroorganizme in ne bi škodilo v nobeni koncentraciji celicam gostitelja. Razmerje med strupenostjo določenega kemoterapevtika za patogene mikroorganizme in hkratno strupenostjo za organizem definira kemoterapijski indeks. Čim večji je ta indeks, tem večja je terapijska širina kemoterapevtika in s tem manjša verjetnost, da bo med zdravljenjem prišlo do okvare tkiv in gostiteljevega organizma.

Kemoterapijski indeks = koncentracija strupena za žival / koncentracija strupena za mikroorganizem.

Vsekakor je bistveni dejavnik selektivne toksičnosti pri kemoterapevtikih doza in zato se je treba držati in paziti terapijske širine kemoterapevtika. Dejavnik selektivnega delovanja kemoterapevtikov je tudi čas dajanja le-teh (trajanje zdravljenja).

Mikroorganizmi kot enocelična bitja, katerih obstanek je zagotovljen predvsem z živahno delitvijo, so bolj občutljivi na snovi, ki delujejo zaviralno na presnovo in delitve, kot so za to občutljive celice višjih organizmov, ki se obnavljajo počasneje. Kemoterapevtiki prizadenejo v višjih organizmih najpogosteje tista tkiva ali celice, ki živahno rastejo in se delijo (krvotvorni

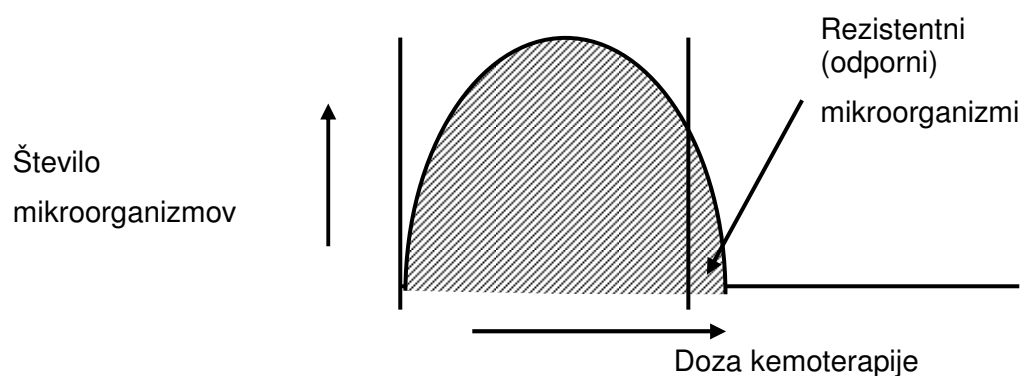
organi, spermatogeneza ipd.). Če kemoterapevtik dolgo učinkuje na organizem živali ali človeka, se skoraj vedno pojavijo spremembe prav na takih tkivih. Največja stopnja selektivnosti je popolna različnost v zgradbi celic mikroorganizmov in celic makroorganizma. Penicilin je zato tako malo toksičen za organizem sesalcev in ptic, ker učinkuje na zgradbo stene mikroorganizmov, kakršnih celice višjih organizmov nikoli nimajo.

Po drugi strani se selektivnost delovanja kemoterapevtikov odraža tudi v številu različnih vrst mikroorganizmov, ki so občutljivi za določen kemoterapevtik. Od tega, na koliko vrst deluje neki kemoterapevtik, je odvisen tudi njegov protimikrobni spekter. Če deluje na veliko število različnih vrst mikroorganizmov, pravimo, da ima širok spekter; če deluje na nekaj vrst, ima ozek protimikrobni spekter. Seveda se širina spektra nanaša le na patogene vrste mikroorganizmov, vendar velja tudi za saprofitske vrste mikroorganizmov, ki jih lahko poškodujemo ali uničimo s kemoterapevtiki, medtem ko zdravimo ali preprečujemo okužbe. Širokospektralni kemoterapevtiki poškodujejo in uničijo praviloma veliko več saprofitskih mikroorganizmov kot ozkospektralni.

## PRIDOBLENA ODPORNOSTI MIKROORGANIZMOV PROTI KEMOTERAPEVTIKOM

Veliko več preglavic kot prirojena vrstna odpornost mikroorganizmov proti kemoterapevtikom nam pri praktičnem delu s temi zdravili povzročata t. i. pridobljena ali sekundarna odpornost mikroorganizmov. To je pojav, ko postanejo mikroorganizmi občutljivi za določen kemoterapevtik, sčasoma nanj manj občutljivi ali tudi popolnoma neobčutljivi (rezistentni). Pojav pridobljene odpornosti mikroorganizmov proti kemičnim sredstvom je star prav toliko kot kemoterapija. Pri vseh kemoterapevtikih so opazili, da so bakterije postajale kljub začetni močni občutljivosti nanje vse manj občutljive, v nekaterih primerih tudi popolnoma rezistentne. Razlika je bila le ta, da se je to pojavilo pri nekaterih prej in v večjem obsegu, pri drugih pa kasneje in v manjši meri. O tem, kako in zakaj prihaja do tega pojava, vemo danes tole:

1. Zelo pomembna pri razvoju tega pojava je **selekcija** mikroorganizmov s kemoterapevtikom, ki ga uporabljamo. Selekcioniramo lahko odpornejši del določene populacije sicer občutljivih mikroorganizmov, če uporabimo srednje visoko dozo kemoterapevtika, ki ne deluje na celotno populacijo.



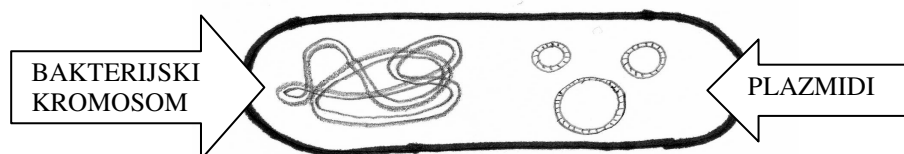
**Graf 5:** Selekcija mikroorganizmov glede na dozo

Z uničenjem občutljivih mikroorganizmov širimo življenjski prostor bolj odpornim in jih s tem nehoti selekcioniramo za višjo odpornost na določen kemoterapevtik. Vendar takšno pridobivanje odpornosti traja dlje časa in le redko pride do 100 %.

Selekcioniramo lahko tudi rezistentne mutante občutljivih mikroorganizmov, ki so s spontanim mutiranjem (neodvisno od kemoterapevtika) postali popolnoma neobčutljivi za uporabljeni kemoterapevtik in zato preživijo. To pomeni, da se v delu mikroorganizmov, ki preživi, lahko pojavi bakterija, ki je z mutacijo pridobila popolno odpornost na kemoterapevtik. To se sicer ne dogaja pogosto, vendar kadar se zgodi, je odpornost na kemoterapevtik trenutna in 100 %. Možnost, da se bo to zgodilo, se viša s sposobnostjo hitre delitve mikroorganizmov. Se pravi: hitreje kot se bo mikroorganizem delil, večja je možnost, da bo do takšne mutacije dejansko tudi prišlo.

2. Drugi način pridobivanja odpornosti proti kemoterapevtikom pri mikroorganizmih je **prilagoditev** (adaptacija) obstoječe populacije mikroorganizmov na določen kemoterapevtik. To je možno zato, ker ima vsaka živa celica, to velja še posebej za celice mikroorganizmov, v dedni zasnovi precej več informacij, kot jih v danih življenjskih razmerah dejansko izkorišča. Če se življenjske razmere spremenijo, lahko enocelični mikroorganizmi aktivirajo dodatne informacije za dodaten ali drugačen metabolizem v celici. S tem se lahko bakterija ubrani usodnega delovanja kemoterapevtika. Znano je, da delujejo kemoterapevtiki, zlasti antibiotiki, tudi kot induktorji, ki sprožijo (inducirajo) v bakterijski celici nastanek določenih encimov, ki kemoterapevtik razkrajajo in ki jih celica pred tem, ko ni bilo potrebe, proizvaja v zelo majhnih količinah. Tako se lahko stafilokoki zelo pogosto in tudi zelo hitro prilagodijo na penicilin, da začnejo proizvajati in izločati veliko penicilaze (encim), ki penicilin sproti razkroji.
3. Pridobljeno odpornost proti kemoterapevtikom je možno tudi prenesti iz enega mikroorganizma na drugega. Z odkritjem te možnosti je postalo jasno, da lahko postanejo tako odporni tudi mikroorganizmi, ki sploh niso bili v stiku z določenim kemoterapevtikom. To rezistenco so začeli imenovati **prenosna** ali **kužna rezistenca**. Mehanizmi, ki to omogočajo, so znani, vendar omenimo samo najpogostejšega.

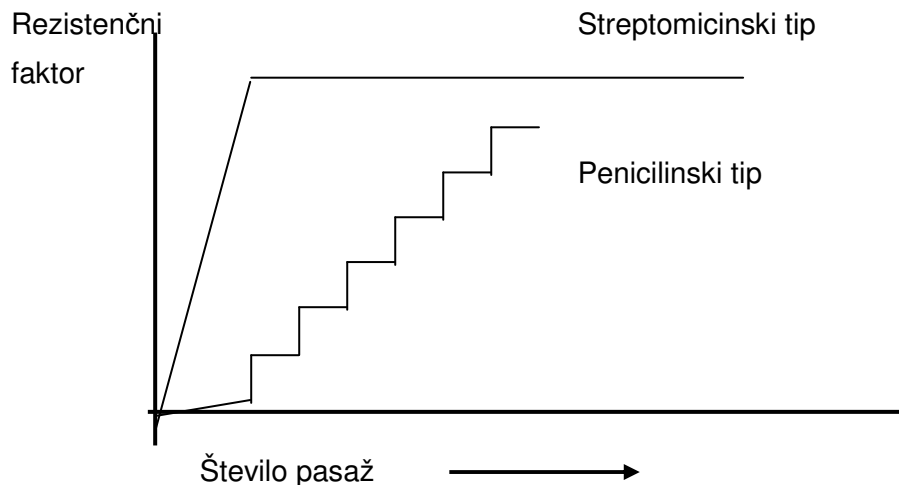
To je spolno razmnoževanje bakterij. Te se običajno razmnožujejo z enostavno delitvijo, vendar pri njihovem spolnem razmnoževanju prihaja do izmenjave določenih odsekov DNA. Ti pomembni premični deli DNK so plazmidi. To so krožne molekule DNK, ki nosijo gene za inaktivacijo antibiotikov, gene za presnovo določenih snovi in gene za proizvodnjo strupov. Plazmidi se lahko podvajajo neodvisno od bakterijskega kromosoma, zato bakterijske celice pogosto vsebujejo okrog 20 kopij teh malih kromosomov in le 1 ali 2 kopiji bakterijskega kromosoma. Najbolj znan plazmid, ki vsebuje gene za odpornost proti antibiotikom, je R-faktor (faktor rezistence)



**Slika 14:** Vrste bakterijske DNK

## TIPI PRIDOBLENE ODPORNOSTI MIKROORGANIZMOV

Po času in intenziteti, kako se pojavlja sekundarna odpornost mikroorganizmov proti kemoterapevtikom, ločimo dva tipa odpornosti: večstopenjskega in enostopenjskega.



**Graf 6:** Različna tipa odpornosti

Večstopenjski tip rezistence je značilen za peniciline in se po njih imenuje penicilinski tip. Vsakokratna odpornost, ki se pojavi, je odvisna od doze kemoterapevtika, ki jo je izzvala.

Enostopenjski tip se imenuje po streptomycinu streptomicinski tip. Ta tip rezistence je hiter in neodvisen od doze, ki je rezistenco povzročila. Odpornost je takoj na začetku maksimalna.

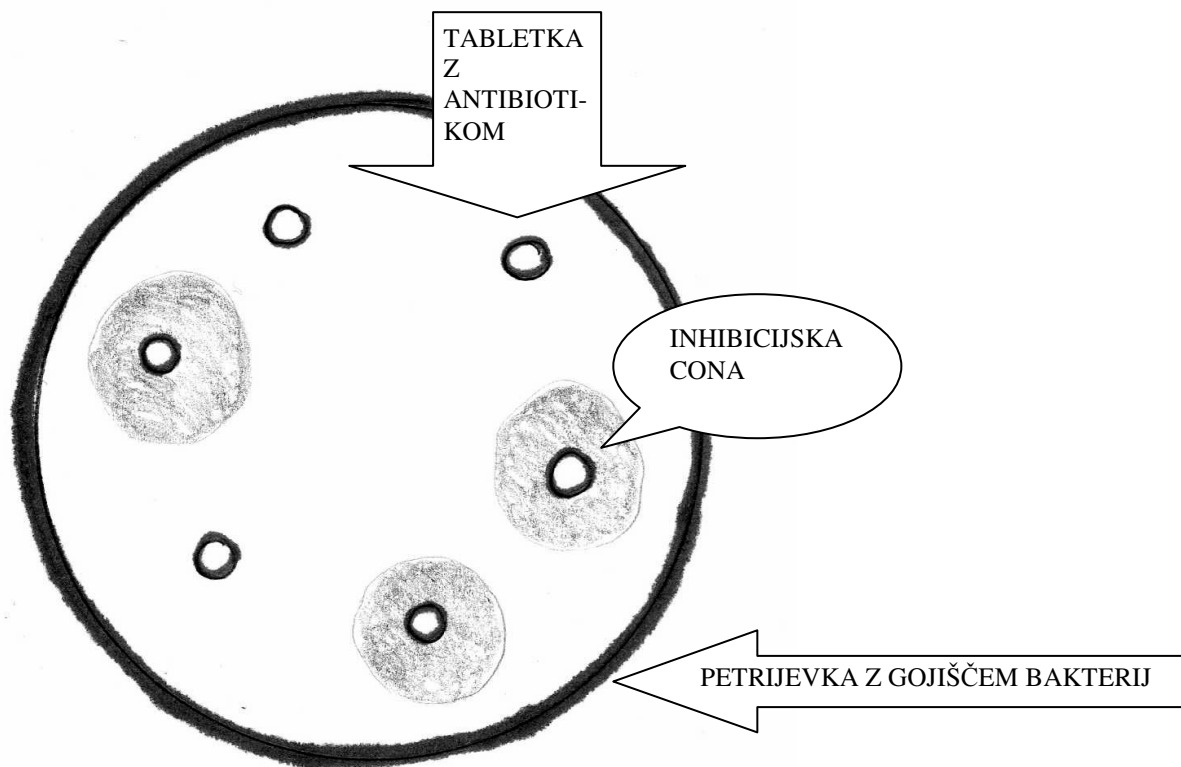
Možno je še govoriti o navzkrižnem tipu sekundarne rezistence. O tem govorimo takrat, ko kak kemoterapevtik izzove odpornost proti več podobnim kemoterapevtikom.

## OCENJEVANJE OBČUTLJIVOSTI MIKROORGANIZMOV ZA KEMOTERAPEVTIKE PRI PRAKTIČNEM DELU Z NJIMI

Usmerjena kemoterapija na občutljive mikroorganizme je možna samo na podlagi občasnega preverjanja občutljivosti klic v določeni čredi s pomočjo antibiograma. Antibiogram pomeni določanje občutljivosti izoliranega povzročitelja bolezni na različne antibiotike. Pri tem gre vedno za določanje občutljivosti *in vitro* (se pravi zunaj telesa).

Za oceno antibiograma sta možna dva testa:

1. **agar difuzijski test**, s katerim ocenjujemo občutljivost na podlagi tega, kako daleč okoli določenega kemoterapevtika na petrijevki ne rastejo mikroorganizmi. Temu pasu, kjer ni mikroorganizmov, pravimo inhibicijska cona. Širša kot je ta cona, bolj je povzročitelj občutljiv na določen antibiotik;



**Slika 15:** Agar difuzijski test

2. **dilucijski test**, kjer pripravimo različne razredčitve antibiotika in ugotovimo, v kateri največji razredčitvi antibiotik deluje na mikroorganizme. To je potem MIC.

Za praktične potrebe se rezultati izražajo s tremi stopnjami:

1. **občutljiv**: pomeni, da je povzročitelj okužbe toliko občutljiv, da je okužba dostopna za zdravljenje z običajno srednjo dozo določenega kemoterapevtika, le izbrati je treba tak način aplikacije, da bo kemoterapevtik čim lažje prodrl na mesto okužbe v organizmu;
2. **delno občutljiv**: pomeni, da je treba za učinkovito kemoterapijo določeni kemoterapevtik uporabiti v zvišani dozi. Za velikost doze se odločimo na podlagi terapevtske širine kemoterapevtika in na podlagi obrambnih moči obolelega organizma;
3. **neobčutljiv**: ni možno doseči zadostne koncentracije kemoterapevtika v organizmu za uspešno zdravljenje.

Včasih se rezultati z antibiograma ne ujemajo z dejanskim stanjem zato, ker so lahko vnetne spremembe na mestu okužbe tako močne, da kemoterapevtik kljub ugodnim lastnostim težko prodre v središče (žarišče) okužbe v zadostni količini. Včasih je lahko pH okolja na mestu okužbe tako kisel, da v kislem neobstoje kemoterapevtik prej razpade, preden bi utegnil delovati na povzročitelje infekcije.

Ob upoštevanju vsega tega, predvsem pa občutljivosti povzročitelja okužbe za določene kemoterapevtike in lastnosti posameznih kemoterapevtikov, se odločamo pri okužbah z določenimi povzročitelji za zdravilo prvega izbora in alternativna možna zdravila.

## ANTIBIOTIKI

Luis Pasteur je že leta 1877 opazil, da nekatere klice iz zraka na gojišču preprečijo rast in razmnoževanje bacila antraksa. Pozneje so pojav imenovali antibioza in snovi, ki so jih izolirali iz mikroorganizmov, antibiotike.

Antibiotiki so danes izolirane (kemično prečiščene) in kemično definirane (poznana je njihova kemijska zgradba) spojine, produkti metabolizma bakterij, gliv, plesni, lišajev pa tudi nekaterih rastlin. Te spojine se da reproducirati (pridobivati) na biološki ali biosintetičen način. Pod skupnim imenom antibiotik razumemo včasih naravno zmes dveh ali več antibiotičnih komponent. Skupna lastnost vseh antibiotikov je, da že v zelo majhnih koncentracijah učinkujejo zaviralno na rast ali celo ubijajo na njih občutljive organizme.

**STROKOVNA PRAVILA ZA TERAPEVTSKO, PROFILAKTIČNO IN NUTRITIVNO UPORABO KEMOTERAPEVTIKOV.** Kemoterapevtiki, še posebej antibiotiki, se danes veliko uporabljajo za zdravljenje in preprečevanje okužb pri živalih (medicinska raba), poleg tega tudi za stimulacijo rasti in izkoriščanja krme pri mladih živalih (biostimulacija).

Največji problem pri množični uporabi so: naraščanje odpornosti proti najpogosteje rabljenim kemoterapevtikom, odpovedovanje posameznih kemoterapevtikov za nadaljnjo rabo in kontaminiranost živalskih produktov (mesa, mleka, jajc, medu) z ostanki (rezidui) kemoterapevtikov. Vse to nam narekuje, da osredotočimo svojo pozornost na najvažnejša strokovna navodila, ki zadevajo terapevtsko, profilaktično in nutritivno rabo kemoterapevtikov.

## TERAPEVTSKA RABA KEMOTERAPEVTIKOV

Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) je izdala naslednja priporočila glede rabe antibiotikov pri ljudeh in živalih:

1. Vedno je treba izbrati za zdravljenje antibiotik, za katerega je povzročitelj infekcije zadosti občutljiv.
2. Antibiotik naj ima čim ožji protimikrobni spekter.
3. Doza antibiotika in način aplikacije morata biti primerna stanju bolnika.
4. Uporaba antibiotika v posameznih primerih naj bo čim krajša.

Iz navodil sledi, da mora vsako terapevtsko poseganje temeljiti na diagnozi in oceni občutljivosti povzročitelja okužbe. Diagnoza lahko temelji na kliničnih izkušnjah ali na laboratorijski izolaciji povzročitelja okužbe (biogramu) in morebitnem testiranju njegove občutljivosti na določen kemoterapevtik (antibiogramu). Ker pri praktičnem delu ni možno vselej izdelati biograma in antibiograma, se moramo pogosto zanašati na naše klinično znanje o videzu in poteku posameznih bolezni in na poznavanje zdravstvenega stanja in bakteriološke situacije na določenem področju ali v določeni čredi.

Ko je znana diagnoza in ocenjena občutljivost povzročitelja, skušamo zagotoviti energičnost kemoterapije. To pomeni, da izberemo ustrezen kemoterapevtik v dovolj visoki koncentraciji in ustrezno aplikacijo, da se uničijo vsi mikroorganizmi in da pri tem ne škodujemo celicam organizma. Če se le da, uporabljamo čim bolj usmerjene kemoterapevtike (ozkospektralne).

Seveda je za uspešnost kemoterapije pomembno tudi stanje zdravljenega organizma. Vsekakor so boljše možnosti za ozdravitev, če zdravimo živali, ki so v dobri kondiciji, preskrbljene z vsemi potrebnimi hranljivimi snovmi in čim manj obremenjene z drugimi stresnimi situacijami. Uspešnejši bomo tudi, če bomo začeli zdraviti bolezen v začetni fazi.



Velik pomen pri zagotavljanju energičnosti kemoterapije imajo sami kemoterapevtični pripravki in skrb za njihovo ustrezno hranjenje in vzdrževanje v polni aktivnosti.

## **PROFILAKTIČNA (preventivna) RABA KEMOTERAPEVTIKOV**

Preprečevanje bolezni ima v intenzivni živinoreji vse večjo prednost pred zdravljenjem. Izbruh okužb pomeni vselej, zlasti v velikih skupinah živali (npr. na farmah), izpad v produktivnosti črede, dostikrat pa pomenijo določene okužbe tudi neposredne izgube živali zaradi pogina. Bolezen se v taki farmski reji širi zelo hitro in povzroča veliko gospodarsko škodo. Dajanje kemoterapevtikov živalim vnaprej, tj. za preprečevanje izbruha okužbe, je lahko z gospodarskega in zdravstvenega stališča zelo pomembno. Vendar si korist in škoda od takega ravnanja nista nikjer tako blizu kot ravno pri tem načinu uporabe. Zato pogledjmo nekaj pravil za profilaktično rabo kemoterapevtikov.

Prvo pravilo profilaktične rabe kemoterapevtikov je, da taka raba nikoli ne sme potekati na slepo, ampak mora biti zaščita živali s kemoterapevtiki usmerjena na pričakovanega povzročitelja in časovno omejena.

Kako vemo, katerega povzročitelja pričakovati? Na podlagi dobrega poznavanja mikrobiološke situacije v hlevu in njegovi okolici je možno vnaprej predvideti bolezenskega povzročitelja. Veliko okužb je tudi sezonskega značaja in je možno pričakovati njihov izbruh glede na letni čas ali glede na starost živali. Izbruhi okužb so, če ne gre za vnos novih patogenih klic v čredo ali za vnos brezpogojno patogenih klic, vedno vezani na določeno stresno situacijo, kot je sprememba hrane, premeščanje živali, nenadne večje vremenske spremembe, vakcinacije z živimi vakcinami, nagle mikroklimatske spremembe ipd. V teh primerih je strokovno in pravilno varovati živali s preventivnim dajanjem kemoterapevtikov.

Čas dajanja mora biti tako odbran, da pokrije po možnosti nekaj dni pred pričakovanim kriznim obdobjem in ves čas trajanja stresne situacije. Ponavadi v profilaktične namene uporabljamo iste kemoterapevtike kot pri zdravljenju, le da so odmerki za polovico nižji. Če menimo, da je ogroženost velika, lahko uporabimo enake doze kot pri zdravljenju.

Največja nevarnost, ki nam grozi pri pogostem in zlasti dolgotrajnem dajanju kemoterapevtikov v zdravilne ali preventivne namene, je nevarnost izzivanja sekundarno rezistentnih sevov bakterij in povzročanje kontaminacije živali in živalskih produktov s kemoterapevtiki.

## **NUTRITIVNA (prehrambena) RABA KEMOTERAPEVTIKOV**

V proizvodnji antibiotikov so že zelo zgodaj opazili, da ostanki hranilnih podlog od fermentacije antibiotikov pospešujejo rast živali. V začetku je prevladovalo mnenje, da učinkujejo ugodno minerali, vitamini in beljakovine, ki so ostali v takih hranilnih podlogah. Pozneje se je razkrilo, da vplivajo na boljše izkoriščanje krme ostanki samih antibiotikov, ki so ostali v hranilni podlogi po ekstrakciji glavnih količin antibiotika. Posebej je to bilo opazno pri mlajših živalih, ki so še rasle. Zaradi izkoriščanja teh lastnosti sta se začela pojavljati predvsem dva velika problema. Nekateri antibiotiki se akumulirajo v organizmu živali in sčasoma predstavljajo problem kontaminacije živil živalskega izvora, še bolj kot to pa je zaskrbljujoče naraščanje odpornosti mikroorganizmov proti antibiotikom. Da bi se izognili tem problemom, se je večina držav po svetu odločila, da nutritivne kemoterapevtike loči od medicinskih ali celo povsem prepove njihovo uporabo v ta namen.

Danes morajo nutritivni antibiotiki izpolnjevati naslednje pogoje:

- da nimajo večjega medicinskega pomena (se ne uporabljajo za zdravljenje) in da ne povzročajo navzkrižne pridobljene rezistence mikroorganizmov z medicinskimi antibiotiki;
- da se slabo resorbirajo iz črevesja in ne predstavljajo problemov glede karence, tj. kontaminacije živalskih produktov.

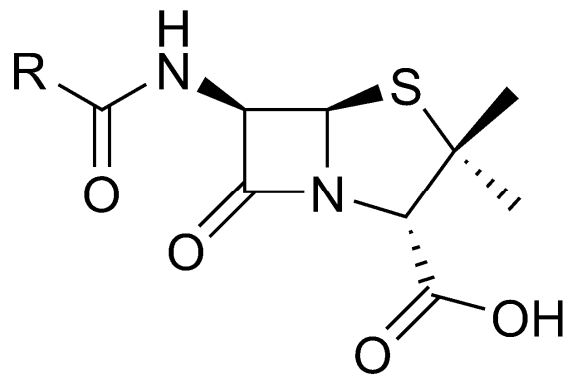
## VRSTE ANTIBIOTIKOV

Antibiotike danes pogosto razvrščamo v skupine po njihovi kemijski pripadnosti, saj se dajo na ta način dobro opredeliti tudi njihove antibiotične in druge farmakološke lastnosti.

Antibiotiki so lahko:

1. **BETA LAKTAMSKI ANTIBIOTIKI** (penicilin in cefalosporin). Penicilin je bil prvi znan antibiotik, ki ga je po naključju odkril Aleksander Fleming 1928 leta, ko je opazil, da stafilokoki na gojišču, ki se je onesnažilo s plesnijo iz rodu *Penicillium*, niso več rasli. Plesen je očitno izločala neko snov, ki je povzročila propad bakterij. Tako je bil odkrit penicilin, ki so ga začeli množično uporabljati za zdravljenje šele nekaj desetletij kasneje.

Penicilin zavira sintezo bakterijske celične stene in tako povzroča razpad bakterije. Nekatere bakterije izdelujejo encim, imenovan penicilinaza (beta laktamaza), ki razgrajuje penicilin in so zato proti njemu odporne. Penicilin ponavadi bolje deluje na grampozitivne bakterije (celična stena je iz peptidoglikanov), slabše pa na gramnegativne, ki imajo bolj kompleksno sestavljeno celično steno (imajo še dodatno zunanjo plast iz fosfolipidov, proteinov in lipopolisaharidov). Včasih se lahko pri živalih in ljudeh pojavi alergična reakcija na penicilin.



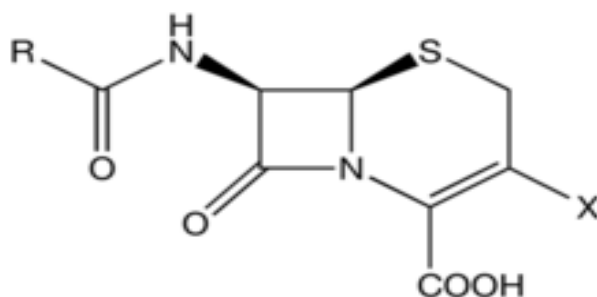
**Shema 1:** Molekula beta laktamskega antibiotika

Med peniciline spadajo: penicilin G (benzil penicilin), penicilin V, penicilini odporni na penicilinaze (meticilin, oksacilin, kloksacilin, floksacilin) in penicilini širokega spektra (amoksicilin, ampicilin, plivampicilin).

Cefalosporini: Prvič jih je izoliral italijanski znanstvenik leta 1948 iz bakterije *Cephalosporium acremonium*. Delujejo, podobno kot penicilini, na celično steno bakterij.

Poznamo cefalosporine 1., 2., 3. in že 4. generacije. Cefalosporini 1. generacije delujejo predvsem proti grampozitivnim bakterijam, cefalosporinom naslednjih generacij pa so izboljšali lastnosti tako, da bolje delujejo proti gramnegativnim bakterijam (slabše pa proti grampozitivnim), so bolj odporni proti beta laktamazam in imajo manj stranskih učinkov.

Med bolj znanimi so: cefaleksim, cefuroksim, cefotaksim, cefepim idr.



**Shema 2:** Molekula cefalosporina

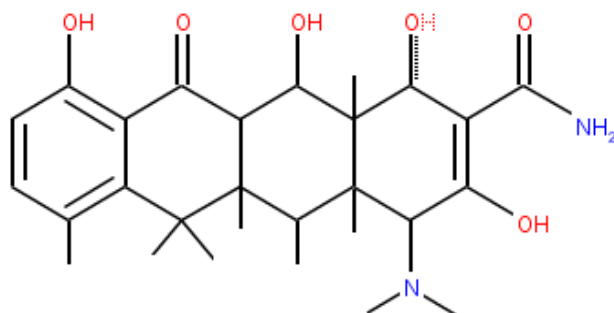
2. **POLIPEPTIDI** (polimiksin B, bacitracin). Uporabljajo se v glavnem za lokalno zdravljenje na koži in v mazilih za oči.

3. **AMINOGLIKOZIDNI ANTIBIOTIKI** (streptomycin, dihidrostreptomycin, neomicin, gentamicin). Delujejo tako, da se vežejo z bakterijskimi ribosomi (podenoto S30) in motijo sintezo proteinov. Dobro delujejo predvsem na številne aerobne gramnegativne bakterije. Večinoma jih dajemo samo parenteralno, ker se p/o slabo absorbirajo. Lahko so precej nefrotoksični

4. **MAKROLIDNI ANTIBIOTIKI** (eritromicin, azitromicin). Tudi ti delujejo tako, da se vežejo na ribosome (podenoto S50) in motijo sintezo beljakovin. Protimikrobni spekter makrolidov je podoben penicilinskemu, vendar je malo širši. Makrolidi so zato dobra zamenjava za penicilin pri živalih, ki so nanj alergične.

5. **POLIENI** ali **POLIACETILENI** (nistatin, amfotericin B). Ti antibiotiki se uporabljajo za zdravljenje glivičnih okužb.

6. **TETRACIKLINI** (tetraciklin, oksitetraciklin, doksicilin, klortetraciklin).



**Shema 3:** Štirje obroči osnovne strukture tetraciklina

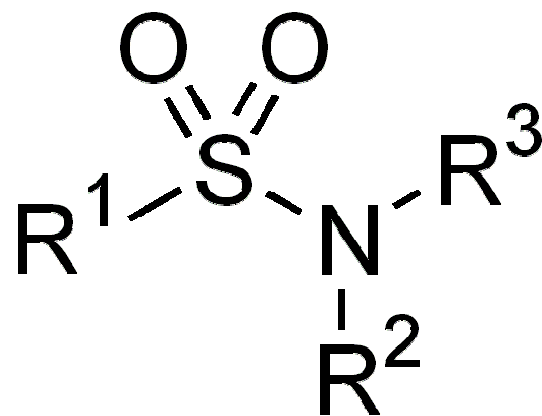
Tetraciklini imajo širok protimikrobni spekter in delujejo tako, da motijo translacijo na bakterijskih ribosomih in s tem sintezo proteinov. Dajemo jih p/o in parenteralno. Pri p/o aplikaciji hrana precej moti njihovo resorpcijo, zato je pomembno, da jih ne dajemo živalim takoj pred hranjenjem ali takoj po njem. Problem pri njih je, da so številne vrste bakterij proti njim razvile odpornost. Tetraciklini se nalagajo v kosteh in zobeh in lahko ovirajo njihovo rast in razvoj predvsem pri mladih živalih, škodljivi so tudi za plod.

7. **ANTIBIOTIKI Z NEOBIČAJNO KEMIČNO ZGRADBO** (kloramfenikol, grizeofulvin, linkomicin, klindamicin, spektinomycin). Sem spadajo antibiotiki, ki imajo zelo različno kemično zgradbo in zato tudi nimajo nekih skupnih značilnosti. So pa v tej skupini antibiotiki, ki so učinkoviti v različnih spektrih in se v veterinarski praksi tudi veliko uporabljajo.

8. **SULFONAMIDI** (sulfadiazin, sulfometoksazol, sulfadimetoksin). To so bila prva protimikrobna zdravila. Zdravilo z imenom prontosil so začeli razvijati v Nemčiji v Bayerjevih laboratorijih leta 1932. Prvič naj bi jih sintetizirali že leta 1908.

Poizkusi, ki so jih delali s sulfonamidi *in vitro*, so pokazali, da le-ti delujejo na mikroorganizme bakteriostatično, saj zaviralno delujejo na sintezo folne kisline, ki je potrebna za nadaljnjo sintezo nukleinskih kislin in razmnoževanje bakterij. Imajo precej širok spekter delovanja. Mikroorganizmi, ki za svoj razvoj ne rabijo folne kislina ali jo jemljejo iz okolice, niso občutljivi na sulfonamide. Različni sulfonamidi imajo isti protimikrobni spekter, vendar se razlikujejo v svojih fizikalno-kemijskih in farmakokinetičnih lastnostih.

Tudi pri sulfonamidih se pojavlja sekundarna odpornost. Ker so precej toksični, se danes le malo uporabljajo (predvsem v kombinaciji z drugimi zdravili).



**Shema 4:** Strukturna formula sulfonamidov

9. **KINOLONI** (enrofloksacin, marbofloksacin). Za zdravljenje je pomembna njihova podskupina fluorkinoloni, ki so relativno nova protibakterijska zdravila širokega spektra proti grampozitivnim in gramnegativnim bakterijam in delujejo tako, da inhibirajo encim DNA-girazo, potreben za podvajanje DNK bakterij in jih s tem aktivno ubijajo.

## **PROTIGLIVIČNA ZDRAVILA (antimikotiki)**

Antimikotike uporabljamo proti glivičnim okužbam. Lahko jih razdelimo na topikalne okužbe, ki prizadenejo kožo in sluznice, in sistemske, ki zajamejo področja, kot so pljuča, kri ali CZS.

Pri zdravilih proti glivicam je težje zagotoviti selektivno toksičnost, ker spadajo tako živali kot glivice med evkarionte in se zato celice obojih manj razlikujejo kot celice bakterij in živali. Zato so stranski učinki antimikotikov hujši od antibiotikov in ob nepravilni uporabi lahko smrtno nevarni. Večino antimikotikov dajemo lokalno, nekatere tudi sistemske.

**Polieni** delujejo tako, da se vežejo na sterole v celični membrani, in sicer predvsem na ergosterol, ki ga vsebuje celična membrana glivic (živalska celične membrane vsebujejo

holesterol) in povzroči, da le-ta postane preveč prepustna. To povzroči iztekanje celične vsebine (amfotericin B, nistatin).

**Imidazoli** inhibirajo encim, potreben za sintezo celične membrane glivic (ketokonazol, mikonazol, klotrimazol, itraconazol).

Drugi znani antimikotiki so še: terbinafin, grizeofulvin in fluktozin.

## PROTIVIRUSNA ZDRAVILA

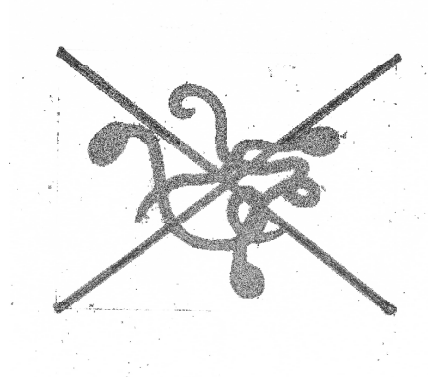
To so zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje virusnih infekcij. Še danes so zelo redka, zato proti večini virusov nimamo učinkovitih zdravil. Večinoma se proti tem vrstam okužb borimo s preventivno vakcinacijo, ob nastopu virusne bolezni pa zdravimo simptomatsko. Veliko raziskav poteka danes predvsem na področju odkrivanja učinkovitega zdravila proti virusu HIV, ki povzroča AIDS pri ljudeh.

Glede na delovanje se protivirusna zdravila delijo na:

- inhibitorje adsorpcije in vdora virusa v celice (npr. gama globulini),
- inhibitorje sinteze nukleinskih kislin in beljakovin (npr. aciklovir),
- inhibitorje dozorevanja in sproščanja virusov iz celic (interferoni),

## ANTIPARAZITIKI

So zdravila proti zajedavcem (parazitom). Zajedavce razdelimo na notranje (endoparazite) in zunanje (ektoparazite). Med endoparazite, ki zajedajo znotraj organizma živali, spadajo protozoji, gliste (nematodi), sesači in trakulje. Ektoparaziti zajedajo na površini živali; sem spadajo predvsem: bolhe, uši, garje, klopi, komarji, obadi ipd.



**Slika 16:** Paraziti

**Antihelmintiki.** So zdravila proti helmintom, kamor spadajo: sesači, trakulje in gliste. Taka zdravila so:

- benzimidazoli (tiabendazol, mebendazol, febendazol, oksibendazol),
- organofosforne spojine (triklorfon, diklorvos, halokson),
- tetrahidropirimidini (pirantel),

- imidazotiazoli (febantel, levamisol),
- avermektini (ivermektin, moksidektin),
- praziquantel, piperazin.

Antihelmintiki delujejo na tri načine:

- zaviralno na nevromuskularne mehanizme zajedavcev in jih s tem ubijejo ali pa povzročijo, da se ne morejo več obdržati v svojem naselišču;
- zavirajo pridobivanje energije zajedavcev, ki pridobivajo energijo na anaerobni način, saj v gostitelju vladajo anaerobne razmere;
- zaviralno na reprodukcijske organe zajedavcev in s tem preprečujejo njihovo razmnoževanje.

**Antiprotozoiki** so zdravila proti praživalim (protozoi): furazolidon, metronidazol, ornidazol, sulfadimetoksin.

**Insekticidi** so strupi, ki ubijajo insekte (DDT-difenil triklor etan, klorirane ogljikovodikove spojine, organofosforne spojine, karbamati, piretrini).

**Repelenti** so snovi za odganjanje insektov (dietil-toluamid, dimetil-ftalat).

**Atraktanti** so snovi, ki privabljajo insekte.

## **RAZKUŽILA**

Razkužila so snovi, ki uničujejo mikroorganizme, predvsem je pomembno, da uničujejo patogene mikroorganizme. Pri razkužilih se pričakuje, da uničijo večino mikroorganizmov (okrog 80 %), ne pa prav vseh. Za razliko od kemoterapevtikov, ki delujejo selektivno toksično, so razkužila toksična tako za mikroorganizme kot tudi za živalske celice.

**Dezinficiens** se imenujejo razkužila, ki jih uporabljamo v glavnem na neživih stvareh (na predmetih, površinah).

**Antiseptiki** so razkužila, ki jih ponavadi uporabljamo na živih tkivih. Oba pojma se v različni literaturi včasih tudi zamenjmeta.

Pod antiseptike spadajo: 70 % alkohol, jodove spojine (betadin, povidon jodid), vodikov peroksid, borova kislina in nekatera barvila. Kot dezinficiens pa se v glavnem uporabljajo: etilen oksid, formalin ali formaldehid, kvartarne amonijeve spojine (kationski detergenti), klorove spojine, fenoli, natrijev lug, alkoholi in različna mila (anionski detergenti).

Razkužila se razlikujejo po:

- učinkovitosti delovanja (virucidno, baktericidno, fungicidno delovanje, delovanje na spore bakterij);
- času delovanja, ki je potreben za učinkovitost. Ta čas je odvisen predvsem od vrste razkužila in njegove koncentracije; materiala, ki ga razkužujemo; temperature, količine umazanih in koncentracije mikroorganizmov;
- materialih, na katerih jih lahko uporabimo (živo tkivo, kirurški instrumenti, embalaže, tla, predmeti iz raznih snovi, kot so plastika, guma, kovina itd.).

## **ZDRAVILA PROTI VNETJU**

Ta zdravila zmanjšujejo vnetje oz. intenzivnost vnetja.

Vnetje nastane kot odgovor organizma na poškodbo. Značilni so: rdečina, oteklina, toplota in bolečina. Pri vnetju pride do vazodilatacije (razširitve krvnih žil) in povečane prepustnosti krvnih žil. Iz krvnih kapilar tako izstopajo krvna plazma in levkociti.

Pri vnetju sodelujejo različne snovi, t. i. mediatorji vnetja, ki se sproščajo iz celic ob poškodbi tkiva in povzročajo vazodilatacijo, povečano prepustnost kapilar in kemotaksijo (kemična snov privlači fagocite). Mediatorji vnetja so: prostoglandini, histamin, levkotrieni, citokini idr.

Vnetje je v glavnem koristen proces, saj se organizem z njim brani pred poškodbami in obenem skuša popraviti že nastalo škodo. Če pa je vnetje pretirano, lahko sam proces vnetja dodatno poškoduje tkivo ali povzroči nepopravljive posledice (npr. zarastline zaradi brstenja veziva). Pri vnetju lahko pride tudi do različnih motenj, npr. avtoimunske bolezni, kroničnega vnetja in astme. Ko vnetje ni več koristno za organizem, uporabimo protivnetna zdravila.

## NESTEROIDNA PROTIVNETNA ZDRAVILA

Delujejo tako, da inhibirajo encim ciklooksigenazo (cox), potreben za sintezo prostoglandinov iz arahidonske kisline. Pomanjkanje prostoglandinov zavira proces vnetja. Nesteroidna protivnetna zdravila delujejo:

- antiinflamatorno (protivnetno),
- analgetično (protibolečinsko),
- antipiretično (znižujejo telesno temperaturo).

Stranski učinki teh zdravil so: razjede na prebavilih, nefrotoksičnost, zaviranje rasti hrustanca, zaviranje razvoja kostnega mozga in nagnjenost h krvavitvam.

Nekaj primerov teh zdravil:

- aspirin ali acetil salicilna kislina
- karprofen (Rimadyl)
- meloksikam (Metacam)
- phenylbutazon
- fluniksin

## STEROIDNA PROTIVNETNA ZDRAVILA ali KORTIKOSTEROIDI

Delujejo tako, da zavirajo encim fosfolipazo, potreben za sintezo prostoglandinov in levkotrienov. Ker steroidna protivnetna zdravila v primerjavi z nesteroidnimi zavirajo vnetno reakcijo v zgodnejši fazi sinteze mediatorjev vnetja, so bolj učinkovita pri zaviranju vnetja, a imajo več stranskih učinkov kot nesteroidna protivnetna zdravila.

Naravni kortikosteroidi so steroidni hormoni v živalskem organizmu, ki jih izloča nadledvična žleza. Delimo jih na glukokortikoide in mineralokortikoide. Glukokortikoidi (kortizon, kortizol) sodelujejo v presnovi hranilnih snovi in pri regulaciji vnetja (ga zmanjšujejo), mineralokortikoidi (aldosteron) pa pri regulaciji vode in elektrolitov v organizmu.

Kot zdravila uporabljamo sintetične glukokortikoide, ki običajno delujejo močneje in učinkujejo daljši čas kot naravni glukokortikoidi. V glavnem jih uporabljamo **za zmanjšanje vnetja** in **kot zaviralce imunskega odgovora** organizma. Glukokortikoidi pa delujejo tudi: proti srbenju, alergijskim reakcijam, za zdravljenje šoka, motenj v izločanju hormonov, avtoimunih bolezni in raznih drugih stanj.

Pomembno je vedeti, da s kortikosteroidi skoraj vedno zdravimo le bolezenske simptome, tako da je vzroke teh simptomov treba poiskati in odpraviti oz. pozdraviti z drugimi zdravili. Stranski učinki kortikosteroidov so: poliurija in polidipsija, tanjšanje kože in izguba mišične mase, upočasnjeno celjenje, polifagia (povečano uživanje hrane) in s tem debelost, čiri na želodcu, osteoporoza in nenormalno vedenje.

Primeri: dexamethasone, betamethasone, prednisolon.

## **ANTIISTAMINIKI**

To so zdravila, ki delujejo tako, da preprečijo sproščanje histamina ali pa njegovo vezavo na tkivne receptorje. Histamin je eden od mediatorjev vnetja in se pojavlja predvsem pri alergijskih reakcijah, izločajo pa ga mastociti (tkivni bazofilci), ko se antigen, se pravi neka tuja snov, ki deluje kot alergen, veže na Ig E na njihovi površini. Antihistaminike torej večinoma uporabljamo kot zdravila proti raznim alergijam.

## **ZDRAVILA ZA ŽIVČNI SISTEM**

### **ZDRAVILA ZA CENTRALNI ŽIVČNI SISTEM (CŽS)**

Živčni sistem je kot glavni kontrolni in regulacijski center zelo pomemben za normalno delovanje organizma in njegovo prilagajanje na okolico. Glede na to, ali stimulirajo ali zavirajo delovanje centralnega živčnega sistema, ta zdravila delimo na depresorje (zavirajo) in stimulanse (pospešujejo). Lahko pa vplivajo na psihično stanje živali, te imenujemo psihotropne substance.

Med depresorje CŽS spadajo: splošni anestetiki, hipnotiki, sedativi, antiepileptiki, analgetiki in antipiretiki. Splošni anestetiki se uporabljajo za splošno anestezijo (narkozo) pri kirurških posegih, hipnotiki in sedativi za pomiritev živali, antiepileptiki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije, analgetiki za zmanjšanje bolečin in antipiretiki za zmanjšanje povišane telesne temperature.

### **ZDRAVILA ZA VEGETATIVNI ŽIVČNI SISTEM**

S stališča farmakologije je še posebej pomemben vegetativni (avtonomni) živčni sistem, ki deluje samostojno, brez volje živalskega oz. človeškega organizma. Glede na delovanje ga delimo na simpatični in parasimpatični del, ki si v delovanju nasprotujeta. Vodita pomembne funkcije, kot so: delovanje kardiovaskularnega sistema, dihanja, izločanja eksokrinih in nekaterih endokrinih žlez, krčenje gladkih mišic, delovanje presnove idr.

Prenos živčnih dražljajev iz ene živčne celice na drugo poteka preko sinaps. Sinapsa je mesto, kjer se stikata dve živčni vlakni, med njima pa je drobna reža, tako da se živčni vlakni ne dotikata. Po živčnem vlaknu teče do sinapse električni impulz, preko sinaptične reže pa ne more. Impulz se nadaljuje s sproščanjem t. i. nevrottransmitterjev (prenašalcev), to so



kemične snovi, ki preidejo preko sinaptične reže. Na drugem živčnem vlaknu se veže na neki receptor<sup>6</sup> (sprejemnik) in nadaljuje prenos dražljaja.

Značilno za vegetativni živčni sistem je, da impulz na poti do cilja (nekega organa ali tkiva) teče preko dveh sinaps (pri somatskem živčnem sistemu le preko ene sinapse). Prenašalcev in receptorjev je več vrst. Nevrotransmitter v prvi sinapsi, ki je v avtonomnem gangliju, je pri simpatikusu in parasimpatikusu enak, in sicer je to acetilholin. V končnih sinapsah (druga sinapsa) simpatikusa je nevrotransmitter noradrenalin in adrenalin. V končnih sinapsah parasimpatikusa je nevrotransmitter acetilholin. Končne sinapse simpatikusa imajo lahko receptorje  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  ali dopaminske receptorje. Končne sinapse parasimpatikusa pa imajo lahko M (muskarinske) ali N (nikotinske) receptorje. V ganglijih (tu je prva sinapsa) pa so receptorji N za oba, tako simpatikus kot parasimpatikus.

Zdravila (ali strupi), ki delujejo na vegetativni živčni sistem, delujejo na sinapse, in sicer tako, da pospešujejo ali zavirajo delovanje sinaps. To lahko naredijo na več načinov, in sicer tako, da:

- so po zgradbi podobna nevrotransmitterjem in imajo podoben učinek kot sproščanje nevrotransmitterjev v sinapsi;
- preprečijo sproščanje nevrotransmitterjev;
- preprečijo vezavo nevrotransmitterja na receptorje;
- preprečijo razgradnjo nevrotransmitterja po njegovem sproščanju (s tem povzročijo učinek, kot da bi se nevrotransmitter stalno sproščal).

Glede na učinek tako ločimo štiri tipe teh zdravil:

- holinergike<sup>7</sup> (holinomimetike ali parasimpatikomimetike), ki pospešujejo parasimpatikus;
- antiholinergike<sup>8</sup> (holinolitike ali parasimpatikolitike), ki zavirajo parasimpatikus;
- adrenergike<sup>9</sup> (adrenomimetike ali simpatikomimetike), ki pospešujejo simpatikus;
- antiadrenergike<sup>10</sup> (adrenolitike ali simpatikolitike), ki zavirajo simpatikus.

---

#### <sup>6</sup> Preglednica 1: Učinek adrenergičnih receptorjev

RECEPTOR	CILJNI ORGAN (tu se receptorji nahajajo)	UČINEK
Alfa-1	stena krvnih žil sečnica oko	konstrikcija povečan tonus dilatacija zenice
Alfa-2	skeletne mišice	krčenje
Beta-1	srce ledvice	pospešen utrip, večja moč izločanje renina
Beta-2	bronhiji	širjenje (dilatacija)
Dopaminski	ledvice srce	dilatacija krvnih žil dilatacija koronarnih žil

<sup>7</sup> Med holinergike npr. štejemo acetilholin, njegov derivat karbahol, ki se lahko uporablja npr. za zdravljenje obstipacij, prenapoljenosti želodca ali vampa, pri atoniji maternice. Holinergiki so tudi snovi, ki inhibirajo acetilholin-esterazo, encim, ki razgrajuje acetilholin. Sem spadajo nekateri insekticidi, nekateri bojni strupi in fizostigmin, ki se uporablja kot zdravilo za oči ali kot protistrup atropinu.

<sup>8</sup> Najbolj znan antiholinergik je atropin, ki blokira M receptorje in tako zavira delovanje eksokrinih žlez, sprošča gladke mišice in pospešuje delo srca. V veterini ga kot zdravilo dosti uporabljamo kot protistrup proti nekaterim insekticidom in antiparazitikom, pred operacijami zmanjša slinjenje, širi očesne zenice, pospešuje delovanje srca. Atropin vsebuje rastlina volčja češnja in se lahko z njo tudi zastrupimo.

<sup>9</sup> Najpomembnejši predstavnik adrenergikov je adrenalin. V glavnem se uporablja pri srčnem zastoj.

<sup>10</sup> Antiadrenergiki blokirajo receptorje alfa ali beta. Med blokatorje alfa receptorjev spada znan strup iz rženih rožičkov, ki povzroča močno vazokonstrikcijo predvsem perifernih delov telesa. Zato pride lahko do odmrtja delov, kot so: ušesa, prsti in rep. Blokatorji beta receptorjev pa se lahko uporabljajo kot zdravila za zmanjšanje

Ker simpatikus in parasimpatikus delujeta antagonistično (si nasprotujeta), lahko v grobem rečemo, da je učinek zdravil ali strupov, ki zavirajo simpatikus, podoben učinku pospeševanja parasimpatikusa; ali: zaviranje parasimpatikusa je podobno pospeševanju simpatikusa in obratno. Omenjeno ne velja vedno in v celoti, ker imajo sinapse za različne organe in tkiva različne receptorje. Zdravila lahko delujejo na vse receptorje ali samo na nekatere. Nekatera zdravila ali strupi pa delujejo tudi na simpatikus in parasimpatikus hkrati (delujejo na prvo sinapso).

Primeri: atropin (antiholinergiki), adrenalin (adrenergiki).

## **ZDRAVILA ZA DIHALA**

Dihala v grobem delimo na pljuča in zračne poti, ki vodijo v pljuča oz. iz pljuč. K slednjim spadajo: nosnice, nosna votlina, žrelo, grlo, sapnik, bronhiji in bronhioli. Zrak se na poti proti pljučnim alveolom segreje, navlaži in očisti prašnih delcev.

Sam dihalni sistem ima nekaj mehanizmov za obrambo pred infekcijami oz. poškodbami. To so: kihanje, kašljanje in bronhospazem. Poleg tega je dihalna sluznica pokrita z mukociliarnim epitelom, ki izloča sluz, na površini pa ima migetalke, ki utripajo v smeri proti žrelu.

Med zdravila za dihalna spadajo: ekspektoransi, antitusiki in bronhodilatatorji.

**Ekspektoransi** so zdravila, ki razredčijo izloček iz pljuč oz. zmanjšajo njegovo viskoznost in s tem olajšajo njegovo izločanje pri kašlju.

Primer: acetilcistein (Fluimukan).

**Antitusiki** zavirajo kašelj, tako da delujejo na center za kašelj v možganih. Ta zdravila dajemo, če je kašelj močan ali neproduktiven (žival skoraj nič ne izkašlja) ali ponoči, da kašelj ne moti spanja.

Primer: butorfanol, hidrokodon.

**Bronhodilatatorji**<sup>11</sup> povzročajo razširitev bronhijev in zmanjšano izločanje sluzi in tako olajšajo dihanje.

Primer: atropin, aminofilin.

**Nazalni dekongestivi** zmanjšajo povečano izločanje in edem nosne sluznice pri akutnih vnetjih in alergijah, tako da povzročajo vazokonstrikcijo nosnih krvnih žil.

Primer: efedrinijev klorid.

K tem zdravilom spadajo še številna druga, ki med drugim delujejo tudi na dihalna, npr. antibiotiki, protivnetna zdravila in diuretiki.

## **ZDRAVILA ZA PREBAVILA**

Prebavila so namenjena jemanju hrane, njeni razgradnji na posamezne hranilne snovi in resorpciji teh hranilnih snovi skozi steno prebavil v kri. Med domačimi živalmi obstajajo

---

delovanja srca, zdravila proti srčnim aritmijam, zdravila proti povečanemu krvnemu tlaku in proti angini pektoris. Večinoma se uporabljajo pri ljudeh.

<sup>11</sup> Sem spadajo: antiholinergiki, antihistaminiki, beta 2 adrenergiki in metilksantini..

precejšnje razlike v sestavi prebavil, npr. mesojedi – rastlinojedi, prežvekovalci – neprežvekovalci, posebnosti pri pticah ipd.

Regulacija delovanja prebavil je pod vplivom treh glavnih kontrolnih sistemov:

1. vegetativnega živčnega sistema: parasimpatikus pospešuje delovanje peristaltike, povečuje sekrecijo žlez in povzroča relaksacijo sfinktrov. Simpatikus pa deluje ravno obratno;
2. gastrointestinalnih hormonov, kot so: gastrin, sekretin in holecistokinin, ki delujejo na izločanje prebavnih žlez in praznjenje žolčnika in želodca;
3. drugih aktivnih snovi, kot so: histamin, serotonin in prostaglandini. Predvsem histamin je pomemben za izločanje HCl iz želodčnih žlez.

Na delovanje prebavil pomembno delujejo tudi bakterijski endotoksini, ki lahko povečajo propustnost krvnih žil in s tem izgubo tekočine.

**Emetiki** povzročajo bruhanje. Dajemo jih živalim, ko zaužijejo toksine. Bruhanje je hitro, tako pride do intenzivnega praznjenja vsebine želodca skozi usta. Začne se z aktivacijo centra za bruhanje, ki se nahaja v podaljšani hrbtenjači. Ta center je povezan s skorjo možganov in perifernimi receptorji v žrelu, prebavili, urinarnim sistemom in srcem. Bruhanje zato lahko sprožijo: bolečina, razburjenje, strah, patološka stanja v notranjem ušesu, motnje v metabolizmu (uremija, ketonemija, endotoksemija), draženje perifernih receptorjev in nekatera zdravila. Emetikov ne smemo dajati živalim z zmanjšano zavestjo ali tistim v šoku ali z dispnoo. Enako ne tistim, ki so zaužila močno kislino ali lug, in živalim, pri katerih bruhanje ni običajno, kot so: kunci, konji in prežvekovalci.

Emetike razdelimo glede na to, kje delujejo, na centralno in periferno delujoče. Centralno delujoča emetika sta apomorfina (za pse) in ksilazin. Periferno delujoči so npr.: slana topla voda; gorčica in voda; vodikov peroksid.

**Antiemetiki** so zdravila, ki preprečujejo bruhanje. Uporabljamo jih za simptomatsko zdravljenje, ker ne preprečujejo vzrokov za bruhanje. Tudi nekateri antiholinergiki (atropin) antihistaminiki in sedativi (diazepam) imajo antiemetične učinke.

Primeri: metoklopramid, derivati fenotiazina.

## **PROTIULKUSNA ZDRAVILA (ZDRAVILA ZA ZMANJŠANJE ŽELODČNE KISLINE)**

Čir na želodcu ali dvanajstniku se lahko pojavi zaradi različnih razlogov, kot so: stres, stranski učinki peroralnega jemanja nekaterih zdravil, metabolične bolezni. Za zdravljenje čira na prebavilih običajno uporabimo zdravila, ki nevtralizirajo želodčno kislino ali pa zmanjšajo njeno izločanje. Taki so:

- antagonisti receptorjev H<sub>2</sub>: z zaviranjem teh receptorjev zavirajo izločanje HCl iz želodca (ranitidin, cimetidin);
- inhibitorji protonske črpalke: delujejo tako, da se vežejo na encim, odgovoren za črpanje H-ionov v želodec in tako onemogočijo nastajanje HCl v želodcu (omeprazol);
- antacidi so sredstva, ki po peroralni aplikaciji nevtralizirajo višek HCl v želodcu. Sem spadajo različne kalcijeve, magnezijeve in aluminijeve soli, ki se slabo ali sploh ne resorbirajo iz prebavil. Večinoma se izogibamo dajanju teh zdravil hkrati z drugimi, ker lahko zmanjšujejo njihovo absorpcijo (naj bo vsaj eno uro razmika);
- sukralfat je disaharid, ki po peroralni uporabi ščiti želodčno sluznico pred delovanjem HCl in pepsina.

## **ZDRAVILA PROTI DRISKI**

Driska je stanje pospešene pasaže črevesne vsebine. Nastane zaradi pospešene peristaltike (lahko tudi zaradi zmanjšane pereistaltike), povečane sekrecije črevesa ali zmanjšane resorpcije hranilnih snovi iz lumna črevesja v kri. Driska nastopi kot simptom neke bolezni, zato je v prvi vrsti treba ugotoviti in zdraviti vzroke za drisko. Večkrat drisko zdravimo tudi simptomatsko, ker lahko predvsem dalj časa trajajoča povzroči hudo izgubo vode in elektrolitov. Tako dajemo:

- **protimikrobna zdravila:** če je vzrok za drisko lokalna infekcija prebavil ali je driska eden od simptomov sistemske infekcije, uporabimo za zdravljenje ustrezne antibiotike;
- **adsorbentna sredstva:** to so snovi, ki vežejo nase toksine in druge snovi, ki povzročajo drisko (npr. kaolin-aluminijev silikat, medicinsko oglje);
- **antiholinergike:** npr. atropin, vplivajo na gibanje črevesja;
- **zdravila za rehidracijo:** to so raztopine elektrolitov in glukoze;
- **probiotiki:** so koristni mikroorganizmi, v glavnem laktobacili, ki s svojo prisotnostjo v prebavilih onemogočajo rast drugih patogenih mikroorganizmov.

**Laksativi** olajšajo izločanje črevesne vsebine. Uporabljamo jih pri oteženem izločanju blata (npr. obstipacija) ali če hočemo, da se črevesna vsebina hitreje izloči (npr. pri zastrupitvah, parazitih). Lahko delujejo na različne načine, in sicer tako, da povečajo ozmotski tlak v črevesju (npr. Mg soli), zmehčajo blato (parafinsko olje), dražijo črevesno sluznico (npr. laneno ali ricinusovo olje) ali s povečanjem volumna črevesne vsebine (npr. agar, metilceluloza).

## **ZDRAVILA ZA SEČILA**

Sečila ali izločala obsegajo: ledvice, sečevode, sečni mehur in sečnico. Njihova naloga je v glavnem izločanje v vodi topnih snovi iz telesa, tako vplivajo na ozmotsko in acido-bazno stanje v telesu; enostavno rečeno, uravnavajo količino vode in elektrolitov v telesu in tudi koncentracijo nekaterih snovi v krvni plazmi (npr. uree, kreatinina). Preko urina se izloča iz telesa tudi mnogo zdravil in strupov.

Tvorba urina v ledvicah je zapleten proces, ki vključuje: glomerularno filtracijo, tubularno resorpcijo in tubularno sekrecijo

Glomerularna filtracija poteka v Malpigijevem telescu, ki je sestavljen iz glomerula (pleteža kapilar) in Bowmanove kapsule, ki objema glumerul in se nadaljuje v proksimalno zavito cevko. Pri filtraciji nastane primarni seč. Vsaka sprememba krvnega tlaka skozi glumerul vpliva na glomerularno filtracijo<sup>12</sup>.

Tubularna resorpcija pomeni prehajanje snovi iz primarnega seča v proksimalnih tubulih nazaj v kri preko kapilar, ki obdajajo tubule; tubularna sekrecija pa pomeni obraten proces (iz krvi v tubule) in poteka v distalnih tubulih. Snovi, ki se resorbirajo iz primarnega seča nazaj v kri ali pa obratno, so voda, glukoza, aminokisliline in ioni Na, K, Ca, karbonatni in fosfatni ioni.

Med zdravila za sečila spadajo predvsem:

---

<sup>12</sup> Ob zmanjšanem tlaku ledvice izločajo hormon renin, ki preko sistema renin angiotenzin aldosteron (glej str. 55) poveča tlak.

- diuretiki
- antidiuretiki
- urinarni antiseptiki
- urospazmolitiki
- acidotiki oz. alkalotiki

**Diuretiki** so zdravila za odvajanje odvečne vode iz telesa. Nabiranje vode in nastajanje edemov so pogost pojav pri nekaterih patoloških stanjih organizma, kot npr. bolezni srca, ledvic ali jeter, vnetje potrebušnice. V teh primerih odvečna količina vode v organizmu organe še dodatno obremenjuje in jo zato skušamo odstraniti z diuretiki.

Diuretike glede na jakost delovanja delimo na močne, zmerno in slabe. Močni in zmerni oz. srednje močni diuretiki poleg izgubljanja natrija povzročijo tudi izgubo kalija, slabi pa ne povzročajo izgube kalija.

Glede na mehanizem delovanja delimo diuretike na:

- **tiazide** (ali tiazidne diuretike): spadajo med zmerno delujoče in se v glavnem uporabljajo za zdravljenje hipertenzije (predvsem pri ljudeh, lahko tudi pri živalih). Primeri: klortiazid, hidroklortiazid;
- **diuretike Henljeve pentlje**: spadajo med diuretike z močnim in hitrim delovanjem in se v veterinarski medicini najpogosteje uporabljajo. V poštev pridejo pri vseh vrstah domačih živalih. Primer: furosemid;
- **diuretike, ki varčujejo kalij**: so slabo delujoči in se v glavnem uporabljajo skupaj z drugimi diuretiki;
- **osmotske diuretike**: so snovi, ki vežejo nase določeno količino vode in se z njo vred izločijo;
- **inhibitorje karboanhidraze**: inhibirajo encim karboanhidrazo, ki katalizira reakcijo nastajanja ogljikove kisline iz vode in ogljikovega dioksida.

**Antidiuretiki** so zdravila, ki zmanjšujejo izločanje tekočine iz telesa. Primer: vazopresin.

**Urinarni antiseptiki** uničujejo patogene mikroorganizme v urinarnem traktu. Takšen učinek dosežejo tako, da se v veliki količini izločijo v nespremenjeni obliki v seču in tam hitro dosežejo terapevtsko koncentracijo. V današnjem času se bolj redko uporabljajo.

Primer: heksamini (v urinu pri kislem pH se spreminja v formalin, ki deluje antiseptično), mandljeva kislina.

**Urospazmolitiki** povzročajo relaksacijo gladkih mišic sečnih poti. Spadajo pod že obravnavana zdravila za vegetativni živčni sistem. Uporabimo jih pri pojavi sečnih kamnov.

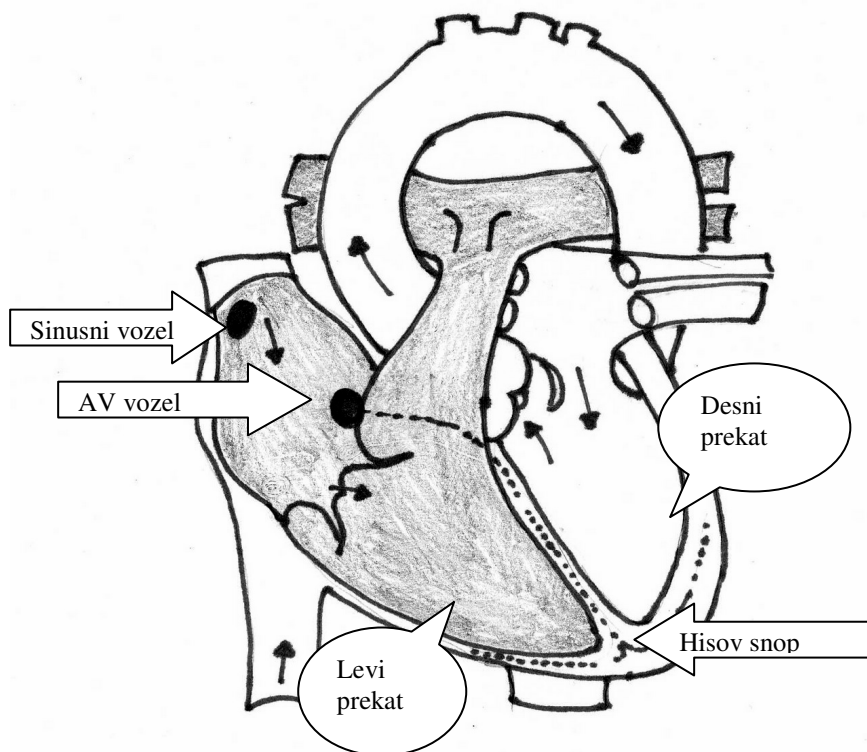
**Urinarni acidotiki oz. alkalotiki** povzročijo, da pH urina postane kisel ali bazičen. To izboljša delovanje nekaterih zdravil v seču ali pa prepreči nastajanje nekaterih kamnov (urolitov), lahko pa delujejo diuretčno.

Primer: acidotiki (askorbinska kislina), alkalotiki (natrijev bikarbonat).

## ZDRAVILA ZA KARDIOVASKULARNI SISTEM

Kardiovaskularni sistem sestavljajo srce kot osrednji organ za črpanje krvi in krvne žile, ki se delijo na arterije, vene in kapilare. Srce deluje kot štiridelna črpalka, sestavljena iz dveh preddvorov (atrijev) in dveh prekatov (ventriklov). V levi preddvor pride kri, bogata s kisikom iz pljuč, gre nato v levi prekat, iz njega pa po telesu. V desni preddvor se vrne kri iz telesa, nasičena z ogljikovim dioksidom, gre naprej v desni prekat in od tam v pljuča.

Za razumevanje delovanja zdravil, ki delujejo na srce, je potrebno poznati tudi srčno prevajalo, ki služi za prenos električnih impulzov po srcu in s tem vpliva na pravilno krčenje in širjenje srčne mišice (miokard). Srčno prevajalo je sestavljeno iz: sinusnega vozla, atrioventrikularnega (AV) vozla, hisovega snopa in purkinjevih vlaken. Električni impulz za krčenje se začne spontano v sinusnem vozlu, ki se nahaja na področju desnega preddvora, se širi po obeh preddvorih in izzove njuno krčenje. Naprej na ventrikle se prenese tako, da pride impulz do atrioventrikularnega vozla (nahaja se v pretinu med preddvoroma), se prenese preko hisovega snopa (snop živcev) in naprej preko purkinjevih vlaken do miokarda prekatov. Vse to povzroči, da se prekata skrčita z majhnim časovnim zamikom za preddvoroma. To je pomembno, da se lahko prekata popolnoma napolnita, preden potisneta kri po telesu.



**Slika 17:** Srce in srčno prevajalo

Čeprav so srce in krvne žile in kri med sabo povezani in zdravila za srce vplivajo tudi na delovanje krvnih žil in obratno, lahko zdravila za kardiovaskularni sistem razdelimo na tri skupine: zdravila za srce, zdravila za periferne krvne žile in zdravila za kri in krvotvorne organe

**Kardiotonični glikozidi** so zdravila, ki:

- okrepijo moč kontrakcije srčne mišice. Tako povečajo učinkovitost delovanja srca, ki zato iztisne več krvi v časovni enoti in s tem pokrije potrebe organizma po kisiku;
- zmanjšajo hitrost bitja srca, kar strokovno imenujemo bradikardija;
- zmanjšujejo možnost srčne aritmije.

Mehanizem delovanja: zavirajo delovanje Na, K, črpalke in s tem posredno vplivajo na povečanje Ca-ionov v celicah miokarda. Ko pride živčni impulz do mišice, se iz sarkolpazemskega retikuluma sprostijo kalcij, kar povzroči krčenje mišice. Ker je tega kalcija zaradi delovanja zdravila več, se krčenje mišice okrepi.

Najpomembnejši kardiotonični glikozid se pridobiva iz rastline škrlatni naprstec (*Digitalis purpurea*). Rastlino so kot domače zdravilo za srce uporabljali že pred več stoletji. Kardiotonične glikozide uporabljamo najpogosteje za zdravljenje insuficience srca, kar pomeni, da srce ne more zadostiti potrebam organizma oz. ne črpa dovolj krvi po organizmu. To se kaže na živali ali človeku tako, da se težko premika, se hitro utruje, po telesu se pojavljajo edemi (predvsem v pljučih), periferni pulz pa je slaboten. Takšno stanje se pojavlja predvsem pri starejših živalih. Če je srčna insuficienca huda, žival pogine.

Primer: digitoksin, digoksin.

Stranski učinki kardiotoničnih glikozidov: predvsem pri prevelikih odmerkih se lahko pojavijo driska, bruhanje, anoreksija, lahko pa tudi vse vrste srčnih aritmij, predvsem pri interakciji z nekaterimi drugimi zdravili, ki povečajo delovanje glikozidov.

**Agonisti beta adrenergičnih receptorjev** delujejo na beta receptorje na sinapsah simpatikusa in povečujejo moč in frekvenco srčnih kontrakcij in povzročajo konstrikcijo perifernih krvnih žil. Sem spadata predvsem adrenalin (epinefrin, suprarenin) in dopamin. Adrenalin uporabljamo v veterini pri srčnem zastoju (ko srce nenadoma preneha delovati) in ga apliciramo i/v ali intrakardialno.

**Vazodilatatorji** so zdravila, ki povzročijo širjenje krvnih žil. Pogosto se uporabljajo za zdravljenje srčne insuficience, lahko jih uporabljamo tudi za zniževanje povišanega krvnega tlaka. Nekateri vazodilatatorji pa delujejo le lokalno in se uporabljajo za zdravljenje določenih organov. Tak primer so npr. nitrati, ki širijo koronarne žile srca in se uporabljajo kot zdravila za angino pectoris pri ljudeh (zožene venčne žile na srcu).

Če pride do srčne insuficience, srce ne more črpati dovolj krvi po telesu. Zato je pretok krvi skozi tkiva slabši. Organizem se brani pred tem tako, da:

- pospeši delovanje simpatikusa, ki poveča frekvenco delovanja srca in povzroči vazokonstrikcijo (zoženje) manjših arterij, kar povzroči povečan krvni tlak in boljši pretok krvi v tkivih;
- aktivira sistem renin angiotenzin, kar na koncu povzroči zastajanje natrija in vode v organizmu in pomeni povečan volumen krvi in s tem povečan pretok po organizmu.

Čeprav oba mehanizma za normalizacijo stanja povečata oskrbo tkiv s krvjo, sta dolgoročno za srce škodljiva, ker mora srce delati še močnejše, da premaga povečan pritisk ali da črpa več tekočine. To ga še dodatno oslabi.

Primeri : hidralazin, nitrati, ACE inhibitorji<sup>13</sup>.

---

<sup>13</sup> \*ACE inhibitorji inhibirajo encim ACE, zato ne nastaja angiotenzin 2.

**Diuretike** smo že obravnavali, kljub temu jih še enkrat omenjamo, ker so to tudi zdravila za zdravljenje srčne insuficience. Iz organizma izločajo odvečno vodo in tako oslabelemu srcu omogočijo, da črpa manj tekočine.

**Sistem renin angiotenzin:** celice jukstaglomerularnega aparata v ledvicah ob zmanjšanem krvnem tlaku skozi ledvice izločajo hormon renin. Ta povzroči, da se angiotenzinogen aktivira v angiotenzin 1, ki že sam deluje vazokonstriktorno. V jetrih se pod vplivom encima ACE angiotenzin 1 pretvori v angiotenzin 2. Ta povzroči, da se sprošča hormon iz nadledvične žleze aldosteron, ki povzroči zmanjšano izločanje natrija in vode iz organizma.

**Antiaritmijska**<sup>14</sup> zdravila vplivajo na ritem srca in se uporabljajo za preprečevanje motenj v srčnem ritmu – aritmije. Zaradi motenj v srčnem ritmu je lahko delovanje srca bolj ali manj oslABLJENO, lahko nastopi tudi smrt organizma. Aritmije nastanejo na splošno zaradi motenj pri nastajanju impulzov ali motenj pri prevajanju impulzov. Veliko aritmij nastane, ko se impulz ne sproži normalno v sinusnem vozlu, ampak pride do začetka impulza (depolarizacije) drugje na srcu, v neki lokalni skupini celic.

Zdravila proti aritmijam pogosto delujejo tako, da zmanjšajo preveliko vzdražljivost celic miokarda, podaljšajo čas, potreben, da lahko srce ponovno reagira na impulz (podaljšajo čas za repolarizacijo) ali pa zmanjšajo hitrost prevajanja impulza.

Primeri: kinidin, prokainamid, lidokain, propranolon.

## ZDRAVILA ZA KOŽO

Koža je organ, ki prekriva telo. Njene glavne naloge so: zaščita, termoregulacija in zaznavanje okolice. Sestavljena je iz treh plasti:

- epidermisa ali vrhnjice, ki je večskladni epitelij;
- dermisa ali usnjice, tj. sloj, sestavljen iz vezivnega tkiva, v katerem so krvne žile, živci, čutne celice, kožne žleze, dlačni mešički in mišice, ki naježijo dlako;
- hipodermisa ali podkožja, ki predstavlja maščobne celice in vezivo.

Zdravila za kožo se lahko dajejo lokalno oz. topikalno, lahko tudi sistemsko, kjer pridejo do kože po krvi. Zdravila, kot so: antibiotiki, antiseptiki, protivnetna zdravila, antimikotiki in antiparazitiki, smo že obravnavali v prejšnjih poglavjih in se pogosto uporabljajo na koži, topikalno v obliki mazil, krem, praškov, šamponov in raztopin.

**Emolijenti** kožo mehčajo in jo naredijo bolj elastično. Lahko se uporabljajo samostojno za zaščito suhe kože, v glavnem se uporabljajo kot pomožne substance v mazilih in kremah, ki vsebujejo druge zdravilne učinkovine.

Primer: glicerin, olivno olje, voski.

**Kerotoplastiki** so substance, ki pospešujejo regeneracijo celic epidermisa.

Primer: salicilna kislina (manj koncentrirana).

**Keratolitiki** zmečajo epidermis kože in pomagajo odstranjevati odmrli epitelij.

Primer: salicilna kislina (bolj koncentrirana), benzojeva kislina, benzil peroksid.

---

<sup>14</sup> Pravilna prehrana pri srčni insuficienci: pomemben del terapije srčne insuficience zajema poleg zdravil tudi pravilno prehrano. Pomembno je predvsem dvoja: 1. zmanjšati vnos NaCl s hrano in s tem preprečiti nabiranje tekočine v telesu; 2. poskrbeti za dovolj beljakovin visoke biološke vrednosti, dovolj esencialnih maščobnih kislin in dovolj enostavnih sladkorjev. Vse to zato, da preprečimo kaheksijo. Živali s srčno aritmijo so običajno kahektične (shujšane in oslabeledih mišic), čeprav se jim običajno v pljučih in trebuhu nabira voda in lahko dajejo lažen izgled, da so debele.



**Adstringenti** povzročajo krčenje veziva kože in nalaganje proteinov na površini kože. Tako površino kože zaščitijo.

Primer: tanin (uporabljamo na črevesni sluznici), soli cinka in srebra.

**Iritanti** dražijo kožo in povzročajo lokalno vnetje. Uporabimo jih, da spodbudimo vnetni proces pri kroničnih vnetjih (pri revmatskih boleznih).

Primer: jod, metilsalicilat, živosrebrov jod.

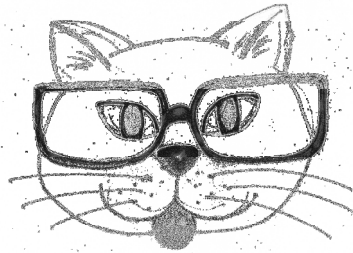
**Kavstiki** povzročajo uničenje tkiva kože. Delujejo precej močnejše in globlje kot keratolitiki. Uporabljamo jih za odstranjevanje bradavic ali hipergranulacijskega tkiva. Njihova uporaba je precej boleča.

Primeri: HCl, živo apno, soli težkih kovin, vodikov peroksid.

Določene substance lahko na kožo delujejo na več različnih načinov<sup>15</sup>, odvisno predvsem od njihove koncentracije.

## ZDRAVILA ZA OČI

Večinoma jih dajemo topikalno v obliki kapljic ali mazil, nekatera tudi sistemsko. Tudi tu pridejo v poštev nekatera že obravnavana zdravila, kot so: antibiotiki, protivnetna zdravila, antimikotiki in protivirusna zdravila.



**Midriatiki** povzročajo midriazo (širijo očne zenice). Uporabljamo jih pri pregledu notranjosti očesa ali pri kirurških posegih v očesnem zraku.

Primer: atropin sulfat.

**Miotiki** povzročajo miozo (ožene očne zenice) in zmanjšujejo intraokularni pritisk. Uporabljamo jih za zdravljenje različnih vrst glavkomov<sup>16</sup>.

Primer: pilokarpin.

Druga sredstva za **zmanjšanje intraokularnega pritiska** uporabljamo za zdravljenje glavkoma. Apliciramo jih i/v ali p/o.

---

<sup>15</sup> Tako npr. J deluje v manjših koncentracijah kot antiseptik, v večji tudi kot iritant. Vodikov peroksid kot antiseptik v manjši koncentraciji, v večji pa poleg tega deluje kavstično. Nekateri keratoplastiki, kot salicilna kislina, v večji koncentraciji deluje keratolitično, lahko pa nekateri keratoplastiki in keratolitiki delujejo tudi antiseptično, protiglivično ali antiparazitsko. Tudi kavstična sredstva, kot npr. soli težkih kovin, lahko v dovolj majhni koncentraciji uporabimo kot antiseptike.

<sup>16</sup> Glavkom je bolezen, pri kateri pride do motenj v nastajanju in kroženju očesne vodice, zato nastane povečan pritisk v očesnem zraku, kar vodi do poškodb v notranjosti očesa, predvsem mrežnice in zato do izgube vida.

Primer: inhibitorji karboanhidraze, manitol, glicerol.

**Topikalni anestetiki** povzročajo neobčutljivost na površini očesa. Uporabljamo jih za odstranjevanje tujkov ali šivov po kirurškem posegu na očesu.

Primer: proparakain in tetrakain (spadata v skupino lokalnih anestetikov).

**Zdravilo za panus** ali keratokonjunktivitis nemških ovčarjev je pogosta bolezen oči pri teh psih in še nekaterih pasmah. Zdravimo ga s **ciklosporinom**, ki stimulira izločanje solz.

Viri:

Ćupić, V. idr.: *Farmakologija za studente veterinarske medicine*. Sarajevo, Heleta Beograd, Ljubljana, Skoplje, 2007.

Lajovic, J.: *Priročnik o zdravilih*. Gorenjski tisk ([www.ozdravilih.com](http://www.ozdravilih.com))

Skubic, V.: *Kemoterapevtiki z osnovami kemoterapije in kemoprofilakse živali*. Ljubljana, VTOZD za veterinarstvo Biotehniške fakultete v Ljubljani, 1988.

Stryer, L.: *Biokemija*. Zagreb, Školska knjiga, 1991.

Wanamaker P., Boyce in Pettes, L. Christy: *Applied Pharmacology for the Veterinary Technician*. W.B.Saunders Company, St.Louis, London, Philadelphia, Sydney, Toronto, 2000.

[en.wikipedia.org/wiki/antibiotic](http://en.wikipedia.org/wiki/antibiotic) (16. 8. 2009)

[sl.wikipedia.org/wiki/zdravila](http://sl.wikipedia.org/wiki/zdravila) (14. 8. 2009)

[www.iazmp.si](http://www.iazmp.si) (11. 8. 2009)