

Проф. д-р РОМЕЛ А. ВЕЛЕВ

ФАРМАКОЛОГИЈА

**УЧЕБНИК ЗА II ГОДИНА ЗА ЗЕМЈОДЕЛСКО -
ВЕТЕРИНАРНАТА СТРУКА**

образовен профил: *ветеринарен техничар*

Скопје, 2013

Издавач: МИНИСТЕРСТВО ЗА ОБРАЗОВАНИЕ И
НАУКА НА РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА
ул. Мито Хаџивасилев Јасмин, бб Скопје

Рецензенти:

- Проф. д-р Стеван Бауер
- Маја Лукарова ДВМ
- Нада Христовска ДВМ

Лектор:

- Оливера Божовиќ

Илустрација на корици:

- Сашо Јовчевски

Печати: Графички центар дооел, Скопје

Тираж: 25

Со решение на Министерот за образование и наука на Република
Македонија бр. 22-4349/1 од 29.07.2010 година се одобрува употребата
на овој учебник

CIP - Каталогизација во публикација
Национална и универзитетска библиотека „Св.Климент Охридски,, Скопје

615(075.3)

ВЕЛЕВ, Ромел

Фармакологија : учебник за II година за земјоделско ветеринарната струка :
образовен профил ветеринарен техничар / Ромел Велев. - Скопје :
Министерство за образование и наука на Република Македонија, 2010. - 242
стр. : илустр. ; 30 см

ISBN 978-608-226-044-0

COBISS.MK-ID 84288010

*На сојузгајќа Најаша
и на моите деца Лариса и Леон*

СОДРЖИНА

ПРЕДГОВОР

I ОПШТА ФАРМАКОЛОГИЈА

ВОВЕД	1
РАЗВОЈ НА ФАРМАКОЛОГИЈАТА НИЗ ИСТОРИЈАТА	1
ПОИМ, ОБЕМ И ПРЕДМЕТ НА ИЗУЧУВАЊЕ НА ФАРМАКОЛОГИЈАТА	3
ДЕФИНИЦИЈА ЗА ЛЕК И ОТРОВ	5
ПОТЕКЛО НА ЛЕКОВИТЕ	5
ИСПИТУВАЊЕ НА НОВИ ЛЕКОВИ	7
ПОДГОТОВКА, ИЗДАВАЊЕ И ЧУВАЊЕ НА ЛЕКОВИ	9
ОБЛИЦИ НА ЛЕКОВИ	12
НАЧИН НА ПРИМЕНА НА ЛЕКОВИТЕ	14
ДОЗИ И ДОЗИРАЊЕ НА ЛЕКОВИТЕ	18
ФАРМАКОТЕРАПИЈА	20
ФАРМАКОКИНЕТИКА (Судбина на лекот во организмот)	22
ОПШТИ КАРАКТЕРИСТИКИ И ДЕФИНИЦИЈА НА ФАРМАКОКИНЕТИКАТА	23
АПСОРПЦИЈА НА ЛЕКОВИТЕ	23
РАСПРЕДЕЛБА ИЛИ ДИСТРИБУЦИЈА НА ЛЕКОВИТЕ ВО ОРГАНИЗМОТ	26
БИОТРАНСФОРМАЦИЈА (МЕТАБОЛИЗАМ) НА ЛЕКОВИТЕ	28
ИЗЛАЧУВАЊЕ НА ЛЕКОВИТЕ	31
ФАРМАКОДИНАМИКА (Дејство на лековите врз организмот)	34
ОПШТИ КАРАКТЕРИСТИКИ И ДЕФИНИЦИЈА НА ФАРМАКОДИНАМИКАТА	35
МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВУВАЊЕ НА ЛЕКОВИТЕ	35
РЕАКЦИИ МЕЃУ ЛЕКОВИТЕ (Интеракции на лековите)	37
ВИДОВИ НА ИНТЕРАКЦИИ	37
МЕХАНИЗАМ НА ИНТЕРАКЦИЈАТА	39
НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА НА ЛЕКОВИТЕ	40
ДИРЕКТНИ НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА	40
НЕСАКАНИТЕ ЕФЕКТИ КАКО НЕНОРМАЛНИ (НЕОЧЕКУВАНИ, НЕВООБИЧАЕНИ) РЕАКЦИИ НА ОРГАНИЗМОТ	41
ИНДИРЕКТНИ НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА	42

II СПЕЦИЈАЛНА ФАРМАКОЛОГИЈА

ФАРМАКОЛОГИЈА НА ЦЕНТРАЛНИОТ НЕРВЕН СИСТЕМ	44
ДЕПРЕСОРИ НА ЦЕНТРАЛНИОТ НЕРВЕН СИСТЕМ	44
ОПШТИ АНЕСТЕТИЦИ	44
Инхалациона општа анестезија	45
Интравенска анестезија	50
СЕДАТИВИ	54
АНТИЕПИЛЕПТИЧНИ ЛЕКОВИ	55
АНАЛГЕТИЦИ	56
Наркотични аналгетици (опиоиди)	56
Ненаркотични аналгетици (антипиретички аналгетици)	59
НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ	60
СТИМУЛАНСИ (ЕКСЦИТАТОРИ) НА ЦЕНТРАЛНИОТ НЕРВЕН СИСТЕМ	61
КОРТИКАЛНИ СТИМУЛАНСИ	61
МЕДУЛАРНИ СТИМУЛАНСИ	62

ПСИХОТРОПНИ ЛЕКОВИ	64
НЕВРОЛЕПТИЦИ	64
БЕНЗОДИЈАЗЕПИНИ	65
α_2 -АГОНИСТИ	65
ЛОКАЛНИ АНЕСТЕТИЦИ И РЕЛАКСАНТНИ ЛЕКОВИ	66
ЛОКАЛНИ АНЕСТЕТИЦИ	66
РЕЛАКСАНТНИ ЛЕКОВИ	69
ФАРМАКОЛОГИЈА НА ВЕГЕТАТИВНИОТ НЕРВЕН СИСТЕМ	71
ПОДЕЛБА НА ЛЕКОВИТЕ КОИ ДЕЈСТВУВААТ НА ВНС	71
АДРЕНЕРГИЧНИ ЛЕКОВИ	72
АНТИАДРЕНЕРГИЧНИ ЛЕКОВИ - АДРЕНОЛИТИЦИ	76
ХОЛИНЕРГИЧНИ ЛЕКОВИ	78
АНТИХОЛИНЕРГИЧНИ ЛЕКОВИ	81
ГАНГЛИСКИ БЛОКАТОРИ	83
ФАРМАКОЛОГИЈА НА РЕСПИРАТОРНИОТ СИСТЕМ	84
ЕКСПЕКТОРАНТНИ ЛЕКОВИ (МУКОКИНЕТИЦИ)	84
МУКОЛИТИЦИ	88
АНТИТУСИЦИ (лекови за смирување на кашлицата)	89
СТИМУЛАТОРИ НА ДИШЕЊЕТО	91
НАЗАЛНИ ДЕКОНГЕСТИВИ	93
ЛЕКОВИ ПРОТИВ АСТМА И ДРУГИТЕ ОПСТРУКТИВНИ СОСТОЈБИ НА РЕСПИРАТОРНИОТ СИСТЕМ	93
ФАРМАКОЛОГИЈА НА КАРДИОВАСКУЛАРНИОТ СИСТЕМ	97
КАРДИОТОНИЧНИ ГЛИКОЗИДИ	97
АНТИАРИТМИСКИ ЛЕКОВИ	102
ВАЗОДИЛАТАТОРИ	105
АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ ЛЕКОВИ	106
ФАРМАКОЛОГИЈА НА КРВТА	108
КОАГУЛАЦИЈА НА КРВТА	108
АНТИКОАГУЛАНТНИ ЛЕКОВИ	110
АНТИАГРЕГАЦИСКИ ЛЕКОВИ	112
ФИБРИНОЛИТИЦИ И АНТИФИБРИНОЛИТИЦИ	112
ХЕМОСТАТИЦИ	113
АНТИАНЕМИСКИ ЛЕКОВИ	115
ВОДА И ЕЛЕКТРОЛИТИ	120
ВОЛУМЕН НА ВОДАТА	120
КОНЦЕНТРАЦИЈА НА ЕЛЕКТРОЛИТИ ВО ТЕЛЕСНИТЕ ТЕЧНОСТИ	122
ФАРМАКОЛОШКА АКТИВНОСТ НА РАСТВОРЕНИТЕ ЕЛЕКТРОЛИТИ	123
СРЕДСТВА ЗА НАДОПОЛНУВАЊЕ НА ИЗГУБЕНИТЕ ТЕЧНОСТИ ИЛИ КРВТА ЛЕКОВИ (СРЕДСТВА) ЗА ПАРЕНТЕРАЛНА ИСХРАНА	127
ФАРМАКОЛОГИЈА НА ДИГЕСТИВНИОТ СИСТЕМ	129
СИЈАЛОГОГИ И АНТИСИЈАЛОГОГИ	129
ЕМЕТИЦИ И АНТИЕМЕТИЦИ	130
ЛЕКОВИ ШТО ЈА НАМАЛУВААТ СЕКРЕЦИЈАТА НА ХЛОРОВОДОРОДНАТА КИСЕЛИНА ИЛИ ГО НЕУТРАЛИЗИРААТ НЕЈЗИНИОТ ВИШОК ВО ЖЕЛУДНИКОТ	134
ДИГЕСТИВИ	136
ПРОКИНЕТИЦИ	138
ЛАКСАНТНИ ЛЕКОВИ	138
АНТИДИЈАРЕТИЧНИ ЛЕКОВИ	142
ЛЕКОВИ ШТО ДЕЈСТВУВААТ НА ЦРНИОТ ДРОБ	144

ФАРМАКОЛОГИЈА НА ПРЕДЖЕЛУДНИЦИТЕ НА ПРЕЖИВАРИТЕ	145
ПРИМЕНА НА ЛЕКОВИ ПРЕКУ РУМЕНОТ	149
ФАРМАКОЛОГИЈА НА УРИНАРНИОТ ТРАКТ	150
ДИУРЕТИЦИ	150
АНТИДИУРЕТИЦИ	154
УРИНАРНИ АНТИСЕПТИЦИ	154
УРИНАРНИ АЦИДОТИЦИ	155
УРИНАРНИ АЛКАЛОТИЦИ	156
ХЕМИОТЕРАПЕВТСКИ СРЕДСТВА	157
МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВУВАЊЕ НА АНТИМИКРОБНИТЕ ЛЕКОВИ	158
РЕЗИСТЕНЦИЈА НА БАКТЕРИИТЕ СПРЕМА АНТИМИКРОБНИТЕ ЛЕКОВИ	152
ОПШТИ ПРИНЦИПИ НА АНТИИНФЕКТИВНАТА ТЕРАПИЈА	160
АНТИБАКТЕРИСКИ ЛЕКОВИ	162
β-ЛАКТАМСКИ АНТИБИОТИЦИ	162
ПЕНИЦИЛИНИ	162
ЦЕФАЛОСПОРИНИ	167
КАРБАПЕНЕМИ, МОНОБАКТАМИ, ТРИБАКТАМИ И ИНХИБИТОРИ НА БЕТА-ЛАКТАМАЗИТЕ (ПЕНИЦИЛИНАЗИТЕ)	170
АМИНОЛИКОЗИДНИ АНТИБИОТИЦИ	171
МАКРОЛИДИ, ЛИНКОЗАМИДИ И ПЛЕВРОМУТИЛИНИ	174
МАКРОЛИДНИ АНТИБИОТИЦИ	174
ЛИНКОЗАМИДИ	176
ПЛЕВРОМУТИЛИНИ	177
ТЕТРАЦИКЛИНИ	179
АМФЕНИКОЛИ	182
ПЕПТИДНИ АНТИБИОТИЦИ	184
ПОЛИМИКСИНИ	184
БАЦИТРАЦИН	185
ГЛИКОПЕПТИДНИ АНТИБИОТИЦИ	185
СУЛФОНАМИДИ	186
ДИАМИНОПИРИМИДИНИ	187
ХИНОЛОНИ	188
ЈОНОФОРНИ АНТИБИОТИЦИ	189
НИТРОФУРАНИ	190
НИТРОИМИДАЗОЛИ	191
КВИНОКСАЛИНИ	192
РИФАМИЦИНИ	192
АНТИГАБИЧНИ ЛЕКОВИ	194
АНТИМИКОТИЦИ ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА СИСТЕМСКИТЕ ГАБИЧНИ ИНФЕКЦИИ	194
АНТИМИКОТИЦИ ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА АНТИГАБИЧНИТЕ ИНФЕКЦИИ НА КОЖАТА И СЛУЗОКОЖАТА	195
АНТИПАРАЗИТНИ ЛЕКОВИ	197
АНТИЕКТОПАРАЗИТИЦИ	197
РЕПЕЛЕНТИ И АТРАКТАНТИ	204
АНТИЕНДОПАРАЗИТИЦИ	205
АНТИНЕМАТОДНИ СРЕДСТВА	206
АНТИТРЕМАТОДНИ СРЕДСТВА	211
АНТИЦЕСТОДНИ СРЕДСТВА	213

АНТИПРОТОЗОАЛНИ ЛЕКОВИ	216
ЛЕКОВИ ПРОТИВ КОКЦИДИИТЕ	216
ЛЕКОВИ ПРОТИВ ТРИПАНОЗОМИТЕ	217
ЛЕКОВИ ПРОТИВ БАБЕЗИИТЕ	218
ЛЕКОВИ ПРОТИВ ХИСТОМОНАС	219
АНТИСЕПТИЦИ И ДЕЗИНФИЦИЕНСИ	220
ХАЛОГЕНИ ЕЛЕМЕНТИ И НИВНИ СОЕДИНЕНИЈА	221
ДЕТЕРГЕНТИ	222
ОКСИДАЦИСКИ СРЕДСТВА	224
РЕДУКЦИСКИ СРЕДСТВА	224
КИСЕЛИНИ И БАЗИ	225
АЛКОХОЛИ	225
ФЕНОЛИ И КРЕЗОЛИ	225
ТЕШКИ МЕТАЛИ	226
АНТИСЕПТИЧКИ БОИ	226
ХЛОРХЕКСИДИН	227
ТОКСИКОЛОГИЈА	228
ОСНОВНИ ПОИМИ И ТЕРМИНИ ВО ТОКСИКОЛОГИЈАТА	228
ПОДЕЛБА НА ТРУЕЊАТА И ОТРОВИТЕ	229
ДИЈАГНОЗА НА ТРУЕЊАТА	231
НАЧИНИ НА ЛЕЧЕЊЕ НА ТРУЕЊАТА	232
НАЈЧЕСТИ ТРУЕЊА ВО ВЕТЕРИНАРНАТА МЕДИЦИНА	233
ЛИТЕРАТУРА	241

ПРЕДГОВОР

Во текот на последните три децении фармакологијата доживеа голем напредок како во поглед на воведувањето на нови поефикасни и помалку токсични лекови, така и во начинот на лекувањето на различните заболувања.

Секако, како и секогаш, во центарот на вниманието е човекот, па секој нов лек и неговите позитивни својства прво се користат во заштитата на здравјето на луѓето, а дури подоцна истите се воведуваат и користат во лекувањето на животните.

Примената на лековите кај животните има повеќекратно значење. Кај животните лековите се аплицираат со цел да се заштити нивното здравје. Меѓутоа, производите кои потекнуваат од третираните животни, како што се месото, млекото, јајцата и медот (поради присуство на резидуи од лековите), можат и тоа како да влијаат на здравјето на луѓето. Поради тоа лековите кај овие животни мораат да се применуваат исклучиво рационално. Покрај тоа, неопходно е да се почитува и каренцата, односно времето кое мора да помине од моментот на последната примена на лекот па до коленето на животното.

Имајќи го предвид сето ова наведено, може лесно да се заклучи дека фармакологијата на лековите во ветеринарната медицина е многу значајна. Поради тоа, без многу размислување, се одлучив да напишам еден комплетен и современ учебник, кој ќе ги содржи сите најважни информации за лековите во ветеринарната медицина. Всушност, основна цел на овој учебник е на учениците од земјоделско-ветеринарната струка, поточно на ветеринарните техничари, да им ги даде основните податоци за лековите, нивната примена, ефикасноста и несаканите ефекти, а сè со цел нивна рационална примена кај животните.

Се трудев овој учебник според својата содржина и обем да биде многу сличен на другите учебници од нашето поблиско и подалечно опкружување за истата намена.

Учебникот е поделен на две големи целини, *ојшѝѝ* и *сѝеѝѝѝѝѝ ѝѝѝ*.

Во *ојшѝѝѝѝѝ ѝѝѝ* се наведени основните податоци за облиците на лековите, начинот на подготовка, издавање и чување, начинот на примена, дозирање, потоа судбината на лекот во организмот (фармакокинетиката) и начинот на дејствување на лекот (фармакодинамиката), како и интеракциите и несаканите дејства на лековите.

Во *сѝеѝѝѝѝѝѝѝ ѝѝѝ* се наведени најважните лекови кои во овој момент кај нас и во светот се користат за лечење на различни нарушувања и заболувања на органските системи, како и во лечењето на бактериските, габичните, паразитските и протозоарните заболувања.

За што подобро разбирање, поедини процеси (особено оние што се случуваат во фармакокинетиката и фармакодинамиката на лековите) се објаснети и со помош на табели и шеми.

На крајот, се дадени основните податоци за токсикологијата и нејзиното значење во медицината воопшто, а особено во ветеринарната медицина, бидејќи сме сведоци на сè почесто труење на животните.

Освен податоците за класификацијата на труењата и отровите, како и дијагностиката на труењата кај животните, изнесени се и клиничките симптоми на труењето и начинот на лечење на овие труења.

Се надевам дека оваа книга ќе им помогне на учениците од земјоделско-ветеринарната струка, односно на ветеринарните техничари, што полесно и побргу да се вклучат во секојдневната теренска работа во згрижувањето и лекувањето на болните животни.

Ќе бидам благодарен за секој добронамерен совет во врска со можните пропусти или недостатоци во овој учебник, со обврска веќе во следното издание да ги поправиме и подобриме.

Скопје, април 2010 година

Авијорои

Проф. д-р Ромел Велев

ВОВЕД

РАЗВОЈ НА ФАРМАКОЛОГИЈАТА НИЗ ИСТОРИЈАТА

Човекот и животните ги следи болеста во најразличен облик уште од нивното настанување. Бидејќи понекогаш може да доведе и до смрт, *болесџа* отсекогаш претставувала најнепријатна и најмачна состојба на живиот организам. Од таа причина меѓу луѓето владеела вистинска паника при појава на болест. Во почетокот се мислело дека таа е продукт на продирањето на некое спиритуално суштество или демон во организмот, или последица на осветничката желба на боговите, како казна за некој сторен грев. Уште тогаш при појавата на болеста се јавувала желбата и настојувањето болеста што побрзо да се отстрани. Начинот на кој се обидуваало да се отстрани болеста битно се менувал низ историјата и многу зависел од општата култура, промените на социјалните услови, развојот на природните науки, а со самото тоа и од сфаќањето на самата болест. Така во најстаро време за лекување на некоја болест се повикувале на помош добрите богови, биле принесувани жртви и одржувани разни церемонии, а карактеристичен пример, кој понекаде сè уште се користи, било пуштањето на крв на луѓето и животните. Нешто подоцна во лечењето почнуваат да се користат и разни видови растенија, бидејќи луѓето со своето искуство дошле до сознание дека некои од нив имаат лековити својства.

Првиот пишан документ за употребата на лековитите растенија за изработка на лекови и за лечење се пронајдени на *сумерска глинена плочка* од Нипур, стара скоро 5000 години. Таа содржи 12 рецепти за изработка на лекови во кои се спомнуваат повеќе од 250 различни растенија, а меѓу нив и афионот, буниката и мандрагората. Во кинеската книга за корењата и тревите *Che-Nung-pen-ts'ao-ching* напишана 2800 години пр.н.е., опишани се преку 250 растителни дроги од домашно потекло, од кои повеќето и денес се користат. Нешто подоцна, во *Еберсовиот папирус*, напишан околу 1550 години пр.н.е. во Теба (Египет), се спомнуваат голем број растенија и растителни дроги, кои во тоа време се користеле во терапијата. И во индиските свети книги *Веда* се спомнува лечењето со растенија. Врз основа на Хомеровите епови „Илијада“ и „Одисеја“, настанати 800 години пр.н.е., дознаваме за 63 растителни видови од минојската, микенската и египетско-асирската фармакотерапија.

Со доаѓањето на грчкиот лекар *Хипократ* (460 - 370 година пр.н.е.), направен е вистински пресврт во медицината. Медицината почнал да ја изучува како наука и ги отфрлил сите дотогашни мислења за начинот на лечење. Со други зборови, неговата најголема заслуга е таа што медицината ја одвоил од магијата, па со право го нарекуваат татко на медицината. Сите негови научни дела се собрани во една збирка која се вика *Corpus Hippocraticum*.

Како наследник на Хипократ и на неговите сфаќања, многу години подоцна, се појавил римскиот лекар-аптекар Гален (130 - 200 г.). Според него, лек е сè она што го менува организот, за разлика од храната која само ја зголемува материјата на организмот. Во лечењето користи главно лековити растенија. Во своите дела, во коишто наведува преку 500 различни растенија, тој прв го прикажал и начинот на нивната подготовка, односно постапката на изолирање на активната (лековита) супстанција од поедини растенија. Денес по него една гранка од фармацијата се нарекува *галенска фармација*, а препаратите кои во аптеката можат да се подготват од растенијата се *галенски ѓрејпариции*. Галеновиот монотеизам, како и верувањето за приматот на душата над телото, им одговарал и на христијанството и на исламот, па во тој период доаѓа до спојување на неговата наука и средновековното сфаќање во медицинскиот систем познат под името *галенизам*.

Ваквото сфаќање во медицината се одржало скоро 14 векови сè до ренесансата, кога насекаде се јавува слободното и критичко мислење, па и во медицината. Галенизмот слабеа и станува предмет на многу критики.

Во периодот на ренесансата забележан е значителен напредок во медицината. *Парацелсус* (1493 - 1541), познат професор од Базел, тврди дека болеста треба да се лечи со метали. Неговата позната сентенца *Sola dosis facit venenum* („Самата доза го чини отровот“ - што значи дека сите супстанции се отрови, а само дозата, односно количината е таа што ги чини помалку или повеќе отровни), со некои мали корекции, може и денес да се прифати.

Нешто подоцна, на почетокот на 17 век во Перу шпанските истражувачи го откриле дрвото хининовец (*Cinchona*) и констатирале дека кората на ова дрво, за кое подоцна се утврдило дека ја содржи активната супстанција хинин, има одлично дејство против причинителот на маларијата. Во историјата на медицината ова случување се смета за прв успешен обид за лечење на една инфективна болест. Ова дрво, многу години подоцна (1854 г.), од Америка е пренесено во Европа. Набргу по ова случување, познатиот научник *William Harvey* (1578 - 1657) го открил и крвотокот, па започнало давањето на лековите директно во крвта. Со тоа се дознало дека лековите дадени на овој начин имаат значително посилен ефект и дека не дејствуваат само во дигестивниот тракт, како што дотогаш се мислело. Освен тоа, конечно станало јасно дека лекот по пат на крвта доаѓа до местото на дејствување каде го остварува својот ефект.

По овие откритија во медицината скоро во исто време се јавуваат два сосема спротивни пристапи во лечењето на заболувањата (*хомеопатија* и *алопатија*). *Хомеопатиите* тврделе дека болеста треба да се лечи со онаа супстанција, која во организмот предизвикува состојба слична на таа што ја предизвикува болеста (сличното со слично се лечи - *similia similibus curantur*). За разлика од хомеопатите, кои за своето учење не биле во можност да обезбедат докази, принципот на лечење на *алопатиите* бил темелен на спротивностите. Тоа значи дека треба да се користи лек кој во организмот предизвикува ефекти спротивни на оние што ги предизвикува болеста (спротивното со спротивно се лечи - *contraria contrariis curantur*).

Почетокот на 19 век го карактеризира и интересот за пронаоѓање на активните принципи (лековити супстанции) во поедини растенија. Така, веќе на самиот почеток на овој век, *Серџурнер* го открил морфинот во опиумот. Тоа бил првиот изолиран алкалоид, по што бил изолиран и стрихнинот од дрвото стрихниновец, кофеинот од зрната на кафето, атропинот од растението балан (помамница) итн. Паралелно со овие откритија, растел и интересот на научниците за пронаоѓање на местото во организмот на кое овие алкалоиди дејствуваат. Така францускиот физиолог *Magendie* (1783 - 1855) веднаш по изолирањето на стрихнинот, утврдил дека овој алкалоид најсилно дејствува на рбетниот мозок. Исто така, во овој период почнал да се јавува интерес и за судбината на лекот во организмот, како и за начинот на неговото дејствување со што биле поставени темелите на експерименталната фармакологија.

Значаен момент во историјата на медицината, особено на фармакотерапијата, претставува откритието на салварзанот (1910 г.) од страна на *Paul Erlich*, кој со неговата примена успеал во живиот организам да ги уништи причинителите на сифилисот. Со откритието на пеницилинот (*Alexander Fleming*, 1928) и сулфонамидите (*Domagk*, 1935) и нивното воведување во праксата, започнува ерата на хемиотерапијата, односно ерата на антибиотиците. Овие случувања имале огромно значење, бидејќи од тогаш стотици илјади луѓе биле спасени од сигурна смрт.

Периодот по Втората светска војна, кој го карактеризира брзиот развој на науката во сите области, довел до пронаоѓање и воведување во терапијата на низа нови лекови со што фармакологијата е востановена како посебна научна дисциплина. Благодареејќи на тоа откриени се и механизмите на дејство на многу лекови, што заедно со современите сфаќања за патогенезата на различните болести дало основа за научниот пристап во нивното превенирање и лечење.

ПОИМ, ОБЕМ И ПРЕДМЕТ НА ИЗУЧУВАЊЕ НА ФАРМАКОЛОГИЈАТА

Фармакологијата е наука за лековите. Името ѝ настанало од два грчки збора *farmakon* (лек, отров, средство) и *logos* (наука). За разлика од *фармацијата*, која се занимава со испитување на физичките и хемиските состави, контролата и изработката на лековите, *фармакологијата* го проучува дејствувањето на хемиските супстанции врз живиот организам. Таа ја проучува судбината на лекот во организмот, местото и начинот на кој лекот дејствува во организмот и примената на лековите во терапијата. Од ова произлегува дека фармацијата го проучува лекот до неговата непосредна примена на пациентот, а од тогаш лекот станува предмет на изучување на фармакологијата.

Во рамките на фармакологијата постојат неколку гранки или супдисциплини. Тоа се: фармакокинетика, фармакодинамика, клиничка фармакологија, фармакотерапија, фармакогенетика, фармакографија и токсикологија.

Фармакокинетиката го проучува дејствувањето на организмот врз лекот, односно судбината и сите хемиски промени на лекот во организмот, кои се случуваат од моментот на неговата примена па до излачувањето од организмот. Со други зборови, таа ги проучува процесите на апсорпција, распределба, метаболизам и излачување на лекот од организмот.

Фармакодинамиката е втората важна гранка на фармакологијата. Таа го проучува дејството на лекот во организмот, односно сите промени (ефекти) кои лекот ги предизвикува дејствувајќи на неговите системи, органи, ткива и клетки. Едноставно речено, фармакодинамиката го проучува начинот на кој лекот болната состојба ја пренесува во нормална.

Клиничката фармакологија е дел од фармакологијата што го проучува дејствувањето на лековите во клиничката пракса на луѓето и животните. Всушност таа не учи дека во лечењето на болестите лекот треба да се применува рационално, односно во вистинско време, на правилен начин, во правилна доза и само тогаш кога е неопходен, односно индициран.

Фармакотерапијата (или лечењето со лековите) е применета наука која се занимава со практичната примена на лековите врз пациентите со цел лечење или превенирање (спречување) на болеста.

Фармакогенетиката ги проучува генетските фактори, кои се причина за појава на различни ефекти, односно неочекувани реакции на организмот по примената на лекот. Освен тоа, таа ги проучува и директните штетни дејства на лековите на генетскиот потенцијал на организмот, односно вклученоста на лековите во појавата на мутации.

Токсикологија е наука за отровите. Името ѝ настанало од два грчки збора *toksikon* (отров) и *logos* (наука). Постојат повеќе видови токсикологија (еколошка, клиничка итн). Клиничката токсикологија го проучува штетното дејство на хемиските супстанции на живиот организам. Бидејќи и лековите се хемиски супстанции, кои можат да предизвикаат одредени штетни дејства во организмот, токсикологијата во тие случаи е многу тешко да се одвои од фармакологијата. Сепак, треба да се разликуваат несаканите дејства на лекот настанати по примената на лекот во терапевтската доза од труењата со лековите, кои може да се случат поради одредени грешки во препишувањето, изготвувањето и апликацијата на лековите. Затоа се развил посебен вид на токсикологија таканаречена јатрогена токсикологија, која ги проучува труењата кај луѓето и животните предизвикани со лековите. Како наука за отровите, токсикологијата денес е издвоена во посебна научна дисциплина.

Фармакографијата ја опфаќа рецептурата, односно го проучува начинот на пропишување на лековите.

ДЕФИНИЦИЈА ЗА ЛЕК И ОТРОВ

Под поимот лек се подразбираат сите биолошки активни супстанции од природно или синтетичко потекло, кои се во состојба да ја менуваат функцијата на клетката со цел излекување. Според друга дефиниција, лекови се природни или синтетички супстанции, кои, кога ќе се применат во одредена количина и на одреден начин, можат успешно да ги отстранат, олеснат или попречат симптомите на одредена болест.

Многу е тешко да се разграничи поимот лек од поимот отров. Под одредени услови (количество, облик, начин на внесување, моменталната состојба на организмот) иста супстанција може да покаже лековити или отровни својства. Дури и одредени состојки на храната во зависност од горе споменатите услови може да дејствуваат како лек и отров. Да ја земеме, на пример, обичната кујнска сол (натриум-хлорид), која како составен дел на храната секојдневно се внесува во организмот. Меѓутоа, во извесни состојби, кои ги карактеризира нарушување на метаболизмот на водата и електролитите, кујнската сол служи како драгоцен лек. Од друга страна, кај животните со едематозни промени, настанати поради слабост на срцето, црниот дроб или бубрезите, давањето на кујнската сол може да го зголеми насобирањето на водата во организмот, со други зборови, да дејствува штетно. Значи, според сето ова, фармаколошки гледано, поимот лек и отров се квалитативно сосема исти, а разликата е само во квантитативна смисла.

Во принцип, сите супстанции се отровни и не постои ништо што нема и отровни квалитети. Само количината (дозата) е таа што ги чини помалку или повеќе отровни. Тоа значи дека секој лек ако се употреби во преголема доза може да биде отров, но исто така дури и силните отрови, кога се применуваат во доволно ниска концентрација, со соодветни мерки на претпазливост можат да бидат корисни лекови. Сепак генерално речено, ваквата констатација не стои баш секогаш. Всушност, *секој лек може да биде и отров, но секој отров не мора да биде и лек*. Од таа причина, при разгледувањето на лековите неопходно е да се имаат предвид и нивните штетни дејства, кои понекогаш може да бидат и потешки и посериозни отколку симптомите на некоја болест.

ПОТЕКЛО НА ЛЕКОВИТЕ

Според потеклото, лековите се делат на минерални, животински, растителни и синтетички. Во старите времиња како лековити средства се користени исклучиво *дроѓиите*, т.е. сировите материи од растително, животинско или минерално потекло, кои во себе содржат лековити (активни) принципи.

Голем број на *расширени дроѓи* поради своите активни принципи (*Digitalis purpurea* - црвениот напрсток или *Atropa beladonna* - балан или помамница) денес имаат големо значење во медицината, особено во фармакологијата.

Во зависност од тоа кој дел од растението содржи најмногу активни принципи, како растителна дрога може да се користи целото растение или поедините негови составни делови како што се: корен, листови, цвет, плод или производи (сок, смола, разни етерични масла, скроб итн.).

Анималниите дроги (рибино масло, ланолин, разни восоци) во однос на растителните се помалку се користат. За разлика од нив, поедини животински производи претставуваат важен појдовен материјал за добивање на некои хормони, ензими и други биолошки активни состојки како што се: инсулинот, хепаринот, пепсинот и др.

Минералниите дроги, односно природните минерали денес речиси и не се употребуваат. Наместо нив се применуваат соодветни чисти хемиски супстанции.

До денес од сите познати дроги се изолирани активните (лековити) принципи во чист и хемиски дефиниран облик. Во однос на дрогата тие се попостојани, имаат константни физичко-хемиски својства, попрецизно се мерат, полесно се обликуваат, поточно и посигурно се дозираат, а со самото тоа и поуспешно се применуваат во терапијата. Процесот на издвојување на активниот принцип од растителната дрога изгледа вака на примерот со морфинот: (шема 1)



Шема 1. - Шематски приказ на издвојување на морфиноид

Без разлика на тоа што активните принципи претставуваат супстанции со различен хемиски состав, според одредени заеднички карактеристики сепак можат да се распределат во неколку групи како што се: алкалоиди, гликозиди, танини, етерични масла, сапонини.

Освен наведените дроги, односно природните суровини за добивање на лековите, важен извор на активни принципи се и габичките, мувлите и бактериите кои живеат во воздухот и земјата. Нивните производи се нарекуваат антибиотици (пеницилин, стрептомицин и други). Тоа се супстанции кои убиваат или го спречуваат размножувањето на патогените бактерии, па како такви со успех се користат во лечењето на инфективните заболувања.

Денес најголем број лекови се добиваат по синтетички пати, односно со синтеза во лабораториите на фармацевтската индустрија. На овој начин се добиени и секојдневно се произведуваат бројни природни супстанции, како што се разни витамини, хормони, алкалоиди и некои антибиотици.

По синтетички пат се добиени и голем број лекови на кои изворната супстанција им служела само како пример (мостра) и тоа пред сè оној дел од молекулот од кој зависи фармаколошкото дејство на лекот. Овие лекови најчесто се терапевтски поефикасни од природните лекови по чиј пример се направени.

Исто така, постојат голем број на синтетички лекови кои во хемиска и фармаколошка смисла претставуваат сосема нови супстанции (антихистаминици, невротептици, општи и локални анестетици, сулфонамиди и многу други лекови).

Денес некои лекови може да се добијат и со генетски инженеринг. Оваа постапка се состои во тоа што генот одговорен за синтеза на некоја биолошки активна супстанца (најчесто хормон) се пресадува во некоја бактериска клетка (на пример, *E. coli* или во клетка на квасецот), која потоа продолжува да го продуцира тој лек.

ИСПИТУВАЊЕ НА НОВИ ЛЕКОВИ

Секој нов лек што ќе се појави на пазарот претходно мора да мине многу обемни испитувања. Овие испитувања практично траат цело време од моментот на хемиска синтеза на лекот или од изолирањето од природните извори, па до воведувањето во терапијата. Обично е потребно да се синтетизираат повеќе стотици, па и илјади (3000 - 4000) нови супстанции, за во пракса по повеќегодишни испитувања да се јави еден единствен успешен лек.

Сите испитувања на кои се подложува новиот лек, пред пуштање во промет, односно воведувањето во клиничката пракса, се делат на претклинички и клинички.

Во рамките на *претклиничките испитувања* се испитуваат фармакокинетските, фармакодинамските и токсиколошките карактеристики на новиот лек. Овие испитувања може да се вршат со помош на повеќе методи на молекуларно, клеточно, органско ниво или на цело животно. За овие испитувања најчесто се користат глувци и стаорци (ветеринарна медицина), односно лабораториски и други животни (хумана медицина).

Фармакокинетските испитувања ни овозможуваат да ги запознаеме брзината и степенот на апсорпција на лекот од местото на апликацијата, биорасположливоста, концентрацијата во плазмата, неговата распределба во организмот, биотрансформацијата, односно разградбата и брзината и степенот на излучување од организмот.

Со помош на *фармакодинамските испитувања* дознаваме за механизмот на дејство на новиот лек. Во зависност од нивото на кое се вршат испитувањата, се делат на молекуларни, клеточни и системски.

Фармакокинетските и фармакодинамските испитувања помагаат да се добие т.н. *фармаколошки профил на лекови*.

Токсиколошките испитувања се исклучително значајни, бидејќи дури по нив новата супстанција може да се смета за потенцијален лек. Целта на овие испитувања е да се утврди степенот на токсичност на новиот лек.

Тоа се врши со одредување на акутната, субакутната и хроничната токсичност, потоа штетното дејство на лекот на репродуктивната способност, органите за размножување, како и на развојот на плодот (тератоген ефект), можното оштетување на наследната основа (мутаген ефект) и евентуални појави на малигни тумори (карциноген ефект).

Без оглед на обемноста на претклиничките токсиколошки испитувања, постои можност некои поретки несакани ефекти на лекот да не можат да се откријат тогаш, туку дури подоцна во текот на долготрајната клиничка примена кај домашните (целни) животни (ветеринарна) или луѓето (хумана медицина).

Клиничките испитувања се вршат дури кога врз основа на претходните испитувања ќе се утврди дека новосинтезираниот лек не е штетен и дека поседува соодветен ефект. Целта на овие испитувања е на целните домашни животни (односно луѓето во хуманата медицина) да се проверат фармаколошките дејства на лекот и да се утврди неговата корисност во лечењето на одредени заболувања. Клиничките испитувања имаат четири фази и најчесто следат една по друга.

Првата фаза се изведува на здрави таргет животни или на здрави луѓе доброволци и основна цел на оваа фаза е да испита дали може резултатите од токсиколошките испитувања добиени на лабораториски, односно други животни да се пренесат на таргет животните или луѓето.

Втората фаза ги опфаќа испитувањата на дејството на лекот на ограничен број на болни животни или луѓе (неколку стотини) и почетната проверка на неговата терапевтска ефикасност.

Третата фаза ги вклучува сите оние испитувања од втората фаза, но сега на значително поголем број на животни (1500 - 3000). Освен терапевтската ефикасност, се испитуваат и сите евентуални несакани дејства на лекот, или со други зборови - сите промени во организмот на третираните единки во услови на вообичаена клиничка пракса.

Врз основа на сите собрани податоци за терапевтската ефикасност на лекот, добиени низ овие испитувања, како и со други помалку важни документи, Комисијата за лекови во ветеринарната медицина, оформена при Управата за ветеринарство на Министерството за земјоделие, шумарство и водостопанство, го одобрува или не ставањето во промет на наведениот лек. Тогаш лекот практично влегува во *четвртата фаза* на клиничките испитувања, каде и понатаму (но сега на целата популација на единки) се следи неговата ефикасност, а особено евентуалната појава на некои нови несакани ефекти.

ПРАШАЊА

1. Што е фармакологија?
2. Кои дисциплини ги има фармакологијата како наука?
3. Што се лекови?
4. Објасни кога некоја супстанција е храна, кога може да биде лек, а кога станува отров?
5. Како се делат лековите според потеклото?

6. Кои испитувања мора да се направат пред примената на лекот во праксата?

ПОДГОТОВКА, ИЗДАВАЊЕ И ЧУВАЊЕ НА ЛЕКОВИ

Лековите може да се подготвуваат во аптеките или фармацевтските фабрики. Аптеките се установи каде лековите се подготвуваат, издаваат и складираат. Во однос на поранешниот период, улогата на аптеките во подготвувањето на лековите е далеку помала. За аптеката да може сите овие работи да ги работи, мора да исполнува и одредени услови во поглед на просториите, опремата и кадарот. Со работата во аптеката може да раководи само соодветно стручно лице, а тоа е дипломиран фармацевт. При подготовката на лековите фармацевтот е должен да се придржува кон одредените законски прописи. (Најголем дел од овие прописи се наоѓа во книгата која се нарекува *фармакопеја*).

Фармакопејата е официјално издание на книга во која покрај општите напомени, методи на анализа, реагенси, материјали кои се користат за амбалажата, се опишани и сите лековити супстанции. Во монографиите, кои постојат за секој лек, детално се наведени името, составот, податоците за начинот на изработка, квалитетот и дозите, како и начинот на чување на лековите кои се користат во некоја земја. Секоја земја треба да има своја фармакопеја. Во некои земји постојат две фармакопеи, една за хуманите, а друга за ветеринарните лекови. Покрај националните, постојат и *интернационални фармакопеи*, од кои посебно треба да се истакне онаа што ја издава Светската здравствена организација и секако Европската фармакопеја.

ВИДОВИ НА ЛЕКОВИ

По составот лековите може да бидат *прости* (лекот содржи само лековита супстанција која е носител на лековитото дејство или *сложени*, кога лекот покрај лековитата супстанција содржи и помошни средства (за дополнување, врзување, распаѓање, корекција на вкус, мирисот или за добивање на одредена конзистенција, облик или маса на лекот. Овие средства се носители на физичко-хемиските особини на лекот и служат за негова изработка.

Според начинот на подготовка и издавање, лековите се делат на готови, официјални (галенски) и магистрални.

Готови лекови се изработуваат во фармацевтските фабрики според одредена постапка, која како и самото име на лекот може да биде заштитена. Овие лекови доаѓаат во промет под одредено име или ознака и во готов облик за примена. Готовите лекови се издаваат во оригиналното фабричко пакување заедно со упатството за негова примена. Нивното ставање во промет го одобруваат надлежните државни органи на една земја (в. горе). Понекогаш на пазарот се наоѓаат повеќе готови лекови од разни производители со иста активна супстанција и во иста количина. Тоа се т.н. *паралелни лекови*.

Официални (галенски) лекови се изработуваат во аптеките или во фармацевтските фабрики според прописите на фармакопејата. Името официални потекнува од зборот *officina*, што во превод значи работен дел на аптеката или работилницата на аптеката, а името галенски според римскиот лекар Галенус. Тоа се во најголем број случаи прости или сложени препарати, кои се подготвуваат од дроги или хемиски супстанции. Во официални лекови спаѓаат екстракти, тинктури, чаеви, сирупи, ароматични води итн.

-*Екстрактите (extracta)* се добиваат со екстракција од дроги со помош на познат растворувач. Можат да бидат течни и суви (прашоци).

-*Тинктури (tincturae)* се водено-етанолни екстракти на дроги или раствори на тие екстракти.

-*Чаеви (species)* се мешавини на иситнети или неиситнети растителни дроги

- *Сирупи (sirupes)* се густи раствори на шеќери.

Денес официалните лекови сè повеќе се изработуваат во фабриките.

Магистралните лекови се изработуваат во аптека на барање (рецепт) на докторот по ветеринарна или хумана медицина, кој врз основа на целокупното свое знаење и искуство го пропишува составот, јачината и обликот на лекот за одреден пациент.

Овие лекови ги има сè помалку на пазарот, што е и разбирливо кога ќе се има предвид големата разновидност на облиците и дозите на поедините готови лекови.

ИЗДАВАЊЕ НА ЛЕКОВИТЕ

Лековите може да се издаваат со т.н. слободна рачна продажба (лекови со благо дејство) или врз основа на рецепт (лекови со јако дејство).

Рецептот (зборот потекнува од латинскиот збор *praescriptum*, што значи пропис) има значење на јавна исправа во која докторот по ветеринарна медицина му дава писмено упатство на аптекарот како да го подготви и издаде лекот. Поради тоа каква било исправка на рецептот (особено ако е напишана со друг ракопис) се смета за фалсификат. Рецептот смее да го напише само доктор по ветеринарна, односно хумана медицина. И едниот и другиот при пишувањето на рецептот мора да се придржуваат кон одредени законски прописи, кои се однесуваат на начинот на пишување на рецептот.

Покрај заглавјето во кое стои името на установата во која рецептот се издава, како и податоците за местото и датумот на издавање на рецептот (*Inscriptio*), секој рецепт почнува со кратенката *Rp.*, која потекнува од латинскиот збор *recipe*, што значи земи. Овој дел на рецептот се нарекува *Invocatio* или *Praepositio*. Делот на рецептот што следува (*Praescriptio seu ordinatio*) претставува главен дел на рецептот во кој се пропишува лекот. Во него, малку надесно и под кратенката *Rp.*, на латински јазик се испишуваат имињата на лековите, односно лековитите супстанции и покрај секој се назначува (со арапски броеви) количината (дозата) на соодветниот лек во грамови, милилитри или проценти.

Секогаш, покрај целиот број се пишува записка и барем уште една нула, додека ознаката за грамови, милилитри или проценти не се пишува. Со римски броеви се означува бројот на капките, таблетите или ампулите. Во делот на рецептот што следува (*Subscriptio*) докторот по ветеринарна или хумана медицина на латински јазик дава упатство на аптекарот како да го подготви, односно во кој облик да го подготви лекот и како да го издаде (магистрален лек). После ова докторот по ветеринарна медицина на народен јазик му пишува на аптекарот што тој да му каже на сопственикот на животното за примената на лекот (*Signatura*). Веднаш по овој дел се наведуваат податоците за пациентот, каде треба да стои името, полот и видот на животно (*Nomen patientis seu aegroti*), како и името и презимето на сопственикот, како и неговата адреса. На крајот на рецептот стои потписот на докторот по ветеринарна медицина (*Nomen medici*).

Од ова произлегува дека ветеринарниот рецепт, како јавна исправа мора да содржи: име на лекот, фармацевтски облик на лекот, количина на лекот, начин на примена, видот на животното, името на сопственикот на животното и неговата адреса, како и потписот на докторот по ветеринарна медицина.

Во пишувањето на рецептите не се дозволени какви било поправки или исправки, а особено самоволно скратување на името на лековите, бидејќи тоа може да го доведе аптекарот во опасна забуна. Сепак во делот од рецептот кој се однесува на начинот на подготовка и издавање на лекот, постои можност за пишување на одредени кратенки кои имаат цел да го олеснат и забрзаат пишувањето на рецептот. Постои голем број кратенки, а најчесто се користат следниве:

aa - *ana partes* (еднакви количини, еднакви делови),

ad - до, во,

D. или d. - *Da, detur, dentur* (дај, нека се издаде, нека се издадајќи),

D.t.d. - *Dentur tales doses* (дај такакви дози, нека се дадајќи такакви дози),

Div. in dos. aequi. - *Divide in doses aequales* (подели на еднакви дози),

Div. in partes aequi. - *Divide in partes aequales* (подели на еднакви делови),

D.S. - *Da, Signa* (издај изначи),

F. или f. - *Fiat, fiant* (нека биде, нека бидајќи),

M.f. - *Misce fiat или Misce fiant* (помешај да биде или помешај да бидајќи),

M.D.S. - *Misce, Da, Signa* (помешај, издај, значи),

№ - *Numero* (број),

Q.s. - *quantum satis* (колку треба, колку е досџа).

ЧУВАЊЕ НА ЛЕКОВИТЕ

Според фармакопејата, односно нејзините прописи, лековите мора да се чуваат во добро затворени садови, на суво место, заштитени од директна светлост и на температура под 25 °C. За некои лекови може да биде пропишана и друга температура, што пред сè зависи од нивниот состав и облик. Меките облици на лекови (разни масти) најчесто се чуваат на ладно место (5 - 15 °C), додека биолошкиот материјал (разни вакцини и серуми) мора да се чуваат на температура во фрижидер (4 - 6 °C).

Запаливите, експлозивни и корозивни супстанции (етер, алкохол, киселини) треба да се заштитат од извор на пламен и со нив внимателно да се манипулира.

Одвоено од останатите, се чуваат лековите со многу силно дејство, со силно дејство, опојни дроги и радиоактивни препарати.

Лекови со многу силно дејство (отрови, лат. *venena*) или *Remedia claudenda* означени се во фармакопејата со два крста (††). Се чуваат одвоени од другите лекови и под клуч. На етикетите, како и на затворачите на садовите во кои се чуваат мора со *бели букви на црна ѓодлоџа* да биде напишано името на лекот, два крста и најголемата поединечна и дневна доза за човекот.

Лекови со силно дејство или *Remedia separanda* означени се во фармакопејата со еден крст (†). Се чуваат одвоено од останатите лекови и под клуч. На етикетите, како и на затворачите на садовите во кои се наоѓаат мора, со *црвени букви на бело ѓоле* да се отпечати името на лекот, знакот на еден крст и најголемата поединечна и дневна доза за човекот.

Опојните дроги означени се во фармакопејата со знакот за параграф (§), како и со еден (†) или два крста (††). Се чуваат одвоено од останатите лекови и под клуч. На етикетите, како и на затворачите на садовите во кои се чуваат мора да е отпечатен знакот за параграф.

Радиоактивните препарати поради опасноста за околината мораат исто така да се чуваат одвоено, под клуч, според посебни прописи. Означени се со црвен трикрак знак на жолто поле.

ОБЛИЦИ НА ЛЕКОВИ

Доброто познавање на најважните облици на лекови има големо практично значење. Од правилниот избор на обликот на лекот во голема мера зависи и самиот успех на терапијата. Според конзистенцијата лековите може да бидат со цврст, мек и течен облик.

Најпознати **цврсти облици** на лекови се: *прашоци, кайсули, таблети, дражеи и лековити чепчиња*.

Прашоциите (pulveres) се изработуваат со пулверизирање или ситнење на една или повеќе лековити супстанции и со сееење низ соодветни сита. Наменети се за надворешна и внатрешна употреба, како и за изработка на раствори за надворешна употреба.

Прашоците за *надворешна употреба* се посипуваат на кожата (*conspersentia*) или претходно растворени се употребуваат со помош на распрскувач (спреј), односно се користат за облоги или за плакнење.

Прашоците за *внатрешна употреба* можат да бидат неподелени или поделени, што зависи од видот на лекот. Неподелените прашоци содржат лековити супстанции со благо дејство (горчлива сол, медицински јаглен), додека поделените (*dosipulveres*) прашоци обично содржат лековити супстанции со силно дејство, па од таа причина треба поточно да се дозираат.

Капсули (capsulae) се цврсти творби со цилиндричен, тркалезен или јајчест облик кои се подготвуваат од желатин, скроб и други материи. Содржат дозирана количина на лековита супстанција и наменети се за перорална употреба. Со помош на нив најчесто се даваат супстанции со непријатен вкус и мирис. Исто така, во капсули кои се отпорни на дејство на желудочниот сок и кои непроменети стигнуваат во тенкото црево (*capsulae geloduratae*), се применуваат лекови кои предизвикуваат мачнина и повраќање, како и оние лекови кои се неотпорни на киселата средина на желудникот (некои пеницилини). Денес во капсулите (особено во хуманата медицина) се издаваат голем број на пулверизирани лекови, од кои посебно треба да се спомнат антибиотиците и разните мултивитамински препарати.

Таблетииије (tablettae) се подготвуваат индустриски, со компримирање на две или повеќе лековити супстанции во пулверизиран облик. Така, со компресијата на прашоците под голем притисок се создаваат цврсти, тркалезни плочки со разна големина и тежина. Како цврсти облици на лекови наменети за орална примена, таблетите скоро во целост ги имаат потиснато поделените прашоци и пилулите, како застарени облици на лекови. Се распаѓаат во желудникот и секоја таблета содржи една терапевтска доза на лекот. *Дражеииије* исто така се таблети, само што се пресвслечени, односно обложени со ароматични и обоени супстанции. Оваа заштитна обвивка служи за да го маскира непријатниот вкус или мирис на лекот, како и да ги заштити лековитите супстанции, кои се разложуваат под влијание на воздухот и влагата.

Лековиииије чейчиња (suppositoria) се наменети за примена во ректумот. На собна температура се во цврста состојба, а на температура на телото, односно во цревниот сок, се топат и ја ослободуваат активната супстанција.

Во меки облици на лекови спаѓаат лековитите масти и пасти.

Лековиииије масиии (unguentae) се изработуваат со мешање на лековитите супстанции и соодветните подлоги, како што се вазелинот, ланолинот, некои растителни масла и макроголите (синтетички материи од групата на полиетилен гликолот), а наменети се за примена на кожата, слузниците и раните.

Пасииије (pastaе) во однос на мастите се со поцврста конзистенција. Во нив, покрај супстанците содржани во лековитите масти, се наоѓаат и некои индиферентни прашоци (талк, скроб итн.). Наменети се за локално лечење на површините кои влажнат.

Најважни **течни облици** на лекови се *лековиииије расиивори, инјекции и расиивори за инфузија*.

Лековиииије расиивори (solutiones medicinales) се приготвуваат со растворање на лековитите супстанции во вода или во некој друг растворувач, а наменети се за надворешна или внатрешна употреба.

Инјекции (injectiones) се лекови наменети за вбризување во ткивата и крвта. Најчесто тоа се раствори на лековити супстанции во вода наменета за инјекции (редестилирана вода - *aqua pro injectionae*), масло или некој специјален растворувач.

За инјекциите важи правилото дека мора да бидат стерилни, апиروجени (да не можат да предизвикат фебрилни реакции), изотонични (сличен рН и осмотски притисок на физиолошкиот) и нештетни. Освен тоа, нивната примена бара строги мерки на асепса, за да се спречи инфекцијата. Инјекциите се изработуваат фабрички и во прометот доаѓаат пакувани во ампули или стаклени шишенца. Бидејќи некои лекови се непостојани во раствор, тие се наоѓаат во ампулите и шишенцата во облик на сува стерилна супстанција, која непосредно пред примената се раствора во соодветен стерилен растворувач.

Расиворитите за инфузија (infundibilia) се раствори на лековитите супстанции во вода, кои се вбригуваат бавно во поголем волумен. На овој начин во организмот се внесуваат најчесто раствори на глукоза или електролити. Се изработуваат фабрички и во прометот доаѓаат во стаклени или пластични шишиња.

НАЧИН НА ПРИМЕНА НА ЛЕКОВИТЕ

За лечење на заболувањата кај животните, лековите може да се применат на различни начини. Општо правило е лекот да се примени (аплицира) на наједноставниот и најпогодниот начин и да се доведе во контакт со болното место. Во зависност од тоа дали лекот дејствува на местото на примената, или пак е потребно од местото на апликацијата да прејде во крвотокот (да се апсорбира) и по пат на крвта да стигне до органот на кој дејствува, разликуваме локална и системска примена (апликација), односно локално или системско дејство на лековите.

Локално лековите се применуваат надворешно на *кожата и слузницата* со цел лечење на болните манифестации на кожата, окото, во носот и устата (*надворешна или екстерна локална апликација*), потоа преку *устата и анусот* со цел локално лечење на заболувања на гастроинтестиналниот и респираторниот тракт, како и *воведување во вагината, утерусот, мочниот меур и вимето* со цел лечење на воспалителни процеси во овие органи (*локална апликација преку природните отвори*). Исто така, локално лековите може да се применат и со *помош на инјекционен шприц* во зглоб, бурза, румен, трахеја, бели дробови, срце, па дури и во крвниот сад (артерии и вени), поради локално лечење на воспалителни процеси.

За постигнување на **системско дејство**, лековите може да се применат на *кожата* и преку *слузниците на дигестивниот* (орално, ректално), односно *респираторниот тракт* (со инхалација - вдишување), што се нарекува индиректна системска апликација, или *парентерално* (субкутано - под кожа, интрамускулно - во мускул, интраперитонеално - во стомачната шуплина, интравенски - во вена) т.н. директна системска апликација.

Изборот на начинот на примена на лекот зависи од обликот на лекот, брзината на настапувањето и должината на траење на дејството на лекот, како и видот и тежината на заболувањето на животното.

Индиректната системска апликација подразбира дека лекот мора претходно да се апсорбира преку кожата, односно слузниците на респираторниот и дигестивниот тракт за да го манифестира своето дејство.

Примената на лековите на кожата со цел постигнување на системско дејство, многу ретко се спроведува, пред сè поради многу малата количина на лек која стигнува во циркулацијата. Сепак, некои лекови се аплицираат на овој начин со цел постигнување на системско дејство. До неодамна тоа беа единствено органофосфорните антипаразитици, а сега се направени и нови формули на авермектинските ендектоциди. И едните и другите се аплицираат со полевање на говедото по грбот, од гробенот до опашката.

Оралната примена е давање на лековите преку уста и претставува најприроден, наједноставен, најбезбеден и најстар начин на примена на лековите со цел постигнување на системски ефект. Најголемиот број на лекови применети на овој начин брзо и во целост се апсорбираат преку слузницата на тенкото црево, која инаку е специјализирана за апсорпција на хранливите материи. Поради тоа овој начин на апликација на лековите се нарекува и ентерална апликација (грчки enteron - црево). За разлика од тенкото црево, апсорпцијата на лековите од желудникот е далеку помала, бидејќи лекот многу кратко се задржува во овој орган, особено кога ќе се примени на празен желудник. Кај преживарите не се дава лек по овој пат со цел постигнување на системска примена. Практично тој се губи во огромното пространство на преджелудниците и многу бргу се разложува под влијание на богатата микрофлора. Лековите наменети за орална примена не мора да бидат стерилни ниту високо прочистени. Сепак, по овој пат не се даваат лекови кои ја дразнат слузницата на желудникот (предизвикуваат мачнина и повраќање), како и лекови кои се разлагаат под дејство на хлороводородната киселина во желудникот (некои пеницилини) или протеолитичките ензими во цревата (хормони со протеински состав - инсулин, кортикотропин).

Ректалната примена е внесување на лековите преку анусот во завршниот дел на дебелото црево. За постигнување на системски ефект по овој пат најчесто се даваат (во облик на чепчиња) лекови кои ја дразнат слузницата на желудникот (индометацин). На овој начин во организмот можат да се внесат и хранливи материи (раствори на глукоза, аминокиселини, витамини и електролити). По ректалната примена, лековите се апсорбираат во каудалната шуплива вена и на тој начин влегуваат во циркулација, заобиколувајќи го црниот дроб.

Инхалацијата е внесување на лекови во организмот со вдишувањето. На овој начин може да се применат лекови кои се во гасовита состојба, или се лесно испарливи течности, или пак неиспарливи течности, односно цврсти супстанции распрскани во ситни честички (аеросоли) со помош на распрскувач (спреј шише, небулизатор, атомизер). Апсорпцијата на лековите од респираторниот тракт е многу брза, пред сè поради тенката респираторна мембрана (ја чини тенкиот ѕид на алвеолите и ендотелот на капиларите), големата апсорптивна површина на алвеолите (50 - 100 m²) и големата крвоснабденост на белите дробови.

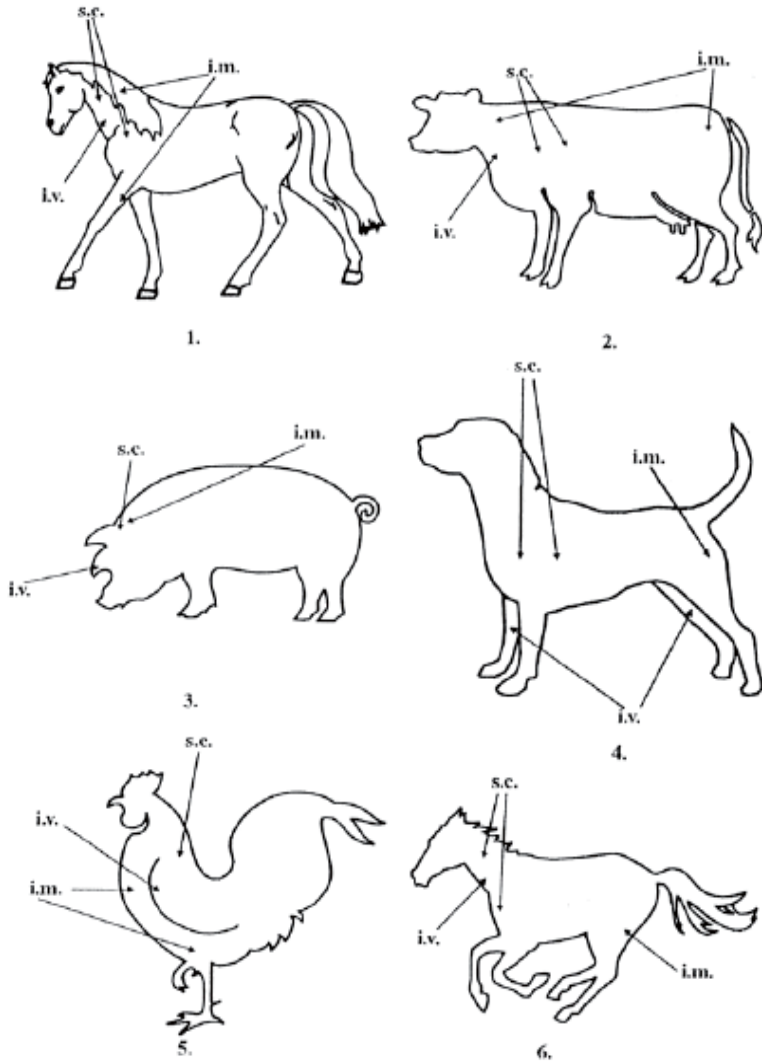
Се смета дека преку белите дробови во единица време протекува иста количина на крв како и преку останатите делови на крвотокот. Инаку брзината на апсорпција на лековите преку слузницата на респираторниот тракт зависи од односот на концентрацијата на лекот од едната и од другата страна на мембраната (во вдишаниот воздух и во крвта), потоа од растворливоста на лекот во крвта, респираторниот волумен и минутниот волумен на срцето. Колку што некој лек (гас или лесно испарлива течност) е помалку растворлив во крвта, побргу ќе дојде до заситување и воспоставување на рамнотежа меѓу концентрацијата во алвеолите и крвта.

Во *директниите начини на системска апликација* спаѓаат сите парентерални начини на апликација на лековите. Без оглед на тоа што овој израз (пошироко гледано) ги опфаќа сите оние начини на апликација, кои го заобиколуваат дигестивниот тракт, овде се мисли на апликацијата на лекот со инјекционен шприц директно во интерстициумот или крвотокот со цел постигнување на системски ефект.

Вбризгување на лековите со помош на *инјекции* претставува многу сигурен пат на внесување на лековите во однос на оралниот или, пак, ректалниот пат. Овозможува точно дозирање на лекот и побрзо постигнување на терапевтските ефекти. Освен тоа, на овој начин во организмот можат да се внесат и оние супстанции кои го оштетуваат дигестивниот тракт или во него се разложуваат. Меѓута, инјекциите мора да бидат стерилни и апиروجени. Овој начин на давање на лековите во ветеринарната медицина е најчест.

Суикутаната инјекција е вбризгување на лекот во растреситото поткожно ткиво. Лековите, односно нивните раствори мора да бидат изотонични и не премногу алкални или кисели, поради дразнење на локалното ткиво. Супкутаните инјекции кај коњите и ждребињата најчесто се даваат во средниот дел на вратот и пред лопатката (сл. 1 и 6), кај говедата, телињата, овците и козите пред и зад лопатката (сл. 2 и 6), кај свињите зад увото (сл. 3), кај кучињата и мачките по латералните страни на градниот кош и зад лопатката (сл. 4), а кај живината во горниот дел на базата на вратот или под крилото (сл. 5).

Интрамускулната инјекција се аплицира во мускулите. Со оваа инјекција се вбризгуваат раствори и суспензии на лекови во вода или масло, како и лекови кои надразуваат по поткожната примена. Во однос на оралниот и супкутаниот начин на примена, на овој начин лековите многу побргу се апсорбираат и даваат брз, но понекогаш краткотраен ефект. Поради тоа таквите лекови намерно се претвораат во облици кои многу помалку се растворливи во вода, односно во суспензии. Кога се аплицираат, побавно се апсорбираат и ефектот им трае подолго (депо препарати). Кај коњите интрамускулните инјекции се вбризгуваат во мускулатурата на вратот и понекогаш во трицепсот (сл. 1), кај говедата најчесто во вратната и глутеалната мускулатура (сл. 2), кај свињите зад увото (сл. 3), кај животните со средна големина и кај малите во семитендинозниот и семимембранозниот мускул (сл. 6 и 4), а кај живината во градната мускулатура или мускулите на копанот (сл. 5).



Слика 1 - 6. - Паренџерална аџликаџија на лековите: суккуџана (s.c. или s.k.); инџрамускулна (i.m.), инџравенска (i.v.)

Инџравенската инџекџија се аџлиџира директно во крвниот сад (вената). Наџчесто се користи кога е потребно лекот бргу да стигне до болното место и да оствари ефект. Во вената се вбризгуваат само водените раствори на лековите. Маслените раствори и суспензии на лековите не смеат да се аџлиџираат интравенски, бидеџќи можат да предизвикаат емболија на белите дробови и хемолиза на еритроцитите.

Предноста на овој начин на апликација на лековите се состои во следното: целокупната количина на лекот влегува во крвотокот, ефектот настапува брзо (скоро моментално - 15 секунди), во крвта лекот бргу се разредува (овозможува безбедно вбризување на лекови кои го дразнат ткивото) и на овој начин можат да се вбризгаат лекови кои од која било друга причина (разградба на местото на примена, недоволната апсорпција) не можат да се применат на друг начин. Кај интравенската апликација мора да се води сметка и за брзината на вбризувањето, бидејќи брзото вбризување може да доведе до т.н. брз шок (*speed shock*), односно нарушување во работата на срцето и пад на крвниот притисок. Затоа интравенските инјекции треба да се аплицираат што побавно и не помалку од една минута. Некои сметаат дека брзината на аплицирање на интравенските инјекции треба да трае онолку долго колку што трае и времето потребно за крвта да го помине целиот крвоток. Кај коњот тоа време изнесува 30, кај кучето 16.7 и кај мачката 7 секунди. Најпогодно место за интравенска апликација на лековите кај коњите, ждребињата, говедата, телињата, овците и козите е *вена југуларис* (сл. 1, 2 и 6), кај свињите и куникулите ушната вена (сл. 3), кај кучето и мачката *вена сафена* и *вена радиалис* (сл. 4), а кај живината крилната вена (сл. 5).

ДОЗИ И ДОЗИРАЊЕ НА ЛЕКОВИТЕ

Наједноставно кажано, доза (*dosis*) е количината на лек која се дава на животното или на човекот. Во зависност од количината која се дава, дозата може да биде *неефективна* или *физиолошка*, *ефективна* или *терапевтска*, *токсична* и *летална*.

Неефективната доза е премногу мала количина од лекот за да искаже ефект, но е присутна во организмот. Некои ја нарекуваат и гранична количина, неефективна или физиолошка доза (*dosis physiologica*).

Терапевтската доза (*dosis terapeutica*) е онаа количина на лекот со која во организмот се постигнува терапевтски ефект и секогаш е поголема од физиолошката доза.

Токсичната доза (*dosis toxica*) е количината на лек која во организмот предизвикува токсични (штетни) ефекти, односно тоа е онаа количина на лек која доведува до труење.

Леталната (или смртна) *доза* (*dosis letalis*) е количината на лек која ги убива животните.

За праксата е најважна терапевтската доза, бидејќи се користи во лекувањето на животните. Таа може да биде минимална (ED_1), средна (ED_{50}) и максимална (ED_{100}). Врз основа на бројните испитувања и клиничкото искуство утврдено е дека оптималниот терапевтски ефект кај најголемиот број на животни (*нормореактивните животи*) ја предизвикува *средната терапевтска доза*. Оваа доза се наоѓа во упатството за лекот. Меѓутоа, во секоја популација на животни се наоѓа и еден помал број на единки за кои е потребна малку помала (*хиперреактивни животи*) или малку поголема (*хипореактивни животи*) доза од средната терапевтска доза.

Максималната терапевтска доза исто така е важна (особено кај лековите со силно дејство) и нејзината количина не смее да се пречекори. Исто така, опасноста од токсични ефекти е поголема колку што е помало растојанието помеѓу максималната терапевтска (ED_{100}) и минималната летелна доза (LD_1), односно максималната терапевтска (ED_{100}) и минималната токсична доза (TD_1). Ова растојание се нарекува *терапевтска ширина на лекови*. Затоа треба да се посвети посебно внимание, и да не се пречекори средната терапевтска доза при примената на лековите кои имаат мала терапевтска ширина.

Терапевтската доза може да се примени еднаш дневно или пак да се повтори неколку пати во текот на денот, што зависи од физичко-хемиските својства на лекот и од брзината на неговата елиминација од организмот. Поради тоа треба да се разликува поединечната доза (*dosis singula*) и дневната доза (*dosis pro die*), а доколку терапијата трае повеќе денови - и вкупната доза (*dosis totalis*). Освен терапевтската, постои и профилактиска или превентивна доза (*dosis prophylactica*), односно количина на лек која секогаш е помала од терапевтската доза, а се дава на животното со цел да спречи појавата на некоја болест.

Дозите на лековите најчесто се изразуваат во масени единици, односно во грамови или делови на грам: грам (g) - 1.0 или 1/1000 kg; милиграм (mg) - 0.001 g; микрограм (μg) - 0.000001 g или 0.001 mg. Некои лекови (карбадокс) поради својата токсичност се даваат измешани со храната во милионити удел од масата (ppm - *pars per million*): 1 g/1 тон храна или 1 mg/1 kg храна.

Постојат и помал број на лекови од биолошко потекло, кои содржат активни супстанции чија количина, состав и чистота варираат од примерок до примерок. Поради тоа активноста на овие препарати се изразува во единици кои одговараат на активноста на меѓународниот стандард, односно во интернационални единици (i.e.).

Во зависност од видот на лекот, во ветеринарната медицина лековите можат да се дозираат на цело животно (некои хормони) или најчесто во мг на килограм телесна тежина (mg/kg t.t.). Во храната, односно во водата за пиење или пак за локално лечење на одредени промени на кожата (мастите), дозата се изразува во концентрација на активната супстанција.

ФАКТОРИ ШТО ВЛИЈААТ НА ДОЗИРАЊЕТО НА ЛЕКОТ

На дозата и дозирањето на лековите влијаат низа фактори. Едните се врзани за својствата на самиот лек и начинот на неговата примена, додека другите зависат од биолошкиот објект, односно состојбата на организмот на животното и директно се одговорни за постоењето на *биолошкии варијации* (разликите во реагирањето на единките на внесениот лек). Така, релативно иста доза на некој лек кај единките од различен вид исказува различен интензитет на дејство, а понекогаш дури и сосема друг ефект од очекуваниот (*интерсјециски варијации*).

Овие разлики се последица како на анатомските (на пример, постоене на преджелудници кај преживниите животни), така и на физиолошките карактеристики (постоене или непостоене на ензими одговорни за метаболизмот на некој лек) кај единки од поедини видови на животни. Освен видот на животното, од факторите врзани за биолошкиот објект значајна улога имаат и расата, полот, темпераментот, телесната тежина, староста и разните физиолошки и патолошки состојби. Сите овие фактори на различни начини влијаат на ефектот на лекот во организмот. Дури и кога иста доза од некој лек ќе се примени кај животни од ист вид, раса, старост, телесна тежина, пол и темперамент, може да настане различен ефект во организмот (*индивидуални варијации*). Од ова произлегува дека идеалното дозирање на лековите подразбира секое животно да си ја добие својата доза на лекот.

ПОВТОРУВАНО ДАВАЊЕ НА ЛЕКОВИТЕ

За лечење на некои болести доволно е да се аплицира само една доза од лекот. Меѓутоа, во поголемиот број на случаи успешното излекување бара еден лек да се внесе повеќе пати (на правилни временски растојанија) во организмот. Давањето на лековите во пропишаните временски интервали е од големо значење, бидејќи доколку истиот се применува во пократки интервали, може да се јави постепено зголемување на неговата концентрација во организмот, односно до кумулација на лекот, а со самото тоа и до можноста од предизвикување на несакани ефекти.

ФАРМАКОТЕРАПИЈА

Секојдневно на организмот на животните и на човекот во средината во која живеат дејствуваат бројни физички, хемиски и биолошки фактори како што се температурата, влажноста, микроорганизмите итн. Кога тие се со умерен интензитет, тогаш велиме дека организмот живее во нормални услови. Меѓутоа, во праксата животните се многу почесто изложени на негативните надворешни фактори. На нив животните одговараат со своите одбранбени механизми од различен вид и специјалност. Доколку некој надворешен фактор дејствува со толкав интензитет што ја надминува одбранбената моќ на организмот, тогаш настанува нарушување, односно патолошка состојба или болест (*morbus*). Во таквите случаи основно и најважно е што порано да се утврди *дијагнозата*, односно видот, природата и интензитетот на болеста. Потоа следи *изборот на лекови*, а потоа и *изборот на начинот на внесување на лекови во организмот*, т.е. начинот на кој тој лек ќе го доведеме во контакт со болниот орган, ткиво или причинителите на инфективните и паразитските болести. Исто така, многу е значајно лекот на местото на дејствување да биде во *одредена (терапевтска) концентрација доволно долго додека животно не се излечи*.

ВИДОВИ НА ФАРМАКОТЕРАПИЈА

Болестите кај животните може да настанат под дејство на различни фактори, односно причини. Најголемиот број од денес познатите болести се последица на: *нарушената (зголемена или намалена) функција на некој орган, дефицициите на физиолошки сујстанции неопходни за нормално одвивање на животноите процеси, суфицициите на некои физиолошки сујстанции или присусството на неопходни сујстанции (отрови) во организмот, како и присусство на различни патогени микроорганизми (инфективни болести), паразити (паразитарни болести) или малигни клетки во организмот.*

Спред редоследот на наведените причини, постојат и соодветни видови на фармакотерапија, чија цел е воспоставување на нормалната состојба. Тоа се: **нормализација** (корекција) на нарушената функција; **надоместување или додавање** (терапија на дефицитарните состојби); **намалување**, сведување на некои од физиолошките сујстанции во нормални физиолошки граници, **или отстранување** на сујстанциите туѓи за организмот (терапија на отруеноста); **како и хемотерапијата** (уништување на причинителите на инфективните и паразитските болести, како и на канцерогените клетки во организмот со хемиски средства).

ПРАШАЊА

1. Каде лековите може да се подготвуваат?
2. Што е фармакопеја?
3. Како се делат лековите според составот?
4. Како се делат лековите според начинот на подготвување и издавање?
5. Како се издаваат лековите?
6. Што е рецепт? Опиши како се препишуваат лековите.
7. Кои лекови според фармакопејата мора да се чуваат одвоено?
8. Како се делат лековите според конзистенцијата?
9. Наведи ги најважните цврсти облици на лекови.
10. Кои се најважните меки облици на лекови?
11. Кои се најважните течни облици на лекови?
12. Што е доза и кои дози постојат?
13. Како се дозираат лековите и во што се изразуваат дозите?
14. Кои фактори влијаат на дозата и на дозирањето на лековите?
15. Наведи ги сите начини на примена на лековите?
16. Што е фармакотерапија?
17. Кои видови на фармакотерапија познаваш?

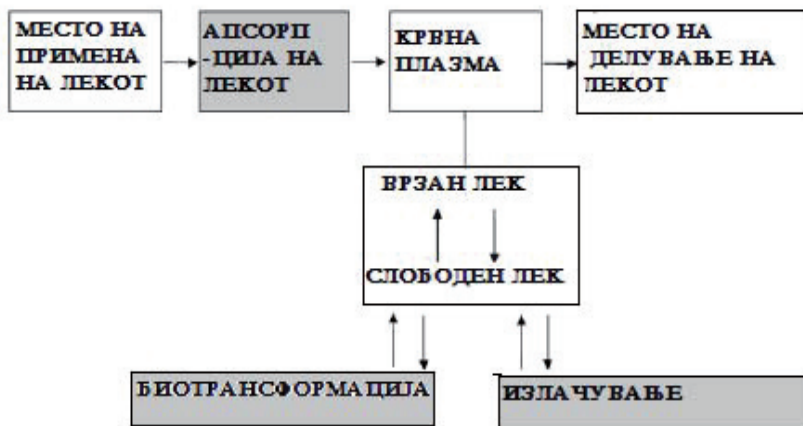
ФАРМАКОКИНЕТИКА

Судбина на лекот во организмот

ОПШТИ КАРАКТЕРИСТИКИ И ДЕФИНИЦИЈА НА ФАРМАКОКИНЕТИКАТА

Во најголем број на случаи лекот се дава на животното со цел лечење на системските инфекции. За да го покаже своето дејство лекот мора да продре во внатрешноста на организмот и да дојде до органот, клетките или клеточните структури на коишто дејствува. Од местото на дејствување лекот исто така мора да дојде и до органот преку кој се излачува од организмот. На целиот овој пат, од моментот на примена па до излачувањето, лекот мора да помине низ низа од телесни препреки и ткива. Во сето тоа му помагаат многу процеси, како што се апсорпцијата на лекот од местото на примена, распределбата во ткивата и телесните течности и излачувањето на лекот од организмот. Истовремено, еден дел од лекот се задржува и во ткивата на коишто не дејствува или подлежи на процесот на биотрансформација, односно на одредени хемиски промени кои му овозможуваат на лекот полесно излачување од организмот.

Делот од фармакологијата што ги проучува силите и законитостите кои го придвижуваат лекот на тој пат од апликацијата до излачувањето, односно процесите на апсорпција, распределба, биотрансформација и излачување во функција на времето се нарекува *фармакокинеџика*. Сите овие процеси се прикажани со шемата 2.



Шема 2. - Приказ на фазиие на фармакокинеџикаџа

Во текот на фармакокинетичките процеси лекот проаѓа низ многу телесни мембрани, како што се разните видови на епител (дигестивен, респираторен, бубрежен и кожен) и ендотел на капиларите. Во најголемиот број на случаи лекот низ овие мембрани се транспортира на тој начин што минува низ самата клетка, а не помеѓу клетките. Од ова произлегува дека клеточната мембрана е клучната бариера која лекот треба да ја помине во текот на фармакокинетските процеси.

Благодареејќи на својата функционална особина (пермеабилност - полупропустливост) и морфолошките карактеристики (липопротеинска градба и постоење на пори), клеточната мембрана се однесува како селективна бариера и не ја пропушта индиферентно секоја супстанција која ќе дојде до нејзината површина. Низ порите, коишто се исполнети со вода, во внатрешноста на клетката поминуваат само молекулите на неутралните хидросолубилни (растворливи во вода) лекови, чија молекулска тежина не преминува 100 (неорганички јони, уреа и др.). Останатиот дел од мембраните (надвор од порите) е пропустлив за лековите кои се растворливи во мастите (липосолубилните супстанции).

Поради наведените карактеристики на клеточната мембрана, најголем дел од лековите минуваат преку неа со пасивен процес (дифузија), додека само помал број со активниот процес со помош на специјални преносители (транспортери кои се наоѓаат во клеточната мембрана) со трошење на енергија. На овој начин низ мембраната проаѓаат големите хидросолубилни молекули.

АПСОРПЦИЈА НА ЛЕКОВИТЕ

Во фармакологијата под апсорпција се подразбира влегувањето на лекот во крвта (циркулацијата) од местото на апликација. На брзината и степенот на апсорпција на некој лек (покрај местото на примената), во најголем дел влијаат неговите физичко-хемиски својства, ресорптивната површина, протокот на крв, како и општата состојба на организмот во тој момент. Најприродно место на апсорпција на лековите е слузницата на дигестивниот тракт. Исто така, лековите може да се апсорбираат од ткивата (инјекции), белите дробови, преку кожата и другите помалку важни места.

Апсорпцијата од дигестивниот тракт многу варира кај одделни животински видови. Затоа треба да се води сметка кога лекот се дава орално кај хербиворите (коњ, говедо, овца и коза), омниворите (свиња) или карниворите (куче и мачка). Причината за ова лежи во различната киселост (pH) на желудочниот сок, од кој во голем степен зависи апсорпцијата на лековите кај наведените видови. Општо е познато дека физиологијата на дигестијата и процесите на апсорпција на лековите се многу слични кај кучето, мачката и свињата и дека многу се разликуваат од оние кај човекот. Кај овие животни желудочниот сок е многу кисел и како таков претставува погодно место за апсорпција на повеќето кисели лекови.

Кај коњот е нешто подруго, бидејќи кај нив рН на желудочниот сок се движи од висококисел до скоро неутрален, па со самото тоа и апсорпцијата на лековите варира. Од дигестивниот тракт на преживарите лековите најслабо се апсорбираат. Апсорпцијата е толку мала што апсорбираните количества на лекот не може да достигнат ниво на терапевтска концентрација на лекот на местото на дејствувањето. Поради тоа, за постигнување на терапевтски ефект кај преживарите не се даваат лекови по орален пат.

По пероралната примена, лековите во најголем дел се ресорбираат од тенкото црево. Благодарение на големата ресорптивна површина и постојаните движења со кои се меша содржината, мошне богатата васкуларизација постојано ги однесува ресорбираните молекули и овозможува на другите молекули да се ресорбираат.

На апсорпцијата од дигестивниот тракт влијае и самиот облик на лекот. Најбрза и најцелосна апсорпција е кога лековите се даваат во облик на раствор, односно кога лекот веќе е растворен, а побавна и нецелосна доколку лекот се примени во облик на таблети, дражеи или капсули.

За разлика од тенкото црево, апсорптивната моќ на слузницата на *ректумот* е многу послаба, па дури и делумно непредвидлива, што го отежнува донекаде дозирањето на лековите. Сепак, на овој начин може да се применат голем број лекови во облик на чепчиња и клизма. По апсорпцијата од ректумот, лекот оди во општата циркулација (преку *v. cavae*), а не во црниот дроб (преку *v. portae*), како што е тоа случај по апсорпцијата од тенкото црево.

Апсорпцијата од ткивата по поткожното вбризување на лекот е соодветна, бидејќи поткожјето содржи доста капилари, но сепак е побавна отколку кај интрамускулната апликација. Кога ќе се применат ињекциите на водените раствори во поткожното ткиво, лекот најпрво дифундира преку основната меѓуклеточна супстанција, а потоа преку ендотелот на капиларите доаѓа во крвотокот. За ендотелот на капиларите е карактеристично што содржи големи пори низ коишто можат да поминат сите молекули чија молекулска маса не е поголема од 60.000. Останатите лекови и другите молекули (змиски отров) со голема молекулска маса се апсорбираат по лимфен пат. Доколку на растворот за вбризување му се додаде ензимот хијалуронидаза, којшто ја разложува хијалуронската киселина (основен елемент на меѓуклеточната супстанција) во ткивата, се намалува вискозноста на оваа супстанција и со тоа се олеснува дифузијата на лекот до поголем број на капилари, па со самото тоа и процесот на апсорпција се забрзува. Апсорпцијата на лекот може да ја забавиме кога на растворот за вбризување ќе додадеме мали количества на адреналин или други супстанции со вазоконстрикторно дејство, коишто го намалуваат протокот на крвта во ткивото. Лековите во облик на суспензии или маслени раствори, како и помошните супстанции кои тешко дифундираат исто така побавно се апсорбираат од поткожјето. Благодареејќи на богатата снабденост на *мускулното ткиво* со крвни садови, лековите од него се апсорбираат брзо. По примената на водени раствори, максималниот ефект се постигнува за 10-30 минути.

Меѓутоа, понекогаш лекот намерно се претвора во тешко растворлив облик (суспензија, емулзија), па на тој начин на местото на апликација се создава активно терапевтско *дејо*. Основната причина за ваквата постапка е да се добие таков препарат од кој активната супстанција постепено ќе се апсорбира. Таков е на пример случајот со прокаин-пеницилинот.

Апсорпцијата на лековите од белите дробови е многу побрза отколку по интрамускулната. Преку белите дробови се апсорбираат гасовитите и лесно испарливи течности, кои лесно поминуваат преку алвеоларната мембрана, составена од епителот на алвеолите и ендотелот на капиларите. Покрај големата апсорптивна површина на белодробните алвеоли, за добрата апсорпција преку овој орган придонесува и богатата васкуларизација. Се смета дека низ белите дробови во единица време протекува исто количество на крв како низ останатиот дел на крвотокот.

Во организмот преку белите дробови најчесто се внесуваат инхалационите општи анестетици (анестетичките гасови или пари). Брзината на нивната апсорпција зависи од концентрацијата во вдишениот воздух, растворливоста во крвта, фреквенцијата и длабочината на дишењето и протокот на крвта.

Апсорпцијата на аеросолите (цврсти честички, капки на течност) зависи од нивната големина. Честичките помали од 1 μm доаѓаат до периферијата на белите дробови, односно белодробните алвеоли и од каде многу бргу се апсорбираат, додека поголемите се задржуваат на слузницата на бронхиите. Доколку се растворливи, од ова место може да се апсорбираат, во спротивно, се отстрануваат од бронхиите со цилијарните движења на трепчестиот епител.

Апсорпцијата преку кожа е доста слаба и затоа на овој начин главно не се даваат лекови со цел постигнување на системски ефект. Без оглед на тоа што по примената на лекот на кожата се очекува исклучиво локално дејство (на површината или горниот слој на кожата), сепак во одредени околности лековите може да се апсорбираат и да предизвикаат несакани системски ефекти. Преку кожата може да дифундираат само липосолубилни супстанции. Особено е важно што на овој начин може да се апсорбираат и да предизвикаат труење бројни токсични супстанции (органохлорни и органофосфорни инсектициди). Апсорпцијата е побрза и поцелосна доколку лекот во поголема концентрација се втрие на поголема површина на кожата. Повредите на кожата исто така ја олеснуваат апсорпцијата на лекот.

Другите места на апсорпција преку кои лекот исто така може да се апсорбира во организмот се конјунктивата на окото, слузницата на носот, епителот на мочниот меур, слузницата на вагината и утерусот. И на овие места, односно слузници се аплицираат лекови од кои се очекува да пројават исклучиво локален ефект. Меѓутоа, бидејќи тоа се типични липидни мембрани, низ нив сепак може да се апсорбираат одредени количества од лекот и да предизвикаат несакани системски ефекти.

Ова е дотолку полесно, ако лекот се примени во поголема концентрација или на оштетена слузница.

РАСПРЕДЕЛБА ИЛИ ДИСТРИБУЦИЈА НА ЛЕКОВИТЕ ВО ОРГАНИЗМОТ

По апсорпцијата (влезот на лекот во циркулацијата) или интравенската инјекција, лековите најпрво се распределуваат во крвта. Од тука носени со крвта и со движењето низ останатите телесни течности бргу се разнесуваат низ целиот организам и доаѓаат во оние ткива, односно органи каде ги искажуваат своите фармаколошки дејства.

Распределба во крвта: Најголем број од лековите во крвната плазма се наоѓаат во два облика - со еден дел во слободен облик, растворени во течноста на плазмата, а со друг дел врзани за протеините од плазмата, најчесто албумините, кои ги има најмногу од сите протеини во плазмата. Единствено во слободен облик молекулите на лекот се способни да поминат низ ендотелот на капиларите, да излезат од крвните садови и да предизвикаат ефект. Со други зборови, слободната фракција на лекот ја претставува ефикасната концентрација на лекот во крвта и ткивата.

Лековите со различен процент се врзуваат за протеините на крвната плазма (некои супстанции дури и преку 90% од вкупната количина во крвта). Врзаниот дел на лекот претставува всушност некој вид на депо од којшто лекот постепено се ослободува, штом концентрацијата на слободната фракција ќе се намали поради преминот во ткивата, разградбата или излучувањето. Значи, врзаниот дел на лекот не може да предизвика ефект, не може да се метаболизира ниту да се излучува од организмот. Од ова произлегува дека во крвната плазма слободниот и врзаниот дел на лекот се наоѓаат во динамичка рамнотежа. За лековите коишто во висок процент се врзуваат за протеините од крвната плазма карактеристично е тоа што побавно се излучуваат од организмот и што имаат продолжено дејство.

Постои можност еден лек (во врзан облик) да биде потиснат со примената на друг лек кој има поголем афинитет за албумините од плазмата, односно којшто се врзува за истото место на протеините. Ова е особено значајно за лековите коишто се врзуваат во висок процент. Тогаш и сосема мало количество од ослободениот лек може повеќекратно да ја зголеми концентрацијата на слободните молекули, а со самото тоа да предизвика несакани или токсични ефекти.

Распределба во ткивата: Од крвната плазма слободните молекули на лекот може да дифундираат во ткивната течност на сите делови од телото. Овој процес се одвива на ниво на капиларите и трае сè додека не се воспостави динамичка рамнотежа (еквистриум) меѓу концентрацијата на лекот во крвната плазма и ткивната течност.

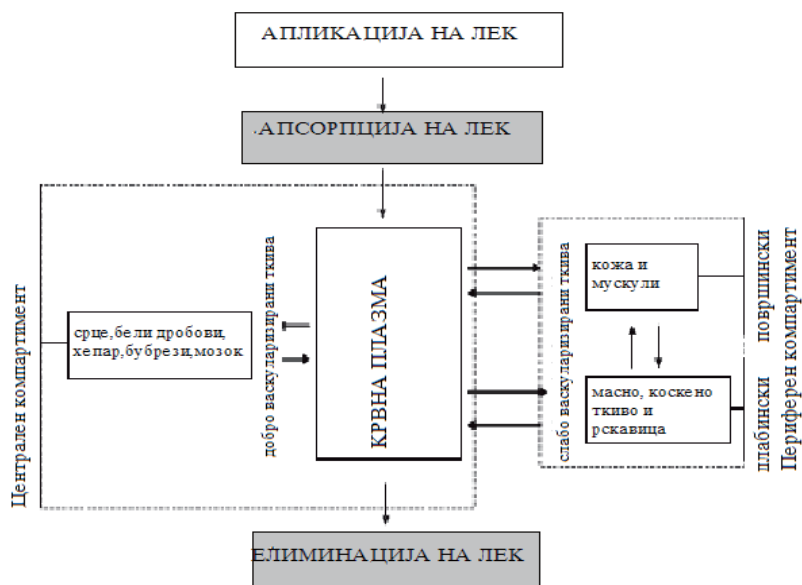
Бидејќи брзината на постигнување на рамнотежа е во директна корелација со богатството на капиларната мрежа и интензитетот на протокот на крвта, таа најбргу се постигнува во добро васкуларизираните ткива како што се мозокот, срцето, црниот дроб, белите дробови и бубрезите (*центириален компартимент*).

Дури подоцна лекот доаѓа и во слабо или средно васкуларизираните ткива (кожа, скелетна мускулатура - *периферен површински компаримент*), а на крај и во ткивата со најмал проток на крв (масно и врзивно ткиво, коски - *периферен длабински компаримент*). Поради тоа во раната фаза на распределбата (непосредно по примената) најголема количина од лекот всушност се наоѓа во добро васкуларизираните органи од кои постепено преоѓа во помалку васкуларизираните ткива. Рамнотежната состојба меѓу концентрациите на лекот во крвта и во телесните течности се постигнува во целиот организам, освен во органите и ткивата коишто се обвиткани со посебни бариери (мозок, плод).

Распределба крв ↔ мозок: Меѓу крвта и нервните клетки во мозокот постои крвномозочна или *хематоенцефална бариера*, а меѓу крвта и цереброспиналната течност - крвноликворна или *хематоликворна бариера*. Хематоенцефалната бариера е изградена од ендотелот на капиларите и глијалните клетки, а хематоликворната од ендотелот на капиларите и епителот на хориоидниот плексус. Овие мембрани се пропустливи само за липосолубилните лекови, кои многу лесно дифундираат низ нив и брзо се распределуваат во мозокот. Лековите растворливи во вода, односно хидросолубилните и јонизираните супстанции скоро и не проаѓаат низ овие мембрани, и единствено тоа е можно доколку се пренесат со активниот транспорт.

Распределба крв ↔ ткиво на плодот: Мембраната којашто го обвиткува плодот и која на тој начин формира бариера меѓу крвта на мајката и ткивото на плодот се нарекува постелка или плацента. Иако нејзините ресорптивни ресички го отежнуваат проаѓањето на некои лекови, низ оваа обвивка лесно и бргу поминуваат липосолубилните супстанции. За ова секако треба да се води сметка при лечењето на gravidните животни, бидејќи многу лекови може да дејствуваат штетно на развојот на плодот.

Депонирање на лекот во организмот: Многу често лековите (освен ткивото на кое дејствуваат) во помала или поголема количина можат да се најдат и во ткивата на кои немаат фармаколошко дејство. Овие ткива претставуваат депо на лековите во организмот. Насобирањето во нив пред сè зависи од растворливоста и афинитетот на некој лек. Така познато е дека липосолубилните лекови се депонираат во масното ткиво, додека гликозидите на дигиталисот во поголема концентрација се наоѓаат во сидот на цревата и во црниот дроб, отколку во срцето на кое дејствуваат. Лековите постепено се ослободуваат од ткивните депоа, одат во крвта, а потоа се излачуваат. Ова е многу битно бидејќи од количината на депонираниот лек зависи и должината на траењето на неговиот ефект. Распределбата на лековите во организмот е прикажана во шемата 3.



Шема 3. - Шемајски приказ на распределбајта на лековиите во организмој

БИОТРАНСФОРМАЦИЈА (МЕТАБОЛИЗАМ) НА ЛЕКОВИТЕ

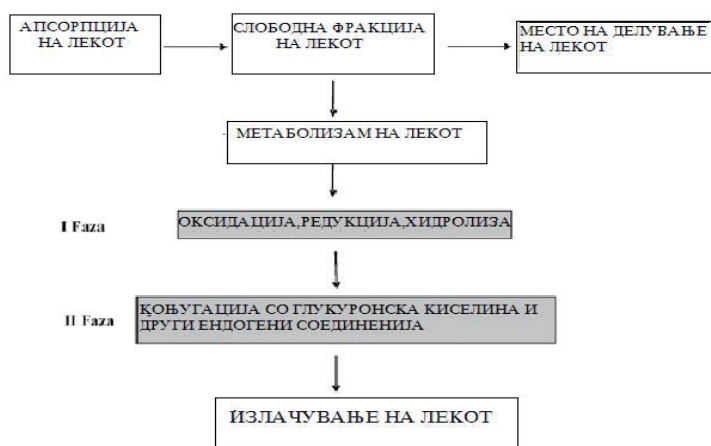
Процесот на метаболизам на лековите започнува во оној момент кога во организмот ќе влезат првите количества од лекот. Најголемиот број на лековите (како и сите хранливи материи) неминовно подлежат на сите оние метаболички процеси кои се одвиваат во организмот. Метаболизмот или разградбата на лековите се нарекува биотрансформација и претставува еден од основните чинители кои влијаат на јачината и траењето на дејството на многу лекови.

Место на биотрансформацијата и типови: Лековите се биотрансформираат, односно во нив се случуваат хемиски промени под дејство на ензимите и ензимските системи во разни органи и ткива. Во метаболичката разградба на помал број од лековите, кои се хемиски многу слични на ендогените соединенија, учествуваат ензимите на нормалниот интермедијарен метаболизам (оксидази, дехидрогенази, естерази и др.). Меѓутоа, во најголемиот број случаи лековите се супстанции туѓи на организмот, и нив ги метаболизираат *микрозомниите ензими* на црниот дроб, кој е главниот орган за биотрансформација на лековите.

Преку метаболичките процеси лековите најчесто се *инактивираат*. Тоа е најважниот тип на биотрансформација во текот на кој активната супстанција (лек) се трансформира во помалку активни или неактивни метаболити. Меѓутоа постои и таков тип на биотрансформација, кога супстанцијата која е неактивна надвор од организмот во текот на метаболичките процеси се претвора во активен метаболит, којшто е носител на фармаколошката ефективност.

Овој тип на биотрансформација се нарекува *активација*, а инактивните супстанции кои се преведуваат во активни облици се нарекуваат *пролекови*. Така на пример хлоралхидратот во организмот се трансформира во трихлоретанол, талампицилинот во ампицилин или карфецилинот во кариндацилин. Пролековите се применуваат во терапијата бидејќи поседуваат одредени физичко-хемиски предности во однос на активните облици.

Начини на биотрансформација: Метаболизмот на лекот во организмот обично се одвива во две фази (види шема 4). Во *првата фаза* (т.н. почетна) *фаза* лекот ја менува својата хемиска структура. Преку реакциите на оксидација, редукција или хидролиза во неговиот молекул се воведуваат одредени реактивни групи: хидроксилна (-OH), amino (-NH₂), карбоксилна (-COOH) или сулфхидрилна (-SH), кои му овозможуваат разложување во втората фаза. Оние лекови кои веќе поседуваат некоја од овие групи можат директно т.е. веднаш да влезат во втората фаза на разлагање. Најчеста метаболичка реакција кај домашните животни во првата фаза е оксидацијата. Во *втората фаза*, променетата молекула на лекот, односно создадените метаболити од првата фаза или пак лековите, кои не поминале низ првата фаза, бидејќи веќе содржат некоја од реактивните групи, се врзуваат (коњугираат) со некои ендогени супстанции како што се глукуронската, сулфурната и оцетната киселина, глицинонот и глутатионот. Затоа втората фаза на биотрансформација се нарекува уште и фаза на коњугација или синтеза. Основна цел на сите овие процеси е (со помош на бројните ензими, пред сè микрозомните ензими на црниот дроб) од липосолубилните супстанции (соединенија коишто не можат да се излачат преку бубрезите) да се добијат метаболити, кои се помалку липосолубилни, а повеќе растворливи во вода, односно хидросолубилни. Така настанатите соединенија полесно и побрзо (преку бубрезите) се излачуваат од организмот. Метаболитичките реакции се прикажани во шема 4.



Шема 4.- Шематски приказ на биотрансформацијата на лековите

Фактори кои влијаат на биотрансформацијата: Многу фактори може да влијаат на брзината и интензитетот на биотрансформација на некој лек. Во главно се делат на *оние кои зависат и оние кои не зависат од биолошките објекти, односно живоините.*

Постојат повеќе фактори кои влијаат на метаболизмот на лекот, а *зависат од биолошките објекти.* Меѓу најважните секако е *видот на живоините*, кој може да влијае не само на брзината, туку и на начинот на којшто некој лек се разградува во организмот. Така на пример, хлорамфениколот се разложува додека е уште во дигестивниот тракт (под дејство на микрофлората) само кај преживарите, поради што не смееме да го применуваме орално кај овие животни. Поради невозможност од синтеза на доволно количество на глукуронска киселина, мацките се преосетливи на ацетилсалицилната киселина, стрептомицинот и фенолите. Од друга страна, куникулите го содржат ензимот атропиназа, поради што можат да ја конзумираат помамницата (баланот), дури и во количества кои се токсични или смртни за другите животински видови. На биотрансформацијата на лекот може да влијаат и *расата, староста, полот и индивидуалните варијации*, а тоа се разликите во метаболизањето на некој лек меѓу единките од ист вид, раса, старост и пол.

Фактори кои не се врзани за биолошките објекти, всушност зависат од применетиот лек. Поради тоа на оваа група на фактори можеме да влијаеме во одреден степен. Во овие фактори спаѓаат *ензимската индукција, ензимската инхибиција и начинот на апликација на лекој.*

Ензимска индукција: Некои лекови имаат способност да ја стимулираат, односно ја засилуваат синтезата на микрозомните ензими во мембраните на ендоплазматскиот ретикулум на клетките на црниот дроб. На тој начин тие може да ја забрзаат својата оксидација (разградба) или пак разградувањето на други лекови, чиј метаболизам зависи од количеството на овие ензими. Такво својство на пример имаат барбитуратите, особено фенобарбитонот. Последиците на ензимската индукција, односно на стимулацијата на метаболизмот на лековите може да бидат двојни. Доколку некој лек е активен во својот непроменет облик, со засилениот метаболизам ќе ја изгуби активноста. Наспроти тоа, од лековите кои се неактивни во непроменет облик ќе се создадат активни метаболити, а тоа може да се манифестира со посилен или дури токсичен ефект на некој лек.

Ензимска инхибиција: Поедини лекови се во состојба да ја инхибираат активноста на ензимите кои учествуваат во биотрансформацијата и на тој начин да ја забават разградбата на лековите. Со инхибицијата се зафатени пред сè ензимите на интермедијарниот метаболизам, додека микрозомните ензими се помалку зафатени. На овој начин еден лек може да ја забави биотрансформацијата на друг лек и со тоа да му го засили или продолжи делувањето.

Начин на апликација на лекој: Лековите аплицирани орално или интраперитонеално, по апсорпцијата со функционалната крв (вена порте) доаѓаат во црниот дроб.

Вака применети се метаболизираат во многу поголем процент, отколку кога би се аплицирале интрамускулно или интравенски. Тогаш, по апсорпцијата, во многу помало количество, само со нутритивната крв доаѓаат во црниот дроб.

ИЗЛАЧУВАЊЕ НА ЛЕКОВИТЕ

Излачувањето на лековите, покрај процесот на биотрансформација и депонирањето е третиот важен механизам кој учествува во елиминацијата на лековите, односно со кој се намалува концентрацијата на слободната фракција на лекот во крвта и организмот. Во најголемиот број на случаи лековите од организмот се излачуваат во облик на своите метаболити, а само во помал дел во непроменет облик. Излачувањето започнува штом во крвта ќе се постигне одредена концентрација, а може дури да се каже - во оној момент кога во крвта ќе дојде првото количество од лекот. Лековите се излачуваат воглавно преку бубрезите, белите дробови и црниот дроб, а во извесни количества и преку други помалку важни патишта на излачување.

Бубрези: Преку бубрезите се излачуваат само лековите кои се растворливи во вода. Овој процес се одвива со вообичаените бубрежни екскреторни механизми, односно физиолошки процеси (*гломеруларна филтрација, тубуларна секреција и тубуларна реабсорпција*).

Гломеруларната филтрација е излачување на супстанците, па и на лековите со филтрација низ многу порозните ѕидови на капиларите во гломерулите. Поради големата пропустливост на ендотелот, низ оваа мембрана проаѓаат скоро сите лекови кои не се врзани за албумините од плазмата.

Тубуларната секреција и активна реабсорпција се процеси на излачување, односно на повторно реабсорбирање на лековите низ епителот на тубулите. За разлика од филтрацијата и пасивната реабсорпција (дифузија), ова се активни процеси кои се одвиваат со помош на специјални транспортни системи (носачи) и трошење на енергија. На овој начин се излачуваат лековите кои по хемискиот состав се киселини (пеницилини, салицилна киселина) или бази (кватернерни амониумови соединенија).

Тубуларната пасивна реабсорпција е процес на повторно враќање (реабсорбирање) на лекот од луменот на бубрежните каналчиња во крвта, но (за разлика од активната реабсорпција) со процесот на дифузија. Низ липидната мембрана, која ја чини епителот на бубрежните каналчиња, проаѓаат самоот липосолубилните лекови. Поради тоа излачувањето на овие лекови во урината е практички занемарливо. Се излачуваат само хидросолубилните лекови, т.е. лековите во јонизиран облик, на чиј степен на јонизација има влијание рН на урината. Во киселата урина послабо јонизираат лековите кои се слаби киселини, додека лековите кои се слаби бази послабо јонизираат во алкалниот медиум.

Од ова произлегува дека кај домашните животни кои имаат алкална урина (коњ, говедо, овца) подобро ќе се излачуваат слабо киселите лекови (салицилати, барбитурати), а послабо слабо алкалните (амфетамин). Сосем спротивно е кај животните кои имаат кисела урина (куче, мачка). Забрзувањето на излачувањето на лековите со алкализација, односно закиселување на урината може да се користи како постапка при предозирање со лековите.

Црн дроб: Покрај низата други функции, црниот дроб има и екскреторна функција. Многу лекови во облик на метаболити или непроменети по пат на жолчката доаѓаат во тенкото црево. Така излачените хидросолубилни лекови (некои органски анјони и катјони) не можат повеќе да се ресорбираат од цревата и по пат на фецесот се отстрануваат од организмот. За разлика од нив, липосолубилните соединенија (морфин, дигоксин) со еден дел се губат со фецесот, а делумно повторно се ресорбираат од цревата во порталниот крвоток и доаѓаат во црниот дроб. Овој процес се нарекува ентеро-хепатично кружење или циркулација и од него зависи должината на дејството на некои лекови.

Бели дробови: Преку белите дробови се излачуваат гасовите и лесно испарливите течности. Овој орган претставува главен пат преку кој од организмот се излачуваат инхалационите општи анестетици. Брзината на нивното излачување зависи од пропустливоста на респираторната мембрана (се состои од сидот на алвеолите и ендотелот на капиларите), концентрацијата на лекот во алвеолите и крвта, респираторниот волумен и протокот на крвта, односно минутниот волумен на срцето.

Останати патишта на излачување: Докажано е дека некои лекови и супстанции (етанол, бромиди, јодиди) можат да се излачат и преку *кожата*, односно кожните жлезди. Со плунката, односно преку *пунковните жлезди* (покрај останатите патишта) се излачуваат живата и оловото. Големо практично значење претставува можноста за излачување на повеќето лекови преку *вие* по пат на млекото. Без оглед на тоа што по овој пат се излачуваат мали количества од лекот, во најголем број на случаи се забранува употребата на ваквото млеко за човечка исхрана и по неколку дена од примената на некој лек. Покрај тоа, присуството на некои лекови во млекото на мајката може да има несакани дејства на цицалчињата (младите). За секој лек е пропишано времето кое мора да помине од неговата последна примена па до консумирањето не само на млекото туку и на месото и јајцата, кои потекнуваат од третираните животни, а тој период се нарекува *каренца*.

Полувреме на елиминација: Во зависност од процесите на биотрансформација и излачување, лековите се елиминираат од организмот со различна брзина. Процесот, односно брзината на елиминација на лековите обично се изразува со времето кое е потребно да помине за почетната концентрација на лекот да се намали за 50 %. Ова време се нарекува *полувреме на елиминација* и се означува со $t_{1/2}$. Секој лек има свое време на полуелиминација и тоа може да изнесува од неколку десетини минути (пеницилини) па до 24 и повеќе часа (дигитоксин).

Освен тоа, еден ист лек може да има различно полувреме на елиминација во зависност од животинскиот вид кај којшто е аплициран. Така полувремето на елиминација за ацетилсалицилната киселина (аспирин) се движи од само неколку часа кај коњи, па до 45 часа колку што изнесува кај мачката. Полувремето на елиминација има големо практично значење, бидејќи врз основа на него се одредува интервалот на апликација на дозата на лекот. Аплицирањето на лековите во точно одредени временски интервали обезбедува рамномерно одржување на терапевтската концентрација на лекот во организмот за време на лечењето.

ПРАШАЊА

1. Што проучува фармакокинетиката?
2. Наведи ги фазите на фармакокинетиката.
3. Што претставува апсорпцијата на лековите? Од што таа зависи?
4. Како се апсорбираат лековите од дигестивниот тракт? Како се апсорбираат од другите ткива?
5. Како се распределува лекот во организмот по апсорпцијата?
6. Што претставува биотрансформацијата на лековите? Кога таа почнува?
7. Кои типови на биотрансформација на лековите познаваш?
8. Низ колку фази се биотрансформира лекот?
9. Кои фактори влијаат на биотрансформацијата на лекот?
10. Кои се најважните механизми на елиминација на лековите од организмот?
11. Кои се најважните патишта на излучување на лековите?
12. Што е каренца?
13. Што е биолошко полувреме на лекот?

ФАРМАКОДИНАМИКА

Дејство на лековите врз организмот

ОПШТИ КАРАКТЕРИСТИКИ И ДЕФИНИЦИЈА НА ФАРМАКОДИНАМИКАТА

Фармаколозите ги интересирало отсекогаш што е тоа што една супстанција ја прави лековита. Долго време навистина било непознато како лекот дејствува во организмот, како ги уништува причинителите на инфекциите или како болното ткиво го доведува во нормална состојба. Благодарейќи на резултатите од молекуларната фармакологија, овој проблем сепак е решен и денес за повеќето лекови се знае на кој начин дејствуваат во организмот.

Ткивата, клетките или органите реагираат со менување на физиолошките функции или биохемиските процеси на веќе минималните количини на лековите. Сите тие промени кои ги предизвикува одредена количина на лек (доза) се нарекуваат *ефекти на лекови*. Овие промени или ефекти лекот може да ги предизвика на местото каде што го применуваме (локално дејство) или, што е почесто, дури по ресорпцијата и распределбата во организмот (системско или ресорптивно дејство).

Фармакодинамиката проучува три основни карактеристики на дејството на лековите: карактер (или вид) на дејството, јачина на дејството и траење на дејството на лековите.

Карактер или вид на дејството: Еден помал број на лекови нарушената состојба во организмот ја преведуваат во нормална состојба со своите физички (атсорпција, менување на осмотскиот притисок и сл.) или хемиски (оксидација, редукција, неутрализација и сл.) својства. За овие лекови е карактеристично што нивните ефекти се манифестираат насекаде во организмот, односно дека дејствуваат на сите клетки.

Меѓутоа, далеку поголем број на лекови своите ефекти во организмот ги остваруваат многу *специфично* и во зависност од хемиската структура реагираат со одредени состојки на клетката. За предизвикување на ефектот потребни се исклучително *ниски концентрации* на овие лекови. Освен тоа, дејството на овие лекови е *селективно*, што значи дека лекот дејствува само на еден вид клетки или ткива, па ефектот се изразува исклучително на одреден орган или систем на органи. Селективноста директно влијае на терапевтската примена на лекот.

Без разлика на селективноста, поголемиот број на лекови освен *главниот* - *исокаван* или терапевтски ефект, покажуваат и низа *пропрајни* или *несакани дејства*. Само мал број на лекови дејствуваат високоселективно.

Силина на дејството: Секој лек покажувајќи го својот ефект доведува до одредени квантитативни промени во функцијата на клетката која може во помал или поголем степен да биде засилена или ослабена. Силината (јачината) на ефектот директно зависи од применетата доза на лекот. Со зголемување на дозата расте и ефектот на лекот, но само до одредени граници, кога ткивото или органот не може посилено да одговори.

Со правилното дозирање на лекот може да се регулира степенот на стимулација, односно инхибиција на функцијата на некоја клетка или орган. Така се постигнува нормализација на одредени нарушувања во функционирањето на клетката.

Сите лекови не дејствуваат со иста сила, односно не предизвикуваат ефект со ист интензитет во организмот. Се разликуваат по *ефикасноста* или максималната сила на дејството. На пример, морфинот е поефикасен аналгетик од кодеинот бидејќи може и во помали дози да ги ублажи многу јаките болки на кои кодеинот (применет и во најголемата доза) нема влијание. Според тоа, ефикасноста на дејствувањето, како едно од битните својства има големо влијание при избор на лекот за примена.

Траење на дејството: Ниеден лек не дејствува веднаш, дури ни кога се аплицира по интравенски пат. Поради тоа целиот процес од моментот на примената па до престанокот на дејството на лекот може да се подели во четири фази: време на апликацијата на лекот, време на појава на ефектот, време на максималниот ефект и време на престанок на ефектот. Времето кое поминува од моментот на примената, па до појавата на првите знаци на ефектот на лекот се нарекува *лагиен период*. Овој период зависи пред сè од патот на внесување на лекот во организмот, односно брзината на ресорпцијата и доаѓање на лекот до местото на дејствување. Кога концентрацијата на лекот на местото на дејствување ќе го постигне своето најголемо ниво настапува *максималниот ефект на лекови*. Периодот кој почнува со појава на првите знаци на ефектот, а завршува со престанување на ефектот претставува *време на траење на дејството на лекови*. На должината на траење на ефектот на лекот влијаат процесите на биотрансформација и излучување.

МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВО НА ЛЕКОВИТЕ

Рецептори. - Лековите кои дејствуваат специфично, селективно и во исклучително ниски концентрации, своите ефекти ги покажуваат на ниво на клетки врзувајќи се за специфични клеточни структури наречени рецептори. Тоа се активни места, односно специјални функционално важни молекули кои се наоѓаат на површината на клеточната мембрана или во самата клетка. Благодарение на најсовремената техника, денес е позната хемиската структура и составот на повеќето рецептори. Најчесто тоа се активните протеини, пред сè ензими, а можат да бидат и соединенија со помала молекулска маса како што се липидите, разните метаболити, електролити и слично.

Кога лекот ќе дојде до местото на дејствување, т.е. во биофазата или во непосредна близина на рецепторот, со одредени хемиски сили неговиот молекул станува привлечен (врзан) за рецепторот и тогаш настанува комплексот лек - рецептор. До оваа реакција доаѓа само доколку лекот и рецепторот се слични по структурата или просторната конфигурација. Со други зборови, доколку си одговараат еден на друг како што клучот одговара на бравата.

Затоа и незначителните промени во структурата на молекулот на лекот можат да го нарушат врзувањето на лекот за рецепторот и со самото тоа да доведат до слабеење или целосно губење на ефектот.

Со формирање на лек - рецептор комплексот се активира, т.е. ексцитира рецепторот и во неговиот молекул доаѓа до одредени структурни промени. Со промената на конфигурацијата на рецепторот се случуваат промени во пропустливоста на клеточната мембрана за јоните, а како последица на тоа ефектот на лекот, кој се манифестира со контракција или релаксација на мускулите, со засилување или ослабување на секрецијата, инхибиција на ензимската активност, промените во метаболизмот итн. Способноста на лекот да се врзува за рецепторот се нарекува *афинитетот*, а да го предизвика ефектот е *ефикасноста*.

Агонисти и антагонисти: Со рецепторот можат да реагираат два вида на лекови *агонистите* и *антагонистите*. *Агонистите* се лекови кои се врзуваат за специфични рецептори (покажуваат афинитет) и имаат способност да предизвикаат ефект (поседуваат ефикасност). Некои агонисти се врзуваат за исти рецептори за кои нормално се врзуваат разни ендогени супстанции како што се разни невротрансмитери (ацетилхолин, норадреналин). Во тој случај тие го имитираат дејството на овие физиолошки агонисти. *Антагонистите* се лекови кои исто така се врзуваат за одредени рецептори, но не се способни да го активираат и да предизвикаат ефект. Со други зборови, антагонистите само се врзуваат за рецепторот и како такви го спречуваат агонистот да се врзе за истиот тој рецептор, а со самото тоа и да предизвика ефект. Оваа појава се нарекува *компетитивен антагонизам*, бидејќи агонистот и антагонистот се врзуваат, натпреваруваат или конкурираат за ист рецептор. Реакциите се од реверзибилна природа и еден лек може да го истисне другиот лек од врската со рецепторот само доколку се наоѓа во поголема концентрација. Компетитивниот антагонизам е исклучително значаен затоа што многу лекови своите ефекти во организмот ги остваруваат всушност на принципот на компетитивна инхибиција. Таквите лекови, поради блокирањето на рецепторите за кои нормално се врзуваат физиолошките агонисти (и со тоа ги инхибираат нивните ефекти), често се применуваат во терапијата на нарушената функција на различни органи. На пр. на тој начин атропинот го инхибира дејството на ацетилхолинот, пропранололот дејството на адреналинот, антихистаминските лекови (дифенхидраминот) ги спречуваат алергиските реакции кои се јавуваат поради дејството на хистаминот на хистаминските рецептори итн.

Лекови кои дејствуваат не реагирајќи со рецепторите: Многу помал број на лекови својот ефект во организмот го манифестираат не реагирајќи со специфичните рецептори. Таквите лекови не дејствуваат специфично, селективно и во мали концентрации, туку за предизвикување на ефектот поголемо значење имаат нивните физички и хемиски особини. Благодареејќи на физичките (атсорпција, осмотско дејствување, промена на површинскиот напон) или хемиските (неутрализација, хелација, оксидација, редукција) особини, тие дејствуваат на разни механизми во организмот.

ПРАШАЊА

1. Што проучува фармакодинамиката?
2. Кои се трите основни карактеристики на дејството на лековите?
3. Како се делат лековите според механизмот на дејствување?
4. Што се рецептори?
5. Како се нарекуваат лековите кои реагираат со рецепторите?
6. Што е афинитет? Што е ефикасност на лекот?
7. Наведи на кој начин дејствуваат лековите кои не реагираат со рецептори.

РЕАКЦИИ МЕЃУ ЛЕКОВИТЕ

Интеракции на лековите

Во пракса, многу често на едно животно истовремено се аплицираат два или повеќе лекови. Притоа лековите најчесто дејствуваат независно еден од друг, односно дејството на едниот лек не влијае на дејството на другиот лек. Меѓутоа, не ретко, симултаната примена на два или повеќе лекови може да доведе и до модификација во брзината на настапување, интензитетот и траењето на ефектот.

ВИДОВИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Настанатата модификација може да се манифестира како засилен ефект - синергизам или како намален ефект - антагонизам.

Синергизам: Кога два или повеќе лекови во организмот се надополнуваат корисно или кога едниот на другиот му го засилува ефектот, тогаш таа појава се нарекува синергизам, а лековите - синергисти. Од самата дефиниција произлегува дека синергизмот може да биде адитивен и потенцирачки.

Адитивниот синергизам се јавува поради интеракција на лековите кои предизвикуваат ист ефект во организмот. Поради тоа нивните ефекти можат да се собираат (адиција), па со истовремената примена на половичните дози на двата лека може да се постигне ист ефект, како кога би се применила целата доза на едниот од нив. Со други зборови, заедничкиот терапевтски ефект на синергистите е еднаков на збирот на нивните поединечни ефекти. Поради помалите дози, се избегнуваат несаканите ефекти на синергистите, кои инаку се забележуваат по примената на овие лекови во полната доза.

Потенцирачкиот синергизам е вториот вид на синергизам помеѓу лековите кој може да се јави во организмот. Обично еден лек дејствува терапевтски, а другиот тоа дејство само му го засилува.

Кај овој синергизам постигнатиот терапевтски ефект по апликацијата на два или повеќе лекови е поголем од збирот на нивните поединечни ефекти.

Поради можниот синергизам помеѓу лековите, во терапијата на разните болести многу успешно се користи *комбинираната терапија*. Во ветеринарната пракса примената на два или повеќе лекови најмногу е изразена во терапијата на инфективните болести, а во хуманата медицина типичен пример на комбинирана примена на лековите претставува терапијата на туберкулозата.

За многу индикации денес постојат и готови препарати, кои веќе содржат повеќе лековити супстанции, односно одредена комбинација на лекови. Пример за тоа е комбинацијата на сулфонамидите и триметопримот, со која се добива значително поефикасен лек против бактериските инфекции.

Антагонизам: Доколку заедничкиот ефект добиен по примената на два или повеќе лекови е помал од збирот на нивните поединечни дејства, зборуваме за антагонизам меѓу лековите. Оваа појава може да се случи на повеќе начини, па затоа се разликуваат три типа, т.е. три вида на антагонизам.

Хемискиот антиагонизам е резултат на директната хемиска реакција помеѓу два лека, при што настанува трето помалку активно или неактивно соединение. Пример на ваков тип на антагонизам е неутрализацијата на вишокот на хлороводородна киселина во желудникот со слабо алкалните супстанции или процесот на хелација, каде одредени соединенија (хелатогени супстанции) во организмот за себе врзуваат јони на металите. Така создадените соединенија се нетоксични и полесно се излачуваат од организмот.

Физиолошки или функционален антиагонизам се јавува кога два лека (агонисти) реагирајќи секој преку своите специфични рецептори покажува спротивни ефекти на истиот орган. Така адреналинот многу ефикасно ги спречува ефектите на хистаминот настанати кај анафилактичкиот шок.

Фармаколошки антиагонизам се јавува поради конкуренција (борба или натпревар) на два лека (агонист и антагонист) за ист фармаколошки рецептор. На овој начин антагонистот, доколку го има повеќе, полесно се врзува за рецепторот и со самото тоа го блокира дејството на агонистот. Благодареејќи на овој тип на антагонизам во организмот можат да се постигнат многу терапевтски ефекти. Така со блокирање на хистаминските рецептори во желудникот се намалува лачењето на хлороводородната киселина.

Овој тип на антагонизам има големо значење во терапијата на труења кај животните. Кога се користи во овие намени, антагонистите се нарекуваат *антиидоити* или *противоидови*.

Несакани интеракции: Многу често во организмот може да се одвиваат интеракции на лековите, а ние тоа да не го сакаме.

Тогаш можат да се јават несакани ефекти, кои се манифестираат во несразмерно засилување или слабеење на очекуваниот ефект или, пак, појава на непредвидливи токсични реакции.

Исто така, интеракцијата на лековите може да се случи и надвор од организмот за време на подготвувањето на лековитите препарати, при подготвувањето за примена и во текот на самата примена. Тоа е таканаречената фармацевтска фаза на интеракција или *фармацевтски инкомпајтибилитет* или само *инкомпајтибилитет*.

МЕХАНИЗАМ НА ИНТЕРАКЦИЈАТА

Во зависност од начинот на кој еден лек влијае на дејството на друг лек во организмот, нивните интеракции можат да бидат *директни* или *индиректни*. *Директните* се случуваат поради хемиските реакции меѓу лековите кога се создаваат соединенија со сосем подруга активност во однос на лековите кои меѓусебно реагирале. За овие реакции веќе стана збор кога го објаснувавме хемискиот антагонизам.

Од друга страна, *индиректната* интеракција е последица на променетите услови во организмот за дејството на еден лек по влијание на друг. Овие интеракции најчесто се случуваат во поедини фази на фармакокинетиката. Така еден лек може со попречување или со стимулација на ресорпцијата, потоа во текот на врзувањето за протеините на крвната плазма, стимулација или инхибиција на ензимскиот систем, како и со забрзување или забавување на излучувањето на друг лек да влијае врз неговиот ефект.

Познавањето на синергистичките, а особено на антагонистичките интеракции меѓу лековите денес има големо значење во клиничката ветеринарна пракса. Поради тоа, секој обид или одлука во лекувањето на одредени болести да се применат истовремено повеќе лекови, мора да бидат темелени на претходно добро проверени клинички податоци.

ПРАШАЊА

1. Кои сè можности постојат кога истовремено се аплицираат два или повеќе лекови?
2. Што е синергизам?
3. Што е антагонизам на лековите?
4. Кои видови на синергизам постојат?
5. Како може да дојде до антагонизмот меѓу лековите?

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА НА ЛЕКОВИТЕ

Секој лек освен *главниот, посакуваниот и терапеутскиот ефект* во организмот предизвикува и низа пропратни ефекти кои се нарекуваат *нежелни* или *несакани ефекти*. Во суштина, сите пропратни ефекти се штетни, па под несакано дејство на лекот се подразбираат сите штетни промени кои се јавуваат во текот на лечењето. Тие можат да бидат незначителни и безначајни, но исто така можат да бидат и многу сериозни, па дури и фатални. Некои штетни дејства се јавуваат брзо, некои по подолга употреба на лекот, а некои дополнително, меѓутоа има и такви кои се јавуваат само на одреден број на пациенти. Посебен вид прават штетните дејства кои можат да се предвидат бидејќи зависат од применетата доза, па во поглед на механизмите на настанување несаканите ефекти можат да се поделат на:

- директни несакани дејства,
- несакани ефекти како ненормални (неочекувани, невообичаени) реакции на организмот и
- индиректни несакани дејства.

ДИРЕКТНИ НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Директните несакани дејства се последица од директната реакција на лекот со одредени структури во организмот, односно со специфични рецептори. Можат да се јават како по еднакратната, така и по повеќекратната примена на лековите. Доколку се јават по еднакратната примена на лекот во терапевтската доза, организмот повеќе или помалку ги поднесува без последици. Меѓутоа, кога несаканите ефекти ќе се јават по примената на лекот во доза поголема од терапевтската, се јавуваат токсични ефекти и можат да го загрозат животот на единката.

Во повеќето случаи токсичните ефекти претставуваат засилување на фармаколошките дејства на лекот до несакан степен (претерана опуштеност при употребата на хипнотиците и седативите). Само понекогаш токсичните ефекти се манифестираат и во појави кои не се карактеристични за нормалниот спектар на фармаколошки дејства на лекот.

Несаканите ефекти можат да се јават и по повеќекратната примена на лековите. Исто така зависат од дозата, а најпознати се *тахифилаксијата, толеранцијата, зависноста од лекови*, како и најтешките облици на несакани ефекти на лековите во кои спаѓаат *мутагенезата, карциногенезата и тераптогенезата*.

Тахифилаксија (*tachus* = брз, *phylakterion* = заштита) претставува намалување на интензитетот или целосно изостанување на ефектот веќе по примената на неколку терапевтски дози.

Толеранцијата се развива многу побавно од тахифилаксијата и дури по подолгата употреба на некој лек организмот на него се послабо одговара. Со други зборови, по извесно време неопходно е да се зголеми дозата за да се постигне истиот ефект како со првата доза.

Зависност од лековите се јавува по земањето на одредени лекови (дроги) како што се опиоидите (морфин), стимуланси (кокаин, LSD, амфетамин) итн. Зависноста се манифестира како неодолива потреба или желба лекот повторно да се земе, а со самото тоа да се повтори претходното убаво, пријатно чувство или пак да се отстранат непријатните симптоми на апстиненција. Трите битни карактеристики на зависноста се: психичка зависност, физичка зависност и толеранција.

Психичката зависност се јавува поради пријатното чувство (еуфоријата), односно доброто расположение. Затоа кај единките се јавува желба за повторно земање на таквиот лек (дрога).

Физичката зависност се јавува поради одредени адаптациски промени кои во организмот (мозокот) настануваат во присуство на лекот или дрогата. Овие промени се толку изразени што нормалната функција е можна единствено во присуството на таа туѓа супстанција (дрога). Затоа по престанокот на внесување на таквото соединение се јавува зависност, која се манифестира со физички нарушувања, а збирот од тие нарушувања се нарекува апстиненцијален синдром.

Толеранцијата е многу често зголемена кај лековите кои предизвикуваат психичка и физичка зависност. Затоа зависната единка мора да внесува се поголеми дози за да доживее одредени искуства, т.е. пријатно чувство.

Најважни типови на зависност се: опијатен тип, алкохолно-барбитуратен, кокаински, амфетамински, канабис тип, халуциногени и тутунски тип.

Мутагенезата претставува процес на оштетувања на генетската компонента (герминативните или соматски клетки) по дејство на лековите. Последиците кои се јавуваат по мутацијата во герминативните клетки се сметаат за посериозни и потешки за идните генерации.

Карциногенезата е малигна пролиферација на соматските клетки, односно процес на создавање на малигни тумори, чиј развој меѓу другото можат да го предизвикаат и лековите.

Тератогенезата е процес на дефектен развој на еден или повеќе органски системи кај ембрионите или фетусите под влијание на одредени лекови.

НЕСАКАНИТЕ ЕФЕКТИ КАКО НЕНОРМАЛНИ (НЕОЧЕКУВАНИ, НЕВООБИЧАЕНИ) РЕАКЦИИ НА ОРГАНИЗМОТ

За разлика од директните несакани ефекти, овие штетни дејства не можат да се предвидат бидејќи се јавуваат неочекувано само кај некои единки. Со други зборови не зависат од дозата, бидејќи за нивна појава се потребни многу помали количини на лекот. Во најголемиот број на случаи овие реакции се квалитативно исти, како и главниот ефект, само со многу посилен или послаб интензитет (хиперреактивност, хипореактивност), а можат да бидат и квалитативно подруги кога организмот реагира сосем спротивно од очекуваното (идиосинкразија).

Исто така, одредени лекови во сензибилизираниот организам можат да доведат и до појава на алергиски реакции.

Хиперреактивност и **хиперреактивност** се појави кои нормално се јавуваат кај помал број на единки во рамките на една популација како резултат на индивидуални варијации.

Идиосинкразијата е реакција на организмот која квалитативно се разликува од вообичаената, а не е од имунолошка природа.

Алергијата на лекови исто така се јавува само кај помал број на пациенти и е израз на здобиена преосетливост на организмот на одредени лекови. Овие реакции не зависат од применетата доза и немаат ништо заедничко со карактеристичните фармаколошки и токсични дејства на лекот. Алергиските реакции кај домашните животни се јавуваат многу поретко отколку кај луѓето. Се јавуваат само кај сензибилизираните единки, т.е. оние кои претходно веќе биле во контакт со тој лек. Во организмот на таквите единки се случуваат одредени имунолошки промени, односно се создаваат специфични антитела (имуноглобулини) и сензибилизирани лимфоцити. Процесот на сензибилизација по правило трае неколку недели или повеќе месеци и протекува без никакви клинички симптоми. Дури кога таквата единка (со висок титар на антитела) повторно ќе дојде во контакт со лекот (антигенот) кој претходно го предизвикал создавањето на антителата, се случуваат или се манифестираат алергиски реакции.

ИНДИРЕКТНИ НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Овие видови на штетни дејства на лековите обично се јавуваат по подолга употреба и не се резултат на директната реакција на молекулите на лекот со молекулите на организмот. Ги има повеќе, а за ветеринарната медицина се најзначајни: *нарушување на нормалната микрофлора, намалување на имунолошката компетенција на организмот и штићено дејствување на унишениите микроорганизми или паразити.*

Нарушувањето на нормалната микрофлора често може да настане по примената на антибиотиците со широк спектар на дејство. Со уништување на нормалната микрофлора неминовно доаѓа до некои хиповитаминозни и авитаминозни, како и суперинфекции со резистентни патогени микроорганизми како што се стафилококите, протеус, псевдомонас, кандида, како и некои други габички. Овие промени особено се изразени во дигестивниот тракт на преживарите. Кај нив може да се јави губење на апетитот, дијареја, намалена продукција на млеко и дехидратација на организмот.

Намалувањето на имунолошката компетенција или имунолошкиот одговор најчесто се јавува кога антибиотиците се аплицираат на самиот почеток на бактериската инфекција. Тогаш поради брзото уништување на бактериите, а со самото тоа и на антигените, недоволно се стимулира имунолошкиот систем на организмот.

Штетното дејство на уништените микроорганизми или паразити може да се јави доколку истите се наоѓаат во голем број. Угинатите паразити можат штетно да дејствуваат на организмот, механички или хемиски. Поради потиснувањето на угинатите паразити во каудалните делови на тенкото црево може да дојде до оптурација, а поради нивната разградба доаѓа до токсично дејство на нивните токсини.

ПРАШАЊА

1. Кои се несаканите дејства на лековите?
2. Како се делат несаканите дејства на лековите според механизмот на настанување?
3. Наведи ги директните несакани дејства на лековите.
4. Кои се неочекувани реакции на организмот на некои лекови?
5. Наведи ги индиректните несакани дејства на лековите.

ФАРМАКОЛОГИЈА НА ЦЕНТРАЛНИОТ НЕРВЕН СИСТЕМ

Класификација на лековите кои дејствуваат на централниот нервен систем

Многу лекови своето дејство го искажуваат во централниот нервен систем (ЦНС). Во зависност од тоа дали нивното дејствување се манифестира како *дејпресија* или како *стимулација* на функцијата на клетките на овој систем, односно доколку дејствуваат повеќе на *психичката состојба* на единката и на нејзиното однесување, ги делиме на *депресори*, *стимулатори (ексцитатори)* и *психотропни лекови*.

ДЕПРЕСОРИ НА ЦЕНТРАЛНИОТ НЕРВЕН СИСТЕМ

Во лековите кои ги депримираат функциите на централниот нервен систем спаѓаат: *опиоидите*, *анестетиците*, *хипнотици*, *седативи*, *антиепилептици*, *аналгетици* и *антипсихотици*. Првите три групи немаат селективно дејство врз ЦНС, па се нарекуваат уште и општи депресори, додека останатите три дејствуваат селективно (ја инхибираат функцијата на одредени регии во ЦНС), па се нарекуваат уште и селективни депресори.

ОПШТИ АНЕСТЕТИЦИ

Под општа анестезија во клиничка смисла се подразбира минлива парализа на клетките на ЦНС. Таа се манифестира со *длабока дејпресија (сон)*, *губење на рефлексите* и *исклучување од функција на чувствителноста за болка*. Бидејќи служи за безболно изведување на хируршките зафати, општата анестезија се нарекува и *хируршка анестезија*.

Супстанциите кои кај третираните единки предизвикуваат минлива парализа на клетките на ЦНС се нарекуваат **општи анестетици**. Во зависност од патот на внесувањето се делат на инхалациони (пулмонални) и интравенски (парентерални, инјекциони). Главна цел на секоја општа анестезија е болното животно (со помош на општите анестетици), да се доведе во таква состојба (длабока депресија) во која постои *аналгезија* (отсуство на болка), *арефлексија* (губење на рефлексите) и *релаксација* или *атонија* (олабавување) на скелетните мускули. За жал денес не постои ниеден општ анестетик, кој сам би ги предизвикал сите овие ефекти, а притоа да не предизвика и некој несакан ефект (се вбројуваат меѓу најопасните лекови кои се користат во клиничката пракса). Затоа во современата медицинска пракса (хумана и ветеринарна) при изведување на општата анестезија се повеќе се употребуваат комбинации на *поголем број анестетици*, користејќи ги така оптималните карактеристики на секој лек посебно. На овој начин настанува *балансираната опиоидна анестезија* која овозможува оптимални услови за работата на хирургот и минимална опасност за третираното животно.

ИЗВЕДУВАЊЕ НА ОПШТАТА АНЕСТЕЗИЈА

Анестетичките лекови може да бидат во облик на гасови или се лесно испарливи течности, а постојат и такви кои директно се вбригуваат во вена и евентуално во мускул. Од ова произлегува дека општата анестезија кај животните (во зависност од патот на внесување на лекот) може да се постигне на два начина, па имаме два вида на општа анестезија.

Инхалационата анестезија се постигнува со инхалација или вдишување на анестетичките гасови и пареите на лесно испарливите течности. Најважните инхалациони анестетици се: халотан, азотен оксидул, енфлуран и изофлуран.

Инјекционата анестезија се постигнува со интравенско вбригување на лековите како што се: барбитуратите (пентобарбитон-натриум, тиопентон-натриум, тиалбарбитон-натриум), дисоцијативните анестетици (кетамин, тилетамин), пропофол, хлорал-хидрат итн.

Преанестетичка подготовка на животните - Пред анестезијата, односно во преанестетичкиот период животните треба детално да се прегледаат, а особено внимание се посветува на кардиоваскуларниот и респираторниот систем. Не се препорачува давање на храна и вода на животните, барем неколку часа пред анестезијата.

Исто така, поради полесно и побезбедно изведување на општата анестезија, многу често во праксата (15-45 минути пред да започне анестезијата) се применуваат некои лекови. Преоперативната примена на овие лекови, односно премедикацијата, многу е значајна и корисна од повеќе причини.

Седација или смирување на животното. - Со давањето на седативите животните се смируваат, се олеснува примената и се намалува потребното количество на анестетик. За овие цели се користат дериватите на фенотијазинот, барбитуратите, бензодиазепините и α_2 -адренергичните агонисти.

Намалување на саливацијата и бронхијалната секреција. - За постигнување на овој ефект на животните се аплицираат холинолитиците атропин и скополамин. Овие два лека ја кочат саливацијата и бронхијалната секреција на слуз и со тоа ја намалуваат опасноста од постоперативна бронхопневмонија.

Засилување на ефикасноста на опиоидните анестетици. - Овој ефект се постигнува со преоперативна примена на силни опиоидни аналгетици и невролептици.

Превенирање на инфекцијата. - Понекогаш во преоперативниот период (во зависност од местото каде ќе се изврши хируршкиот зафат) се аплицираат хемиотерапевтици.

ИНХАЛАЦИОНА ОПШТА АНЕСТЕЗИЈА

За постигнување на инхалациона општа анестезија се користат *испарливи анестетици* (халогенирани јагледороди - халотан, енфлуран, изофлуран, метоксифлуран, десфлуран и севофлуран) и *анестетички гасови* (азотен оксидул).

Раководењето со овој вид на анестезија е полесно во однос на инјекционата, меѓутоа во ветеринарната медицина, пред сè во сиромашните земји (поради недостаток на потребната апаратура и соодветни маски), помалку се спроведува отколку инјекционата анестезија. Инхалационите општи анестетици (поради токсичноста) никогаш не се користат сами, туку животните ги вдишуваат во смеса со кислород (анестетичките гасови) или воздух (испарливи течности).

ТЕК И СТАДИУМИ НА ОПШТАТА АНЕСТЕЗИЈА

Општите анестетици не дејствуваат подеднакво и во исто време на сите делови на ЦНС. Депресивното дејствување на овие супстанции најпрво ја зафаќа кората на големиот мозок, потоа базалните ганглии, малиот мозок, рбетниот мозок и на крај продолжениот мозок. Овој ред е многу значаен, бидејќи единката можеме безбедно да ја подготвиме за оперативен зафат, без загрозување на виталните делови на нејзиниот ЦНС. Овој ред е значаен и поради тоа што при изведувањето на општата анестезија, по степенот и видот на реакцијата на поедините региони на нервниот систем на анестетичките средства може да се процени и длабочината на анестезијата, а со тоа и полесно да се управува со нејзиниот тек.

Меѓутоа, доколку општата анестезија се спроведува нестручно или ако анестетичкото средство се внесе во дози поголеми од пропишаните, тогаш може да биде зафатен и продолжениот мозок во кој се наоѓаат респираторниот и вазомоторниот центар. Со парализа на овие центри престанува дишењето и работата на срцето, па затоа при изведување на секоја анестезија, мора да се контролира работата на овие органи.

Поради можното дејствување на анестетиците врз виталните центри во продолжениот мозок, како и поради подобро разбирање, изведување и следење, целиот тек на општата анестезија е поделен во четири стадиуми.

1. *Стадиумот на аналгезија* настапува поради дејството на анестетикот во кората на големиот мозок. Во текот на овој стадиум исчезнува осетот за болка, зениците се со нормална ширина и реагираат на светлина, пулсот е нешто забрзан и сите рефлекси се зачувани.

2. *Стадиумот на раздрозливост (ексципиација, делириум)* е последица на дејството на анестетичкото средство на повисоките мозочни центри и како резултат на тоа засилени активности на пониските центри. Поради тоа животните во овој стадиум стануваат немирни и скоро секогаш се огласуваат (кучето лае, мачката фрчи, коњот вишти, кравата мука итн.). Зениците во текот на целиот стадиум се проширени и реагираат на светлина.

3. *Стадиумот на хируршка анестезија* настапува како резултат на ширење на депресивното дејство на анестетикот врз рбетниот мозок. Во овој стадиум постепено исчезнуваат поедините рефлекси и тонусот на мускулите. Дишењето е правилно и забавено, а зениците се стеснети како во природниот сон. Овој стадиум може да се одржува и неколку часа и во него се изведуваат сите хируршки зафати,

4. *Синдиумој* на *асфиксија*, *колајс* или *респирајорна парализа* не е вистински стадиум на општа анестезија бидејќи се јавува само доколку анестетикот се предозира. Тој е последица на депресивното дејство на анестетикот на продолжениот мозок и неговите витални центри, поради што настапува застој во дишењето, слабеење на срцевата работа и нагло намалување на артерискиот крвен притисок.

Поедините стадиуми најлесно може да се забележат, односно единствено се јасно видливи по употребата на инхалационите испарливи анестетици (посебно етерот) и тоа пред сè кај животни кои не добивале лекови во текот на предоперативната подготовка. Бидејќи во клиничката пракса (особено во хуманата) многу често се аплицираат лекови пред анестезијата, поедините стадиуми битно се менуваат, а првиот и вториот скоро и не се гледаат. Слични промени се случуваат и кај животните на кои анестетикот им се аплицира по интравенски пат, бидејќи тогаш животното скоро моментално ја губи свеста.

Во постанестетичкиот период, кој уште се нарекува и период на закрепнување, животното се буди од општата анестезија. Со престанокот на примената на анестетикот неговата концентрација во организмот опаѓа, па поради тоа повторно се воспоставуваат одредени функции. Животното проаѓа низ истите стадиуми на анестезија, само сега по обратен редослед. Со други зборови, најпрво се враќаат оние функции кои последни биле инхибирани. Многу често (во зависност од применетиот анестетик) будењето е проследено со повраќање (куче и мачка) и со други тегоби. Животните не смеат да се присилуваат да станат и со нив треба внимателно да се постапува.

Сите промени кои настануваат во текот на изведувањето на општата анестезија, односно во поедини стадиуми, може да се следат и регистрираат на електроенцефалограм. Промените на електроенцефалограмот се многу значајни, бидејќи врз основа на нив може да се процени длабочината на анестезијата и концентрацијата на анестетикот во крвта.

Најважните промени кои се случуваат во поедините стадиуми на општа анестезија се прикажани во табелата 1.

Табела 1. - Стадиуми на општите анестезија

СТАДИУМ	Пулс и дишење	Големина на зениците	РЕФЛЕКСИ		Скелетни мускули
			Конјунктивални	Корнеални	
1. аналгезија	забрзан пулс, а дишењето забрзано и понекогаш неправилно	со нормална ширина и реагираат на светлост	постојат	постојат	нормален тонус
2. ексцитација	пулсот е забрзан, а дишењето е неправилно	проширени и реагираат на светлост	постојат	постојат	зголемен
3. хируршка анестезија	пулсот е ритмичен и добро полнет, дишењето е правилно и забавено	стеснети	изгасени	во почетокот на овој стадиум постојат, а подоцна се гасат	намален тонус, присутна е олабавеност на мускулите (релаксација)
4. асфиксија (настапува само поради иредозирање)	на почетокот пулсот е забрзан и тешко опиплив, а подоцна срцевата работа престанува, дишењето е површинско или престанува	максимално проширени и не реагираат на светлост	изгасени	изгасени	целосна млигавост на мускулатурата

ИСПАРЛИВИ ОПШТИ АНЕСТЕТИЦИ

Инхалационата општа анестезија може да се изведува со инхалација на лесно испарливите течности (анестетици). Главен претставник на овие анестетици е *халотанот*, и тој најчесто се користи во клиничката пракса. Веднаш зад него, по значење и зачестеност на примена следат *изофлуранот*, *енфлуранот* и *метоксифлуранот*. Во групата на најнови инхалациони општи анестетици спаѓаат *десфлуранот* и *севофлуранот*. *Диетил-етерот* (етер), *хлороформот* и *трихлоретиленот* поради својата токсичност сè поретко се користат.

Халотанот (флуотанот) е лесно испарлива течност, не е запалива и многу ретко предизвикува повраќање во постоперативниот период. Тој е многу силен испарлив општ анестетик. За општа анестезија доволна е концентрација од 2 - 3 Vol %. Нема локално надразнувачко дејство и воведувањето, како и закрепнувањето од анестезијата, релативно се брзи.

Меѓутоа, халотанот има и недостатоци. Многу често кај третираните животни предизвикува хипотензија, депресија на дишењето и срцева аритмија. Релаксацијата на скелетните мускули исто така не е доволна без додавање на релаксанти лекови. Особено значаен несакан ефект на халотанот е малигната хипертермија која досега е забележана кај свињите, коњите, кучињата и мачките. Оваа тешка компликација ретко се јавува и главно завршува летално. Исто така, иако поретко отколку во хуманата медицина, во постоперативниот период може да настане оштетување на црниот дроб следено со некроза и жолтица.

Изофлуранот е безбојна, незапалива и многу стабилна лесно испарлива течност. Погоден е за кратки хируршки интервенции и добро го поднесуваат слаби и исцрпени животни, како и оние со оштетувања на црниот дроб и бубрезите. Анестезијата настапува многу бргу со вдишување на парите на овој анестетик во концентрација од 1 до 2%. Изофлуран предизвикува добра релаксација на скелетните мускули. Во текот на анестезијата доведува до хипотензија, депресија на дишењето и повраќање, а во постоперативниот период до илеус.

Енфлуранот е многу стабилна, неексплозивна и незапалива лесно испарлива течност. Кога ќе се примени во вдишувачката смеса во концентрација од 1.5 до 4%, анестезијата настапува исклучително бргу, за само неколку минути. Закрепнувањето е исто така брзо. Во однос на халотанот, енфлуранот предизвикува подобра релаксација на скелетните мускули, која е доволна за абдоминална хирургија. Како несакани ефекти најчесто се јавуваат аритмии, повраќање и постоперативно треперење.

Метоксифлуранот е бистра, лесно испарлива течност со карактеристичен мирис на овошје. Со вдишување на 1-3 % метоксифлуран анестезијата настапува релативно бавно, па поради тоа овој анестетик мора да се комбинира со барбитуратите со кратко дејство. Предизвикува добра релаксација на скелетната мускулатура и во одреден степен аналгезија, дури и во пониските концентрации. Кај анестезираните животни може да предизвика нефротоксичност, а понекогаш и оштетување на црниот дроб.

Десфлуранот (супран) е еден од најновите инхалациски анестетици. Испитувањата покажуваат дека би можел да се користи во ветеринарната медицина кај повеќе видови на животни, а особено кај кучето, коњот и свињата. Десфлуранот, како и изофлуранот и енфлуранот, предизвикува релаксација на скелетната мускулатура и го потенцира дејството на миорелаксантните лекови. Исто така може да предизвика и појава на малигна хипертермија кај осетливите свињи. Дејствува депресивно на кардиоваскуларниот систем и го снижува артерискиот крвен притисок како и другите инхалациони анестетици. Меѓутоа, не го сензибилизира миокардот на дејството на катехоламините.

Севофлуранот не дејствува аритмогено на срцето, го потенцира дејството на миорелаксантните лекови и може да предизвика малигна хиперпирексија кај осетливите животни.

Етерот е исто така лесно испарлив општ анестетик кој се користи повеќе од 100 години. За постигнување на анестезија со етер, концентрациите на неговите пари во вдишената смеса треба да изнесуваат од 5 до 15 %. Анестезијата, како и закрепнувањето по примената на овој анестетик, настапува релативно бавно.

За етерот е карактеристично дека во применетите концентрации не го оштетува црниот дроб, бубрезите и дишењето и дека предизвикува добра релаксација на скелетната мускулатура. Меѓутоа, овој анестетик има и недостатоци: анестезијата настапува бавно, па за брзо воведување во анестезија се користат барбитурати, а дури потоа анестезијата се продлабочува со етер. Овој анестетик локално ја дразни слузницата на респираторниот тракт и доведува до засилена секреција на бронхијална слуз, а со тоа и можност за појава на бронхопневмонија. За да се спречи ова, на животните во премедикацијата им се аплицира атропин. Освен тоа, етерот е запалив и во контакт со воздухот експлозивен. Поради овие несакани ефекти етерот многу ретко се користи.

Хлороформот е многу силен, лесно испарлив општ анестетик. За постигнување на анестезија доволни се концентрации од 1 - 3% на овој анестетик во смесата за вдишување. Меѓутоа, хлороформот е многу токсичен, а најголем недостаток му е што го сензибилизира миокардот на дејството на ослободените катехоламини и со тоа доведува до нарушување во работата на срцето и фибрилација на коморите.

Трихлоретиленот е многу сличен на хлороформот по состав, дејствување и токсичност.

АНЕСТЕТИЧКИ ГАСОВИ

Азотниот оксидул (смешен гас, гас што предизвикува ведро расположение, N_2O) е безбоен, незапалив и неексплозивен гас со пријатен мирис. Како и етерот, воведен е во клиничката пракса уште пред 100 години. Најмалку е токсичен од сите денес познати анестетички лекови, но е исклучително слаб анестетик. Дури и во максимално дозволените концентрации (60 - 80 % N_2O + 40 - 20 % O_2), азотниот оксидул не може да го доведе животното во состојба на хируршка анестезија. Затоа редовно се применува во комбинација со други анестетици, а најчесто со халотан.

Циклопропанот е одличен анестетик, но поради бројните недостатоци (запаливост, токсичност и експлозивност) повеќе не се користи.

ИНТРАВЕНСКА АНЕСТЕЗИЈА

Овој вид на анестезија се постигнува со интравенско вбригување на лекови како што се: *барбитуратите* (тиопентон, пентобарбитон), *дисоцијативните анестетици* (кетамин, тилетамин) и *останатите* *останатите* (комбинација на алфаксалон и алфадолон, хлорал хидрат).

Некои од овие анестетици може да се аплицираат интрамускулно или под кожата (супкутано), па за овој вид на анестезија се користи уште и името инјекциона или парентерална анестезија.

Во ветеринарната медицина (пред сè поради полесната примена на анестетикот, бидејќи не е потребна посебна апаратура) почесто се изведува интравенската отколку инхалациската анестезија. Освен тоа, во однос на инхалациската, интравенската (инјекциона) анестезија побргу настапува, нема опасност од експлозија или запалување на анестетикот, нема иритација на дишните патишта и нема компликации за време на будењето. Исто така, со примена на инјекционата анестезија можни се хируршки зафати на главата, па и во усната и фарингеалната шуплина. Меѓутоа, со овој вид на анестезија потешко се управува (еднаш внесениот анестетик не може така бргу да се излачи од организмот), а постои можност да настапи и значително посилна депресија на дишењето.

Интравенската анестезија се користи како *воведна (базална) ошшиа анестезија*, по која следи хируршката анестезија. Задолжително треба да се применат инхалациските анестетици. Интравенската анестезија се користи и како *крајкокрајна ошшиа анестезија* во која се изведуваат помали хируршки интервенции и дијагностички процедури.

ИНТРАВЕНСКИ АНЕСТЕТИЦИ

Барбитуратиите се деривати на барбитурната киселина. Според должината на дејството барбитуратите се делат на оние со *долго дејство* (фенобарбитон), со *средно долго дејство* (алобарбитон), со *крајко дејство* (пентобарбитон) и со *ултракрајко дејство* (тиопентон).

Сите барбитурати предизвикуваат дозно-зависна депресија на ЦНС која (во зависност од применетата доза) се движи од блага седација, преку хипноза, до анестезија и кома. Барбитуратите со долго и средно долго дејство се употребуваат за предизвикување на седација и хипноза, а барбитуратите со кратко и ултракратко дејство како општи анестетици. Освен тоа, некои од нив се користат и како антиконвулзиви (фенобарбитон), односно служат за евтаназија (пентобарбитон).

Тиопентон-натриумот е сол на слабата тиобарбитурна киселина. Благодареејќи на високата липосолубилност, тиобарбитуратите многу бргу продираат во ЦНС и предизвикуваат длабока хипноза и анестезија. Тиопентонот спаѓа во групата на барбитурати со ултракратко дејство. Поради брзата индукција и краткото траење на анестезијата, тиопентонот е одличен анестетик за многу кратки хируршки процедури. Анестезијата настапува за помалку од една минута по интравенската примена на овој лек. Краткото траење на анестезијата е последица на редистрибуцијата на овој анестетик од мозокот во мускулите и масното ткиво. Кај кучињата тиопентонот доведува до аритмии и хипотензија. Кај мачките може да се развие апнеја и хипотензија, а кај свињите депресија на дишењето. Кај коњите вообичаено не се аплицира бидејќи за време на закрепнувањето доведува до возбуденост и атаксија.

Пентобарбитон-натриумот е сол на слабата оксибарбитурна киселина. Спаѓа во групата на барбитурати со кратко дејство. Едно време пентобарбитонот беше главен анестетик за анестезија на малите животни. Денес претежно се користи за анестезија на лабораториските животни (глодачи) и седација на кучињата и мачките.

Се смета дека пентобарбитонот е лек на избор во третирањето на конвулзиите кај кучињата и мачките настанати по труењето со стрихнин или кај тетанусот. Како седатив и анестетик користен е и кај коњите, говедата, свињите, овците и козите.

Дисоцијативни анестетици - Поедини претставници на циклохексиламинот кај животните и луѓето може да предизвикаат состојба со изразена седација, силна аналгезија, амнезија и неподвижност. Кај анестезираниот пациент се јавува чувство на раздвоеност, односно дисоцијација од околината на којашто е навикнат. Во ветеринарната медицина се користат два дисоцијативни анестетика, кетамин и тилетамин.

Кетаминот е анестетик со брзо дејство, со добро изразена аналгетска активност и без несакани кардиореспираторни депресивни ефекти. За него е карактеристично дека предизвикува таков вид на општа анестезија, во која истовремено одредени делови на мозокот се стимулираат, а други инхибираат. Поради тоа спаѓа во групата на т.н. дисоцијативни анестетици. Кетаминот кај третираните животни може да предизвика само прв и втор стадиум на општа анестезија. Генерално го зголемува тонусот на скелетната мускулатура и не гасне многу од рефлексите како што се корнеалниот, фарингеалниот, ларингеалниот итн. Кај мачките за време на анестезијата очите остануваат отворени, па поради прекумерното сушење на корнеата треба да се заштитат со некоја маст. Кетаминот не смее да се применува кај животни чии производи се користат во исхрана на луѓето.

Тилетаминот хемиски и според механизмот на дејствување е многу сличен со кетаминот, но неговото дејство е три пати подолго, а несаканите ефекти се послабо изразени.

Алфаксалонот и **алфадолонот** по структурата се стероидни супстанции. Заедно сочинуваат смеса (сочинета од 0.9% алфаксалон и 0.3% алфадолон позната под името алтезин), која се користи за предизвикување на општа анестезија. По ресорпцијата многу бргу продираат во мозокот, а траењето на анестезијата е кратко. Кај коњите предизвикува експитација која се манифестира со грч на скелетната мускулатура и удирање со екстремитетите, а кај кучињата поради претераното ослободување на хистамин од мастоцитите предизвикува хипотензија, бронхоспазам и тахикардија. Комбинацијата на алфаксалон и алфадолон се користи за анестезија на мачките, куникулите, птиците, мајмуните и рептилите.

Хлоралхидратот по структура е алифатичен алкохол. Во ветеринарната пракса е воведен пред повеќе од 100 години. Во помали дози се користи за седација (смирување), а во поголеми за анестезија на животните. Бавно продира во мозокот, а со самото тоа и дејството му е бавно.

НЕВРОЛЕПТАНАЛГЕЗИЈА И НЕВРОЛЕПТАНЕСТЕЗИЈА

Невролептианалгезијата е специфична состојба на безболност, до која доаѓа со комбинираната примена на силните опиоидни аналгетици (фентанил, еторфин) заедно со невролептичките лекови (дроперидол, ацепромазин). Невролептианалгезијата е погодна за изведување на помали хируршки зафати или потешки дијагностички процедури.

Кога на животните кои се во невролептианалгезија ќе им се аплицира и некој општ анестетик, настанува *невролептианестезија*. Во оваа состојба животните веќе не се будни и на нив може да се изведат и потешки хируршки зафати. Без оглед на тоа што воведувањето во овој вид на анестезија е премногу бавно, невролептианалгезијата и невролептианестезијата се едноставни и сигурни процедури. Во невролептианалгезијата може да се изведат и краткотрајни хируршки зафати кај мајмуните, кучињата, куникулите и заморчињата.

БАЛАНСИРАНА АНЕСТЕЗИЈА

Денес не постои ниеден општ анестетик кој самостојно може да ги предизвика сите карактеристики на општа анестезија (аналгезија, анестезија, арефлексија и релаксација на скелетната мускулатура), а притоа да не предизвика несакани ефекти. Поради тоа за изведување на општата анестезија, најчесто се користат повеќе лекови со цел да се намали возбуденоста на животното пред оперативниот зафат, да се олесни работата на хирургот, да се засили дејството на главниот анестетик, и да се постигне општа анестезија со најмалку несакани ефекти. Вака настанатата анестезија се нарекува *балансирана анестезија*.

Балансираната анестезија подразбира преанестетичка медикација на животните со давање на лекови кои предизвикуваат аналгезија (опиоидни аналгетици), седација (барбитурати, бензодиазепини), потоа лекови кои ја намалуваат саливацијата и бронхијалната секреција (антихолинергични лекови), како и примена на интравенски и инхалациски анестетици во оптимални концентрации, како и интраоперативна примена на релаксантни лекови.

ПРАШАЊА

1. Како се класифицираат лековите кои дејствуваат на ЦНС ?
2. Наведи ги депресорите на ЦНС.
3. Што е општа анестезија и од колку стадиуми се состои?
4. Како се делат општите анестетици според начинот на примената?
5. Кои се најважните инхалациски општи анестетици?
6. Кои се најпознатите претставници на инјекциските општи анестетици?
7. Што е невролептианалгезија, а што невролептианестезија?
8. Како се изведува балансираната анестезија?

СЕДАТИВИ

Голем број на депресори на централниот нервен систем предизвикуваат смирување (седација) на животните. Некои од нив во зависност од применетата доза можат да предизвикаат и сон (хипнотици), па дури и општа анестезија. Таквите седативи се нарекуваат “класични седативи”, односно седативи-хипнотици или седативи-анестетици.

Специфична состојба на смирување на животните предизвикуваат и невролептиците или “транквилајзери мајор” (кои не можат да предизвикаат сон, без оглед на применетата доза) и бензодиазепините или “транквилајзери минор”. И двете групи на седативи спаѓаат во групата на психотропни лекови, во која (поради седативното дејство) некои автори ги распределуваат и карбаматите и адренергичните α_2 -агонисти.

СЕДАТИВИ-ХИПНОТИЦИ

За оваа група на лекови е карактеристично дека (без оглед на разликите во хемиската структура и механизмот на дејствувањето) можат да ги предизвикаат сите степени на депресија на централниот нервен систем, кои се движат од блага седација па до општа анестезија и кома.

Во оваа група на седативи спаѓаат: *барбитурациите* (фенобарбитон, пентобарбитон), *алдехидиите* (хлорал хидрат, паралдехид), *бромидиите*, *солиите на магнезиум* (магнезиум сулфат, магнезиум хлорид).

За *барбитурациите* беше кажано нешто порано. Овде треба само да истакнеме дека за предизвикување на седација овие лекови денес поретко се користат и дека за таа намена најсоодветни се барбитуратите со средно долго и долго дејство. **Фенобарбитонот** е претставник на барбитуратите со долго дејство, кој покрај седативното има и силно антиконвулзивно дејство. Најчесто се користи за лечење на епилепсија кај кучињата и мачките.

Од дериватите на *алдехидиите*, хлорал хидратот беше опишан порано. **Паралдехидот** дејствува на големиот мозок како и хлорал хидратот. Неговото дејство настапува многу брзо, но е послабо од она на хлорал хидратот.

Бромидиите дејствуваат депресивно на централниот нервен систем. Применети во мали дози, натриум и калиум бромидот ја кочат активноста на повисоките центри во кората на големиот мозок и на тој начин предизвикуваат смирување.

Солиите на магнезиумот, а особено **магнезиум сулфатот** и **магнезиум хлоридот**, по парентералната апликација дејствуваат депресивно на ЦНС. Во помали дози нивното дејство е смирувачко или заспивачко, додека по примената на поголеми дози може да се постигне и анестезија, кома и смрт.

АНТИЕПИЛЕПТИЧНИ ЛЕКОВИ

Повременото паѓање на животните следено со конвулзии, односно напади на грчеви на скелетната мускулатура се нарекува епилепсија. Ова заболување на големиот мозок ретко се јавува во ветеринарната медицина и тоа пред сè кај кучињата и мачките. Епилепсијата кај овие животни најчесто се јавува во облик на генерализирани тонично-клонични грчеви, која одговара на големата епилепсија (*grand mal*) кај луѓето.

Постојат голем број на лекови кои се користат во лечењето на епилепсијата, но ниеден од нив не дејствува на самата причина на болеста туку само на симптомите на оваа болест. Депресивното дејство на антиепилептичните лекови главно е насочено на моторните зони на кората на големиот мозок, со цел спречување на настанување на грчевите на скелетната мускулатура. Во ветеринарната медицина во лечењето на епилепсијата најмногу се користат следниве лекови: *фенобарбитон*, *примидон*, *фенилоин*, *валпроинска киселина* и *клоназепам*.

Фенобарбитонот бил првиот лек што се користел во лечењето на епилепсијата како кај луѓето, така и кај животните. Денес фенобарбитонот е лек на избор за лечење на епилепсијата кај кучињата и мачките.

Примидонот е аналог на фенобарбитонот. Антиконвулзивното дејство му настапува дури кога во организмот ќе се претвори во фенобарбитон. Се користи за лечење на епилепсијата кај кучињата, додека кај мачките е контраиндициран.

Фенитоинот припаѓа на групата на соединенија кои ја стабилизираат клеточната мембрана и со тоа ја намалуваат раздразливоста на невроните во големиот мозок. Со други зборови, фенитоинот ја спречува пропагацијата и ширењето на ексцитацијата во невроните. Се користи како алтернативен или помошен лек кај кучињата кај кои се појавиле несакани ефекти на примидонот или фенобарбитонот.

Валпроинската киселина дејствува антиконвулзивно на тој начин што ја зголемува концентрацијата на гама-амино-бутерната киселина (GABA) во централниот нервен систем, која всушност е инхибиторен трансмитер во мозокот. Ретко се користи во лечењето на епилепсијата кај кучињата поради високата цена на чинење, хепатотоксичноста и краткото полувреме на елиминација.

Клоназепамот е антиконвулзивно соединение од групата на бензодиазепини. Точниот механизам на дејствување не е доволно познат. Клоназепамот примарно се користи како помошен лек во лечењето на епилепсијата кај кучињата.

ПРАШАЊА

1. Кои лекови припаѓаат на групата на класичните седативи?
2. Кои лекови се користат во терапијата на епилепсијата?
3. Наведи ги најважните претставници на антиепилептичните лекови.

АНАЛГЕТИЦИ

Аналгетиците се лекови кои по примената во терапевтската доза го отстрануваат или ублажуваат осетот за болка кај животните во наполно будна состојба. Аналгетска активност имаат и многу други депресори, но притоа предизвикуваат и изразена општа депресија на централниот нервен систем. Од таа причина сите аналгетици можат да се поделат во две големи групи.

Наркотични аналгетици (опиоиди): *алкалоиди на опиумот и нивни полусинтетички деривати* (морфин, кодеин, еторфин и др.), *синтетички аналгетици* - замени за природните алкалоиди од опиумот (метадон, меперидин).

Ненаркотични или неопиоидни аналгетици (антипиретични аналгетици): *салицилати* (ацетилсалицилна киселина), *деривати на ибупрофен* (метамизол-натриум, аминафеназон), *деривати на анилидои* (парацетамол).

За опиоидните аналгетици е карактеристично што можат да ги сузбијат дури и најсилните болки, како што се оние кај изгорениците, фрактурите на коските и малигните процеси. Овие лекови предизвикуваат создавање на зависност, па поради тоа многу ретко (само во одредени ситуации) се применуваат во хуманата медицина. За разлика од опиоидите, антипиретичките аналгетици се користат за сузбивање на болките од помал интензитет, пред сè за отстранување на болките во мускулите и зглобовите.

НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ (ОПИОИДИ)

ПРИРОДНИ АЛКАЛОИДИ ОД ОПИУМОТ

Опиумот е исушениот млечен сок кој се добива со засечување на незрелите чушки на афионот (*Papaver somniferum*) распространет во Азија и на Балканот. Содржи многу фармаколошки активни алкалоиди, кои во зависност од хемиската структура и фармаколошките својства се делат во повеќе групи, а најважни се три: *фенилпиперидинска*, *бензил-изохинолинска* и *фталидпиперидинска-изохинолинска* група (табела 2).

Табела 2. - Алкалоиди на опиумот

АЛКАЛОИД	КОЛИЧИНА	СВОЈСТВА	СТРУКТУРА
морфин	3 - 25 %	аналгезија и спазмогено дејство	Фенантрени деривати
кодеин	до 4 %		
тебаин	до 3 %		
папаверин	до 2.5 %	спазмолитичко дејство	Бензил изохинолински деривати
носкапин	2 - 8 %	Централни и периферни антигусици	Фталилтетрахидро изохинолински деривати
нарцеин	0.3 %		

Морфинот е најважен и во најголема количина присутен во опиумот. Од останатите дваесетина алкалоиди во ветеринарната медицина единствено се користат кодеинот и папаверинот. Само за фенантрениската група на алкалоиди на опиумот е врзана аналгетската активност.

Морфинот припаѓа на фенантрениската група на алкалоиди на опиумот за која е карактеристично дека поседува наркотичко-аналгетска активност. Бидејќи морфинот е најмногу испитуван од сите алкалоиди на опиумот, како и поради тоа што сè уште нашироко се користи во хуманата и ветеринарната медицина, овде ќе биде опишан како типичен претставник на оваа група на алкалоиди.

Најважните ефекти во организмот морфинот ги покажува во централниот нервен систем и во дигестивниот тракт.

Централен нервен систем: Најзначаен ефект на терапевтските дози на морфинот е аналгезијата, која настанува при целосно будна состојба кај животните. Начинот на кој морфинот го покажува дејството на централниот нервен систем зависи од видот на животното. Кај луѓето, кучињата и другите примати предизвикува депресија на централниот нервен систем. Кај мачките, коњите, овците, козите, говедата и свињите морфинот дејствува стимулативно. Кај кучињата и мачките морфинот предизвикува повраќање и тие се најосетливи на ова дејство на морфинот. За предизвикување на повраќање кај мачките се потребни поголеми дози на морфин или апоморфин, отколку кај кучињата. Другите видови на животни (коњи, преживари и свињи) не реагираат на еметичкото дејство на морфинот. Морфинот е ефикасен централен антитусичен лек. Кај луѓето, куникулите и кучињата морфинот предизвикува изразито стеснување на зениците (мијоза), а кај мачките, овците и коњите ширење на зениците (мидријаза). Морфинот дејствува депресивно на центарот за дишење поради што дишењето станува забавено и површно. Кај кучињата морфинот во почетокот го стимулира центарот за дишење и респирацијата. Кај истите животни по примената во умерени и високи дози морфинот може да предизвика и бронхоконстрикција.

Сите ефекти на морфинот во централниот нервен систем се одвиваат преку опиоидните рецептори. Дејството на морфинот и другите агонисти на овие рецептори, можат да се блокираат со опиоидните антагонисти, како што се налоксонот и дипренорфинот.

Покрај опиоидите кои можат да се внесат во организмот од надвор (по егзоген пат), во централниот нервен систем се откриени ендогени (внатрешни) опиоиди. Овие биолошки активни полипептиди имаат слично дејство како и егзогените опиоиди (морфинот), па заедно со нив го сочинуваат ендогениот аналгетски систем. Денес се познати три групи (фамиллии) на ендогени опиоиди: *ендорфини*, *енкефалини* и *динорфини*.

Диџестивен ѝтракт: Морфинот го намалува мотилитетот и секрецијата во дигестивниот тракт кај животните, го засилува тонусот на мазните мускули на цревата и доведува до грч на свинктерот. Сите овие ефекти имаат за последица настанување на опстипација. Кај кучињата по инјекцијата на морфинот веднаш се јавува дефекација, а дури подоцна настанува намалување на мотилитетот и секрецијата.

Во почетокот морфинот го стимулира уринирањето, но по примената на поголеми дози (поради засиленото лачење на антидиуретичкиот хормон), секрецијата на урината постепено се намалува. Потешкотии при уринирањето настануваат и поради зголемениот тонус на мочниот меур.

Кодеинот (метил-морфинот) е исто така состојка на опиумот. Дејствува слично како и морфинот, но неговите ефекти се многу послаби. Главно се користи кај малите животни (кучиња) како антитусик (за смирување на сувата и непродуктивна кашлица), но се користи и како орален аналгетик (кога салицилатите не се доволно ефикасни), антидијароик, или, пак, во комбинација со експекторансите.

Папаверинот е исто така алкалоид изолиран од опиумот. По хемискиот состав и фармаколошкото дејство целосно се разликува од морфинот и кодеинот. Нема аналгетичко дејство, а во дигестивниот тракт дејствува спазмолитички.

ПОЛУСИНТЕТИЧКИ ОПИОИДИ

Еторфинот е дериват на тебаинот, сроден на морфинот. Овој опиоид е еден од најпотентните и има аналгетска активност до 10.000 пати поголема од онаа на морфинот. Покрај аналгетското дејство, предизвикува и имобилизација и манифестира седативен ефект. Еторфинот во праксата почнал да се користи во раните 60-ти години на минатиот век за имобилизација и фаќање на дивите животни.

СИНТЕТИЧКИ ЗАМЕНИ ЗА МОРФИНОТ

Метадонот (хептанон) е синтетичка супстанција која по своите фармаколошки својства е многу слична на морфинот. Се користи кај коњите и кучињата, како аналгетик и за премедикација на општата анестезија (особено кога се користат барбитуратите).

Меперидинот (петидин) според јачината на аналгетското дејство може да се распредели помеѓу кодеинот и морфинот. Меперидинот е единствен опиоид кој на мазната мускулатура на цревата дејствува спазмолитички. Во дози пониски од аналгетичките овој лек не поседува антитусички ефект.

АНТАГОНИСТИ НА ОПИОИДИТЕ

Најважни антагонисти на опиоидите се *налксонон* и *дийренорфинон*. Двата лека преку конкуритивен механизам го антагонизираат дејствувањето на опиоидите на опиоидните рецептори. Како антитоти се користат во ветеринарната пракса за лечење на животните отруени со опиоидите или во состојби на предозирање со истите.

ПРАШАЊА

1. Што се аналгетици и како се делат?
2. Кои се најважни претставници на наркотичните аналгетици?
3. Наведи ги најважните алкалоиди на опиумот.
4. Кои се најважните ефекти на морфинот?

5. Кои лекови спаѓаат во синтетички замени за морфинот?
6. Наведи ги блокаторите на опиоидните рецептори.

НЕНАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ (АНТИПИРЕТИЧКИ АНАЛГЕТИЦИ)

За разлика од опиоидите, ненаркотичните аналгетици ги сузбиваат само болките со помал интензитет. Освен тоа, овие лекови ја намалуваат покачената телесна температура (дејствуваат антипиретички), а некои од нив дејствуваат и противвоспалително (антиинфламаторно). Во оваа група на лекови спаѓаат *дериватите на салицилната киселина, пиразолоните, анилидите и остраните аналгетици и антипиретици*.

Бидејќи антипиретичките аналгетици имаат ист механизам на дејство (инхибиција на синтезата на простагландините), многу слични индикации и хемиска градба како и нестероидните антиинфламаторни лекови (НАЛ), некои автори ги вбројуваат и во оваа група на лекови.

ДЕРИВАТИ НА САЛИЦИЛНАТА КИСЕЛИНА

Во деривати на салицилната киселина кои поседуваат антипиретички и аналгетички ефекти спаѓаат *напиринум-салицилатот и ацетилсалицилната киселина*. Самата салицилна киселина не се користи, бидејќи предизвикува силен иритантен ефект на слuzницата на желудникот.

Ацетилсалицилната киселина (аспирин) се користи кај сите видови на домашни животни за предизвикување на аналгезија и намалување на покачената телесна температура. Освен тоа, аспиринот поседува и антиинфламаторен ефект и ја спречува агрегацијата на тромбоцитите. Сите овие ефекти на ацетилсалицилната киселина настануваат како последица на нејзиното инхибиторно дејствување на биосинтезата на простагландините, за кои се знае дека учествуваат во процесите на воспаление и агрегација на тромбоцитите. Најважните несакани ефекти на ацетилсалицилната киселина се појавата на гастроинтестинални иритации, ерозии и улцерации на слuzницата на желудникот со крвање, повраќање и анорексија. Од сите домашни животни, на ацетилсалицилната киселина се најосетливи мачките.

ПИРАЗОЛОНИ

Најпознати претставници на пиразолонските аналгоантипиретици се *метамизол-напиринот* и *аминофеназонот*.

Метамизол-напиринот (аналгин, дипирон) дејствува аналгетички, антипиретички и антиинфламаторно. За разлика од останатите лекови од оваа група, метамизолот манифестира и спазмолитичко дејство, па се користи за отстранување на коликозните болки во дигестивниот тракт кај коњите.

Аминофеназонот (аминопирин) се употребува во лечењето на слични состојби како и метамизолот, како и за намалување на зголемената телесна температура кај малите животни.

АНИЛИДИ

Од дериватите на анилидот денес во хуманата и ветеринарната медицина главно се користи **парацетамолот**. Тој е метаболит на *фенацетиноид*, за кого е утврдено дека предизвикува потешки оштетувања на бубрезите, што било доволна причина неговата понатамошна примена да се забрани. За разлика од аспирилот, парацетамолот нема (или има многу слабо изразено) антиинфламаторно дејство, туку само аналгетичко и антипиретичко. Поради тоа, овој лек не дејствува иритантно врз слузницата на желудникот и цревата. Иако поретко, парацетамолот кај третираните единки може да предизвика оштетување на бубрезите и црниот дроб. Кај тегоби настанати поради оштетување на црниот дроб се применуваат ацетилцистеин и метионин.

НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Во терапијата на разните воспалителни процеси (вклучувајќи ги и инфективните болести) во организмот, можат да се користат две големи групи на лекови. Тоа се: *стероидни хормони* (глюкокортикоиди) и *антиинфламаторни лекови кои немаат стероидна града*, па се нарекуваат *нестероидни антиинфламаторни лекови* или скратено *НАЛ*.

Нестероидните антиинфламаторни лекови (како и антипиретичките аналгетици, кои некои автори исто така ги вбројуваат во оваа група) покрај антиинфламаторното поседуваат и аналгетичко и антипиретичко дејство. Со оглед на тоа дека овие лекови најчесто се користат за лечење на воспаленија на мускулно-коскениот систем, уште се нарекуваат и *антииревматски лекови*. НАЛ, како и антипиретичките аналгетици, своите ефекти во организмот ги постигнуваат пред сè со инхибиција на синтезата на простагландините.

Поважни лекови од групата на НАЛ се: *фенилбутиазон*, *диклофенак*, *напроксен*, *флуниксин-меглумин*, *меклофенаминска киселина*.

Фенилбутиазонот поседува аналгетичко, антиинфламаторно, антипиретичко и антиревматско, како и благо урикозуричко дејство (го засилува излучувањето на мочната киселина). Најчесто се користи за ублажување на воспалителните и болни состојби на скелетната мускулатура кај кучињата и коњите.

Диклофенак дејствува исто така аналгетички, антипиретички и противвоспалително. Има способност да се акумулира во синовијалната течност, па неговиот ефект трае подолго.

Напроксенот поседува аналгетско, антиинфламаторно и антипиретичко дејство кое е за 20 пати посилено од она на аспирилот. Овој лек се користи за лекување на воспалителни процеси проследени со болка, пред сè миозитиси и други болести на скелетната мускулатура кај коњите.

Флуниксин - меглуминот покрај антиинфламаторното и антипиретичкото поседува и изразено аналгетско дејство. Поради тоа може да се користи и за отстранување на болки од висцерално потекло. Се користи за лечење на разни воспалителни процеси кај коњите, кучињата и говедата.

Меклофенаминската киселина е силен антиинфламаторен лек. Се користи пред сè во лечењето на воспаленијата на мускулно-скелетниот систем кај коњите, кучињата и мачките.

ПРАШАЊА

1. Како се делат антипиретичките аналгетици?
2. Кои се најважните ефекти на салицилатите?
3. Кои се најважни претставници на пиразолоните и анилидите?
4. Кои лекови се користат во терапијата на воспалителните процеси?
5. Кои се најважни претставници на нестероидните антиинфламаторни лекови?

СТИМУЛАНСИ (ЕКСЦИТАТОРИ) НА ЦЕНТРАЛНИОТ НЕРВЕН СИСТЕМ

Постојат релативно голем број на супстанции кои дејствуваат надразнувачки (стимулативно) на централниот нервен систем на животните. Во зависност од местото на дејствување, грубо се делат на кортикални, медуларни и стимуланси на 'рбетниот мозок. Овие последниве имаат повеќе токсиколошко отколку терапевтско значење.

Кортикални стимуланси се: *метилксантините* (кофеин, теофилин, теобромин) и *симпатикомиметиките* (ефедрин и амфетамин).

Медуларни стимуланси се: *пентазол, никетиламид, хикропиксин, бемегрид, доксапрам, кройетамид и кройроамид.*

На **'рбетниот мозок** стимулативно дејствуваат алкалоидите *спиритин* и *бруцин*, познати под името конвулзивни отрови.

Сите стимуланси по примената во поголеми дози можат да дејствуваат неселективно и на останатите делови на централниот нервен систем, а не ретко предизвикуваат и конвулзии.

Стимулансите на централниот нервен систем понекогаш се нарекуваат и *централни аналептици* (аналепсија = будење), пред сè поради општото надразнувачко дејство, како и способноста да ги антагонизираат ефектите на депресорите на централниот нервен систем.

КОРТИКАЛНИ СТИМУЛАНСИ

Овие лекови во терапевтските дози дејствуваат главно на сензорниот дел на кората на големиот мозок, а дури по примената во поголеми дози и на моторниот дел.

МЕТИЛКСАНТИНИ

Метилксантините (*кофеин, теофилин, теобромин*) се природни алкалоиди, кои се наоѓаат во разни напитки како што се кафето (кофеин), чајот (кофеин и теофилин), какаото (кофеин и теобромин) или пијалациите подготвени од кола (кофеин).

Кофеинот, како и останатите метилксантини, дејствува надразнувачки на сите делови на мозокот, а најмногу на кората на големиот мозок, и тоа како на сензорната така и на моторната зона. Како последица на дразнењето на сензорните делови на кората настанува намалување на заморот, се засилува сетилната активност и се зголемува работната способност на напречно-пругастите мускули. Исто така, во продолжениот мозок го стимулира респираторниот, вазомоторниот и вагусниот центар, додека на 'рбетниот мозок дејствува дури во токсичните дози (тетанички грчеви). Кофеинот ги зголемува силата и контракциите на срцевиот мускул. На крвните садови дејствува двострано. Со директното дејство на мазната мускулатура на крвните садови предизвикува вазодилатација во срцето, мозокот и бубрезите, а поради дејствувањето на вазомоторниот центар предизвикува вазоконстрикција во подрачјето на спланхникусот. Така доведува до идеална распределба на крвта во организмот, што е многу корисно при колапсни состојби. Освен тоа, кофеинот го зголемува и излачувањето на урината (диуретичко дејство).

Теофилинот и теоброминот хемиски и по дејството се многу слични на кофеинот. Меѓутоа, послабо дејствуваат на ЦНС, а во поголема мера ги олабавуваат артериите и бронхиите. Поради тоа теофилинот се користи во лечењето на бронхијалната астма, а теоброминот претежно како диуретик. Уште поизразено бронходилататорно дејство има *аминофилинои*, односно растворот на теофилин во етилендијамин.

СИМПАТИКОМИМЕТИЦИ

Одредени симпатикомиметски лекови, или лекови кои во организмот на индиректен начин ги дразнат адренергичните нервни завршетоци, може да дејствуваат стимулативно и на кората на големиот мозок. Овој ефект е особено изразен кај *амфетиаминои* и *ефедринои*.

Амфетаминот и метиламфетаминот се синтетички соединенија, хемиски многу слични на адреналинот и другите симпатикомиметски амини. За разлика од другите адренергични амини, амфетамините имаат извонредно силно надразнувачко дејство на централниот нервен систем.

Ефедринот е алкалоид добиен од кинеското растение *Ephedra vulgaris*. Дејствува слично како и амфетаминот, но значително послабо.

МЕДУЛАРНИ СТИМУЛАНСИ

Во клиничката пракса стимулансите на продолжениот мозок најчесто се користат за антагонизирање на ефектите од прекумерните дози на депресорите на ЦНС (барбитурати, хлорал хидрат) на респираторниот центар. Исто така, овие лекови може да бидат корисни и при застој на дишењето кај возрасните, односно респираторната парализа кај новородените животни. Од таа причина сите медуларни стимуланси (аналептици) се *антиагонисти* на депресорите на централниот нервен систем.

Пентазолот или пентетразолот е еден од најсилните стимуланси на вазомоторниот и респираторниот центар во продолжениот мозок. Во поголеми дози дејствува и на моторните зони на кората на големиот мозок и 'рбетниот мозок, па може да предизвика грчеви. Најважната индикација за давање на пентазолот се труењата предизвикани од прекумерните дози на депресивните средства.

Никетиламидот најчесто се користи за коригирање на функцијата на дишењето по оштетувањата предизвикани од морфинот и од другите депресори на ЦНС.

Пикротоксинот е природна супстанција добиена од плодовите на растението *Anamirta cocculus*. Интересно е да се спомене дека пикротоксинот дејствува депресивно на нижите организми, па луѓето во Азија го користат против инсектите, како и за зашметување(фаќање) на рибите. Кај цицачите пикротоксинот дејствува стимулативно, така што го антагонизира дејството на гама-аминобутерната киселина (ГАБА) во ЦНС. Поради тоа може да настанат грчеви кај сите поголеми животни.

БемеGRIDот ретко се користи како аналептик. Поради структурната сличност со барбитуратите, долго време се сметало дека бемеGRIDот е нивен специфичен антагонист. На крајот е утврдено дека бемеGRIDот всушност е неспецифичен аналептик.

Доксапрамот има одредена предност во однос на останатите стимуланси на ЦНС. Централниот нервен систем го стимулира на сите нивоа, а во продолжениот мозок повеќе дејствува на респираторниот отколку на вазомоторниот центар. Ефектите на респираторна стимулација се последица на директното дејство на доксапрамот на медуларниот респираторен центар, како и на рефлексната активација на хемиорецепторите во каротидниот синус и лакот на аортата. Доксапрамот се користи за стимулација на дишењето во текот и по општата анестезија, како и при застој на дишењето кај кучињата, мачките и коњите. Не е одобрен за примена кај животни кои се користат за исхрана на луѓето.

Кротетамидот и **кропропамидот** образуваат смеса која се нарекува *џрејкамид*. Преткамидот се користи за стимулација на дишењето кај новородените животни или за време на длабоката анестезија кај возрасните животни. Се претпоставува дека овој ефект на преткамидот, од една страна е последица на стимулативното дејство и на хемиорецепторните зони во лакот на аортата и каротидниот синус. Лекот се применува во облик на сируп на коренот на јазикот во интервали од 30 секунди, но не повеќе од три пати.

ПРАШАЊА

1. Како се делат стимулансите на централниот нервен систем?
2. Кои се најважни претставници на кортикалните, а кои на медуларните стимуланси?
3. Како дејствуваат метилксантините?
4. Кои симпатикомиметици дејствуваат надразнувачки на ЦНС?
5. Наведи ги најважните претставници на медуларните стимуланси.

ПСИХОТРОПНИ ЛЕКОВИ

За разлика од класичните седативи, дејствувањето на психотропните лекови е повеќе насочено на психичките функции и однесувањето на животните. Во психотропни лекови спаѓаат **невролептиците** (*тиранквилајзери мајор*) и **бензодиазепините** (*тиранквилајзери минор*), а поради седативното дејствување, некои автори во оваа група ги вбројуваат и **α_2 -адренергичните агонисти**.

НЕВРОЛЕПТИЦИ

Невролептичките лекови ги блокираат допаминските рецептори во мозокот и со тоа предизвикуваат подобрување во однесувањето на животните. Со дејствувањето на овие лекови настанува збир на симптоми познати како *невролептички синдром*, чии основни карактеристики се смирување, моторно кочење и индиферентност спрема околината.

Најважни претставници на оваа група лекови се: *фенотијазините* (хлорпромазин, ацепромазин, промазин), *бутирофеноните* (азаперон, дроперидол), *тиоксантините* (хлорпротиксен) и *резерпинои*.

ФЕНОТИЈАЗИНИ

Како и останатите невролептици, ги блокираат допаминските рецептори во ЦНС и на тој начин кај третираните животни доведуваат до седација, кочење на моторната активност, индиферентност спрема околината и престанок на агресивното однесување. Освен тоа, овие лекови поседуваат и антиеметичен, антиспазмичен и хипотермичен ефект.

Ацепромазинот е еден од претставниците на фенотијазините со најсилна активност. Се користи за смирување на животните, запирање на повраќањето и во премедикацијата на општата анестезија кај кучињата, мачките и коњите. Исто така, овој лек може да се користи и за смирување кај свињите, говедата, куникулите, овците и козите. Освен хиперпролактинемијата, кај големите животни (коњот), ацепромазинот може да предизвика пролапсус на penisот со едем и парализа на *musculus retractor* на penisот.

БУТИРОФЕНОНИ

Како и фенотијазините, бутирофеноните предизвикуваат седација, антиеметичен ефект, редуција на моторната активност и инхибиција на активноста на катехоламините (допамин, норадреналин) во централниот нервен систем. Најзначаен претставник на оваа група на лекови е *азаперонои*.

Азаперонот е индициран за намалување или контрола на агресивноста кај свињите при прегрупирањето на прасињата по одбивањето, потоа за намалување на агресивноста на маториците со цел прифаќање на прасињата за цицање, и како предоперативен лек пред општата анестезија или царскиот рез кој се изведува под локална анестезија.

ТИОКСАНТЕНИ

Од тиоксантенските деривати во ветеринарната медицина се користи само **хлорпротиксенот**. Хлорпротиксенот е хемиски сличен на дериватите на фенотијазинот. Посилно го депримира централниот нервен систем и антихолинергичната активност му е повеќе изразена. Исто така, поседува антиеметички и антихистамински ефект.

РЕЗЕРПИН

Резерпинот е алкалоид добиен од коренот на растението *Rauwolfia serpentina*. Во организмот го инхибира врзувањето на катехоламините и серотонинот за нивните гранулирани везикули и на тој начин предизвикува намалување на нивната концентрација. Поради тоа овој лек во хуманата медицина се користи како антихипертензивно и седативно средство. Во ветеринарната медицина резерпинот ретко се користи како седатив, но поради антихипертензивното дејство нашол примена во спречување на руптурата на аортата кај мисирките кои брзо растат.

БЕНЗОДИЈАЗЕПИНИ

За разлика од барбитуратите, *бензодиазепините* и ако се применат во дози кои се многу поголеми од терапевтските не можат да предизвикаат длабока депресија на централниот нервен систем како што е анестезија или кома. Тоа е секако една од причините поради кои овие лекови денес исклучително многу се користат во хуманата медицина. Во ветеринарната пракса бензодиазепините најчесто се користат во третирањето на епилексијата кај кучињата, потоа за супресија на ексцитаторните ефекти на дисоцијативните анестетици (кетамин), за зголемување на апетитот, како и за намалување на зголемениот тонус на мускулатурата.

Дијазепамот е главен претставник на бензодиазепините. Тој дејствува анксиолитички (го отстранува стравот), хипнотички, антиконвулзивно и го стимулира апетитот. Во клиничката пракса се користи за седација на агресивните животни и за премедикација кај кетаминската анестезија.

Золазепамот има слично дејство како и дијазепамот. Во ветеринарната пракса се користи во комбинација со дисоцијативниот анестетик тилетамин за совладување на животните или за краткотрајна (30-минутна) анестезија кај кучињата, мачките, коњите и многу егзотични и диви видови на животни.

α_2 -АГОНИСТИ

α_2 -АДРЕНЕРГИЧКИ АГОНИСТИ (ТИЈАЗИНИ)

Седативното дејство на тијазините настанува како последица на стимулацијата на централните α_2 -адренергични рецептори. Освен седација, аналгезија и релаксација на скелетните мускули, овие лекови (дејствувајќи на истите рецептори) го намалуваат тонусот и мотилитетот на мазните мускули на дигестивниот тракт, ја инхибираат саливацијата и гастричната секреција.

Ксилазинот е силен агонист на α_2 -адренергичните рецептори. Кај третираните животни предизвикува седација со изразено аналгетско и мускулорелаксирачко дејство. Се користи кај кучињата, мачките, коњите и елените за предизвикување на седација (со пократок период на аналгезија) и како преанестетички лек пред локалната или општата анестезија. Кај мачките предизвикува повраќање, па со истата цел може да се користи по ингестијата на токсини.

Детомидинот, слично на ксилазинот, предизвикува седација и аналгезија, но овие ефекти се поизразени. Главно се користи кај коњите и говедата, како седативен аналгетик.

Медетомидинот се користи како преанестетички лек со изразени седативни и аналгетски својства. Кога се користи заедно со барбитуратите, кетаминот или инхалациските анестетици, предизвикува сигурна и доверлива седација, мускулна релаксација и аналгезија. Се користи кај кучињата и мачките.

ПРАШАЊА

1. Што се невролептички лекови и како се делат?
2. Кои се најважните претставници на фенотијазините?
3. Кои лекови спаѓаат во групата на бутирофенони?
4. Што е резерпин?
5. Кои лекови спаѓаат во групата на α_2 -адренергични агонисти?

ЛОКАЛНИ АНЕСТЕТИЦИ И РЕЛАКСАНТНИ ЛЕКОВИ

ЛОКАЛНИ АНЕСТЕТИЦИ

Лековите кои предизвикуваат неосетливост, односно губење на осетливоста во одреден дел од телото, по локалната апликација, кај животните во целосно будна состојба се нарекуваат *локални анестетици*. Голем број на супстанции можат да предизвикаат локална безболност, меѓутоа терминот “*локални анестетици*” се однесува само на оние соединенија кои дејствуваат реверзибилно и со чие дејство не доаѓа до оштетување на локалното ткиво на коешто се аплицира.

МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВО НА ЛОКАЛНИТЕ АНЕСТЕТИЦИ

Локалната анестезија настанува како последица на стабилизацијата на клеточната мембрана на нервните клетки. Оваа состојба локалните анестетици ја предизвикуваат како резултат на врзувањето за натриумските канали во клеточната мембрана, со што се спречува влегувањето на натриумот во клетките. Истото се случува и на аксоните на нервните клетки. На овој начин локалните анестетици го блокираат нормалното функционирање на каналите за натриум, што е неопходно за пренесување на дразбите низ нервните влакна.

Овој прекин во пренесувањето на дразбите настанува само на местото каде што лекот е применет, додека над или под местото зафатено со дејството на локалниот анестетик, спроведувањето на дразбите се одвива сосема нормално.

ВИДОВИ НА ЛОКАЛНА АНЕСТЕЗИЈА

Во зависност од местото и начинот на примена на локалните анестетици, постојат неколку видови на локална анестезија.

Површинска анестезија се постигнува со апликација на локалното анестетичко средство (во облик на прашок, раствор или маст) на површината на епителот на одредена слузница.

Инфилтративна анестезија се постигнува со вбризување на релативно голем волумен од растворот на локалното анестетичко средство под кожата или уште подлабоко во ткивото каде што се врши оперативниот зафат. На овој начин се постигнува парализа на најситните нервни завршетоци во соодветната област на телото.

Спроводна или блок анестезија се постигнува со вбризување на релативно мал волумен од растворот на локалното анестетичко средство во непосредна близина на некое нервно стебло или гранка на некој нерв. На овој начин се постигнува безболност, односно локална анестезија во оној предел или регион на телото кое го инервира засегнатиот нерв. Покрај овие три најважни видови на локална анестезија, со примената на локалните анестетици може да се постигне и спинална, паравертебрална и епидурална анестезија, кои се всушност посебни видови на спроводна анестезија.

ПОДЕЛБА И ОСНОВНИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ЛОКАЛНИТЕ АНЕСТЕТИЦИ

Локалните анестетици можат да се класифицираат на повеќе начини, а најчесто се делат според хемиската структура и на основа на клиничката примена. Најголемиот број на денес познати локални анестетици поседуваат *естерска* (прокаин, тетракаин, бензокаин) или *амидна* (лидокаин) хемиска структура.

Кокаинот е прототип за сите локални анестетици. Неговата употреба започнала уште пред повеќе од 100 години за површинска анестезија на очите. Тоа е алколоид добиен од листовите на растението *Erythroxylon coca*, кое расте во Јужна Америка. Иако е одличен површински локален анестетик, кокаинот денес сè поретко се користи поради несаканите ефекти кои ги предизвикува на кардиоваскуларниот и на централниот нервен систем, како и поради можноста од негова злоупотреба. За површинска анестезија на очите кај животните кокаин хидрохлоридот се користи во концентрација од 4 до 5%.

Прокаинот е првиот синтетички локален анестетик со задоволително анестетичко дејство. Иако поседува извесни недостатоци, прифатен е како добра замена за кокаинот за сите видови на анестезија со исклучок на површинската. Прокаинот денес се користи за изведување на инфилтративна и спроводна локална анестезија. За инфилтративна анестезија прокаинот се употребува во концентрација од 1 до 2 %, додека за блок анестезија се користи во концентрација од 4%. Дејството на прокаинот е доста кратко, па во растворите на овој анестетик мора да се додаде адреналин. Адреналинот се додава затоа што предизвикува вазоконстрикција и со тоа се спречува преминувањето на прокаинот од ткивото во крвта. Со оваа постапка анестетичкиот ефект на прокаинот станува подолг и посилен.

Тетракаинот е еден од најсилните локални анестетици, меѓутоа е и значително потоксичен. За предизвикување на површинска локална анестезија се користи во концентрација од 0.25 до 1%, додека за инфилтративна се користи во концентрација од 0.05 до 0.25%.

Бензокаинот се користи само за изведување на површинска локална анестезија. Во облик на прашок, паста или маслен раствор погоден е за апликација на повредената кожа и слузниците.

Лидокаинот е посилен локален анестетик од прокаинот, но затоа е и по токсичен. Локалната анестезија под дејство на овој анестетик настапува брзо и долго трае. За разлика од прокаинот, лидокаинот не предизвикува вазодилатација на местото на примената и неговите инјекциски раствори можат да се користат без додавање на адреналин. Погоден е за изведување на површинска, инфилтративна и спроводна анестезија. За изведување на површинската анестезија се користи во облик на паста или гел во концентрација од 5%, за инфилтративна неговите инјекциони раствори се користат во концентрација од 0.5 до 1%, а за спроводна во концентрација од 2 до 3%. Освен тоа, лидокаинот се користи за лечење на нарушениот срцев ритам кај сите видови на животни.

НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА НА ЛОКАЛНИТЕ АНЕСТЕТИЦИ

Од местото на примената локалните анестетици можат да се апсорбираат и во зависност од апсорбираната количина, да предизвикаат низа несакани ефекти на различни органи и ткива во организмот. Сепак, најизразени се оние што настануваат како последица на дејствувањето на локалните анестетици на централниот нервен систем, кардиоваскуларниот систем и крвта, а можни се и алергиски реакции.

Централен нервен систем - Локалните анестетици кај животните можат да предизвикаат вознемиреност и конвулзии, а поголемите количини и општа депресија на централниот нервен систем.

Кардиоваскуларен систем - За разлика од кокаинот кој доведува до вазоконстрикција и хипертензија, повеќето локални анестетици (прокаин, тетракаин) ја олабавуваат мазната мускулатура на крвните садови и предизвикуваат хипотензија. Покрај тоа, локалните анестетици дејствуваат и депресивно на силата на срцевата контракција.

Овој ефект е посилено изразен кај *амидниите* (лидокаи) отколку кај *естерскиите* (прокаин) локални анестетици.

Крв - По ресорпцијата во поголема количина, некои локални анестетици (прилокаин) можат да предизвикаат метхемоглобинемија.

Алергиски реакции - Локалните анестетици од естерскиот тип (прокаин, тетракаин, бензокаин) кај животните можат да предизвикаат алергиски реакции, кои се манифестираат со промени на кожата или со бронхоспазам.

РЕЛАКСАНТНИ ЛЕКОВИ

Релаксантните лекови предизвикуваат минлива релаксација (олабавување) на скелетната мускулатура. Добрата релаксација на скелетната мускулатура е неопходна за успешно изведување на оперативните зафати. Таа може да се постигне со продлабочување на општата анестезија (што претставува голема опасност за пациентот) или со апликацијата на релаксантни лекови. Парализа на скелетната мускулатура настанува поради дејствувањето на овие лекови на нервно-мускулните врски.

Најважни релаксантни лекови се: *тубокурариноиди*, *панкуронијумоиди*, *векуронијумоиди*, *атракуријумоиди*, *галамин* и *суксаметионијум*.

D-тубокураринот е главниот алкалоид добиен од отровот наречен кураре, кои јужноамериканските Индијанци го користеле за премачкување на стрелите во ловот на дивеч. Тој предизвикува парализа на скелетната мускулатура поради депресивното дејство на мионевралните врски. Со други зборови, D-тубокураринот овој ефект го постигнува така што го оневозможува дејството на невротрансмитерот ацетилхолин, кој нормално учествува во процесот на контракција на скелетната мускулатура. На централниот нервен систем D-тубокураринот не дејствува и нема аналгетски ефект. Поради тоа смее да се примени само кај животните во длабока анестезија. Во спротивно, може да се случи животното за време на операцијата да трпи страшни болки, а поради општата релаксација на скелетните мускули, да не е во состојба да го манифестира на кој било начин. Ефектите на тубокураринот на скелетните мускули може да се спречи со примената на неостигминот.

Панкуронијум, векуронијум и атракуријум дејствуваат на ист начин како и тубокураринот.

Галаминот е синтетичко соединение, со дејство слично на D-тубокураринот. Сепак, во однос на тубокураринот, галаминот е посоодветен за практична примена (има поголема терапевтска ширина), а дејството му е послабо и пократкотрајно. Покрај тоа, ефектите на галаминот (прекумерните дози) полесно се антагонизираат со неостигминот, отколку ефектите на тубокураринот даден во поголеми количини.

Сукцинилхолинот (суксаметонијумот) е релаксантно средство, хемиски доста слично на ацетилхолинот. Во плазмата под дејство на холинестеразата брзо хидролизира, па дејствува кратко. Меѓутоа, доколку се аплицира во облик на бавна интравенска инфузија, настапува долготрајна релаксација на скелетните мускули. Сукцинилхолинот се користи за краткотрајни хируршки или дијагностички процедури кај кучињата, мачките и коњите. Дејството на сукцинилхолинот не може да се антагонизира со неостигминот. Напротив, неостигминот со инхибицијата на естеразата, која го разложува сукцинилхолинот, го засилува неговото дејство.

РЕДОСЛЕД НА ЗАФАЌАЊЕ НА СКЕЛЕТНИТЕ МУСКУЛИ

Дејството на релаксантните лекови настапува многу брзо по интравенската апликација. Кај третираните животни најпрво се јавува слабост, а потоа настапува парализа (олабавување) на поедини скелетни мускули и тоа по следниот редослед: очни мускули, мускули на вилицата, мускули на вратот, мускули на екстремитетите, мускули на абдоменот, интеркостални мускули и дијафрагма.

Закрепнувањето на мускулите настапува по обратен редослед. Доколку кај третираните животни настапи парализа на интеркосталните мускули, а особено на дијафрагмата, престанува дишењето кое треба да се одржува вештачки за цело време на дејството на лекот.

По интравенската инјекција дејството на тубокураринот настапува за приближно 1 минута, максималниот ефект настапува за 3 до 5 минути, а траењето на дејството изнесува од 20 до 45 минути. Дејството на сукцинилхолинот е пократко, и во зависност од видот на животното, трае од 10 до 20 минути.

Ниеден од релаксантните лекови не дејствува на централниот нервен систем и нема аналгетски ефект.

ПРАШАЊА

1. Што се локални анестетици и како се делат?
2. Кои видови на локална анестезија ги познаваш?
3. Со кој механизам локалните анестетици предизвикуваат локална анестезија?
4. Кои се најважните несакани дејства на локалните анестетици?
5. Што се релаксантни лекови и како се делат според механизмот на дејствување?
6. По кој редослед настапува парализата (олабавувањето) на поедините скелетни мускули по примената на тубокураринот?

ФАРМАКОЛОГИЈА НА ВЕГЕТАТИВНИОТ НЕРВЕН СИСТЕМ

Вегетативниот или автономниот нервен систем со своите структури (нервни влакна, ганглии и нервни плексуси) ги инервира внатрешните органи како што се срцето, жлездите, крвните садови и мазните мускули. Анатомски вегетативниот нервен систем се дели на две посебно функционални единици: *симпатикус* (тораколумбален дел) и *парасимпатикус* (кранијален и сакрален дел). Внатрешните органи истовремено ги инервираат влакната на едниот и другиот дел на вегетативниот нервен систем и на нивната функција дејствуваат спротивно еден на друг. Така, на пример симпатичкиот дел ја стимулира работата на срцето, а влакната на парасимпатикусот ја кочат активноста на срцето.

По дразнењето на вегетативните нерви на нивните завршетоци се ослободуваат одредени хемиски супстанции кои потоа директно дејствуваат на различни органи. На краевите на симпатичките нерви се ослободува *норадреналин*, а на завршетоците на парасимпатичките нерви се ослободува *ацетилхолин*. Овие супстанции се нарекуваат *невротрансмитери* на вегетативниот нервен систем. Ефектите на дразнење на вегетативните нерви, односно ефектите на нивните невротрансмитери можат да ги предизвикаат и други хемиски слични супстанции внесени по егзоген пат (некои лекови). Сите ефекти на дејствување на невротрансмитерите на вегетативниот нервен систем или примената на други хемиски слични соединенија, на функцијата на внатрешните органи, се прикажани во табела 3.

Табела 3. - Приказ на ефектите на дразнење на вегетативните влакна или дејството на вегетативните лекови на поедини органи во организмот

ОРГАН		ЕФЕКТИ	
		СИМПАТИКУС	ПАРАСИМПАТИКУС
ОКО	зеница	<i>ширење (мидријаза), поради контракција на m. dilatator pupillae</i>	<i>собирање (миоза) поради контракција на m. sphincter pupillae</i>
	цилијарен мускул	<i>релаксација и парализа на акомодацијата</i>	<i>контракција и грч на акомодацијата</i>
ПЛУНКОВНИ ЖЛЕЗДИ		<i>секреција на густа леплива слюнка</i>	<i>секреција на ретка, воденеста слюнка</i>
СРЦЕ	фреквенција	<i>забрзување</i>	<i>забавување</i>
	сила на контракција	<i>зголемување</i>	<i>намалување</i>
БЕЛИ ДРОБОВИ	бронхии	<i>Релаксација (ширење)</i>	<i>контракција</i>
	бронхијални жлезди	---	<i>зголемена секреција</i>
ЖЕЛУДНИК И ЦРЕВА	тонус и моторитет	<i>намалување</i>	<i>зголемување</i>
	секреција	---	<i>зголемување</i>
МОЧЕН МЕУР		<i>опежнато уринирање</i>	<i>олеснето уринирање</i>

ПОДЕЛБА НА ЛЕКОВИТЕ КОИ ДЕЈСТВУВААТ НА ВНС

Лековите кои дејствуваат на ВНС можат да се класифицираат на повеќе начини, а најчесто се делат според местото и механизмот на дејствување, на следниве групи:

- *адренергични лекови* (катехоламини);
- *антиадренергични лекови* (алкалоиди на ржената гламница, празосин, феноксibenзамин, пропранолол и др.)
- *холинергични лекови* (ацетилхолин и други естри на холинот, антихолинестеразни супстанции, мускарин, ареколин и пилокарпин);
- *антихолинергични лекови* (атропин и скополамин, како и нивните полусинтетички и синтетички аналози);
- *ганглиски стимуланси* и *ганглиски блокајори* (никотин, мекамиламин, хексаметониум и др.)

ПРАШАЊА

1. Како анатомски се дели вегетативниот нервен систем?
2. Кој невротрансмитер се ослободува на краевите на симпатичките, а кој на завршетците на парасимпатичните нерви?
3. Како се делат лековите кои дејствуваат на вегетативниот нервен систем?

АДРЕНЕРГИЧНИ ЛЕКОВИ

Адренергичните лекови или симпатикомиметиците предизвикуваат слични или потполно исти ефекти како и стимулацијата или дразнењето (*mimesis* = дразнење) на адренергичните нерви. Ефектите на овие лекови во организмот можат да настанат поради *директното* дејство на адренергичните рецептори или по *индиректен* начин, т.е. со стимулација на ослободувањето на катехоламините од адренергичните нерви.

Според ефектите кои ги предизвикуваат во организмот, адренергичните лекови се делат на следниве групи:

- *катехоламини* (норадреналин, адреналин и допамин),
- *адренергични вазоконстриктори* (метараминол, фенилефрин, метоксамин, ефедрин и др.)
- *адренергични бронходилататори* (изопреналин, орципреналин, салбутамол и др.)
- *адренергични стимуланси на ЦНС* (амфетамин, метамфетамин),

КАТЕХОЛАМИНИ

Најважните претставници на катехоламините се *норадреналинои*, *адреналинои* и *допаминои*. Во организмот се синтетизираат од аминокиселината фенилаланин во адренергичните нерви, сржта на надбубрежната жлезда и централниот нервен систем. За терапевтски цели се користат синтетички катехоламини.

Ефектите на катехоламините (особено на норадреналинот) се многу слични со ефектите кои настануваат по дразнењето на симпатикусните нерви (табела 4)

Табела 4. - Најважни ефекти на стимулација и распределба на адренергичните алфа и бета-рецептори во организмот

ОРГАН		АДРЕНЕРГИЧЕН РЕЦЕПТОР	ЕФЕКТ
СРЦЕ		β	тахикардија и зголемена сила на контракцијата
КРВНИ САДОВИ	кожа и слузници	α	констрикција
	скелетни мускули	$\alpha + \beta$	констрикција и дилатација
БРОНХИИ		β	релаксација
ЦРЕВО		$\alpha + \beta$	намалување на мотилитетот и тонусот
УТЕРУС		β	релаксација
ЦРН ДРОБ		β	гликогенолиза

Катехоламините и другите адренергични лекови своите ефекти во организмот ги постигнуваат со дејствувањето на адренергичните алфа и бета-рецептори. Со стимулација на алфа-рецепторите настанува вазоконстрикција, мидријаза и релаксација на мазните мускули на дигестивниот тракт, додека со активација на бета-адренергичните рецептори настанува забрзување и засилување на срцевата работа, бронходилатација и вазодилатација.

Норадреналинот и фенилефринот се стимуланси претежно на алфа-рецепторите, а изопреналинот селективно ги стимулира само бета-рецепторите. Адреналинот дејствува и на алфа и на бета-рецепторите.

Дејстувања и ефекти на норадреналинот и адреналинот во организмот - Овие два катехоламини предизвикуваат многу слични ефекти во организмот, а има и случаи каде дејствата им се разликуваат. Така, на пример, норадреналинот како првенствен стимулатор на алфа-адренергичните рецептори во кардиоваскуларниот систем предизвикува општа вазоконстрикција и зголемување на артерискиот крвен притисок. Од друга страна, адреналинот дејствува на бета-адренергичните рецептори во срцевиот мускул и доведува до засилена контракција и забрзување на работата на срцето. Адреналинот во однос на норадреналинот е значително посилен бронходилататор. Освен тоа, благодарение на широката распределба на адренергичните рецептори, адреналинот и норадреналинот покажуваат и низа други ефекти во организмот.

Терапевтска примена. - Во клиничката пракса адреналинот почесто се користи за терапевтски цели отколку норадреналинот. Адреналинот многу успешно се употребува кај разни *алергиски реакции* и кај *анафилактичниот шок*. При изведувањето на локалната анестезија, адреналинот (како вазоконстриктор) се додава во растворите на локалните анестетици (прокаин) со цел спречување на нивната ресорпција, а со самото тоа се продолжува и засилува дејството на локалната анестезија. Адреналинот се користи и кај *акутниот засвој на срцецо*, каде по апликацијата на адреналинот директно во срцевиот мускул, работата на овој орган повторно може да се воспостави.

Допаминот е супстанција која настанува како прекурсор во биосинтезата на норадреналинот и адреналинот. Неговото дејствување на алфа- и бета-адренергичните рецептори е значително послабо од тоа на адреналинот и норадреналинот. Поради тоа допаминот предизвикува само блага вазоконстрикција и слаба стимулација на работата на срцето. Своите ефекти во организмот овој лек ги остварува пред сè преку специфичните допамински рецептори. Со стимулација на овие рецептори допаминот предизвикува вазодилатација на бубрежните, мезентеријалните, коронарните и интрацеребралните крвни садови.

АДРЕНЕРГИЧНИ ВАЗОКОНСТРИКТОРИ

Најважни адренергични вазоконстриктори се: *ефедриноц*, *мецараминолоц*, *фенилефриноц*, *мецоксаминоц* и *нафазолиноц*. Овие лекови се користат за предизвикување на *локална* или *оцшца вазоконстрикција*.

Ефедринот спаѓа во групата на индиректни и директни симпатикомиметици. Како природен алкалоид (изолиран од растението *Ephedra vulgaris*), ефедринот е познат во медицината веќе неколку векови. Денес се добива по синтетички пат.

Во организмот ефедринот предизвикува ослободување на адреналинот и норадреналинот, а во одредена мера дејствува и директно на симпатички инервираните органи. Поради празнењето на норадреналинот од симпатичните нервни завршетоци, неговите ефекти по секое следно вбризување брзо слабеат. Оваа појава се нарекува *шахифлакција*.

Најважен ефект на ефедринот е вазоконстрикцијата. За овој ефект е карактеристично дека настапува побавно и трае подолго отколку кај адреналинот. Ефедринот дејствува стимулативно на срцето, односно ја зголемува силата на контракцијата и ја забрзува работата на срцето. Резултат на ваквото дејство е покачување на артерискиот крвен притисок. Ефедринот дејствува стимулативно и на централниот нервен систем. Тој бил првиот клинички користен симпатикомиметик кој се користел во лечењето на астмата (бронходилататорен ефект).

Ефедринот главно се користи локално за деконгестија (вазоконстрикција) на крвните садови на слузницата на носот.

Метараминолот е силен вазоконстрикторен лек. Неговите ефекти се последица на индиректното (α - и β -рецептори) и директното дејство (α -рецептори). Се користи при хипотензија и за констрикција на крвните садови на слузницата на носот.

Фенилефринот дејствува како директен симпатикомиметик на α -рецепторите. Ефектите му се послаби од ефектите на норадреналинот, но затоа се подолготрајни. Се применува за иста намена како и метараминолот.

Метоксامينот е директен симпатикомиметик (α -рецептори) со долготрајно дејство. Се применува како антихипотензив кај анестезираните животни.

Нафазолинот е α -агонист кој се карактеризира со брзо и пролонгирано дејство. Овој директен симпатикомиметик се употребува како локален назален и конјунктивален деконгестив.

АДРЕНЕРГИЧНИ БРОНХОДИЛАТАТОРИ

Најпознати претставници на оваа група лекови се: изопреналинот, орципреналинот, тербуталинот, салбутамолот, фенотеролот и кленбутеролот. Во ветеринарната медицина најчесто се користат *изопреналиној*, *салбуџамолој* и *кленбуџеролој*.

Изопреналинот неселективно ги стимулира сите бета-рецептори, како оние во срцето, така и во бронхиите. Како резултат на стимулацијата на β_1 -рецепторите во срцето, настанува тахикардија и аритмија, а поради дејството на β_2 -рецепторите во бронхиите се јавува бронходилатација. За разлика од изопреналинот, **салбутамолот** и **кленбутеролот** селективно ги стимулираат само β_2 -рецепторите кои се наоѓаат во бронхиите. Од таа причина тие не предизвикуваат несакани ефекти на срцето. Сите овие лекови главно се користат во хуманата медицина за предизвикување на бронходилатација кај луѓе кои боледуваат од астма.

АДРЕНЕРГИЧНИ СТИМУЛАНСИ НА ЦЕНТРАЛНИОТ НЕРВЕН СИСТЕМ

Најважни адренергични стимуланси на централниот нервен систем се амфетаминот, метамфетаминот и хидроксиамфетаминот. Овие лекови спаѓаат во индиректни симпатикомиметици и подетално се опишани во поглавјето "Екситанси на централниот нервен систем".

ПРАШАЊА

1. Што се адренергични лекови и како се делат според ефектите кои ги предизвикуваат?
2. Кои се најважни ефекти и индикации за примена на катехоламините во организмот?
3. Кои се најважните адренергични вазоконстриктори?
4. Кои се најпознати претставници на адренергичните бронходилататори?
5. Кои адренергични лекови го стимулираат централниот нервен систем?

АНТИАДРЕНЕРГИЧНИ ЛЕКОВИ - АДРЕНОЛИТИЦИ

Антиадренергичните лекови или адренолитиците ги блокираат адренергичните α - и β -рецептори, односно сите ефекти на адренергичните супстанции, кои настануваат со стимулацијата на овие рецептори. Во зависност од типот на рецепторите кои ги блокираат, антиадренергичните лекови се делат на α и β -адренергични блокатори. Покрај нив, во адренолитици спаѓаат и блокаторите на адренергичните неврони.

Најважни **блокатори на α -адренергичните рецептори** се: *феноксibenзамин, шoлазолин, фенилоламин, иразосин и алкалоидите на 'ржената гламница.*

Најпознати **блокатори на β -адренергичните рецептори** се: *пропранолол, софалол, айенолол* и др.

Претставник на **блокаторите на адренергичните неврони** е *резерпиноид* (за кој е кажано претходно).

БЛОКАТОРИ НА АЛФА-АДРЕНЕРГИЧНИТЕ РЕЦЕПТОРИ

Најважен фармаколошки ефект на лековите од оваа група е блокирањето на адренергичните α -рецептори и со тоа спречување на настанување на вазоконстрикторното, односно хипертензивното дејство на катехоламините. Со други зборови, ефектите на антагонистите на α -адренергичните рецептори најмногу се манифестираат на кардиоваскуларниот систем. Според потеклото, овие лекови се делат на алкалоиди на 'ржената гламница и оние кои се добиени по синтетички пат.

Алкалоиди на 'ржената гламна (ергот алкалоиди) - 'Ржената гламница (*Claviceps purpurea*) е габа која во текот на летните влажни месеци може да израсне на класјето на 'ржта. Од неа, односно од нејзиниот траен мицелиум (*Secale cornutum*) се изолирани голем број на алкалоиди кои се користат во терапијата. Од природните алкалоиди е добиен голем број на полусинтетички деривати (хидрирани алкалоиди).

Најважни *природни алкалоиди* се ерготаминот, ергометринот и ерготоксинот, а од *хидрираниите алкалоиди* најпознат е дихидроерготаминот. Природните алкалоиди на 'ржената гламница дејствуваат стимулативно на сите мазни мускули, а особено на мазните мускули на крвните садови и утерусот. Како резултат на ваквото дејство се јавува вазоконстрикција и контракција на утерусот. Поради тоа, постпарталните крвавења се најважна индикација за примена на овие алкалоиди. За разлика од природните, хидрираните алкалоиди дејствуваат вазодилататорно.

Феноксibenзаминот е синтетички блокатор на α -адренергичните рецептори. Тој го блокира вазоконстрикторното дејство на адреналинот и норадреналинот на артериолите. Ефектот му е најизразен на периферните крвни садови каде предизвикува вазодилатација и зголемување на протокот на крв во кожата. Тој се користи кај малите животни, пред сè кај кучињата и мачките, за намалување на тонусот на внатрешниот уретрален сфинктер, како и хипертензијата која се јавува поради тумор на сржта на надбубрежната жлезда (феохромцитом).

Фентоламинот и **толазолинот** се исто така компетитивни блокатори на адренергичните α -рецептори. Се користат за предизвикување на вазодилатација кај вазоспастичните состојби. Фентоламинот го намалува прекумерно покачениот крвен притисок предизвикан од високите дози на симпатикомиметикот. Толазолинот се аплицира како антидот по предозирањето со ксилазин (види α_2 -агонисти - тијазини) кај преживарите.

БЛОКАТОРИ НА БЕТА-АДРЕНЕРГИЧНИТЕ РЕЦЕПТОРИ

Овие лекови компетитивно ги блокираат адренергичните β -рецептори, а со тоа и сите ефекти на адренергичните супстанции кои настануваат по стимулацијата на адренергичните β -рецептори.

Во зависност од рецепторите на кои дејствуваат во организмот, тие можат да се поделат на *селективни* и *неселективни бета-блокатори*.

Селективните β -блокатори претежно ги блокираат β_1 -рецепторите кои се наоѓаат во срцето, па поради тоа уште се нарекуваат и кардиоселективни β -блокатори. Најпознати претставници на оваа група на лекови се: *ајенолол* и *мејопролол*.

Неселективните блокатори на адренергичните β -рецептори истовремено ги блокираат β_1 -рецепторите во срцето и β_2 -рецепторите во белите дробови. Во оваа група спаѓаат: *пропранолол*, *софалол*, *оксипренолол*, *индолол* и др.

Дејства и ефекти на бета-блокаторите. - Со блокада на β -рецепторите во срцето, адренергичните β -блокатори предизвикуваат намалување на контрактилноста, фреквенцијата и минутниот волумен на срцето. Со дејствување на β_2 -рецепторите во бронхиите, β -блокаторите предизвикуваат стеснување на бронхиите или *bronхоконстрикција*.

Блокаторите на адренергичните β -рецептори главно се користат во хуманата медицина во терапија на хипертензијата, ангина пекторис и аритмиите на срцето. За сега само некои се користат во ветеринарната медицина. Така, неселективниот β -блокатор пропранолол се употребува за превенирање на аритмијата предизвикана од адреналинот кај анестезирани кучиња. Исто така, пропранолол се покажал како ефикасен лек и во лечењето на системската хипертензија, хипертрофичната кардиомиопатија и тиреотоксикозата кај животните.

ПРАШАЊА

1. Што се антиадренергични лекови и како се делат?
2. Кои се најважните претставници на алфа, а кои на бета-антиадренергичните лекови?
3. Кои се најважните ефекти на антиадренергичните лекови?

ХОЛИНЕРГИЧНИ ЛЕКОВИ

Холинергичните лекови или холиномиметиците своите ефекти во организмот ги постигнуваат со стимулација на мускаринските и никотинските холинергични рецептори. Во оваа група на лекови спаѓаат ацетилхолинот (невротрансмитер на холинергичниот нервен систем) и другите супстанции кои хемиски и по дејството му се слични. Ацетилхолинот се создава и депонира во везикулите кои се наоѓаат на краевите на парасимпатичните нервни влакна. По дразнењето на нервното влакно, извесно количество од оваа супстанција се ослободува и ги пренесува импулсите на органите (срце, мазни мускули, егзокрини жлезди) во кои се наоѓаат мускаринските рецептори. Освен дејството врз наведените ефекторни органи, ацетилхолинот игра улога на невротрансмитер и во вегетативните ганглии, соматските моторни нерви, нервот кој ја инервира надбубрежната жлезда и во многу синапси на ЦНС, каде што по ослободувањето дејствува на никотинските рецептори сместени во вегетативните ганглии, скелетната мускулатура и сржта на надбубрежната жлезда.

Холинергичните лекови во организмот можат да дејствуваат на два начина, па врз основа на тоа се делат во две групи.

Првата група ја чинат *холинергичните лекови со директно*, а во втората група спаѓаат *холинергичните лекови со индиректно дејство* или *антихолинестеразните супстанции*.

ХОЛИНЕРГИЧНИ ЛЕКОВИ СО ДИРЕКТНО ДЕЈСТВО

Овие лекови своите ефекти ги остваруваат со директно дејство на мускаринските и никотинските холинергични рецептори. На овој начин дејствуваат *ацетилхолинот* и другите естри на холинот (*карбахол*, *меџахолин* и *беџанехол*), како и природните алкалоиди *џилокарџин*, *ареколин* и *мускарин*.

Ацетилхолинот е природен невротрансмитер на холинергичниот нервен систем. Под дејство на ензимот ацетилхолинестераза, ацетилхолинот во организмот многу брзо се разложува на холин и оцетна киселина. Поради тоа неговото дејство трае кратко и не е погоден за терапија. Ефектите на ацетилхолинот се исти со ефектите кои настануваат со дразнење на парасимпатичните нервни влакна.

Карбахолот е хемиски сличен на ацетилхолинот. Многу силно дејствува на мазната мускулатура на дигестивниот и уринарниот тракт. Резистентен е на дејството на ензимот холинестераза, па неговите ефекти траат долго. Карбахолот кај повеќето домашни животни најчесто се користи за лечење на опстипацијата, потоа при задржување на мекониумот кај ждребињата, атонија и пренатрупување на бурагот и ретикулумот и опструкција на хранопроводот.

Метахолинот е соединение хемиски многу слично на ацетилхолинот. За разлика од ацетилхолинот, метахолинот многу слабо дејствува на никотинските, а значително посилно на мускаринските холинергични рецептори. Метахолинот ретко се користи кај животните. Кај луѓето се употребувал во терапијата на тахикардијата од преткоморно потекло.

Бетанехолот исто така е хемиски сличен на ацетилхолинот. Предоминантно дејствува на мускаринските рецептори, а многу слабо на никотинските. За разлика од метахолинот, мускаринските ефекти на бетанехолот се повеќе изразени во гастроинтестиналниот тракт, каде се користи за подобрување на мотилитетот на цревата. Освен тоа може да се користи и при уролитијаза кај мачките. Како и карбахолот, резистентен е на дејството на ензимот ацетилхолинестераза.

Пилокарпинот, ареколиноот и мускаринот се природни алкалоиди со претежно мускаринско дејство. Во ова свое дејство поселективни се од естрите на холинот. Пилокарпинот е добиен од растението *Pilocarpus jaborandi*, ареколиноот од растението *Areca catechu*, а мускаринот е пронајден во отровната габа *Ammanita muscaria*. Во клиничката пракса се користи само пилокарпинот кој особено е ефикасен во стимулацијата на секрецијата на егзокрините жлезди (пунковни, потни, мукозни, гастрични), како и во секрецијата на егзокриниот панкреас, додека неговите ефекти на мазната мускулатура на цревата се послаби. Тој се користи локално за предизвикување на мијоза (собирање на зениците) во лекувањето на глаукомот. За уништување на тениите кај кучињата порано е користен ареколиноот, но денес тој е заменет со подобри и посигурни лекови. Мускаринот е најселективен стимуланс на мускаринските рецептори, од сите холиномиметици. Поради тоа најмногу бил користен во експериментални цели, па според него и мускаринските рецептори го добиле името. Не се користи во терапијата.

ХОЛИНЕРГИЧНИ ЛЕКОВИ СО ИНДИРЕКТНО ДЕЈСТВО (АНТИХОЛИНЕСТЕРАЗНИ СУПСТАНЦИИ)

Овие лекови го инхибираат ензимот ацетилхолинестераза (кој го разложува ацетилхолинот) и со тоа предизвикуваат насобирање на ендогениот ацетилхолин во организмот. На овој (индиректен) начин, т.е. преку ендогениот ацетилхолин дејствуваат антихолинестеразните лекови (*физосџин, неосџин, џиридосџин*) кои реверзибилно го инхибираат ензимот ацетилхолинестераза (види табела 5). За разлика од ацетилхолинот, овие лекови побавно се разложуваат, па со самото тоа и нивните ефекти подолго траат и се посоодветни за клиничка примена. Постојат и ирреверзибилни инхибитори на ацетилхолинестеразата, како што се *антихолинестеразниите инсекџициди* (антихолинестеразните антипаразитици) и *антихолинестеразниите бојни ојрови*.

Табела 5. - Антихолинестеразни супстанции

РЕВЕРЗИБИЛНИ	ИРЕВРЗИБИЛНИ	
	АНТИПАРАЗИТИЦИ (ИНСЕКТИЦИД)	БОЈНИ ОТРОВИ
<i>физостигмин</i> <i>неостигмин</i> <i>пиридостигмин</i> <i>едрофониум</i>	<i>дијазинон</i> <i>ипаразион</i> <i>малазион</i> <i>фосфамидон</i>	<i>сарин</i> <i>соман</i> <i>џабун</i> “VX”

Најпознати **реверзибилни инхибитори на ацетилхолинестеразата** се *физостигминои* и *неостигминои*. Физостигминот е природен алкалоид кој во медицината се употребува во облик на салицилат, додека неостигминот е добиен по синтетички пат. И двете супстанции по дејството се многу слични. Порано и едниот и другиот лек се употребувале во терапијата на атонија на цревата и атонија на уринарниот тракт. Денес физостигминот најчесто се користи за локална примена во окото, со цел предизвикување на стеснување на зеницата (мијоза) и намалување на интраокуларниот (внатрешниот очен) притисок. Исто така, овој лек се користи и во лекувањето на животните отруени со растението балан (помамница).

Антихолинестеразните антипаразитици и бојните отрови по хемискиот состав се органски естри на фосфорната киселина или органофосфати. Тие силно и долготрајно ја инхибираат активноста на ензимот ацетилхолинестераза, па се вбројуваат во групата на иреверзибилни инхибитори на овој ензим.

Одреден број на органофосфорни соединенија денес многу успешно се користат против инсектите и тоа како во земјоделието за заштита на растенијата, така и во ветеринарната медицина за заштита на животните од разните екто и ендопаразити. Во ветеринарната медицина најчесто се користат: *ипаразионои*, *малазионои*, *дијазионои* и *азамеифосои*.

Сите овие соединенија се силни отрови и со нив треба внимателно да се ракува. На животните, по примената на лекот, не смее да им се дозволи да ја лижат кожата. Сепак, труења со органофосфорните соединенија се случуваат и се манифестираат со засилена саливација, болни грчеви на цревата, мијоза, грчеви на напречно-пругастата мускулатура и парализа на дишењето. Во лечењето на отруените животни, поради спречување на наведените симптоми се користи *ајропин* како и супстанции кои имаат способност повторно да го активираат (реактивираат) ензимот ацетилхолинестераза, кој е блокиран од органофосфорните соединенија. Најпознати реактиватори на ацетилхолинестеразата се *ипралидоксимои* и *обидоксимои*.

Во антихолинестеразни бојни отрови спаѓаат: *сарин*, *соман*, *џабун* и “VX” отровите.

Механизмот на дејствување на овие отрови е ист како и кај органофосфорните инсектициди. Меѓутоа, бојните отрови се за десет до сто пати потоксични, а со самото тоа и посилни инхибитори на ацетилхолинестеразата. Примарното место на дејствување на овие отрови е централниот нервен систем, па поради тоа се нарекуваат и *нервни бојни отрови*. Во организмот тие можат да навлезат преку кожата, устата или со инхалација. За лечење на труењата со овие бојни отрови исто така се користат атропин и реактиватори на ацетилхолинестеразата. Дијазепамот се применува интравенски против конвулзиите.

ПРАШАЊА

1. Како се делат холинергичните лекови?
2. Кои лекови спаѓаат во холинергични лекови со директно, а кои со индиректно дејство?
3. Преку кои рецептори холинергичните лекови ги остваруваат своите ефекти?
4. Кои се најважни ефекти на дејствувањето на мускаринските рецептори, а кои настануваат како последица на дејствувањето на овие лекови на никотинските рецептори?
5. Кои лекови се користат во лекувањето на животните отруени со органофосфорните инсектициди и нервните бојни отрови?

АНТИХОЛИНЕРГИЧНИ ЛЕКОВИ

Антихолинергичните лекови компетитивно ги блокираат мускаринските рецептори, а со тоа и сите ефекти кои настануваат со дејството на ацетилхолинот врз овие рецептори. Во оваа група на лекови спаѓаат природните алкалоиди, како и нивните полусинтетички и синтетички замени.

Атропинот, скополаминот и хиосциаминот се природни алкалоиди кои ги содржат некои растенија од фамилијата *Solanaceae*, како што се баланот (*Atropa belladonna*), *ѿаѿѿулаѿѿа* (*Datura stramonium*) и *буникаѿѿа* (*Hyoscyamus niger*). Поради поседувањето на одредени фармаколошки ефекти, луѓето уште многу одамна ги користеле овие растенија во облик на т.н. “магиски дроги”. Атропинот, скополаминот и хиосцијаминот се добиени и по синтетички пат. Денес во праксата се користат само атропинот и скополаминот.

Атропинот и скополаминот ги блокираат сите ефекти во организмот, кои се последица на дразбата на мускаринските рецептори. Со блокада на мускаринските рецептори тие го спречуваат дејството на ацетилхолинот и другите холинергични супстанции на функцијата на внатрешните органи, како што се срцето, жлездите и мазните мускули. Поради тоа, за одредено време, од функција се исклучува парасимпатичниот систем и доаѓа до преовладување на адренергичниот нервен систем. Со други зборови, ефектите на атропинот и скополаминот донекаде се слични на ефектите на адреналинот и норадреналинот.

Ефекти на атропинот и скополаминот во организмот: Атропинот и скополаминот го намалуваат или отстрануваат зголемениот тонус и спазам на мазните мускули во дигестивниот тракт. Овие алкалоиди предизвикуваат олабавување на мазните мускули, односно *спазмололитичен ефект* и на мазните мускули на другите органи (брохиите), но во нешто помала мера. Антихолинергичните лекови ја инхибираат секрецијата на плунковните, бронхијалните и потните жлезди. Под дејство на овие лекови се намалува и лачењето на желудочниот сок, но не влијаат позначително на секрецијата на хлороводородната киселина. Со накапување во окото, атропинот предизвикува проширување на зениците (мидријаза), парализа на *акомодацијата*, а може да предизвика и зголемување на *интраокуларниот притисок*. Атропинот и скополаминот го блокираат (исклучуваат) ефектот на *nervus vagus* на срцето и на тој начин предизвикуваат забрзана работа на срцето.

Индикации: Овие лекови најчесто се применуваат за *ослабување на спазмот на мазните мускулатура* во дигестивниот, респираторниот и уринарниот тракт, како и во жолчните патишта. Атропинот се користи како антидот во лекувањето на животните отруени со *органофосфорни* или *антихолинергични инсектициди*. Тогаш атропинот се применува во дози значително поголеми од вообичаените. Во *предоперативната подготовка на животните* атропинот се применува поради спречување на прекумерната саливација кај кучињата, односно прекумерната саливација и бронхијална секреција кај говедата, која настанува за време на општата инхалациона анестезија. Во офталмологијата атропинот служи за *проширување на зениците*. Се накапува во окото во облик на 1% воден раствор.

Труење со атропин: Кај животните ретко настанува труење со атропин, односно со балан, растението кое го содржи овој алкалоид. Доколку животното се отруе, ефектите на труењето се манифестираат со екстремно сува уста, забрзан пулс и дишење, проширени зеници, слепило, опстипација, ретенција на урината, вознемиреност и тремор на мускулите. Во терапијата на отруените животни се користат фармаколошките антагонисти на атропинот како што се неостигминот и физостигминот.

СИНТЕТИЧКИ ЗАМЕНИ ЗА АТРОПИН И СКОПОЛАМИН

Денес постојат голем број на полусинтетички и синтетички аналози, како и деривати на атропинот и скополаминот. Тие настанале како резултат на обидот да се пронајдат нови супстанции со што помалку несакани ефекти, кои инаку ги поседуваат природните алкалоиди.

Според намената, овие лекови се делат на *мидријатици* и *спазмололитици*.

Мидријатици - Во мидријатици спаѓаат *евкатропинот* и *тропикамидот*. Двата лека предизвикуваат мидријаза, која значително пократко трае отколку кај атропинот и не е проследена со парализа на акомодацијата.

Спазмолитици - Лековите од оваа група предизвикуваат олабавување или релаксирање на мазната мускулатура во гастроинтестиналниот тракт, но без несакани ефекти како што се мидријаза, сува уста или тахикардија. Овде спаѓаат *скополамин-бутил-бромидои* и *бензеишмидои*, кој е индициран кај свињите. *Хомаипроинои* исто така се користи како спазмолитик и дејството му е значително пократко во однос на атропинот. Применет орално кај малите животни, тој ефикасно ја отстранува хиперсекрецијата и бронхоконстрикцијата во горните респираторни патишта.

ГАНГЛИСКИ БЛОКАТОРИ

Ганглиоблокаторите се лекови кои го блокираат дејството на ацетилхолинот во ганглиските синапси на симпатикусниот (адренергичниот) и парасимпатикусниот (холинергичниот) нервен систем. Тоа значи дека овие лекови го блокираат дејството на комплетниот автономен нервен систем, па истовремено се однесуваат како симпатолитици и како парасимпатолитици. Поради тоа, нивните ефекти во поедините ефекторни органи ќе зависат од тоа кој од овие системи доминира во дадениот орган. Така, на пример, во дигестивниот систем ќе се намалат перисталтиката и секрецијата, па ќе настане опстипација (бидејќи доминира парасимпатикусот), а во крвните садови ќе настане вазодилатација и поради тоа пад на крвниот притисок, поради доминацијата на симпатикусот.

Блокадата на трансмисијата во ганглиите, ганглиоблокаторите може да ја постигнат со *комбиетиивно (недејоларизирачко) блокирање* на никотинските холинергични рецептори во ганглиите, или со *дејоларизирачко блокирање* (со продолжена т.е. трајна деполаризација на ганглиските клетки). На првиот начин дејствуваат ганглиските блокатори, како што се: *хексаметионум*, *йенџаметионум*, *йенџолиниум*, *мекамиламин* и други лекови, а најпознати претставници на вториот механизам на блокада на ганглиските клетки се *никоинои* и *лобелинои*. Ганглиоблокаторите најмногу се користеле во лечењето на спастичните колики кај коњите.

ПРАШАЊА

1. Што се антихолинергични лекови и како се делат?
2. Кои лекови ги блокираат мускаринските, а кои никотинските холинергични рецептори?
3. Наведи ги најважните ефекти, кои настануваат со блокада на мускаринските и никотинските рецептори?
4. Кои се најважните индикации за примена на антихолинергичните лекови?
5. Што се ганглиски блокатори и како се делат?

ФАРМАКОЛОГИЈА НА РЕСПИРАТОРНИОТ СИСТЕМ

Со помош на дишењето животните и луѓето вршат размена на гасовите со околината. Во тој процес се разменуваат кислородот (O_2) и јаглеродниот двооксид (CO_2). Организмот го зема кислородот од атмосферата, а јаглеродниот двооксид како краен производ на метаболизмот од организмот мора да се елиминира во атмосферата. Дишењето се извршува преку респираторниот систем, односно белите дробови со чија функција управува респираторниот центар кој се наоѓа во продолжениот мозок.

За лечење на патолошките состојби и нарушувањата во функцијата на овој систем се користат бројни лекови, а најпознати меѓу нив се:

- *експекторантни лекови*
- *муколитички*
- *антиастици*
- *стимулатори на дишењето*
- *назални деконгестиви и*
- *лекови против астма и други опструктивни состојби на респираторниот тракт*

ЕКСПЕКТОРАНТНИ ЛЕКОВИ (МУКОКИНЕТИЦИ)

Експекторантните лекови или мукокинезиците се лекови кои ја разводнуваат или омекнуваат густата, вискозна бронхијална слуз и со тоа го олеснуваат нејзиното искашлување (експекторанција) од фарингсот, ларингсот, трахејата, бронхиите и белите дробови.

Во физиолошки услови течната покривка на бронхиите е поделена во два слоја: на подлабок (сол) слој кој е со воденеста конзистенција и површински погуст (гел) слој кој е со вискозна конзистенција.

Основна функција на гелниот слој е на својата површина да ги прифаќа сите туѓи материи кои ќе влезат во бронхиите. Овој слој, поради постојаното бранување на бронхијалните цилии, постепено се поместува спрема горните партии на респираторното стебло. Кога ќе дојде до тусигените зони, тогаш со искашлувањето се исфрлува од организмот. Меѓутоа, во патолошки услови оваа функција на гелниот слој е значително нарушена, па доаѓа до насобирање на слузта во бронхиите.

Експекторантните лекови кај животните може да се применат со инхалација, преку устата или по парентерален пат, и сите тие разводнувањето и искашлувањето на вискозната слуз го постигнуваат на еден или на повеќе од следните начини:

- со менување на конзистенцијата (разводнување) на гелниот слој,
- со намалување на адхезивноста на гелниот слој,
- со зголемување на дебелината на солниот слој на мукоцилијарната покривка и
- со зголемување на активноста на цилиите.

На разводнувањето на бронхијалната слуз (а со тоа и на искашлувањето) мора да претходи зголемена белодробна секреција. Бидејќи експекторантните лекови зголемувањето на бронхијалната слуз може да го предизвикаат на најмалку три начини, можеме да ги поделиме во три основни групи: *наузеозни, секретполиптички и секретомоторички експекторанси*. Освен наведените постои и четврта група, која ја чинат *оситанитипите експекторанси*.

НАУЗЕОЗНИ ЕКСПЕКТОРАНСИ

Наузеозните експекторанси името го добиле по зборот наузеа (мачнина), специфична состојба која му претходи на рефлексот на повраќање. Со самото тоа, овие лекови се во тесна врска со еметиците, т.е. лековите кои предизвикуваат повраќање. Наузејата настанува поради дразнење на центарот за повраќање, а се карактеризира (меѓу другото) со зголемено лачење на жлездите во горните партии на дигестивниот тракт. Поради тоа, овие патишта стануваат лизгави и како такви го олеснуваат исфрлувањето на повратената содржина. Меѓутоа, засилената секреција во дигестивниот тракт е проследена и со зголемено лачење на бронхијалните жлезди во респираторниот систем, што може да биде и корисно, доколку тука е присутна густа и леплива слуз. На овој начин, слузта ќе биде омекната, а со тоа на животното ќе му се олесни искашлувањето. Многу е значајно што овој ефект на наузеозните експекторанси може да се постигне со давање на помали дози (субеметички) кои не предизвикуваат мачнина и повраќање.

Во оваа група на експекторанси припаѓаат растителните дроги кои содржат алкалоиди и сапонини со иритантно дејство на слузницата на желудникот, со што по рефлексен механизам предизвикуваат засилена секреција на бронхијалните жлезди. Тоа се коренот од ипекакуана (*Ipecacuanhae radix*), коренот од јаглика (*Primulae radix*), коренот од сапуника (*Saponariae radix*) и коренот од сенега (*Senegae radix*). Сличен механизам на дејство имаат и *антиимон џенџасулфидој* и *калиум џарџарайој*, па и тие се вбројуваат во оваа група.

Ипекакуана - Ипекакуаната е бразилско растение чиј корен ги содржи алкалоидите (*еметин, цефелин, метилпсихоприн и психоприн*) од кои најважни се еметинот и цефелинот. Тие локално дејствуваат надражително и кај животните (по примената во поголеми количини) предизвикуваат повраќање и пролив (цефелин). Меѓутоа, кога ќе се применат во помали (субеметички) количини, ипекакуаната (еметинот) предизвикува само рефлексно зголемување на секрецијата на бронхијалните жлезди. Се смета дека еметинот ја зголемува секрецијата на бронхијалните жлезди за 143% кај малите животни. За овие цели ипекакуаната се применува во облик на инфуза.

Сапонините, односно сапонозидите содржани во коренот на јагликата, сапуниката и сенегата, дејствуваат на сличен начин како и алкалоидите на ипекакуаната. Всушност, тие по оралната апликација не апсорбираат, туку ја иритираат слузницата на желудникот, поради што настанува рефлексна секреција како во желудникот така и во бронхиите.

Освен тоа, овие сапонини предизвикуваат и чувство на гребеше во ждрелото, со што се предизвикува и рефлексот на кашлање. Сите три растенија се користат во облик на декокт.

Кога ќе се применат во количини поголеми од терапевтските, алкалоидите на ипекакуаната (и наведените сапонини) предизвикуваат трајно повраќање и крвав пролив, а можна е и албуминурија и срцева аритмија.

СЕКРЕТОЛИТИЧКИ ЕКСПЕКТОРАНЦИ

Претставниците на оваа група на лекови, исто така го засилуваат лачењето на бронхијалните жлезди и со тоа ја омекнуваат густата и леплива бронхијална слуз. Се делат на *ексјекторантни соли (јодиди)* и *синтетички ексјекторантни соединенија (бромхексин, дембрексин)*.

ЈОДИДИ

Калиум јодидот и натриум јодидот се најсилни до денес познати експекторантни соли. По оралната примена многу бргу се излачуваат преку слузницата на бронхиите и (со дразнење на истите) ја зголемуваат секреторната активност на бронхијалните жлезди. Исто така, овие соли при излачувањето, повлекуваат со себе и одредено количество на вода, со што дополнително се разводнува бронхијалната слуз и се олеснува нејзиното искашлување. Јодидите се особено индицирани кај хронични состојби.

Калиум и натриум јодидот може да се аплицираат поединечно или во комбинација со другите соли. Дозите се исти и за двете соли и изнесуваат 5 - 10 g за коњите и говедата, 0.5 - 3 g за овците и свињите, 0.1 - 1 g за кучињата и 0.1 - 0.2 g за мачките /2 - 3 пати на ден во текот на неколку дена.

Прекумерното користење на овие соли, може да предизвика појава на јодизам, кој се карактеризира со засилено солзење, слабост, конјунктивитис и промени на кожата (акни, еритем, исип), а може да се јават и анорексија, повраќање и едем на белите дробови.

Јодидите не смеат да се аплицираат на животни заболени од акутен бронхитис и хипертиреоза, како и на гравидни и млечни животни чие млеко се користи за исхрана на луѓето, бидејќи во млекото се наоѓаат количества кои се за 300 - 500 пати поголеми од оние во крвта.

СИНТЕТИЧКИ ЕКСПЕКТОРАНТНИ СОЕДИНЕНИЈА

Најпознати синтетички секретолитички експекторантни лекови се *бромхексин* и *дембрексин*.

Бромхексинот дејствува на истиот начин како и експекторантните соли. Освен тоа, овој лек ја стимулира и функцијата на липозомите за засилена разградба на мукополисахаридните влакна на мукусот. Затоа, овие лекови некаде се вбројуваат и во муколитици.

Бромхексинот на животните се аплицира р.о. и/или длабоко i.m. (коњи, говеда, свињи) во доза, која изнесува од 100 - 250 µg/kg т.т. дневно за коњите; 200 - 500 µg/kg т.т. дневно за говедата и свињите; 0.3 – 1.5 mg/kg т.т. дневно за прасињата; 1.6 - 25 mg/kg т.т два пати дневно за кучињата (само р.о.); 1 mg/kg т.т. дневно за мачките (само р.о.) и 100 mg/за 10 единки во водата за пиење кај гулабите (само п.о.).

Дембрексинот во клиничката пракса е воведен многу подоцна во однос на бромхексинот, но (како и неговиот претходник) на сличен начин го постигнува експекторантниот ефект. Дембрексинот е наменет за коњите, кај кои се аплицира р.о. или i.m. во доза од 0.3 – 0.5 mg/kg т.т. на 12 часа во текот на 10 дена или 300 µg/kg т.т. на 12 часа. Кај gravidни кобили не се аплицира, а месото од третираните коњи (доколку е предвидено за исхрана на луѓето) може да се користи дури по 3 дена од последната апликација. Исто како и бромхексинот, и дембрексинот некаде се вбројува во муколитичките.

СЕКРЕТОМОТОРИЧКИ ЕКСПЕКТОРАНСИ

Лековите од оваа група ги стимулираат бронхијалните жлезди на засилена секреција (секретолитички ефект) и го дразнат центарот за дишење, па настанува засилена вентилација на белите дробови (моторички ефект). Ваков ефект поседува *амониум хлоридот*. Меѓутоа, моторички ефект може да се постигне и со примена на медуларни екситанси, кои (со подобрување на дишењето и со посилено струење на воздухот во респираторните органи) го помагаат придвижувањето на секретот, а со тоа и неговото искашлување. Слично дејствуваат и кардиотониците, со засилување на срцевата работа.

Амониум хлоридот има секретолитички, наузеозен и секретомоторичен ефект. По апсорпцијата, амониум хлоридот во црниот дроб се претвора во уреа и хлороводородна киселина:



Новонастанатата хлороводородна киселина предизвикува ацидоза, а ацидозата го стимулира центарот за дишење. Поради тоа, се засилува вентилацијата на белите дробови и со посилено струење на воздухот се олеснува исфрлувањето на веќе разводнетата слуз. Имено, амониум хлоридот дејствува секретолитички, како и другите салински експекторанси (јодиди) со излучување преку слузницата на белите дробови, но исто така може со дразнење на слузницата на желудникот да предизвика рефлексна наузеја (наузеозни експекторанси). Истовремено, со закиселување на урината, настанува и засилена диуреза.

Амониум хлоридот се аплицира р.о. во доза која изнесува 5 - 15 g за коњите, 10 – 25 g за говедата, 1 – 2 g за овците и свињите и 0.2 – 1 g/по животно за кучињата, во исти интервали како и експекторантните соли.

ОСТАНАТИ ЕКСПЕКТОРАНСИ

Во останати експекторанси спаѓаат *водата, етеричните масла (евкалиптусово), натриум хидрогенкарбонатот и натриум хлоридот*.

Вода - Според официјалната публикација на Светската здравствена организација, водата спаѓа меѓу најдобрите експекторанси. Со водата најсигурно може да се зголеми длабочината на мукоцилијарниот покривач. За таа цел, водата кај животните може да се даде орално или (што е уште поефикасно) инхалационо во облик на водена пара.

Етерични масла - За разводнување на густот вискозен секрет кај животните може инхалационо да се применат и разни етерични масла (евкалиптусово - *Eucalypti aetheroleum*). Ова етерично масло го олеснува дишењето, а неговата главна состојка *цинеол*, благо ја иритира слuzницата и ја засилува бронхијалната секреција, а дејствува и како благ спазмолитик. Најчесто, етеричните масла се применуваат кај малите животни, кај кои во облик на аеросол (со помош на маски за лице или во мали кафези) се применуваат раствори на етерски масла во топла вода.

Натриум хидрогенкарбонатот и натриум хлоридот исто така може да се употребат како експекторанси. Дејствуваат на сличен начин како и експекторантните соли.

За таа цел, натриум хидрогенкарбонатот кај коњите се аплицира во доза од 15 - 75 g, на говедата 15 - 100 g, на овците и козите 2 - 15 g, на свињите 2 - 6 g, на кучињата 0.1 - 0.2 g и на мачките 0.2 - 0.5 g по животно.

Дозата на натриум хлорид изнесува 10 - 70 g за коњите, 20 - 100 g за говедата, 1 - 15 g за овците и козите, 0.1 - 0.3 g за свињите и 0.1 - 3 g по животно за мачките. Начинот на апликација е идентичен со оној кај експекторантните соли.

МУКОЛИТИЦИ

Муколитиците го менуваат составот на густата вискозна слuz, а со тоа и нејзината конзистенција, поради што слuzта полесно се исфрла. Овие лекови се користат кај изразено задебелување и зголемување на вискозитетот на слuzта, особено на гелниот слој. Се смета дека вискозитетот на мукусот е последица на присуството на дисулфидните мостови помеѓу долгите полисахаридни синџири, така што сите лекови, кои поседуваат сулфхидрилни групи, имаат моќ да ги раскинат овие дисулфидни врски.

Најпознати претставници на лековите, кои дејствуваат на овој начин се *карбоксицистеинот и ацетилцистеинот*. Во оваа група некои ги вбројуваат и бромхексинот и дембрексинот, иако по механизмот на дејствување се поблиски на експекторантните соли.

Карбоксицистеин и ацетилцистеин - Овие лекови во својот молекул содржат сулфхидрилни групи со чија помош ги кинат дисулфидните врски во гликопротеините на мукоцилијарната покривка, со што се менуваат нивните физички својства и предизвикуваат разводнување на слuzта.

И двете соединенија поретко се употребуваат во ветеринарната отколку во хуманата медицина и притоа се употребува почесто ацетилцистеинот отколку карбоксицистеинот. Ацетилцистеинот се користи во облик на натриумова сол (10 - 20%-ен раствор), како аеросол и тоа кај малите животни. На животните се дава да го вдишуваат 15 - 30 минути, 2 - 3 пати дневно, во текот на 2 - 3 или 7 дена.

АНТИТУСИЦИ **- ЛЕКОВИ ЗА СМИРУВАЊЕ НА КАШЛИЦАТА**

Антитусиците се лекови кои го инхибираат рефлексот на кашлање, за којшто знаеме дека претставува нормална одбранбена реакција на секој организам. Меѓутоа, тие се користат само за спречување на непродуктивната болна, вознемирувачка, упорна и сува кашлица, која непотребно го исцрпува и ги нарушува основните физиолошки функции на животното, а понекогаш може да го оштети дури и паренхимот на белите дробови. Исто така, индицирани се (што е поретко) и кај продуктивната кашлица, кога нејзината сила не е во согласност со количината на искашлокот.

Овој свој ефект антитусиците може да го постигнат на два начина:

- *намалувајќи ја осетливоста на рецепторите (сензитивните завршетоци на n. vagus и n. glossopharyngeus) во тусигените зони (во фаринксот, ларинксот и горниот дел на респираторниот тракт) од каде што започнува рефлексот на кашлање и*

- *со намалување на надразливоста на центарот за кашлање.*

Од ова произлегува дека сите лекови против кашлица (според механизмот на дејство) може да се поделат на *периферни* и *централни*.

ПЕРИФЕРНИ АНТИТУСИЦИ

Периферните антитусици ја ублажуваат или намалуваат кашлицата, со намалување на осетливоста на тусигените зони. Бидејќи дејствуваат директно на тусигените зони, се нарекуваат уште и директни антитусици.

Во оваа група спаѓаат *синтетичките сулфонаници* и *природните (слузави) материји*.

Синтетички периферни антитусици - Се користат главно во хуманата медицина. Најпознати лекови кои се применуваат за овие цели се: *бензохексаметилнин хидрохлорид, цитралин, окселадин цитрат, бензонатионил, иренксидиазин хидрохлорид*. Во ветеринарната медицина се користи единствено окселадин цитратот и тоа кај малите животни. Кај кучињата се аплицира во доза од 5 - 10 mg/на животно, а на мачките 2 - 4 mg/на животно на 6 или 8 часа.

Слузави материи - Како периферни антитусици се користат најчесто слузавите материи (муцилагиноза) во облик на шеќерни сирупи или сирупи од мед. Со создавањето на фин заштитен слој, овие материи ги обложуваат тусигените зони и на тој начин ги штитат од претераното надворешно дразнење од разни хемиски, термички или механички дразби.

Слузавите материи (слузта) се добиваат со екстракција од некои растителни (слузави) дроги како што се: корен од бел слез (*Althaeae radix*), лист од бел слез (*Althaeae folium*), лист од црн слез (*Malvae folium*), цвет од црн слез (*Malvae flos*) или со подготовка на декокт од кртолата на салепот (*Tuber salep*), пченкарниот скроб (*Maydis amyllum*), компировиот скроб (*Solani amyllum*), оризовиот скроб (*Oryze amyllum*) и пченичниот скроб (*Triticum amyllum*). Многу е значајно што овие материи ги обложуваат само тусигените зони кои се наоѓаат над ларинксот, а не и оние кои се наоѓаат пониско, бидејќи перорално земената слуз не допира пониску. Доколку рефлексот на кашлање потекнува од подлабоките делови на респираторниот систем, тогаш за негова инхибиција може да се примени инхалација на водена пара, на која може да се додадат мали количества на експекторантни соли или етерични масла.

Покрај слузавите супстанции, како периферни антитусици може да се користат (особено при многу тешка кашлица) и локални анестетици специјално наменети за оваа цел.

ЦЕНТРАЛНИ АНТИТУСИЦИ

Во централни антитусици се вбројуваат супстанциите кои имаат опиоидно (наркотично) дејство и оние кои немаат опиоидно дејство или ненаркотички. Најпознати претставници на првата група се *кодеиној*, *морфиној* и *хидрокодonoј*, а на втората *бујорфанолој*, *дексипромейорфаној*, *клофедианолој* и *носкајиној*.

ОПИОИДНИ АНТИТУСИЦИ

За лековите од оваа група е карактеристично дека покрај антитусичкото (намалување на осетливоста на центарот за кашлање) поседуваат и седативно дејство. Најчесто се применуваат кај малите животни, и тоа пред сè кај кучињата, бидејќи мачките се преосетливи.

Кодеин - Кодеинот (метилморфин) е алкалоид добиен од опиумот. Покрај аналгетското дејство, овој алкалоид го депримира и центарот за кашлање во продолжениот мозок. За разлика од морфинот, кодеинот не ја парализира активноста на трепетливиот епител и со самото тоа не го отежува искашлувањето. Кодеинот се аплицира перорално во доза која за кучињата изнесува 1.1 - 2.2 mg/kg т.т. , 3 - 4 пати на ден.

Морфин - Како многу силен опиоиден аналгетик, морфинот ефикасно ги стопира сите видови на кашлица. Меѓутоа, овој опиоид дејствува депресивно на респираторниот центар и го парализира трепетливиот епител, па неговата примена како антитусик е сведена на најмала можна мера.

Хидрокодон - Овој дериват на опиумот е попотентен антитусик од кодеинот. Се применува најчесто п.о. кај кучињата во доза од 0.25 mg/kg т.т. на секои 6 - 12 часа, а може и с.с. во иста доза на секои 12 часа. Максималната р.о. доза на хидрокодонот изнесува 0.5 - 1 mg/kg т.т. и не смее да се пречекори.

НЕОПИОИДНИ АНТИТУСИЦИ

Во оваа група спаѓаат синтетичките антитусици *буторфанол*, *дексстромеифорфан*, *клофедианол* и *носкапин* и сите покрај останатите ефекти (аналгетски) го депримираат и центарот за кашлање.

Буторфанол - Буторфанолот е синтетички централен антитусик, 100 пати попотентен од кодеинот и 4 пати од морфинот. Освен антитусичкото дејство (кое го искажува на поинаков начин во однос на кодеинот и морфинот), буторфанолот поседува и силен аналгетски ефект, па како таков може да се користи за ублажување на количните болки кај коњите и кучињата. Кога се аплицира во терапевтската доза, буторфанолот не го инхибира цилијарниот епител, што е многу значајно. Исто така, овој лек има и голема терапевтска ширина, па практично е нетоксичен за животните кај кои се аплицира.

Буторафанолот се аплицира во облик на буторфанол тартарат р.о. или парентерално (s.c. или i.m.). Оралната доза за кучиња изнесува 500 µg/kg т.т./2 – 4 пати на ден во текот на 7 - 14 дена, а s.c. (или i.m.) 50 - 100 µg/kg т.т./2 - 4 пати на ден, во текот на 7 - 14 дена.

Декстрометорфан - Декстрометорфанот според јачината на антитусичкото дејство е сличен на кодеинот, а поседува и благ седативен ефект. Се применува во облик на хидрохлорид орално или парентерално, главно кај малите животни. Орално на кучињата се аплицира во доза од 1 - 2 mg/kg т.т. на секои 6 - 8 часа или најмногу 5 mg/по животното, 3 – 4 пати на ден.

Клофедианолот се користи за смирување на кашлицата кај кучињата. Се применува орално (во облик на клофедианол хидрохлорид) како 5%-ен раствор во доза од 5 - 20 капки, 3 - 4 пати на ден.

Носкапинот исто така, во ветеринарната медицина се користи само кај малите животни.

СТИМУЛАТОРИ НА ДИШЕЊЕТО

Во одредени ситуации, поради недостаток на воздух, примена на депресори на ЦНС, опструкции на дишните патишта (астма) или труења (цијаниди, јагленмоксид), може да настане отежнато дишење. Понекогаш за нормализација на дишењето е доволно само на животното да му се обезбеди повеќе воздух и да се предизвика евентуално бронходилатација. Меѓутоа, кога нарушувањето е толку големо што го загрозува и самиот живот на единката, тогаш може да се применат и стимулатори на дишењето.

Стимулаторите на дишењето или аналептиците се супстанции кои ја зголемуваат фреквенцијата и длабочината на дишните движења со дразнење на респираторниот центар кој се наоѓа во продолжениот мозок. Според механизмот на дејство, постојат две групи на стимулатори на дишењето:

- *директни*, кои по пат на крвта доаѓаат до центарот и предизвикуваат негово дразнење и

- *индиректни*, кои рефлексно го дразнат центарот преку стимулација на хемиорецепторите во каротидниот синус и лакот на аортата.

Сите овие соединенија главно се применуваат само во полесни случаи на депресија на дишењето, додека во потешки случаи (на пример при труења со барбитурати или морфин), примената на средствата за стимулација на дишењето останува без посакуваниот терапевтски ефект. Овие лекови се користат и за оживување на новородените животни.

Освен горенаведените лекови, центарот за дишење може да се стимулира (рефлексно) и со полевање на животното со ладна вода, со штипење, убод, удар или со вдишување на супстанции со остар мирис (амонијак). Ваквите стимуланси некаде се нарекуваат и локални или периферни стимуланси.

ЈАГЛЕРОД ДИОКСИД И КИСЛОРОД

ЈАГЛЕРОД ДИОКСИД

Зголемувањето на концентрацијата на јаглерод диоксидот во крвта стимулативно дејствува на длабочината и фреквенцијата на дишните движења, додека намалувањето предизвикува ослабување и застој на дишењето. За овие цели, јаглерод диоксидот се користи во смеса со воздухот. Вдишувањето на чистиот јаглерод диоксид предизвикува смрт поради задушување (асфиксија).

КИСЛОРОД

Кислородот е безбоен и незапалив гас без мирис. Вдишувањето на овој гас е од непроценливо значење за животот на секоја единка. Всушност, без него животот на сите живи организми практично е невозможен. Доколку на животното само за кратко време му се ускрати внесувањето на кислородот, многу бргу може да настанат оштетувања на клетките на мозокот. Подолг период без кислород предизвикува смрт.

Од друга страна, вдишувањето на кислород (без појава на несакани ефекти) е можно во концентрација од 50 до 80% на овој гас во воздухот. Поголемите концентрации од овие кај животните може да предизвикаат респираторен колапс, пневмонија и надразнителни ефекти на слузницата на респираторните органи.

Аноксија или хипоксија е состојба кога ткивата на организмот не добиваат доволно количество на кислород. Таа може да настане како последица на дејствувањето на разни фактори како од надворешната (вдишување на разреден воздух на висина, труење со јаглеродмоноксид или со цијановодород), така и од внатрешната средина (воспаление или едем на белите дробови, анемија, инсуфициенција на миокардот).

Терапевтска употреба на кислородот - Кислородот е многу корисен при аноксемија, потоа кај труења со јаглеродмоноксид, каде хемоглобинот се претвора во карбоксихемоглобин, кој не може да го пренесува кислородот.

По вдишувањето на кислородот во вакви состојби многу бргу карбоксиемоглобинот се претвора во хемоглобин и со тоа се нормализира функцијата на хемоглобинот.

При одредени состојби (гасна гангрена) кислородот може да се примени (во хипербарична комора) под притисок поголем од една атмосфера (дури и до три).

НАЗАЛНИ ДЕКОНГЕСТИВИ

Назалните деконгестиви ја намалуваат зголемената секреција и едемот на слузницата на носот кај акутните воспаленија (акутна кивавица, ринитис, синуситис) и алергиските состојби (алергиски ринитис). Своите ефекти ги остваруваат со намалување на приливот на крв во подрачјето на носот, со предизвикување на вазоконстрикција на артериолите во слузницата на носот. За таа цел, деконгестивите може да се применат локално (директно) на слузницата на носот (во облик на аеросол, капки, желе и маст), или по орална, односно парентерална апликација. За предизвикување на овие ефекти, се користат адренергичните вазоконстриктори и некои антихистаминици. Покрај овие лекови, истовремено може да се применат и експекторанси. За сите овие лекови стануваше збор порано.

ЛЕКОВИ ПРОТИВ АСТМА И ДРУГИТЕ ОПСТРУКТИВНИ СОСТОЈБИ НА РЕСПИРАТОРНИОТ СИСТЕМ

Во лечењето на астмата, спастичкиот бронхитис и хроничната опструкциска белодробна болест, се користат повеќе лекови, кои го отстрануваат или ублажуваат спазмот на мазната мускулатура во бронхиите и така предизвикуваат нивно ширење или бронходилатација.

За овие цели се користат *β -адренергичните агонисти, метилксантините, антихолинергичните лекови, антихистаминиците и стабилизаторите на мастоцитите.*

β -АДРЕНЕРГИЧКИ АГОНИСТИ

Најефикасни бронходилататори се β -адренергичните агонисти (*тербуталин, кленбутерол, салбутамол*) бидејќи дејствуваат бронходилататорно, без оглед на видот на стимулусот. За овие лекови детално е кажано во рамките на адренергичниот нервен систем.

МЕТИЛКСАНТИНИ

Освен β -адренергичните агонисти, како бронходилататори се користат и метилксантините (*теофилин, аминофилин, ејамифилин и пропентилофилин*), кои исто така предизвикуваат бронходилатација, но на помалите воздушни патишта (трахеја, бронхиоли).

Овие лекови го стимулираат и центарот за дишење во продолжениот мозок, па и на тој начин го подобруваат дишењето. Бидејќи метилксантините беа опишани во рамките на ексцитансите на ЦНС, овде ќе бидат изнесени само некои факти.

ТЕОФИЛИН

Теофилинот во респираторниот систем ја инхибира дегранулацијата на мастоцитите (и ослободувањето на хистаминот) и ја зголемува силата на респираторната мускулатура (интеркосталните мускули и дијафрагмата), со што уште повеќе се потенцира бронходилататорниот ефект.

Теофилинот на животните се аплицира р.о. или парентерално (i.v. или i.m.). Кај кучињата се аплицира парентерално во доза од 10 mg/kg т.т. или р.о. во доза од 5 до 7 mg/kg т.т. на 8 часа, кај коњите бавно i.v. во доза од 15 mg/kg т.т. или р.о. во доза од 10 - 15 mg/kg т.т. на 12 часа, а кај мачките р.о. во доза од 25 mg/kg т.т. на ден.

Како и останатите метилксантини, теофилинот има несакани ефекти кои се манифестираат во облик на немир, тремор, тресење, гастроинтестинални нарушувања (наузеја, повраќање), диуреза и стимулирање на работата на срцето (тахикардија). Теофилинот повеќе го иритира дигестивниот тракт, отколку аминофилинот.

АМИНОФИЛИН

Аминофилинот се добива со растворање на теофилинот во етилендиамин и содржи околу 80% теофилин. Неговото дејство и несаканите ефекти се слични како и кај теофилинот. Несакани ефекти кај коњите (потење, тремор) се јавуваат доколку концентрацијата е повисока од 15 µg/ml. Аминофилинот се користи за предизвикување на бронходилатација кај кучињата, мачките и коњите. Орално се аплицира кај кучињата во доза од 10 mg/kg т.т. на 8 часа, кај мачките во доза од 5 mg/kg т.т.з/ на 12 часа и кај коњите во доза од 15 mg/kg т.т. на 12 часа. Бавно i.v. се аплицира кај кучињата во доза од 10 mg/kg т.т., а на мачките и коњите во доза од 5 mg/kg т.т.

ЕТАМИФИЛИН

Етамифилинот е исто така дериват на теофилинот, кој се користи во облик на сол камсилат (2.4 g од оваа супстанца е еквивалентно на 1 g теофилин). Се применува р.о. во храната или во водата за пиење или парентерално (i.m. или s.c.) во доза која изнесува: 900 mg, три пати дневно (р.о.) и ако е потребно 1.4 g три пати дневно (i.m., s.c.) за коњите; 700 mg (р.о.) или 0.75 - 1.05 g, ако е потребно три пати дневно (i.m., s.c.) за телињата; 0.75 - 1.05 g ако е потребно три пати дневно (i.m., s.c.) за овците; 140 mg (р.о.) за јагнињата (полесни од 2.5 kg); 280 mg (р.о.) за јагнињата потешки од 2.5 kg, три пати дневно; 100 -300 mg три пати дневно (р.о.) или 140 - 700 mg ако е потребно три пати дневно (i.m., s.c.) за кучињата; 100 mg три пати дневно (р.о.) или 140 - 280 mg ако е потребно три пати дневно (i.m., s.c.) за мачките.

ПРОПЕНТОФИЛИН

Пропентофилинот е дериват на теофилинот, кој повеќе е индициран кај старите и летаргични кучиња, како и кај кучињата во состојба на ступор (отапеност). Дејството и несаканите ефекти се слични како и кај теофилинот. Пропентофилинот се аплицира кај кучињата р.о. во доза од 12.5 mg/по животно/12 часа (кучиња до 5 kg т.т.), 25 mg/по животно/12 часа (кучиња од 5 - 8 kg), 50 mg/по животно/12 часа (кучиња од 9 - 15 kg), 75 mg/по животно/12 часа (кучиња од 16 - 25 kg), 100 mg/по животно/12 часа (кучиња од 26 - 33 kg) и 6 - 10 mg/kg т.т./дневно во поделени дози (кучиња потешки од 33 kg).

АНТИХОЛИНЕРГИЧНИ ЛЕКОВИ

Со блокирање на мускаринските рецептори, кои се наоѓаат во мазната мускулатура на бронхите, антихолинергичните лекови или парасимпатолитите ја антагонизираат бронхоконстрикцијата предизвикана од ацетилхолинот и другите холинергични лекови. Во оваа група спаѓаат *атропинои*, *скополаминои*, *ипратропиумои* и *гликопирониум бромидои*. Бидејќи сите овие лекови се опишани во рамките на холинергичниот нервен систем, тука ќе бидат кажани само неколку реченици за *ипратропиумои* и *гликопирониум бромидои*.

Ипратропиумот е полусинтетички парасимпатолитик, кој настанува со кватернизирање на азотот во атропин. Бидејќи не ја минува хематоенцефалната бариера, дејствува само периферно како спазмолитик. Спазмолитичкиот ефект им е два пати повеќе изразен од атропинот. Кај кучињата ипратропиум бромидот е еден од најефикасните бронходилататори. За разлика од атропинот, ипратропиумот не ја менува секрецијата на бронхијалните жлезди.

Гликопирониум бромидот или гликопиролатот се користи како бронходилататор кај малите животни, а по потреба и кај коњите. И тој, како и ипратропиумот, не продира во ЦНС. Кај коњите се аплицира i.v. во доза од 1 - 3 µg/kg т.т., а кај кучињата i.m. или i.v. во доза од 2 - 8 µg/kg т.т.

АНТИХИСТАМИНИЦИ

Како што е познато, по антиген-антитело реакцијата, од мастоцитите се ослободува хистамин кој меѓу другото предизвикува и бронхоконстрикција. Овој ефект хистаминот го постигнува со активирање на H₁-хистаминските рецептори во бронхиите. Затоа кај бронхоконстрикцијата предизвикана од хистаминот, се аплицираат антихистамините, кои со блокада на H₁-рецепторите предизвикуваат релаксација, односно попуштање на спазмот на мазната мускулатура на бронхиите. Овие лекови исто така се опишани порано.

СТАБИЛИЗАТОРИ НА МАСТОЦИТИТЕ

Освен антихистамините (кои го блокираат дејството на хистаминот на хистаминските рецептори), постојат лекови кои ја спречуваат дегранулацијата на мастоцитите и ослободувањето на хистаминот, па се нарекуваат стабилизатори на мастоцитите. Затоа овие лекови се користат само во превентивни цели. Најпознат претставник на оваа група на лекови е *нафтриум хромогликатоид*. За него исто така стана збор порано.

Освен овие лекови, во терапијата на астма може да се користат и глукокортикоидите (стабилизатори на мастоцитите), а во акутните напади на бронхоконстрикција индициран е и адреналинот (физиолошки антагонист на хистаминот), кој се аплицира веднаш (што побргу) и тоа пред кој било од наведените лекови.

ПРАШАЊА

1. Што се експекторантни лекови и како се делат?
2. На кој начин дејствуваат експекторантните лекови?
3. Што се антитусици и како се делат?
4. Наведи го механизмот на дејствување на антитусиците.
5. Што се стимулатори на дишењето и како се делат?
6. Како на дишењето влијаат јаглерод двооксидот и кислородот?
7. Што е аноксија?
8. Кои лекови се користат во лекувањето на астмата?

ФАРМАКОЛОГИЈА НА КАРДИОВАСКУЛАРНИОТ СИСТЕМ

Иако кардиоваскуларниот систем се дели на срце, крвни садови и крв, многу е тешко да се дејствува со некој лек на еден од овие делови, а притоа ефектите да не се одразат и на останатите два. Така, на пример, познато е дека поради периферна вазодилатација (настаната поради шок) срцето ја забрзува работата, за да се одржат крвниот притисок и циркулацијата. Овој факт ни укажува дека секогаш при примената на некој лек во лечењето на срцето, неговите ефекти ќе се пренесат и на крвните садови, за што секако треба да водиме сметка. Без оглед на функционалната поврзаност на поедините делови на кардиоваскуларниот систем, сепак лековите, кои дејствуваат на него, може да се поделат во три групи:

- a) лекови кои дејствуваат на срцето;
- b) лекови кои дејствуваат на периферните крвни садови и
- v) лекови кои дејствуваат на крвта и на крвоворните органи.

Во ова поглавје ќе бидат опишани лековите кои дејствуваат на срцето и на крвните садови, односно кои се користат во лечењето на инсуфициенцијата на срцето (*кардиотонични гlikозиди, агонисти на адренергичните β -рецептори, инхибитори на фосфодиестеразата и вазодилатори*), нарушената работа на срцето (*антиаритмиски лекови*), нарушувањата на периферниот крвоток и на крвотокот во поедините органи (*вазодилатори*), како и лековите кои се користат во лечењето на зголемениот крвен притисок (*антихипертензивни лекови*). За лековите кои дејствуваат на крвта и на крвотворните органи се говори на друго место во овој учебник (види фармакологија на крвта).

КАРДИОТОНИЧНИ ГЛИКОЗИДИ

Кардиотоничните гликозиди (карденолиди) ја зголемуваат силата на контракциите на ослабениот срцев мускул. На тој начин тие ја зголемуваат ефикасноста, односно способноста на срцето во единица време да исфрли што поголемо количество на крв во крвотокот и така да ги задоволи потребите на организмот за кислород.

Најважните кардиотонични гликозиди се добиваат од растението од родот *Digitalis* (напрсток) и тоа црвениот напрсток (*Digitalis purpurea*) и волнестиот напрсток (*Digitalis lanata*).

Од исушените листови на црвениот напрсток се екстрахирани гликозидите *дигитоксин, гитоксин и гиталин*, а од листовите на волнестиот напрсток добиени се *ланозидите А, Б и Ц*, со чија хидролиза (со губење на еден молекул на глукоза и оцетна киселина) настануваат гликозидите *дигитоксин, гитоксин и дигоксин*.

По хемискиот состав кардиотоничните гликозиди се многу сродни соединенија. Сите тие во својот молекул содржат стероиден дел (*агликон или генин*) во комбинација со 1 - 4 молекули на шеќер.

Од сите кардиотонични гликозиди во терапевтски цели највеќе се употребуваат *дигитоксинот* и *дигоксинот*.

ДИГИТОКСИН И ДИГОКСИН

Дигитоксинот и дигоксинот спаѓаат во групата на најсилни кардиотонични гликозиди. По оралната примена *дигитоксинот* многу бргу и речиси целосно се апсорбира од тенкото црево кај повеќето видови на животни, но максималниот ефект му настапува за неколку часа. Апсорпцијата на *дигоксинот* од дигестивниот тракт е побавна, нецелосна и доста променлива, но апсорбираните количества се доволни за постигнување на терапевтски ефект.

Дигитоксинот во циркулацијата во висок процент се врзува за протеините на крвната плазма (кај луѓето 97%, а кај кучињата 70 - 90%), додека дигоксинот се врзува значително помалку (20 - 30%). Полувремето на елиминација на дигитоксинот кај луѓето изнесува дури 7 дена, додека кај кучињата е значително пократко (8 до 49 часа), па е пократко и од полувремето на елиминација на дигоксинот кое изнесува 14.4 до 56 часа. Кај мачките оваа вредност за дигитоксинот изнесува преку 100 часа, а за дигоксинот од 24 до 42 часа.

Дејствување: Кардиотоничните гликозиди дејствуваат на сите четири битни својства на срцевиот мускул: *контракцијата, спроводливоста, рефрактарноста и автоматизмот.*

Кардиотониците ја зголемуваат силата на контракцијата, а со самото тоа и ефикасноста на контракцијата на инсуфициентниот миокард. Поради тоа доаѓа до зголемување на ударниот и минутниот волумен на срцето.

Кардиотоничните гликозиди го забавуваат спроведувањето на дразбиите од преткоморите на коморите. Овој ефект пред сè е последица на директното дејство на гликозидите на спроводното ткиво на срцето, а во помала мера настанува поради стимулативното дејство на гликозидите на *nervus vagus*.

Кардиотониците го продолжуваат рефрактарниот период во атриовентрикуларниот јазол и поради тоа ја намалуваат фреквенцијата на работата на срцето.

Кардиотониците го зголемуваат автоматизмот на срцето и на тој начин предизвикуваат нарушување на срцевиот ритам, како што се екстрасистолите, а може да настане и фибрилација на коморите. Овие ефекти на автоматизмот настануваат дури по примената на токсичните дози на кардиотоничните гликозиди.

Сите наведени ефекти на кардиотониците клинички се манифестираат на следниот начин:

- систолите се посилни и пократко траат, а дијастолите (рефракторната фаза) се продолжуваат (поголем “одмор” на срцето);
- се подобрува циркулацијата, а со тоа и приливот на венската крв во срцето;
- се засилува диурезата, и со тоа се намалува можноста за настанување на едеми или се намалуваат постојните едеми;

- се намалува венскиот притисок и се забавува работата на срцето (се намалува тахикардијата);

Терапевтски индикации: Најзначајната индикација за примена на гликозидите на дигиталисот како во ветеринарната така и во хуманата медицина е *инсуфициенцијата на срцевиот мускул*, и тоа без оглед дали се ослабнати поедини делови или целото срце и дали се присутни или не пропратните нарушувања во работата на срцето.

За примена на кардиотоничните гликозиди особено се погодни оние состојби на срцева инсуфициенција што се настанати како резултат на апсолутната или релативната хронична преоптовареност на срцевиот мускул. Ваквите облици на срцева слабост (во кои се уште постои непречена продукција на енергија) најчесто се резултат на лезии (оштетувања) на залистоците, хипертензија, одредено нарушување во протокот на крвта поради присуството на срцевиот паразит (диروفилариоза), кардиомиопатији, артериосклероза и можеби староста.

Освен тоа, гликозидите на дигиталисот се индицирани и за лечење на *прејерење или фибрилација на прејкомориите*, како и при *суравенџрикуларна тахикардија*. Кај овие состојби нарушено е пренесувањето на дразбите од преткоморите на коморите. Поради исклучително големиот број на контракции на преткоморите во единица време, импулсите неуредно се пренесуваат на коморите кои поради тоа работат неправилно. Кардиотониците не влијаат на причините за ваквите состојби. Тие делумно ги спречуваат, односно ги блокираат импулсите кои се пренесуваат од преткоморите на коморите. На тој начин тие ја забавуваат работата на коморите, а со самото тоа ја подобруваат ефикасноста на срцето. За лечење на овие нарушувања се користат уште и хинидинот и прокаинамидот.

Во ветеринарната медицина кардиотониците се користат многу поретко и засега нашле примена пред сè во лечењето на високовредните грла (приплодните пастуви и бикови) или ретки раси на кучиња кои треба да се одржуваат во добра здравствена состојба.

Начин на примена и дози: Во терапевтски цели, препаратите на кардиотоничните гликозиди на животните се аплицираат по орален и парентерален пат. Кај преживарите кардиотониците се аплицираат само по парентерален пат, бидејќи се разградуваат во руменот. Интравенската апликација е најпогоден парентерален начин на давање на кардиотоничните гликозиди. Овој начин на апликација се користи кога треба бргу да се постигне кардиотоничниот ефект. Со оралната примена на препаратите на дигиталисот терапевтскиот ефект настанува побавно, но затоа трае подолго. Понекогаш во почетокот на лечењето се применуваат и по неколку пати (2 - 5) поголеми дози (акутна инсуфициенција) со цел да се постигне што побрза дигитализација, а подоцна се применуваат помали дози за одржување на постигнатиот ефект.

Приближните р.о. дози на кардиотоничните гликозиди за постигнување и одржување на дигитализацијата се прикажани во табелата б:

Табела 6. - Перорални дози на кардиотоничните гликозиди

ВИД НА ЖИВОТНО	ЛЕК И НАЧИН НА АПЛИКАЦИЈА	ДОЗА ЗА ПОСТИГНУВАЊЕ НА ДИГИТАЛИЗАЦИЈА	ДОЗА ЗА ОДРЖУВАЊЕ НА ДИГИТАЛИЗАЦИЈА
Коњ	дигитоксин	3 - 6 mg/100 kg	220 -440 µg/100 kg /24 h или 1 mg/100 kg/12 h
	дигоксин	6 mg/100 kg	500 µg/100 kg/24 h или 2.2 mg/kg/12 h
Свиња	дигитоксин	15 - 90 µg/10 kg	10 - 60 µg/10 kg/24 h
Куче	дигитоксин	30 - 100 µg/kg	2 - 7 µg/kg/24 h или 30 - 40 µg/kg/12h
	дигоксин	100 µg/kg	10 µg/kg/24h или 10 - 20 µg/kg/12h
Мачка	дигитоксин	15 - 50 µg/kg	1 - 3 µg/kg/24h

Несакани ефекти: Несаканите ефекти на кардиотоничните гликозиди најчесто настануваат кога овие лекови се применуваат во дози поголеми од терапевтските, односно кога во серумот на третираниот животни ќе се постигнат токсични концентрации. Сите видови животни не се подеднакво осетливи на токсичните ефекти на гликозидите на дигиталисот. Така, мачките се значително поосетливи од кучињата.

Несаканите ефекти на гликозидите на дигиталисот се манифестираат пред сè на срцето, но и на останатите органи, па во зависност од потеклото може да се поделат на *кардијални* и *екстракардијални*.

Во *кардијалните* несакани ефекти на гликозидите спаѓаат сите видови на срцеви аритмии кои уште повеќе може да ја влошат состојбата на ослабениот срцев мускул.

Најчести *екстракардијални симптоми* во ветеринарната медицина се нарушувањата во дигестивниот тракт, како што се анорексијата, наузејата, повраќањето и дијарејата, како и губење на телесната тежина.

Освен кардиотоничните гликозиди со потекло од растенијата од родот *Digitalis*, во терапијата на срцевата инсуфициенција, односно за засилување на срцевата работа може да се користат (иако поретко) и други гликозиди, односно лекови со инотропно дејство (некои агонисти на адренергичните β-рецептори, инхибитори на фосфодиестеразата), потоа вазодилататори (чија основна функција е растоварување на ослабениот миокард), како и диуретици. Во зависност од тежината на состојбата, кардиотониците може да се комбинираат со вазодилататорите или диуретиците или, пак, со двете групи на лекови.

ОСТАНАТИ КАРДИОТЕНИЦИ И ДРУГИ ЛЕКОВИ КОИ СЕ КОРИСТАТ ЗА ЗГОЛЕМУВАЊЕ НА СИЛАТА НА КОНТРАКЦИЈА НА СРЦЕВИОТ МУСКУЛ

Гликозидите со кардиотонично дејство (покрај црвениот и волнестиот напрсток) ги содржат и некои други растенија. Така, за семето на афричкото растение *Strophanthus* уште многу одамна се знаело дека содржи одредени активни супстанции кои домородците ги користеле како отров за стрелите. Подоцна е утврдено дека супстанциите од тој отров всушност се кардиотоничните гликозиди. Од растението *Strophanthus kombe* (кое расте во Источна Африка) изолиран е *стрoфанџиноиџ К* (или само строфантин), а од растението *Strophanthus gratus* (кое расте во Западна Африка) изолиран е *стрoфанџиноиџ Г* или *уабаин*.

Силата на срцевите контракции може да ја зголемат уште и *аџонистџиите на β -адренерџичниите рецеџиџори* и *инхибиџориите на фосфодиестеразаџа* (*метилксанџиниите* и синтетичките лекови *амринон* и *милринон*). Овие лекови уште се нарекуваат и кардиостимуланси.

Агонисти на β -адренерџичните рецеџори: *Адреналиноиџ, изоџреналиноиџ, доџаминоиџ* и *добуџаминоиџ* стимулативно дејствуваат на бета-рецеџорите во срцето и поради тоа ја зголемуваат силата на неговите контракции.

Амринонот и милринонот се синтетички соединенија кои исто така ја зголемуваат силата на контракциите на миокардот, но имаат и вазодилататорен ефект. Се смета дека инотропниот ефект овие лекови на срцето го постигнуваат со инхибиџија на ензимот фосфодиестераза. Во ветеринарната пракса се користат како инотропни лекови во лечењето на срцевата слабост кај кучињата и мачките. Метилксантините се опишани порано.

ВАЗОДИЛАТАТОРИ ВО ТЕРАПИЈА НА СРЦЕВАТА ИНСУФИЦИЕНЦИЈА

Во терапијата на срцевата инсуфициенџија вазодилататорите добиваат сѐ поголемо значење. За разлика од кардиотоничните кои го стимулираат миокардот, односно ја засилуваат снагата на *неџоваџа конџтракџија*, вазодилататорите се лекови кои со своето дејство го *расџоварувааџи миокардоџи* и *џака ја олеснувааџи неџоваџа рабоџа*.

Најзначајни вазодилататори, кои се користат за овие цели се *џрасосиноџи, инхибиџориите на анџиоџензин конверџазаџа* (каптоприл, еналаприл), *наџриум нџџроџрусидоџи, хидралазиноџи, орџанскиите нџџраџи* (изосорбид динитрат) и *некои калџиумски анџаџонистџи* (верапамил, дилтиазем).

Сите овие лекови ги шират артериолите и вените и со тоа го намалуваат дотокот на венската крв во срцето. Поради тоа настапува растоварување на миокардот и работата на ослабеното срце станува подобра и поефикасна.

АНТИАРИТМИСКИ ЛЕКОВИ

Антиаритмиските лекови влијаат на ритмот на работата на срцето, па поради тоа се користат за превенција и лечење на нарушувањата на ритмот во работата на срцето. Неправилниот ритам на работата на срцето најчесто настанува поради *нарушувањата во брзината и местото на создавање на импулсот, зголемениот автоматизам на работата на срцето и нарушувањата во спроведувањето на импулсот.*

Од ова следува дека антиаритмиските лекови своите ефекти ги остваруваат со дејствување на автоматизмот на срцето, брзината на спроведување на дразбите и периодот на рефрактарност на срцето. Со дејствувањето врз трите битни карактеристики на срцевиот мускул, антиаритмиските лекови го поправаат и нормализираат нарушениот ритам на работата на срцето.

Според механизмот на дејствување, сите антиаритмиски лекови се делат на четири групи или класи. Тоа се: *стабилизатори на клеточната мембрана, блокатори на β -адренергичните рецептори, лекови кои го продолжуваат периодот на рефрактарност на срцето и антиагонисти на калциумот.*

Стабилизатори на клеточната мембрана: На оваа група на лекови припаѓаат *хинидиној, прокаинамидој, лидокаиној, фениитоиној и токаиној.*

Блокатори на β -адренергичните рецептори: На оваа група припаѓаат неселективните (*пропранолол, надолол, тимолол, индолол и др.*) и селективните блокатори на β -рецепторите (*метопролол, аценолол, есмолол и др.*).

Лекови кои го продолжуваат периодот на рефрактарност на срцето. - Лековите кои го продолжуваат рефрактарниот период се *амјодарон, брегиталиум и содалол.*

Антагонисти на калциумот - во антагонисти на калциумовите канали спаѓаат *верапамилој, дилтиаземој, нифедииној и др.*

Лековите од првата група ја стабилизираат клеточната мембрана и ја намалуваат раздразливоста на клетките на срцевиот мускул, а со тоа и создавањето на акциониот потенцијал. Пропранололот и останатите β -блокатори го намалуваат аритмогеното дејство на катехоламините, додека лековите од третата група го продолжуваат траењето на акциониот потенцијал, односно рефрактарниот (пасивниот) период на срцето. Калциумовите антагонисти го спречуваат создавањето на акциониот потенцијал кој зависи од јоните на калциумот.

ХИНИДИН

Хинидинот е претставник на првата група на антиаритмиските лекови. Тој е алкалоид првобитно изолиран од кората на растението *Cinchona succirubra Pavon.* До примената на хинидинот како антиаритмиски лек е дојдено сосема случајно. Во текот на лечењето на маларијата кај болните кои истовремено имале срцеви аритмии забележано е значително подобрување на срцевиот ритам по примената на хининот.

Врз основа на дополнителните испитувања утврдено е дека хинидинот покажува подобар ефект на миокардот и дека е помалку токсичен, што било сосем доволна причина понатамошната употреба на хининот за овие цели да биде прекината. Хинидинот е прототип на антиаритмиските лекови.

Дејствије: Хинидинот дејствува депресивно на миокардот, односно антиаритмогениот ефект го постигнува на повеќе начини. Тој ја намалува раздрозливоста (т.е. го зголемува прагот на надразливост) на срцевиот мускул, ја забавува брзината на спроведување на импулсот (дрозбите), а со самото тоа и контрактилноста на миокардот, го инхибира срцевиот автоматизам и го продолжува ефективно време на траење на рефрактарниот период.

Индикации: Хинидинот е наменет за лечење на вентрикуларните и суправентрикуларните аритмии, како и акутното треперење на преткоморите кај големите раси на кучиња и коњи. Не се дава кај животните со оштетен црн дроб.

Несакани ефекти: Најчести несакани ефекти по примената на хинидинот кај кучињата се анорексијата, наузејата, повраќањето, дијарејата, лигавењето, слабоста на скелетните мускули, атаксија, цијаноза, хипотензија, васкуларен колапс и тромбоцитопенија. Кај коњите несаканите ефекти може да се јават во облик на оток на носната мукоза, гастроинтестинални нарушувања, циркулаторен колапс, а поради тоа дури и ненадејна смрт.

ПРОКАИНАМИД

Прокаинамидот хемиски е многу сличен на локалниот анестетик прокаин. Благодареејќи на додадената амидна група, прокаинамидот е попостојан во крвта и не подлегнува на разградба под дејство на серумските ензими естерази.

Дејствијување: Антиаритмиското дејство на прокаинамидот е многу слично како кај хинидинот. Прокаинамидот го продолжува времето на рефрактарниот период во преткоморите и коморите, ја намалува раздрозливоста на миокардот, како и автоматизмот и брзината на спроведување на импулсите. Единствено неговото дејство на автономниот нервен систем е значително послабо во однос на хинидинот.

Индикации: Прокаинамидот се користи за лечење на вентрикуларната и суправентрикуларната тахикардија кај кучињата, особено онаа што се јавува во текот на операцијата.

Несакани ефекти: Кај кучињата може да се појави анорексија, повраќање и дијареја.

ЛИДОКАИН

Лидокаинот (ксилокаин) е добро познат локален анестетик, но поседува и антиаритмиска активност. Се користи за лечење на ненадејната вентрикуларна аритмија (тахикардија) кај сите видови животни.

Во однос на хинидинот и прокаинамидот, антиаритмскиот ефект на лидокаинот, по i.v. апликацијата, настапува побргу, но и трае пократко, па не е погоден за одржување на терапијата.

Несакани ефекти: По примената на лидокаинот во терапевтските дози, ретко се јавуваат несакани ефекти. При повисоки концентрации на овој лек во плазмата може да настане атаксија, депресија на ЦНС, хипотензија и тремор на скелетната мускулатура.

ФЕНИТОИН

Фенитоинот спаѓа во групата на антиепилептички лекови. Всушност, утврдено е дека овој лек покрај антиконвулзивното, поседува и депресивно дејство врз контракциите на миокардот. Антиаритмскиот ефект му е сличен како и на лидокаинот. За разлика од останатите антиаритмици, фенитоинот не ја менува брзината на спроведувањето на дразбите.

Иако не се користи често како антиаритмски лек, фенитоинот во ветеринарната медицина покажал добри резултати во лечењето на аритмиите кај кучињата и мачките. Особено е ефикасен (лек на избор) при вентрикуларните аритмии кај кучињата предизвикани од гликозидите на дигиталисот.

Несакани ефекти: Кај третираниите животни (кучиња, мачки) најчесто се јавува анорексија, повраќање, атаксија и седација.

ТОКАИНИД

Токаинидот структурно е сличен на лидокаинот, сепак поседува одредени фармакокинетски карактеристики кои му даваат предност во однос на лидокаинот. Се користи за лечење на аритмиите кај кучињата. Како несакани ефекти кај третираниите животни, може да се јават нарушувања во ЦНС-от и дигестивниот тракт, како и хипотензија, брадикардија или тахикардија.

ПРОПРАНОЛОЛ

Пропранололот е прототип на сите адренергични β -блокатори (II група на антиаритмици). Како и останатите лекови од оваа група, и тој го спречува настанувањето на аритмиите на срцето, кои се последица на засилените дејства на катехоламините врз миокардот. Пропранололот дејствува стабилизирачки (слично на хинидинот) на мембраната на клетките на миокардот. Тој го намалува акциониот потенцијал и ја депримира работата на срцето. Поради тоа, тој го забавува автоматизмот и спроведувањето на импулсот од предкоморите на коморите, ја забавува фреквенцијата на работата на срцето, ги намалува потребите на миокардот за кислород, го намалува протокот на крвта низ црниот дроб и бубрезите и го намалува крвниот притисок. Пропранололот се користи за лечење на тахиаритмиите од преткоморно или коморно потекло, а особено на оние што настануваат под дејство на адреналинот или во текот на примената на гликозидите на дигиталисот кај кучињата, мачките и коњите.

АМЈОДАРОН И БРЕТИЛИУМ

Амјодаронот и бретилиумот се претставници на третата група на антиаритмиски лекови и во ветеринарната медицина се користат само кај кучињата. Амјодаронот спаѓа меѓу најсилните антиаритмици.

ВЕРАПАМИЛ

Според механизмот на дејство, верапамилот (изоптин) спаѓа во четвртата група на антиаритмиски лекови. Тој ги блокира калциумовите канали во клеточната мембрана и со тоа го спречува влезот на екстрацелуларните јони на калциумот во клетките на мазната мускулатура на крвните садови и во клетките на миокардот. Поради тоа, овој лек го намалува автоматизмот и го продолжува ефективниот период на рефрактарност во атриовентрикуларниот јазол, дејствува инхибиторно на спроводниот систем на миокардот и ја намалува силата и фреквенцијата на работата на срцето, ги шири коронарните крвни садови и го намалува периферниот васкуларен отпор.

Индикации: Искуствата со овој лек во ветеринарната медицина сè уште се ограничени. Сепак верапамилот се користи за лечење на суправентрикуларната тахикардија и евентуално треперењето на преткоморите кај кучињата. Верапамилот не се аплицира кај животни со инсуфициенција на миокардот, кардиоген шок, атриовентрикуларен блок, труење со срцеви гликозиди и хипотензија.

ДИЛТИАЗЕМ

Дилтиаземот исто така е блокатор на калциумовите канали и има слични ефекти како и верапамилот. Во ветеринарната медицина се користи за лечење на суправентрикуларните аритмии кај кучињата и мачките.

ВАЗОДИЛАТАТОРИ

Вазодилаторите, лекови кои ги шират крвните садови, имаат големо значење во лечењето на кардиоваскуларните заболувања пред сè во хуманата медицина. Тие го намалуваат тонусот на мазните мускули на артериите (делувајќи директно на нив или инхибирајќи го вазомоторниот центар во продолжениот мозок) и на тој начин предизвикуваат вазодилатација. Без оглед на тоа што дејствуваат на сите крвни садови во организмот, вазодилаторите во праксата (покрај инсуфициенцијата на миокардот и хипертензијата) често се користат и за лечење на одредени нарушувања во циркулацијата на поедини органи или регии. Вазодилаторите кои ги шират крвните садови само локално, не влијаат на крвниот притисок, додека оние што ги шират крвните садови на поголемо подрачје (абдомен или градна шуплина) предизвикуваат пад на крвниот притисок.

Според местото и обемот на дејствување, овие лекови во хуманата медицина најчесто се делат на:

Лекови кои се користат за ширење на коронарните крвни садови (“коронарни вазодилататори” или лекови за лечење на ангина пекторис) каде спаѓаат нитросоединенијата со брзо (*нитроглицерол, нитриум нитриџ и амилнитриџ*) и бавно дејство (*еритриџил тејраниџриџ, калиум нитраџ и џенџаеритриџил тејраниџраџ*), органските синтетички соединенија (*диџиридамол, џрениламин, хлораџизин, карбокромџен, хексобџендин*), адренерџичните β -блокатори (*џроџранолол*) и калџиумовите антагонисти (*дилџиазџем*).

Лекови кои се користат за лечење на периферните васкуларни заболувања во кои се вбројуваат адренерџичните алфа-блокатори (*џолазолџин*), спазмолитиџите (*џаџаверџин*) и адренерџичните β -стимуланси (*џзоџреналин*).

Лекови кои се користат за лечење на нарушувањата на крвотокот во мозокот во кои спаѓаат *хидрираниџе дериваџи на ‘ржџнаџа глџамница* и калџиумовиџе *анџагџонистџи (нимоџџин)*.

Во ветеринарната медицина клиничкото значење на овие лекови сѐ уште е мало, што не значи дека тие не би можеле да се користат во лечењето на сличните нарушувања кај животните, а особено при заболувањата на коронарните крвни садови кај кучињата и коњите. Сепак, како што одминува времето, сведоџи сме на сѐ почестата примџена на овие лекови и во ветеринарната клиничка пракса.

АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ ЛЕКОВИ

Антихипертензивните лекови со различни механизми предизвикуваат намалување на високиот артериски крвен притисок. При тоа, тие не дејствуваат на причината за настанување на хипертензијата, туку само симптоматски. Со тоа антихипертензивните лекови ги намалуваат, односно ги отстрануваат евентуалните последици од зголемениот артериски крвен притисок, како што е процесот на артериосклероза, оптоварување на срцевиот мускул, оштетување на бубрежните и мозочните крвни садови и инфаркт на миокардот.

ПОДЕЛБА И МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВУВАЊЕ

Според механизмот, односно начинот на кој го намалуваат зголемениот артериски крвен притисок, антихипертензивните лекови се делат на:

Лекови кои ја инхибираат адренерџичката активност во коишто спаѓаат *резерџиноџи, џразосиноџи, клонидиноџи, адренерџичниџе беџа-блокаџиџори* и *гангџлискиџе блокаџиџори*;

Лекови кои го засилуваат излачувањето на натриумот и со тоа го намалуваат волуменот на течноста во циркулаџијата, а тоа се *диуреџиџиџиџе*;

Лекови кои предизвикуваат вазодилатаџија (вазодилататори) како што се *хидрализиноџи, нитриум нитроџрусидџи* и др.;

Лекови кои го блокираат системот ренин-ангиотензин, чии претставници се *каптоприл, еналаприл* и др.

Лековите од првата група својот антихипертензивен ефект го остваруваат со празнење на депоата на катехоламините или со блокада на адренергичните α и β -рецептори. Лековите од втората и третата група ја стимулираат диурезата, односно со предизвикувањето на вазодилатацијата го намалуваат оптоварувањето на срцето и периферниот васкуларен отпор, додека лековите од четвртата група го инхибираат ензимот ангиотензин конвертаза, кој го катализира процесот на трансформација на неактивниот ангиотензин I во многу силната вазоконстрикторна супстанца ангиотензин II.

Без оглед на тоа што значењето на овие лекови во хуманата медицина е многу големо, антихипертензивните лекови засега многу ретко се користат во ветеринарната медицина.

ПРАШАЊА

1. Кои лекови се користат во терапијата на срцевата инсуфициенција?
2. Кои се најважните претставници на кардиотоничните гликозиди и наведи ги нивните ефекти?
3. Како дејствуваат на контракцијата на миокардот β -адренергичните агонисти?
4. Кои се најважните претставници на вазодилаторите кои се користат во терапијата на срцевата инсуфициенција?
5. Што се антиаритмиски лекови и како се делат?
6. Кои лекови се користат во терапијата на ангина пекторис, а кои за лечење на периферните васкуларни заболувања?
7. Како според механизмот на дејствување се делат антихипертензивните лекови?

ФАРМАКОЛОГИЈА НА КРВТА

КОАГУЛАЦИЈА НА КРВТА

Коагулацијата на крвта е сложен процес кој се состои од низа последични реакции. Овој верижен процес започнува со адхезија и агрегација на тромбоцитите, а завршува со создавање на фибринот. За прекинување на процесот на коагулација се користат антикоагулантни лекови и лекови што ја инхибираат агрегацијата на тромбоцитите, па поради тоа се корисни во лечењето на тромбоемболиските нарушувања.

Во процесот на коагулација на крвта учествуваат многу фактори, а најважни меѓу нив се: протромбин, тромбокиназа (тромбопластин), тромбин, јони на калциум и фибриноген.

Целиот процес на коагулација на крвта протекува во неколку фази и шематски е прикажан во следната шема:

Шема 5. - Фази на коагулација на крвта

-
- I фаза** – создавање на активиран тромбопластин,
 - II фаза** – активиран тромбопластин + протромбин + калциумови јони → тромбин,
 - III фаза** - тромбин + фибриноген → фибрин
 - IV фаза** - фибринолизин + фибрин → лизирање на фибринот
-

Под дејството на поголем број на фактори на коагулацијата, во *првата фаза* се активира тромбопластинот. Во *втората фаза* активираниот тромбопластин дејствува на протромбинот во присуство на јоните на калциум и го претвора во нерастворлив тромбин, а тој во *третата фаза* заедно со фибриногенот создава нерастворлив фибрин. Под дејството на фибринолизинот, во *четвртата фаза* се одигрува лизирање на фибринот.

Нарушување во коагулацијата на крвта (а со тоа и разните видови на крвавења) настанува поради недостаток на кој било од наведените фактори на коагулација.

ТРОМБОГЕНЕЗА

Во процесот на коагулација на крвта и создавањето на коагулумот (тромбот) важна улога имаат три фактори: оштетување на ендотелот на крвниот сад, забавениот проток на крвта (крвната патека) и засилената агрегабилност на тромбоцитите.

Белиот тромб се создава во артериите. Неговото формирање започнува со насобирањето и меѓусебното поврзување (агрегација) на тромбоцитите, најчесто на некое оштетено место на ѕидот на артеријата. Така врзаните тромбоцити почнуваат да ослободуваат аденозин дифосфат (ADP), кој уште повеќе ја стимулира агрегацијата на тромбоцитите. На тој начин белиот тромб сè повеќе се зголемува и со тоа го отежнува протокот на крвта низ артериите.

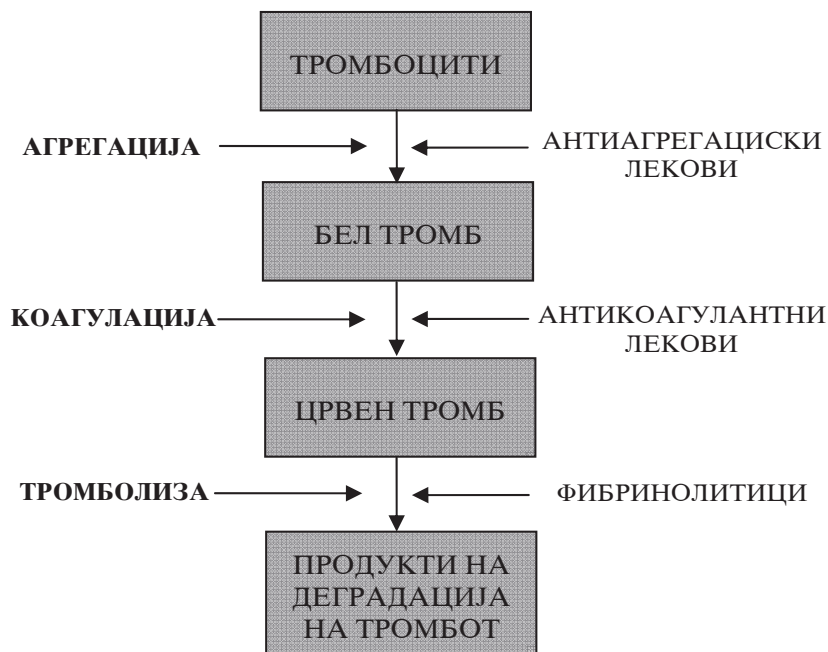
Настанатата крвна патека го потенцира создавањето на фибринот, па околу белиот се создава црвен тромб.

Црвениот тромб се создава во вените на истиот начин, односно со ист иницијален механизам, како и во артериите. Поради настанатиот застој на венската крв или венската патека, зад црвениот тромб се создава долга црвена опашка. Оваа опашка главно се состои од мрежа на фибрински влакна и еритроцити кои се заробени во неа. Врската помеѓу опашката и тромбот е доста слаба, така што опашката многу лесно се откинува и како емболус може да стигне до белодробните артерии (белодробна емболија).

Покрај веќе наведените фактори, во процесот на коагулација на крвта важна улога имаат и *простагландините*. Додека тромбоксанот A_2 (соединение кое се синтетизира во тромбоцитите) ја индуцира тромбогенезата, простагландинското соединение простаглицин или епопростенол (кое се синтетизира во крвните садови) ја инхибира тромбогенезата.

Лековите кои го запираат процесот на тромбогенеза се: *антиагрегациски лекови, антикоагулантни лекови и фибринолитички лекови*. Дејството на сите овие лекови во текот на процесот на коагулација шематски е прикажано во шемата 6.

Шема 6. - Шематски приказ на дејствувањето на антиагрегациските, антикоагулантните и фибринолитичките лекови



Антиагрегациските лекови ја спречуваат агрегацијата на тромбоцитите, антикоагулантните лекови го запираат процесот на коагулација, додека фибринолитичките го активираат фибринолитичкиот систем во крвта и со тоа предизвикуваат тромболиза или деградација на тромбот.

АНТИКОАГУЛАНТНИ ЛЕКОВИ

Антикоагулантните лекови го запираат процесот на коагулација на крвта и со тоа го спречуваат создавањето на тромбот. Овој ефект тие го остваруваат делувајќи инхибиторно на биосинтезата на некои фактори кои учествуваат во процесот на коагулација на крвта.

Според механизмот на дејствување, сите антикоагулантни лекови се делат на:

- *инхибитори на биосинтезата на протромбинот* (етил бискумацетат, дикумарол, вафарин натриум и фениндион),

- *хепадин*

- *инхибитори на јоните на калциумот* (натриум цитрат, натриум флуорид, натриум оксалат и натриум едетат).

ИНХИБИТОРИ НА БИОСИНТЕЗАТА НА ПРОТРОМБИНОТ

Најпознати лекови од оваа група се дериватите на кумаринот. Сите тие, со компетитивен механизам го антагонизираат дејствувањето на витаминот К во црниот дроб и со тоа ја спречуваат биосинтезата на протромбинот. Како што е познато, витаминот К е неопходен за биосинтезата на протромбинот и уште некои од факторите на коагулација во црниот дроб (VII, IX и X). Многу е важно тоа што овој процес се одвива по принципот на компетитивен антагонизам, што значи дека дејствувањата на инхибиторите на биосинтезата на протромбинот може да се блокираат, т.е. надвладаат со високите дози на витамин К₁.

Сите кумарински инхибитори на протромбинот на животните се аплицираат по орален пат (орални антикоагуланси) и добро се апсорбираат од дигестивниот тракт. Дејството на овие лекови настанува постепено бидејќи е потребно да помине извесно време (1 - 3 дена) додека да исчезне постојниот протромбин од крвта. Дури потоа (со спречување на новата синтеза на протромбинот) нивното дејство доаѓа до израз. Исто така, дејството на овие лекови не престанува веднаш по прекинувањето на нивната примена, туку трае уште неколку дена (3 - 10) сè додека не се воспостави повторна ресинтезата на протромбинот во црниот дроб.

Индикации: Антикоагулантните лекови (варфарин) во ветеринарната медицина се користат за превенирање и лечење на тромбозата, претежно кај мачките, кучињата и коњите. Освен тоа, кумаринските деривати денес се користат и како средства за уништување на глодарите (гљувците, стаорците).

При одредувањето на дозите големо значење има мерењето на протромбинското време. Се смета дека треба да се примени онаа доза која ќе го продолжи протромбинското време барем за 3 - 4 пати во однос на контролната вредност.

Несакани ефекти: Најзначаен и воедно најтежок несакан ефект, кој може да настане во текот и по примената на овие лекови е крвавењето. Во тој случај на животните треба веднаш да им се аплицира свежа крв (или плазма) и витамин K_1 .

Покрај кумаринските деривати, во инхибиторите на протромбинот спаѓаат и дериватите на индандионот. Најважен претставник на оваа група на лекови е *фениндионол*. Поради својата хемиска сличност, овој лек на сосема ист начин ја инхибира биосинтезата на протромбинот како и кумаринските деривати. Меѓутоа, овие соединенија кај животните предизвикуваат оштетувања на бубрезите, реакции на преосетливост и леукопенија, па поради тоа многу помалку се користат.

Кумаринските и дериватите на индандионот не се користат кај животните со хеморагична дијатеза, улцерозен колитис, крвавења во дигестивниот и уринарниот тракт, како и при тешки болести на бубрезите и црниот дроб.

ХЕПАРИН

Хепаринот, заедно со хистаминот и серотонинот, природно се наоѓа во мастоцитите. Антикоагулантното дејство на хепаринот е многу силно и брзо, а е последица на следниве негови дејства:

- во ниски концентрации хепаринот го потенцира дејството на еден кофактор на коагулација од плазмата (α_2 -глобулин), кој се нарекува антиромбин III. Со тоа се инактивира факторот X и се спречува претворањето на протромбинот во тромбин.

- во повисоки дози хепаринот го блокира претворањето на фибриногенот во фибрин и активирајќи го антиромбинот III, ги инактивира IX, X, XI, XII и XIII фактор на коагулацијата. Врз постојниот тромб, хепаринот нема лизирачки ефект, но може да го спречи неговиот понатамошен раст. Во опишаните реакции хепаринот не се троши, туку само дејствува како катализатор.

Во ветеринарната медицина хепаринот примарно се користи за спречување и лечење на дисеминираната интраваскуларна коагулација и тромбозата, како и за тромбофлебитис, трауматски хематоми и оперативни инфилтрати кај малите животни и коњите. За таа цел, на животните хепаринот се аплицира најчесто i.v. или s.c. Орално овој лек не се дава бидејќи не се апсорбира.

Доколку се пречекори препорачаната доза на хепарин, кај третираните животни можат да се јават обилни крвавења. За запирање на овие крвавења се користи *пропиамин сулфат*, чиј ефект настапува скоро моментално по i.v. вбригување. Во текот на примената на хепаринот, потребно е еднаш дневно да се мери времето на коагулација на крвта. Кај третираните единки, ова време треба да биде за 1.5 - 2.5 пати подолго од времето кај контролните животни.

ИНХИБИТОРИ НА ЈОНИТЕ НА КАЛЦИУМ

Сите лекови од оваа група (*најриум едејџајџи*, *најриум флуорид*, *најриум цитрат*) на различни начини ги инхибираат јоните на калциумот, кои се неопходни за процесот на коагулацијата. Поради токсичноста, овие лекови главно се користат во *in vitro* услови, за лабораториска анализа на крвта, па уште се нарекуваат и *in vitro* антикоагуланти. Единствено натриум цитратот, како соединение кое служи за конзервирање на крвта во течна состојба, може да се инфундира на болното животно.

АНТИАГРЕГАЦИСКИ ЛЕКОВИ

Антиагрегациските лекови го инхибираат насобирањето и спојувањето на тромбоцитите, односно процесот на нивна агрегација и адхезија. Со насобирање на тромбоцитите на местото на оштетување на крвниот сад се создава белиот тромб, кој претставува почетна фаза во понатамошниот развој на тромбозата. За спречување на овие процеси се користат лекови кои ја инхибираат агрегацијата на тромбоцитите. Најважни антиагрегациски лекови се: ацетилсалицилната киселина и дипиридамолот. Значењето на овие лекови засега е многу поголемо во хуманата медицина, каде се користат за превенција на инфарктот на миокардот и кај болните со ангина пекторис.

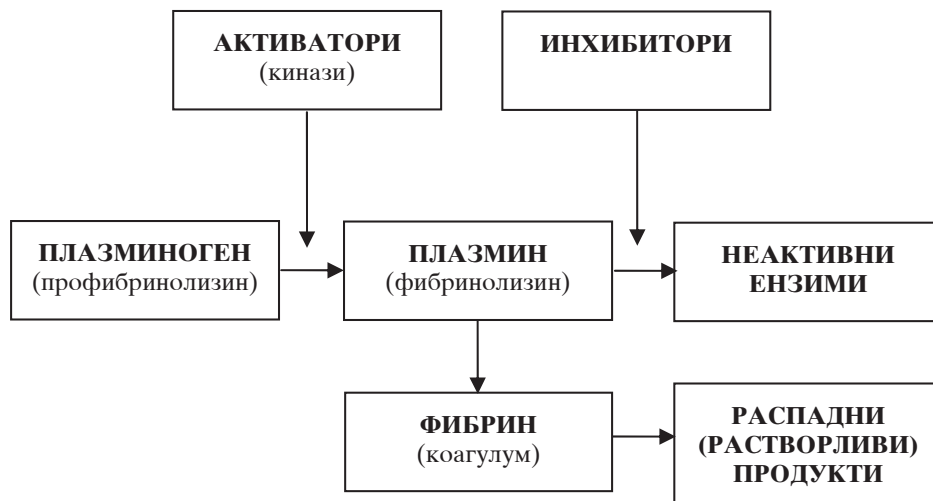
ФИБРИНОЛИТИЦИ И АНТИФИБРИНОЛИТИЦИ

Покрај факторите кои учествуваат во коагулацијата на крвта, многу е важно во крвта да постои и систем со кој создадениот коагулум ќе може да се разгради. Значи, во крвта постои не само коагулациски туку и фибринолитички систем. Во физиолошки услови овие два система се наоѓаат во состојба на динамичка рамнотежа, што има големо значење за одржување на интактен васкуларен систем.

За разлика од антикоагулантните лекови кои го спречуваат создавањето на тромбот, фибринолитичките се лекови кои може да *доојсираниј*, односно *разградиј* веќе создадениот тромб. Освен тромбот, овие лекови го разградуваат и гнојот и некротичното ткиво. Бидејќи примената на фибринолитички, како и примената на антикоагулантните лекови носи со себе опасност од појава на крвавења, во текот на терапијата неопходни се лабораториски контроли. Сиот фибринолитички систем шематски е прикажан во шемата 7.

Најважни **фибринолитички** се *сирејџокиназајџа* и *урокиназајџа*, а *аминокајронскајџа* киселина и *џара-амино-метил-бензоевајџа* киселина се најпознати **антифибринолитички** (лекови кои ја инхибираат активноста на ензимите кои го катализираат претворањето на плазминоген во плазмин). И овие лекови засега главно се користат во хуманата медицина.

Шема 7. - Приказ на сите фактори кои учествуваат во процесот на фибринолиза



ХЕМОСТАТИЦИ

Хемостатиците се лекови кои се користат за запирање на крвавењата. Тие успешно може да ги запрат крвавењата само од малите крвни садови (пред се вените) и капиларите, додека за запирање на крвавењата од поголемите крвни садови (особено артериите) се користат главно хируршки зафати. Според местото на дејствување, се делат на локални и системски хемостатици.

ЛОКАЛНИ ХЕМОСТАТИЦИ

Локалните хемостатици се супстанции кои предизвикуваат локална хемостаза, односно коагулација на крвта на местото на апликација или пак служат како основа за олеснување на процесот на коагулација. Локалната хемостаза може да ја предизвикаат сите адстрингентни метали или растителни супстанции со адстрингентно дејство. Најважни меѓу нив се *фери хлоридој*, *алауној* или *сџијсај*, *сребро нијрајој*, *цинк хлоридој* и *џанинската киселина*. Сите овие соединенија на местото на контакт со ткивото предизвикуваат преципитација на површинските протеини, сушење на ткивото, а поради тоа и негово собирање. На тој начин тие го потпомагаат затворањето на отворениот крвен сад или ги поттикнуваат физиолошките механизми на коагулацијата. Овие лекови се ефикасни само кај помалите крвавења.

Во локални хемостатици спаѓаат и лековите кои најчесто се користат за запирање на крвавењата од паренхимските органи во текот на хируршките зафати. Бидејќи овие соединенија се апсорбираат од местото на апликација, се нарекуваат уште и апсорптивни хемостатици.

Во оваа група на лекови спаѓаат: *оксидираната целулоза, желатинскиот сунѓер, фибринската пена, тромбинои и калциум алгинатот.*

Оксидираната целулоза е подготвена во облик на стерилни цевчиња и се користи за запирање на крвавењата при изведувањето на хируршки зафати на црниот дроб, слезината и крвните садови. Не се препорачува примената на оксидираната целулоза кај хируршки зафати на коските, бидејќи го забавува создавањето на калусот. По примената, оваа супстанција за неколку дена се апсорбира.

Желатинскиот сунѓер се приготвува од желатинот, кој во присуство на формалдехидот, се загрева и претвора во пена, која подоцна со сува постапка се замрзнува. Овој препарат може да се примени самостојно или, пак, потопен во раствор на тромбин, кога многу бргу го запира крвавењето. Желатинскиот сунѓер може да се користи за запирање на крвавењата кај сите видови хируршки зафати, а особено е ефикасен за контрола на капиларните и венските крвавења. По неколку недели целосно се апсорбира од местото на апликацијата.

Фибринската пена се добива од фибринот на човечката крв. Се користи за запирање на капиларните крвавења при изведување на хируршки зафати на паренхимските органи како што се црниот дроб, бубрезите и белите дробови. За таа цел, фибринската пена може да се користи самостојно или потопена во раствор на тромбин, кога крвавењето престанува моментално.

Тромбинот е ензим кој го претвора фибриногенот во фибрин. За терапевтски цели (запирање на капиларните крвавења во хирургијата) и тој се аплицира во облик на прашок или раствор и тоа само локално, а никако интравенски.

Калциум алгинатот во прометот се наоѓа како калциумова сол на алгинската киселина или како смеса на натриум алгинат и калциум алгинат. Се користи локално за запирање на капиларните крвавења.

СИСТЕМСКИ ХЕМОСТАТИЦИ

Системските хемостатици се лекови за запирање на крвавењето во организмот кои можат да се применат по парентерален пат. Во оваа група на лекови спаѓаат *свежата крв, факториите од плазмата, фибриногенот, витаминот К, протамин сулфатот и смесата на малонска и оксална киселина.*

Фактори од плазмата - Многу често, крвавењата може да се јават поради недостаток на некој од факторите на коагулацијата во крвта. Најчесто недостатоците на овие фактори се од наследна природа, па така во хуманата медицина е познат недостатокот на факторот VII (класична хемофилија, хемофилија А) или недостаток на факторот IX (Christmas-ова болест, хемофилија Б). Доволно е активноста на факторите на коагулација во крвта да паднат само за 5%, па да се јават спонтани крвавења.

Фибриногенот е добиен од човечката крв со преципитација со органските растворувачи, а главни индикации за негова примена се крвавењата кои настануваат поради недостаток на фибринолитичкиот систем.

Витаминот К₁ или фитоменадионот е витамин од растително потекло, кој има значајна улога во процесот на коагулација. Како кофактор, тој е неопходен за биосинтеза на протромбинот, но и за VII, IX и X фактор на коагулацијата. Од ова произлегува дека недостатокот на витаминот К предизвикува хеморагии. Меѓутоа, во нормални услови ретко доаѓа до дефициенција на овој витамин кај животните, бидејќи во доволна количина се внесува со зелената храна, а освен тоа го создаваат и сапрофитските бактерии во дигестивниот тракт. Нарушувањето во коагулацијата на крвта кај животните најчесто се јавува по конзумирањето на некои растенија кои содржат кумарински деривати или по примената на антикоагулантните лекови кои кај животните го спречуваат дејството на витаминот К од кој зависи биосинтезата на веќе наведените фактори на коагулацијата.

Индикации: Витаминот К, и тоа пред сè витаминот К₁, се користи како антидот во лечењето на крвавењата настанати поради труење со кумаринските антикоагулантни природни соединенија, лековите или родентицидите кај кучињата, мачките и свињите, како и епистакса кај тркачките коњи. Витаминот К₁ се користи за лечење на оние крвавења кои настануваат пред сè поради хипопротромбинемията.

Протамин сулфатот се користи за лечење на крвавењата предизвикани од хепаринот.

Малонската и оксалната киселина помешани во еднакви количини и исти (5 %) концентрации се користат за постигнување на системска хемостаза кај малите и големите животни. По i.m. или i.v. примената во доза од 0.5 - 3 ml (кај малите животни), односно 5 - 20 ml (кај големите животни), овие киселини во крвта предизвикуваат прскање на тромбоцитите и ослободување на факторите на коагулацијата.

АНТИАНЕМИСКИ ЛЕКОВИ

Анемиите кај животните најчесто се јавуваат поради недостаток на железо, витаминот Б₁₂, фолната киселина, кобалтот и бакарот. Затоа анемиите од кој било вид ефикасно се лечат со примена на некое од овие соединенија, кои всушност претставуваат антианемиски лекови. Терапевтската ефикасност на овие лекови е сигурна, доколку дијагнозата е точно поставена. Меѓутоа, кај животните анемијата може често да се јави и поради присуството на паразити, или пак поради губењето на големо количество на крв, па во тие случаи примарно треба да се лечи паразитозата, односно да се направи трансфузија на крв.

Познати се два основни вида на анемија:

- *хипохромна* или *микроцијна анемија*, која се јавува поради недостаток на железо, а со тоа и на хемоглобинот во организмот, и

- *хиперхромна* или *макроцијна анемија*, која се јавува поради недостаток на витаминот B₁₂ и фолната киселина.

Поради тоа за лечење на хипохромната анемија се применуваат препарати на железо, додека за терапија на хиперхромната анемија се употребуваат витаминот B₁₂ и фолната киселина.

ЖЕЛЕЗО

Железото има големо значење за животот на секоја единка. Во организмот во најголем дел се наоѓа во хемоглобинот и во депо обликот феритин, а во помала количина го има во сите клетки. Железото учествува во изградбата на хемоглобинот и неопходно е за функционирање на важните оксидативни ензимски системи.

Во крвта на домашните животни нормалната количина на хемоглобин варира и кај сите видови изнесува 14.0 ± 5 g/100 ml крв. Секој грам на хемоглобин содржи 3.4 mg железо. Потребите за железо кај животните особено се изразени при големи физички напори, за време на растот и во гравидитетот.

Апсорпција: Железото во дигестивниот тракт се апсорбира од тенкото црево (дуоденумот) и тоа пред сè во феро облик (Fe⁺⁺). Фери соединенијата (Fe⁺⁺⁺) послабо се апсорбираат, бидејќи ги таложат протеините, и на тој начин ја спречуваат сопствената ресорпција. Претворањето на железото во феро облик го помага хлороводородната киселина во желудникот. Апсорпцијата на железото директно зависи од потребите на организмот, односно од количината на овој елемент во организмот. Со други зборови, колку што се помали резервите, апсорпцијата на железото е поголема.

Разни состојки од храната може да влијаат врз зголемувањето или намалувањето на апсорпцијата на железото. Така железото во присуство на храната богата со фосфати, фитати или калциум, со истите гради доста нерастворливи комплекси, што му ја отежнува и намалува апсорпцијата. Од друга страна, шеќерите (фруктозата) ја олеснуваат апсорпцијата на железото од храната од растително потекло. Слично дејствуваат и редуцирачките средства како што е аскорбинската киселина, која го претвора железото од фери во феро облик кој (како што е веќе кажано) подобро се ресорбира.

Во цревната мукоза железото (во зависност од количината во организмот) се врзува за протеинот *ајоферитин* и гради *феритин*, облик на железото кој се депонира во клетките на мукозата на цревата, или овој елемент во фери облик се транспортира во крвта. Во крвта, железото се врзува за протеинот (β1-глобулинот) *трансерин*, кој го транспортира до клетките на ретикулоендотелниот систем каде железото се ослободува и се депонира во облик на феритин. Доколку во организмот се присутни големи количини на железо, тогаш феритинот се насобира во ретикулоендотелниот систем и гради хемосидерин или се депонира во клетките на цревната мукоза (мукозен облик), каде ја спречува понатамошната апсорпција на железото (шема 8).

Шема 8. - Шематски приказ на апсорпцијата, транспортот и искористувањето на железото во организмот



Терапевтска примена на железото - Железото кај животните се применува за профилакса и лечење на анемиите настанати поради дефициенција на овој елемент кај неонаталните животни. Најчесто, соединенијата на железото се даваат на животните (прасињата) кои служат за производство на намирници за човечка исхрана. Железото на прасињата може да се аплицира по орален (повеќекратно) и парентерален пат (еднократно). Третирањето на прасињата се врши веќе по вториот или третиот ден од животот. За оралната апликација се подготвени препарати (феро сулфат + бакар сулфат) кои се нанесуваат директно на папилите на млечната жлезда на маториците, еден до два пати во текот на денот или се даваат на јазикот на прасињата, а постои можност со смесата да се посипува подот или да се прска испустот. По парентерален пат на прасињата најчесто се аплицираат препарати во кои железото се наоѓа во комплекс со јаглехидратите (декстранот). На секое прасе i.m. му се аплицира доза која изнесува од 100 до 200 mg железо во фери облик. Во потешки случаи, дозата може да се повтори по 10 - 14 дена.

Несакани ефекти: По оралната примена на препаратите на железото кај животните најчесто се јавува наузеја, повраќање, болови во стомакот и дијареја. Најтешки несакани ефекти по парентералната примена на железото се алергија и анафилактичен шок од кој животното може и да угине. Освен тоа, декстранските препарати на железото кај новородените прасиња кои потекнуваат од мајки дефициентни на витаминот Е и селен, може да предизвикаат наузеја, повраќање, па дури и угинување кое настанува за неполн час од инјекцијата.

Доколку во организмот се внесат поголеми количества на железо отколку што е потребно, тогаш настанува хемосидероза.

Акутно труење со железо: Доколку животните внесат или ако интрамускулно им се аплицираат значително поголеми количини на железо од потребните, може да дојде и до акутно труење. Во тие случаи, на животните им се аплицира *дефероксамин*, кој во организмот го врзува железото и овозможува негова полесна елиминација од организмот.

ВИТАМИН B₁₂

Наспроти микроцитната хипохромна анемија до која доаѓа поради недостатокот на железо, макроцитната или мегалобластната хиперхромна анемија се развива како последица на дефиценцијата на витаминот B₁₂ или фолната киселина. И двете соединенија се неопходни за нормалното созревање на еритроцитите, чиј број може да биде многу низок при појава на анемијата. Фолната, односно нејзиниот активен облик, фолинската киселина, заедно со витаминот B₁₂ стимулативно дејствуваат на процесите во кои се синтетизираат нуклеопротеините (ДНК) за време на делбата на клетките. Поради нивниот недостаток, се запира процесот на еритропоеза во интермедијарниот стадиум на нормобластите. Овие клетки подоцна влегуваат во циркулацијата и имаат краток животен век.

Како последица на недостаток на витаминот B₁₂ или цијанокобаламинот кај луѓето се јавува пернициозната анемија, која кај животните не е позната. Всушност, оваа анемија се развива поради недостатокот на еден фактор кој се создава во слuzницата на желудникот на луѓето, а без кој не може да се апсорбира витаминот B₁₂ со потекло од храната. Доколку кај животните сепак се јави дефиценција на витаминот B₁₂, тогаш тоа е последица пред сè на недостаток на кобалтот.

КОБАЛТ

Кобалтот е есенцијален микроелемент за многу микроорганизми, но и за животните, особено за преживарите. Дефиценцијата на кобалтот кај преживарите предизвикува анемија, губење на апетитот, намалување на волуменот на крвта и капацитетот за пренесување на кислородот за 30% па и пониско. Овие симптоми се значително повеќе изразени кај овците отколку кај говедата. Освен тоа, новородените телиња се слаби, бидејќи се намалува продукцијата на млеко. Доколку оваа појава кај преживарите се јавува постојано, тогаш треба да се провери составот на земјиштето и растенијата кои животните ги јадат (пасат). Земјиштето со ниско ниво на кобалт треба секоја година пред испасувањето да се прска со *кобалт-хлорид* или *кобалт-сулфат*. Кај животните кои не се на пасење, два пати неделно орално им се даваат соли на кобалтот во храната.

БАКАР

Кај цицачите и птиците бакарот е неопходен за нормалното вградување на железото во хемоглобинот. При недостаток на бакар се намалува и апсорпцијата на железото од дигестивниот тракт и железото помалку се ослободува од ретикулоендотелниот систем.

Освен тоа, бакарот заедно со железото е битен составен елемент на различни ензими, а самиот бакар е многу важна компонента на ензимите како што се оксидазата на аскорбинската киселина, полифенолоксидазите и лактазите. Бакарот влијае на хематопоезата, ткивниот метаболизам, формирањето на миелинот кај новороденчињата, формирањето на коските и пигментацијата.

Симптомите на дефициенција на бакарот кај овците доста варираат и зависат од тоа дали таа е комплицирана со дефициенција на кобалтот или со вишокот на молибден. Во таквите случаи кај јагнињата во утерусот се јавува демиелинизација на мозокот и рбетниот мозок. Кај неkomplицираните дефициенции се јавуваат промени во квалитетот на волната, а после тоа обично следи тешка хипохромна и микроцитна анемија.

Во лечењето на дефициенцијата на бакарот кај животните им се дава да лижат кристали со 0.3 – 0.5% бакар сулфат или парентерално им се аплицира бакар сулфат во доза која изнесува 80 mg (екв. на 20 mg бакар) за овците или 200 mg (екв. на 50 mg бакар) за говедата, кога ефикасноста му трае и до 4 месеци.

ПРАШАЊА

1. Кои се најважните фактори кои учествуваат во процесот на коагулација на крвта?
2. Во колку фази протекува процесот на коагулација на крвта?
3. Како настанува белиот, а како црвениот тромб?
4. Кои лекови го запираат процесот на создавање на коагулумот или тромбот?
5. Кои се најпознатите претставници на инхибиторите на биосинтезата на протромбинот?
6. На кој начин хепаринот дејствува антикоагулантно?
7. Опиши го механизмот на дејствување на антиагрегациските лекови?
8. Кои лекови можат да го разградат создадениот коагулум?
9. Што се хемостатици и како се делат?
10. Кои се најважните локални, а кои системски хемостатици?
11. Кои се најважните лекови кои се користат кај анемичните животни?

ВОДА И ЕЛЕКТРОЛИТИ

Во одржувањето на хомеостазата на телесните течности во организмот, големо значење имаат: *количината или волуменот на водата, концентрацијата на електролитите во телесните течности и фармаколошката активност на растворените електролити*. Сите три фактори меѓусебно се поврзани и влијаат еден на друг.

Волумен на водата: Вкупниот волумен или количество на вода во организмот го чинат:

- *екстрацелуларната вода* (крвната плазма, ткивната течност, цереброспиналниот ликвор, очната водичка и содржината на водата во цревата) и

- *интрацелуларната вода*

Концентрација на електролитите: Во рамките на концентрацијата на електролитите за одржување на хомеостазата битна е:

- вкупната концентрација на електролитите или осмоларноста и

- поединечната концентрација на секој електролит

Фармаколошката активност на растворените електролити: Тука големо значење имаат:

- концентрацијата на јоните на водородот (pH) и

- концентрацијата на поедините електролити кои покажуваат одредено фармаколошко дејство.

ВОЛУМЕН НА ВОДАТА

Континуираното одржување на константниот волумен на водата во организмот се постигнува пред сè со воспоставување на рамнотежа меѓу количината на внесена и количината на излачена вода. Освен тоа, за одржување на константниот волумен на водата во организмот важна улога имаат и одредени електролити како што се: јоните на натриумот, хлорот и бикарбонатите во екстрацелуларната течност и јоните на калиумот, магнезиумот и фосфатите во интрацелуларната течност.

Секој губиток или намалување на количеството на вода, како и евентуалниот вишок на водата во организмот предизвикува одредени промени како во екстрацелуларната така и во интрацелуларната течност. Како последица на промените во волуменот на течноста, а со цел одржување на хомеостазата, во организмот веднаш се активираат одредени механизми. Со други зборови, се зголемува или се намалува лачењето на антидиуретскиот хормон (вазопресинот) и хормонот на кората на надбубрежната жлезда алдостеронот, а со самото тоа се менува и количеството на излачената урина. При губењето на течностите од организмот обично со губењето на водата доаѓа и до губење на електролитите.

ДЕФИЦИТ НА ВОДА

Намалената количина на вода, односно нејзиниот дефицит, кај животните предизвикува намалување на волуменот, како на екстрацелуларната така и на интрацелуларната течност. Истовремено, во тие течности доаѓа до зголемување на концентрацијата на растворливите состојки, а поради тоа се зголемува и осмоларноста на крвната плазма.

Дефицитот на вода се јавува поради намалено внесување или зголемено губење на водата од организмот. Помалото внесување на водата обично е присутно кај животните во шок и без свест, кај инфизираните животни или животните кај кои постои одреден патолошки процес во усната шуплина, храноводот и желудникот. Зголеменото губење на водата од организмот настанува пред сè кај животни со зголемена температура, потоа како последица на прекумерното потење на животните (особено во летните денови), како и поради оштетената функција на бубрезите.

Поради губењето на водата, кај животните се јавуваат симптоми како што се жед, сувост на слuzниците, тахикардија и олигурија. Кај тешките дехидрации може да настане и кома.

Меѓу домашните животни постои различна осетливост на губењето на водата. Некои видови, како што се говедата, кучињата, мачките и свињите се поосетливи на недостатокот на вода, отколку на пример овците и некои други животни како што се камилите и магарината, кои се значително помалку осетливи.

Лечење: Пред да се пристапи на лечењето, многу е важно да се утврди причината за дехидрацијата. Меѓутоа, тоа не е секогаш едноставно, па во праксата најчесто се применуваат поголеми количини на вода или изотонични раствори на глукоза. Доколку покрај дехидрацијата е присутен и губиток на електролити, тогаш на животните им се даваат и готови добро познати раствори на електролити како што се: *изотоничниот раствор на глукоза и натриум хлорид, солниот изотоничен раствор итн.*

ВИШОК НА ВОДА

По прекумерното земање на вода (хидремијата) или намаленото излачување на водата, во организмот се зголемува волуменот на телесните течности. Поради тоа се намалува концентрацијата на електролитите и протеините во плазмата, а со тоа се намалува и осмоларноста на плазмата.

Намаленото излачување на водата најчесто се јавува поради акутната или хронична инсуфициенција на бубрезите, инсуфициенција на срцето и цироза на црниот дроб.

Како што дефицитот на водата во организмот доведува до одредени несакани ефекти, така и вишокот на вода може да предизвика наузеја, повраќање, ступор, кома и грчење на скелетните мускули. Секако, до сето ова ретко доаѓа, бидејќи излачувањето на урината преку бубрезите примарно го контролира антидиуретичкиот хормон вазопресин, кој се лачи од задниот резен на хипофизата.

Лечење: Основното во лечењето на вишокот вода е намаленото давање на вода на животните. Доколку веќе постојат симптоми на интоксикација, тогаш е индицирана примената на хипертоничните раствори на натриум хлорид со цел зголемување на осмоларноста на плазмата, а со тоа и придвижување на водата од интрацелуларните простори во екстрацелуларниот простор

КОНЦЕНТРАЦИЈА НА ЕЛЕКТРОЛИТИ ВО ТЕЛЕСНИТЕ ТЕЧНОСТИ

Електролитите имаат повеќекратна улога во организмот. Тие учествуваат во спроведувањето на нервните импулси, пренесувањето на кислородот и јаглеродниот диоксид, без нив не може да се одиграат бројни ензимски реакции, контракцијата на мускулите итн. Од концентрацијата на електролитите зависи осмоларноста. Степенот на осмоларност најчесто се проценува со мерење на концентрацијата на натриумот во плазмата, но не помало значење има и концентрацијата на глукозата и уреата во крвта.

НАТРИУМ

Натриумот е најважниот катјон на екстрацелуларната течност. Релативната константост на неговата концентрација во екстрацелуларната течност се постигнува со регулација како на земањето, така и на излачувањето на натриумот. Кај некои животни постои т.н. глад за сол, бидејќи во организмот немаат доволно количество на натриум. Поради тоа таквите животни имаат голем нагон за земање сол, но истовремено и значајна способност за контрола на земањето на солта.

Хипернатриемија: Доколку од организмот на животните се изгуби поголемо количество на вода без истовремено губење на натриумот, или пак во организмот се внесе поголема количина на сол без еквивалентна количина на вода, ќе настане хипернатриемија. Ова нарушување исто така може да настане и при инсуфициенција на срцето, цироза на црниот дроб и оштетување на функцијата на бубрезите.

Лечење: Зависно од причината, лечењето подразбира внесување на водата која недостасува или намалување на количеството на натриум во храната. Кај потешките состојби може да се применат и силни диуретици.

Хипонатриемија: Намалената концентрација на натриумот во екстрацелуларната течност може да се јави поради прекумерното внесување или реапсорпција на водата, како и поради зголемено губење на натриумот. До реапсорпција на поголемо количество на вода најчесто доаѓа по терапевтската употреба на антидиуретичкиот хормон, кај хронична инсуфициенција на срцето, цироза на црниот дроб со асцитес, како и кај оштетување на бубрезите.

Надбубрежната жлезда (со лачењето на хормонот алдостерон) директно реагира на ниското ниво на натриум во крвта, па зголемен губиток на овој јон се јавува кај инсуфициенција на надбубрежната жлезда, по апликацијата на силните диуретици, кај инсуфициенција на бубрезите, како и по прекумерното потење.

Лечење: Недостатокот на натриум во организмот може да се надокнади со примената на инфузија на натриум - хлорид. За тие цели најчесто се користи 0.9%-ен раствор на натриум-хлоридот или Рингеровиот раствор. Хипонатриемидата настаната како последица на реасорпцијата или зголеменото внесување на водата, се лечи со рестрикција на внесувањето на водата.

ФАРМАКОЛОШКА АКТИВНОСТ НА РАСТВОРЕНИТЕ ЕЛЕКТРОЛИТИ

Една од најдобро контролираните компоненти на организмот е концентрацијата на јоните на водородот во екстрацелуларната течност. Од неа зависи вредноста на рН, кое кај цицачите за интрацелуларната течност изнесува 7.0, а за екстрацелуларната течност 7.4. За одржување на виталните граници на овие вредности всушност се потребни електролитите (како пуферски системи), кои ја регулираат рН со отпуштањето или врзувањето на јоните на водородот или, пак, со посебен механизам преку бубрезите и белите дробови.

Поради разни метаболитички или респираторни промени може да се јават нарушувања на рН на телесните течности, кои се манифестираат како ацидоза (намалување на рН) или алкалоза (зголемување на рН).

РЕСПИРАТОРНА АЦИДОЗА И АЛКАЛОЗА

Секоја патолошка промена во размената на гасовите во белите дробови доведува и до промена на концентрацијата на јаглеродниот двооксид, односно рН во крвта. Така, на пример, поради хиповентилација, во белите дробови и артериската крв се насобира јаглерод двооксидот (хиперкапнија). Поради тоа вредноста на рН се намалува и настанува **респираторна ацидоза**.

Лечењето на ваквото нарушување главно се спроведува со поправање на дишењето (механичка помош, бронходилататори).

Респираторната алкалоза се јавува поради хипервентилација на белите дробови, односно при зголеменото издишување на јаглерод двооксид, поради што расте рН во екстрацелуларната течност.

Кај животните кои живеат на големи надморски височини нормално се зголемува белодробната вентилација, како одговор на нискиот парцијален притисок на кислородот. Слично ацидозно нарушување може да се развие и кај животните за време на топлите летни денови, кога животните со цел да се регулира телесната температура дишат побрзо што доведува до хипервентилација.

МЕТАБОЛИЧКА АЦИДОЗА И АЛКАЛОЗА

Метаболитичката ацидоза може да се јави поради внесување на храна или создавање на неиспарливи киселини за време на метаболитичките процеси, кои во реакција со пуферските бази, ги одземаат јоните на бикарбонатите од крвта.

Во текот на метаболичките нарушувања како што се кетозата и шеќерната болест (*diabetes melitus*) кај говедата во големи количини се создаваат киселини, односно кетонски тела (ацетоцетна киселина и β -хидроксибутерна киселина). На овие промени (метаболичка ацидоза) организмот реагира компензаторно со хипервентилација, т.е. со зголемено издишување на јаглерод двооксид и излачување на водородни јони преку бубрезите. Меѓутоа, количината на создадените кетонски тела може да ги надмине одбранбените сили на организмот, па се развива тешка ацидоза.

Лечење: Метаболичката ацидоза настаната кај дијабетесот се лечи со примена на инсулин и надокнадување на водата и електролитите (Na^+ , K^+ и HCO_3^-), а кај кетозата со примена на глукоза. Освен тоа, може да се примени и натриум хидрогенкарбонат.

Метаболичката алкалоза може на сличен начин да биде предизвикана, со внесување на храна или создавање на големи количини на бази во организмот, како и губење на јоните на водородот (во облик на хлороводородна киселина) за време на упорното повраќање. Организмот на овие промени реагира компензаторно со хиповентилација на белите дробови и ренално излачување на јоните на бикарбонатите.

Лечење: Се спроведува надокнада на јоните на калиум и хлор, но и на другите електролити доколку постои нивен дефицит.

КАЛИУМ

Калиумот е главниот интрацелуларен катјон. Улогата на калиумот во клетките е значајна исто колку и улогата на натриумот надвор од клетките. Овој јон учествува во контракцијата на скелетните мускули, битен е за спроведување на нервните импулси, неопходен е за активноста на некои ензими и многу важна улога има во функцијата на клеточната мембрана.

Освен тоа, од концентрацијата на калиумот во екстрацелуларната течност зависи раздрзливоста на срцевиот мускул, како и спроведувањето на дразбите низ срцевиот мускул, а битен е и за одржување на ритмот на работата на срцето.

Хиперкалиемија: Зголемената концентрација на калиумот во организмот може да се јави поради акутната и хронична инсуфициенција на бубрезите, олигуријата поради дехидрација, потоа губитокот на калиумот (интрацелуларниот) кај изгореници и инфекции, како и по прекумерното внесување на калиумови соли.

Зголемената концентрација на калиумот во плазмата може да предизвика парализа на скелетните мускули, нарушување на работата на срцето, па дури и застој на срцето. Меѓутоа, бубрезите многу ефикасно го излачуваат вишокот на калиум од организмот, иако кај кучињата хранети со храна дефицитна со калиум, по неколку дена е утврдено постепено намалување во излачувањето на овој јон во урината.

Лечење: Хиперкалиемијата може да се лечи на повеќе начини: со ограничување на внесувањето на калиумот, потоа давање на калциум како антагонист на калиумот и со орална примена на смоли за размена на катјоните со кои го врзуваат калиумот во дигестивниот тракт.

Хипокалиемија: Хипокалиемијата е состојба на намалена концентрација на калиумот во плазмата. Таа се јавува пред сè поради намаленото внесување на калиумот со храната (гладување, опструкција на храноводот), но исто така може да се јави и поради намалена апсорпција или зголемен губиток на калиум во текот на упорни повраќања или дијареја. Губитокот на калиумот е можен и по примената на силните диуретици (фуросемид). Хипокалиемијата влијае негативно на работата на срцето и скелетните мускули.

Лечење: Недостатокот на калиум во организмот се лечи со орално или парентерално давање на соли на калиумот, а најчесто на калиум - хлоридот.

СРЕДСТВА ЗА НАДОПОЛНУВАЊЕ НА ИЗГУБЕНИТЕ ТЕЧНОСТИ ИЛИ КРВТА

На секој губиток на телесните течности или крвта, организмот реагира на најразлични начини со цел да се одржи хомеостазата. Освен премиот на интрацелуларната вода во екстрацелуларниот простор, ова нарушување се регулира и со намаленото излучување на водата преку бубрезите (поради зголемената активност на антидиуретичкиот хормон) и со различни други механизми.

Меѓутоа, понекогаш губитокот на крвта или телесните течности е исклучително голем, така што не може самостојно да се реши, па во тие случаи на животните (особено доколку се загрозени функциите на виталните органи) мора многу бргу и на најсоодветен начин да им се внесе средство за надоместување на изгубените течности или крвта. За тие цели, најдобро е во организмот на животното да се внесе (со трансфузија) свежа крв од друго животно. Без оглед на тоа што меѓу животните (донорите и примателите) многу ретко се јавува инкомпатибилност, а особено кај кучињата и коњите, овој метод во ветеринарната медицина е непрacticен и многу ретко се спроведува. Освен тоа, хепаринизираната крв може да се користи само кратко време (неколку часа).

Денес за надолнување на изгубената крв најчесто се користи:

- конзервирана цитратна крв или конзервирана крвна плазма,
- замена за плазма (декстрирани и хетарани на желатин) и
- инфузииски раствори кои содржат вода, глюкоза, електролити и аминокиселини.

Примената на конзервираната цитратна крв во ветеринарната медицина има значајна предност во однос на примената во хуманата медицина. Имено, кај животните, особено кај кучињата и коњите, обично нема посттрансфузииски реакции или се далеку поретки отколку кај луѓето. Конзервираната цитратна крв главно се применува кај животни од ист вид, кои покрај крв имаат изгубено и голема количина на еритроцити.

Инфузиските раствори се користат кај животните доколку не е дојдено до губиток на крвта. Нивниот недостаток е што немаат во себе компонента со онкотско дејство и што многу бргу се губат од организмот. Затоа за надомест на изгубената течност многу почесто се користи замена за плазмата.

ЗАМЕНИ ЗА ПЛАЗМАТА

Најпознати претставници на оваа група на средства се: *декстрирании*е (глюкополисахаридите) и *пептирании*е на *желатининои* (полимеризираните полипептиди).

Идеалното средство од оваа група треба да ги исполнува следниве услови:

- да има ист или сличен колоидно-осмотски притисок (онкотски притисок) како и плазмата,
- што подолго да се задржува во циркулацијата за да може да ја исполни својата улога,
- од организмот да се излачува во целост, без депонирање во него,
- да нема фармаколошки ефекти или на кој било друг начин да не стапува во интеракција со состојките на крвта,
- да не влијае на брзината на коагулацијата и да не ја зголемува вискозноста на крвта и
- да нема антигени својства.

До денес такво средство не е пронајдено, но постојат соединенија, како што се декстраните, на кои им се дава предност во однос на останатите лекови од оваа група.

Декстраните се глюकोполисахариди кои се добиваат од глукозата под дејство на одредени бактерии. Во терапијата најчесто се користат два типа на декстриани: декстран 70 (има молекулска тежина од 70.000) и декстран 40 (има молекулска тежина од 40.000).

За декстраните е карактеристично тоа што можат во значителна количина за себе да врзат вода или истата да ја привлечат од ткивата во крвта. Се смета дека 1 г декстран во циркулацијата може да задржи 20 – 25 ml вода или истата количина на вода да ја привлече од ткивата во крвните садови. Поради ова својство, декстраните се нарекуваат и *плазма експандери* (ширители, проширувачи). Во циркулацијата се задржуваат различно долго, во зависност од молекулската тежина. Така декстранот 70 во плазмата се задржува и преку 24 часа, додека декстранот 40 се задржува околу 6 часа.

Молекулот на декстранот бавно се разложува на глукоза, така што декстраните во најголем дел се излачуваат од организмот во непроменет облик.

Индикации: Декстраните главно се користат во случај на губење на поголемо количество на течност од организмот, како што се поголемите крвавења, трауми и изгореници.

Несакани ефекти: Декстраните се антигени и кај животните може да предизвикаат алергиски реакции, вклучувајќи ја и можноста од анафилактичен шок.

ПРЕПАРАТИ НА ЖЕЛАТИНОТ

Препаратите на желатинот многу пократко се задржуваат во циркулацијата, само неколку часа. Меѓутоа, за разлика од декстраните, овие соединенија немаат антигенски својства. По брзата интравенска инфузија можно е ослободувањето на одредена количина на хистамин. Индикациите се исти како и кај декстранот.

ИНФУЗИСКИ РАСТВОРИ

Инфузиските раствори по својот состав можат да бидат едноставни или сложени. Најчесто содржат вода, глукоза и минерали, а некои и аминокиселини. Главен недостаток им е тоа што во циркулацијата се задржуваат многу малку. Во одредени индикации многу од овие раствори се подготвуваат непосредно пред апликацијата и нивниот состав зависи од индикацијата, односно потребата на животното.

Исто така постојат и раствори со стандарден состав како што се *Solutio Ringer* или *Solutio Hartman*. Сите овие раствори на животните може да им се даваат интраперитонеално, интравенски или по орален пат.

ЛЕКОВИ (СРЕДСТВА) ЗА ПАРЕНТЕРАЛНА ИСХРАНА

Во одредени ситуации животното не е во можност нормално да се храни, па тогаш е индицирана парентералната исхрана, односно парентералната апликација на хранливите материи. Овој тип на исхрана кај животните не е толку честа појава како во хуманата медицина.

За тие цели најчесто се користат: *расиворливи јаглени хидрати* (*β*-глукоза), *расивори на аминокиселини* и *протеински хидролизати* и *маслени емулзии*

Раствори на јаглените хидрати: Од јаглените хидрати, за оваа намена најмногу се користи глукозата и тоа во облик на 40 %-ен раствор. Се смета дека оваа концентрација на глукоза многу подобро и побрзо (во однос на изотоничниот раствор на глукоза - 5%) ја обезбедува на организмот потребната количина на енергија.

Раствори на аминокиселините и протеинските хидролизати: Овие раствори се применуваат со цел да се задоволат потребите на организмот за аминокиселини. Освен аминокиселини (8%), овие препарати обично содржат и глукоза (10%) како извор на енергија. Глукозата се користи за спречување на глуконеогената дезаминација на аминокиселините. Се смета дека за оптимално искористување на аминокиселините е потребно на секој грам азот внесен со аминокиселините да се даде 630 – 840 J (150 - 200 калории) во облик на јагленохидрати.

Маслени емулзии: Овие препарати се изработуваат најчесто од соино масло и фосфолипиди од жолчката на јајцето. Тие се многу добар извор на енергија (1 g масти даваат 39 J, односно 9.3 калории) и обезбедуваат значајни компоненти за клеточната мембрана. Маслените емулзии не смеат да се мешаат со други раствори за парентерална исхрана.

ПРАШАЊА

1. Кои се најважните фактори во одржување на хомеостазата на телесните течности?
2. Како се постигнува континуирано одржување на константен волумен на водата?
3. Како се јавува дефицит, а како суфицит на водата во организмот?
4. Наведи ги улогите на електролитите во организмот.
5. Како настанува хипернатриемија, а како хипонатриемија во организмот?
6. Како настанува респираторната ацидоза и алкалоза?
7. Како настанува метаболичката ацидоза и алкалоза?
8. Опиши ја улогата на калиумот во организмот.
9. Кои средства се користат за надополнување на изгубените течности или на крвта?
10. Кои лекови се користат за парентерална исхрана?

ФАРМАКОЛОГИЈА НА ДИГЕСТИВНИОТ СИСТЕМ

Сите активности на дигестивниот систем кај животните се сведуваат на подготовка и разградба на храната до супстанции кои потоа се апсорбираат и влегуваат во циркулацијата. Овие соединенија претставуваат исклучително важен извор на енергија, без кои кај животните не е можно растењето, физичката работа, производството на млеко и јајца, и слично.

Затоа, какво било нарушување во дигестивниот тракт може да биде причина за големи економски губитоци, особено во интензивното сточарско производство. Најчести нарушувања на овој систем се нарушувањата на апетитот, секрецијата, моториката, апсорпцијата и проодноста. Со цел стимулација на наведените процеси, како и воопшто одржување на функцијата на овој органски систем во нормалните (физиолошки) граници, се користат голем број лекови, од кои посебно треба да ги споменеме следниве:

- *сијалогози и антисијалогози,*
- *еметици и антиеметици,*
- *лекови, кои ја намалуваат секрецијата на хлороводородната киселина или го неутрализираат нејзиниот вишок во желудничкиот (антихолинергични лекови, блокатори на хистаминските H₂-рецептори, инхибитори на протонската пумпа, простагландини од E-класата, антациди и сукралфат),*

- *дигестиви*
- *прокинеици,*
- *лаксативни лекови,*
- *антидијароци,*
- *лекови кои дејствуваат на црниот дроб.*

Со оглед на специфичноста, посебно ќе стане збор и за *фармакологијата на преджелудничките кај преживариите.*

СИЈАЛОГОГИ И АНТИСИЈАЛОГОГИ

СИЈАЛОГОГИ

Сијалогите се лекови кои ги стимулираат плунковните (и истовремено и желудочните жлезди) на зголемена саливација, односно секреција, а тоа се манифестира со зголемување на волуменот на излачената плунка и желудочниот сок. Овие лекови најчесто се применуваат за зголемување на апетитот, а не ретко и за помош при варењето на храната, па некаде се изучуваат во рамките на дигестивите.

Зголемената саливација или секреција кај животните најлесно може да се предизвика со помош на супстанции кои со својот мирис (ароматични) или горчлив вкус (*Amara*) рефлексно предизвикуваат засилено излучување на плунката и дигестивните сокови (со што ја подобруваат и перисталтиката) или тоа го чинат со директното дејство на слезницата на дигестивниот тракт.

За таа цел најчесто се користат растителните дроги (во облик на екстракти), од кои посебно треба да се спомене исушениот корен од линцура (*Gentianae radix*).

АНТИСИЈАЛОГОГИ

Антисијалогите се средства кои го инхибираат лачењето на плунката, но и на соковите во останатиот дел на дигестивниот тракт. Овие лекови (за разлика од сијалогите) не се користат така често и главно се индицирани при одредени хируршки зафати во устата, кога е потребно да се исклучи лачењето на плунката, поради полесна работа на хирургот. Во оваа група на лекови спаѓаат сите парасимпатиколитици или антимукарински супстанции, а меѓу нив најмногу се користи атропинот. Поради наведеното дејство, овој лек најчесто се користи и во премедикацијата, пред хируршките зафати, со цел намалување на претераната бронхијална секреција, која може да се јави при примената на инхалационите анестетици.

Во секрецијата на плунката кај домашните животни учествува симпатичкиот и парасимпатичкиот нервен систем. Со стимулација на парасимпатичкиот систем се лачи плунка со воденеста конзистенција (кај коњот), а по дразнењето на симпатикусот се формира плунка со вискозна конзистенција (преживари). Атропинот може да го инхибира само лачењето на плунката со воденеста конзистенција која е присутна кај коњите, додека нема влијание врз лачењето на вискозната плунка, која во огромни количини се лачи кај преживарите.

ЕМЕТИЦИ И АНТИЕМЕТИЦИ

Нарушувањата во функционирањето на желудникот кај моногастричните животни често се манифестираат во облик на повраќање, додека слични промени кај преживарите може да се манифестираат во вид на надув (тимпанија) со намален мотилитет на руменот.

Кучињата и мачките многу лесно повраќаат, свињите исто така, додека кај коњите, преживарите и стаорците повраќањето не е можно. Постои можност на регургитација на содржината и кај овие животни, но тоа обично е знак на сериозна болест.

Повраќањето може да се јави поради дразнење на центарот за повраќање со аферентните дразби од желудникот и цревата, како и со импулсите од кората на големиот мозок или од хемиорецепторната зона за повраќање која се наоѓа во непосредна близина на самиот еметички центар во продолжениот мозок. Тоа е последица на комплексна серија на рефлексии, кои започнуваат со запирање на работата на желудникот, по што доаѓа до контракција на пилорусот, се отвора кардијата и содржината непречено се отстранува ретроградно од желудникот.

Повраќањето многу често е од голема корист, доколку животното претходно (при несреќен случај) проголтало некој туѓ предмет или токсична супстанција.

Тогаш тоа може да се јави спонтано (поради стимулација на гастричната мукоза), во спротивно треба да се предизвика со примена на *еметици*. Повраќањето може да биде и еден од симптомите на нарушување на вестибуларниот апарат (транспортна болест) или да се јави за време на вирусни инфекции, треска или токсемија. Тогаш тоа не е корисно, па тогаш се применуваат *антиеметици*.

ЕМЕТИЦИ

Еметиците (или vomitivите) се супстанции кои кај животните предизвикуваат повраќање (*emesis* = *повраќање*; *vomitus* = *повраќање*) без појава на несакани ефекти. Ова е многу значајно да се напомене, бидејќи постојат низа супстанции на кои повраќањето е само еден од низата токсични ефекти. Еметиците повраќањето (активирањето на центарот за повраќање) можат да го предизвикаат со дразнење на слузницата на фаринксот, ларинксот и желудникот, односно со дразнење на перитонеумот или со директното дејство врз центарот за повраќање во продолжениот мозок. Поради тоа, сите еметици можат да се поделат на *периферни* (или *рефлексни*) и *централни*.

Периферните или рефлексните еметици ги чинат оние супстанции кои желудникот обично не ги поднесува, бидејќи го дразнат. Овие супстанции со дразнење на слузницата на фаринксот и ларинксот, езофагусот, желудникот или дуоденумот по рефлексен пат (преку n. vagus) предизвикуваат повраќање. Всушност, поради ваквиот начин на дејство, периферните еметици се помалку сигурни отколку централните. Најпознати претставници на периферните еметици се: *најриум хлоридој* (*кујнската сол*), *бакар сулфатој*, *цинк сулфатој* и *ијекакуаната*.

Најриум хлорид: Со ставање на кристалите на кујнската сол на коренот на јазикот (или на подрачјето на фарингеалната регија), односно со давање на солена вода (две чајни лажички сол во шолја топла вода) кај кучињата и мачките може да се постигне многу бргу еметички ефект. Така, по ставањето на солта на коренот на јазикот, повраќањето може да се јави за 15 минути.

Бакар сулфат: Повраќањето кај кучињата може да се предизвика и со примена на 1 - 2%-ен раствор на бакар сулфат во количина од 25 – 75 ml. Вака предизвиканото повраќање се јавува во рок од 10 минути. За разлика од кучињата, оваа сол (применета во истата концентрација) потешко предизвикува повраќање кај мачките и свињите. Бакар - сулфатот е посебно индициран (како еметик) кај труењата со фосфорот, кога служи и како антидот.

Цинк сулфат: Цинк сулфатот за постигнување на еметичкиот ефект се користи во иста концентрација (1 - 2%) како и бакар сулфатот, но од него е помалку ефикасен.

Ијекакуана: Коренот на бразилското растение *ipescacianhae* ги содржи алкалоидите *цефелин* и *еметин* кои кај животните предизвикуваат повраќање. Се смета дека цефелинот има поизразен еметички ефект од еметинот, кој се добива со метилација на цефелинот. Обично за овие цели се користи 10% сируп разблажен во 1 : 1 во вода.

Вака разблажениот сируп на кучињата се дава во количина од 10 - 20 ml, а на мачките во количина од 2 – 5 ml.

Централните еметици повраќањето го предизвикуваат со директното дејство врз центарот за повраќање во продолжениот мозок. Најпознати претставници на централните еметици се *апоморфиној* и *ксилазиној*.

Апоморфин: Овој еметик настанува од морфинот, под дејство на силни неоргански киселини и се користи за предизвикување на повраќање кај кучињата, мачките и свињите. Еметичкиот ефект на апоморфинот се јавува поради директното надражително дејство врз допаминергичните рецептори во хемиорецепторните тригер зони, кои се наоѓаат во сидовите на третата комора на продолжениот мозок. Овие зони се поврзани со центарот за повраќање преку нервни патишта. Како еметик најчесто се користи кај кучињата. Повраќањето кај третираниот животни настапува многу бргу, веќе по 2 - 3 (или 2 - 10 минути) од апликацијата, и се повторува неколку пати во текот на наредните 10 - 20 минути. Кај мачките апоморфинот исто така може да им се аплицира, но со многу повеќе внимание. Најважна индикација за примена на апоморфинот е акутното труење и голтањето на туѓи тела.

Ксилазин: спаѓа во групата на агонисти на α_2 -адренергичните рецептори. Поради делувањето врз овие рецептори во ЦНС, ксилазинот предизвикува седација, и како таков се користи кај преживарите и коњите. Меѓутоа, кога ќе се примени i.m. во доза од 1 - 3 mg/kg т.т. ксилазинот кај кучињата и мачките предизвикува повраќање и дефекација. За предизвикување на повраќање кај мачките, тој е многу посигурен отколку апоморфинот.

АНТИЕМЕТИЦИ

Повраќањето понекогаш може да биде толку обемно и долготрајно, што кај животните може да се јави дехидрација, хипонатремија, хипохлоремија и сериозна алкалоза поради губење на водородните јони. Кај таквите нарушувања индицирана е примената на антиеметички лекови. Овие лекови служат само за запирање на повраќањето, но не дејствуваат на причината на болеста. Во зависност од механизмот на дејствување, антиеметичите се делат (исто како и еметиците) на *централни* и *периферни*.

Централните антиеметици, својот ефект го постигнуваат со блокада на допаминергичките рецептори во хемиорецепторните тригер зони или со депресивното дејство врз центарот за повраќање во продолжениот мозок. Најпознати централни антиеметички лекови се: *метоклопрамидој*, *невролептициите* од групата на *феноксиазиниите* (ацепромазин) и *бутирофенониите* (дроперидол), *антихолинергичниите лекови* (атропин и скопаламин), *некои антихистаминици*, *седативи* и *вишаминој B₆* (*пиридоксиној*).

Метоклопрамидој хемиски е сличен на прокаиnamидот и антиеметичкиот ефект го постигнува со блокирање на хемиорецепторните тригер зони и центарот за повраќање во продолжениот мозок.

На тој начин метоклопрамидот го инхибира повраќањето предизвикано со апоморфин, но исто така и со бакар сулфатот. Освен тоа, овој лек дејствува стимулативно и на мотилитетот и празнењето на желудникот, па на тој начин ја превенира појавата на повраќање. Се користи кај кучињата и мачките.

Невролептициите од групата на фенотиазините и бутирофеноните (покрај останатите ефекти) ефикасно го запираат повраќањето кај кучињата и мачките.

Дериватите на фенотиазинои (ацепромазин, хлорпромазин, промазин и др.) го запираат повраќањето со депресивното дејство врз допаминските рецептори во хеморецепторната зона за повраќање. Освен тоа, голем придонес во запирањето на повраќањето има и нивниот антихолинергичен, но и седативен ефект, што им дава голема предност кај кучињата и мачките при транспортот (кинетозата).

Дериватите на бутирофенонои (дроперидол, халоперидол), исто така (како и фенотиазините) имаат антиеметички ефект, па можат да се користат за запирање на повраќањето, но само кај кучињата. Фармакологијата на фенотиазините и бутирофеноните е опишана на друго место (види порано).

Антихолинергичните лекови (атропин, скополамин) го спречуваат повраќањето со депресивното дејство врз центарот за повраќање. Ова е можно затоа што центарот за повраќање функционира со помош на холинергичните механизми, па сите супстанции, вклучувајќи ги тука и антихистамините, кои исто така имаат антихолинергични својства, можат да го спречат повраќањето. Антиеметичкиот ефект на антихолинергичните супстанции е послаб од оној предизвикан со фенотиазините или другите допамински антагонисти. Овие лекови се применуваат кај кучињата, но не и кај мачките, бидејќи кај нив предизвикуваат експитација.

Антихистаминици: Некои H_1 -антихистаминици поради антихолинергичното и депресивното дејство врз ЦНС се користат во ветеринарната пракса за превенирање на повраќањето кај кучињата во текот на транспортот.

И *седативните* од барбитуратната и бензодиазепинската група (дијазепамот) можат да се користат за запирање на повраќањето, особено на она од психогено потекло, додека *витаминои* B_6 може да послужи како антиеметик во текот на гравидитетот, кога другите лекови не смеат да се користат.

Периферните антиеметици го спречуваат актот на повраќање со намалување на осетливоста на слuzницата на желудникот. Иритирачкото дејство на различните супстанции, тие го намалуваат на разни начини, а најчесто со заштита (слuzни материи, пектин, каолин, солите на бизмутот, адстригенци, антиинфламаторици) и анестезија (бензокаин) на слuzницата, како и со намалување на спазмот или секрецијата (антихолинергични лекови како што е метилскополамин бромидот, пропантелинот, гликоприлатот, изопропамидот).

ЛЕКОВИ ШТО ЈА НАМАЛУВААТ СЕКРЕЦИЈАТА НА ХЛОРОВОДОРОДНАТА КИСЕЛИНА ИЛИ ГО НЕУТРАЛИЗИРААТ НЕЈЗИНИОТ ВИШОК ВО ЖЕЛУДНИКОТ

Секрецијата на хлороводородната киселина во желудникот се одигрува во четири фази. Првите три фази се нарекуваат цефалична, гастрична и интестинална и на нив стимулативно дејствуваат храната и гастринот - гастроинтестинален хормон кој го лачат клетките на пилорусната мукоза. Во текот на сите три фази континуирано трае секрецијата на HCl, поради што прогресивно се намалува и pH. Штом pH ќе се намали под 3.5, секрецијата на гастринот почнува да опаѓа, а кога pH ќе достигне вредност од 1.5 тогаш целосно престанува неговото лачење. Со зголемувањето на pH на 3 - 3.5 повторно почнува лачењето на гастринот. Лачењето на HCl, гастринот (и неговиот синтетички аналог пентагастрин) предизвикува зголемување на ослободувањето на хистаминот. Четвртата фаза на секреција на HCl, всушност претставува базално ниво, и оваа фаза се одигрува без влијание на егзогените фактори. Нивото на базалната секреција на HCl варира од животно до животно. Кај луѓето, базалното ниво го следи циркадијалниот ритам, и пикот го постигнува на полноќ, а најмало е наутро во 7 часот.

Секрецијата на хлороводородната киселина можат да ја спречат, модулираат или, пак, нејзиниот вишок да го неутрализираат *антихолинергичките, блокајорите на хистаминските H₂-рецептори, инхибиторите на пропхонскајн ајумин, просиагландинон PgE₁, антиацидите и сукралфатини.*

АНТИХОЛИНЕРГИЦИ

Во мукозата на желудникот се наоѓаат мускаринските (M₁) рецептори, кои имаат одредена улога во секрецијата на хлороводородната киселина. Со блокада на овие рецептори, со антихолинергичниот лек *пирензепин* (M₁-блокатор) се инхибира за 50 - 60% секрецијата на HCl, индуцирана со храната.

БЛОКАТОРИ НА ХИСТАМИНСКИТЕ H₂-РЕЦЕПТОРИ

Антагонистите на хистаминските H₂-рецептори со компетитивен механизам, реверзибилно ги блокираат H₂-хистаминските рецептори во слузницата на желудникот и на тој начин го спречуваат лачењето на хлороводородната киселина (во одредена мера и на пепсинот) во желудникот. Овој ефект тие го постигнуваат без оглед на природата на стимулусот кој ја предизвикал секрецијата. Најпознати претставници на оваа група на лекови се *циметидинон, ранитидинон и фамотидинон* и сите меѓусебно се разликуваат по јачината и должината на траење на дејството. Овие лекови во ветеринарната медицина се индицирани за терапија на гастритиси и улкуси на желудникот кај кучињата. Најчесто за овие цели се користат циметидинот и ранитидинот, а поретко фамотидинот.

ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОНСКАТА ПУМПА

Лековите од оваа група многу силно ја инхибираат H^+ , K^+ -АТР-азата, односно протонската пумпа која има битна улога, бидејќи учествува во завршните процеси, непосредно пред лачењето на хлороводородната киселина во желудникот. Најпознат инхибитор на протонската пумпа е *омеїразолої*, кој е за околу 30 пати попотентен инхибитор на лачењето на HCl во однос на циметидинот. Неговата примена досега е испитана кај кучињата и коњите.

ПРОСТАГЛАНДИНИ

Простагландините од Е-класата исто така може да ја модулираат секрецијата на хлороводородната киселина во желудникот. За овие цели се користи синтетичкиот аналог на природниот простагландин (PgE_1) познат под името *мизоїросїол*.

АНТАЦИДИ

Антацидите се супстанции кои го подигнуваат pH на желудочниот сок на тој начин што го неутрализираат вишокот на HCl во желудникот. Тие се користат пред сè во терапијата на хиперацидитетот, а со самото тоа и на можниот гастритис, односно улкусот на желудникот кај кучињата, мачките, ждребињата и телињата. Најпознати антацидни лекови се: натриум бикарбонатот, солите на алуминиумот (алуминиум силикат, алуминиум хидроксид) и соединенијата на магнезиумот (магнезиум силикат, магнезиум хидроксид).

Наїтриум бикарбонаїої (сода бикарбона) по оралната примена дејствува многу бргу. Ефектот се јавува за 20 минути, а трае 1 до 2 часа. Меѓутоа, неговиот главен недостаток е тоа што при неутрализација на киселината во желудникот ослободува јаглерод двооксид, кој може да предизвика секундарна секреција на киселината, дилатација, па дури и перфорација на желудникот. По подолго внесување на поголеми количини на натриум бикарбонат може да се јави алкалоза.

Солиїе на алуминиумої не се така добри антациди како натриум бикарбонатот и pH на желудочниот сок никогаш не е поголем од неутралниот. За разлика од натриум бикарбонатот, солите на алуминиумот не предизвикуваат секундарна секреција на киселината.

Солиїе на магнезиумої се добри антацидни средства и брзо го неутрализираат вишокот на HCl во желудникот. Во реакција со HCl, солите на магнезиумот даваат магнезиум хлорид, кој има лаксантен ефект.

СУКРАЛФАТ

Сукралфатот е дисахарид (сукроза) алуминиум хидроксид, кој по оралната примена се врзува и ги штити улцерираниот подрачја во мукозата на желудникот, настанати со дејствувањето на хлороводородната киселина, жолчката и пепсинот. Наменет е за терапирање на гастродуоденалните улцерации, без оглед на причината која ги предизвикала.

ДИГЕСТИВИ

Под името дигестиви (или еупептици) се подразбираат супстанции кои го стимулираат процесот на дигестија и го помагаат варењето на храната во гастроинтестиналниот тракт. Нарушување во варењето, најчесто се јавува поради недостаток или намалено лачење на хлороводородна киселина и ензими, намалена моторика и секреција, како и поради редуција (или дисбаланс) на цревната флора, односно флората и фауната кај преживарите. Во врска со тоа, овие состојби може да се лечат со *надоместување на хлороводородната киселина и ензимите, со стимулација на моториката и секрецијата или со нормализација на цревната флора и фауна кај преживариите.*

ДИГЕСТИВИ ЗА НАДОМЕСТУВАЊЕ НА ХЛОРОВОДОРОДНАТА КИСЕЛИНА И ЕНЗИМИТЕ

Намаленото лачење, односно недостатокот на HCl во желудникот, како и недостатокот на поедини ензими се надоместуваат со примената на: *хлороводородната киселина* (и некои соли, кои во желудникот ослободуваат HCl), *ензими на желуднички и панкреаски и жолчни киселини*. Сите овие средства се применуваат главно кога постои нивен недостаток, поради што нивната примена има карактер на супституциона терапија.

Хлороводородна киселина: Кај одреден број на животни не постои доволно лачење на хлороводородната киселина (хипохлорхидрија), а кај некои е можен дури и целосен недостаток (ахлорхидрија) на оваа киселина во желудникот. На таквите животни за време и по хранењето им се дава разблажена хлороводородна киселина (со помош на сонда) и некои од солите (хидрохлорид на glutаминската киселина и бетаин хидрохлорид), кои во желудникот хидролитички се разградуваат и ослободуваат хлороводородна киселина.

Ензими на желуднички: Нормалното лачење на протеолитичкиот ензим на желудникот - *пепсинот* е многу битно, бидејќи од неговото присуство во голема мера зависи и лачењето на HCl. Во поголемиот број на случаи намалената секреција на пепсинот ја следи ахлорхидрија. *Гастричната ахилија* е патолошка состојба при која истовремено постои недостаток на пепсин и HCl. Постојат препарати во кои е комбиниран пепсинот со бетаин хидрохлоридот и тие во ветеринарната медицина најчесто се применуваат кај гастричната ахилија кај ждребињата и телињата.

Ензими на панкреаски (панкреатин): Од свежиот панкреас на свињи добиен е алкохолен екстракт познат под името *панкреатин*. Тој содржи три ензими: амилаза, трипсин и липаза. Овој екстракт се користи пред сè кај инсуфициенција на егзокриниот панкреас, хроничниот панкреатитис и дегенеративната атрофија на овој орган (кога е намалена или целосно прекината секрецијата на панкреасниот сок) кај кучињата и мачките.

Жолчни киселини: Познато е дека жолчните киселини се неопходни за разложување и апсорпција на мастите, како и за апсорпција на липосолубилните витамини. Освен тоа, овие киселини имаат и холеритичен ефект, односно го стимулираат истекувањето на жолчката. Поради тоа, при состојби кај кои постои недостаток на жолчката и жолчните киселини во цревата, се применува полусинтетичкиот дериват *дехидрохолна киселина*.

ЛЕКОВИ ШТО ЈА СТИМУЛИРААТ МОТОРИКАТА И СЕКРЕЦИЈАТА

Моториката и секрецијата на гастроинтестиналниот тракт се модулира преку најмалку 10 рецептори локализирани на мембраните на мазните мускули на гастроинтестиналниот тракт со помош на различни невротрансмитери и невропептиди (ацетилхолин, хистамин, серотонин, простагландините, гастринот). Нивното дејствување (освен на серотонинот) е опишано на друго место. Со стимулација на серотонинергичките рецептори, доаѓа до релаксација на мазната мускулатура на дигестивниот тракт. Во оваа група на лекови спаѓаат и сијалогите кои се опишани порано.

ЛЕКОВИ ШТО ЈА НОРМАЛИЗИРААТ ЦРЕВНАТА ФЛОРА

Микрофлората на дигестивниот тракт кај животните во нормални услови ја чинат корисните (*Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus faecium*, *Bacillus licheniformis*, *B. subtilis*) и патогените микроорганизми (*E. coli*, *клостридии*, *салмонели*, габичката *Candida albicans*) кои меѓусебно се во складен однос. Сепак овој однос е многу осетлив и лесно може да се наруши. Штом ќе се намали, односно ќе се редуцира корисната микрофлора, доаѓа до дисбаланс во корист на патогената микрофлора, која по надвладувањето, може да биде причина за клинички манифестни инфекции. Бројни фактори може да предизвикаат намалување на корисната микрофлора во дигестивниот тракт. Со цел нејзино нормализирање, а со тоа и спречување на појавата на индигестии и/или инфекции предизвикани од патогените микроорганизми, на единките може да им се аплицираат одредени *ениџероанџисеџиџици* или *хемиџераџевџиџици* (за уништување на патогената микрофлора), *џробиџиџици*, како и *свеж руменов сок* (содржина) и *џекарски квасец* кои се опишани во рамките на фармакологијата на преджелудниците кај преживарите.

Пробиџиџиџиџе (про=за + биос=живот) се корисни микроорганизми, односно препарати од микробиолошко потекло (составени најчесто од млечнокиселинските бактерии), кои служат за нормализација на дисбалансот меѓу корисната и патогената микрофлора во дигестивниот тракт на животните. Со тоа кај животните се постигнува подобро искористување на храната, стимулирање на производните способности и растењето, а со тоа и доброто здравје, а кај болните животни брзото закрепнување. Сето тоа заедно, пак, придонесува за помалиот морбидитет и морталитет кај животните.

ПРОКИНЕТИЦИ

Прокинетиците (пропулзивите) се лекови кои го засилуваат мотилитетот на желудникот и истовремено го помагаат и олеснуваат неговото празнење, и тоа како на течната така и на цврстата содржина. Овие лекови се индицирани кај хипомотилитет на желудникот, состојби кои може да се јават поради разни заболувања во дигестивниот тракт и пропратени се најчесто со наузеја и повраќање. Најважни лекови кои се користат како прокинетици се *мејоклоїраמידої*, *домперидоної* и *цисаїридої*.

Мејоклоїраמידої е опишан меѓу антиеметиците.

Домперидоної на дигестивниот тракт дејствува на сличен начин како и метоклопрамидот. Својот ефект тој го остварува со блокада на допаминските рецептори во желудникот. За разлика од метоклопрамидот, домперидонот не ја преоѓа хематоенцефалната бариера. Затоа, кај третираните животни не предизвикува евентуални несакани екстрапирамидални симптоми како што се раздразливост, нервоза, депресија и млитавост. Како антагонисти на допаминот (блокада на D₂-рецепторите), двата лека ја зголемуваат перисталтиката на желудникот и со тоа (како што е веќе кажано) дејствуваат антиеметички, но истовремено го намалуваат тонусот на антралниот дел на пилорусот и почетниот дел на дуоденумот. На тој начин ја подобруваат и забрзуваат пасажата на содржината од желудникот во цревата. Покрај стимулативното дејство на пасажата на содржината, домперидонот и метоклопрамидот се индицирани и за олеснување на интубацијата поради рендгенски преглед на желудникот и цревата.

Цисаїридої има најширок спектар на дејствување од сите прокинетици. Тој предизвикува дозно-зависно зголемување на активноста на мазната мускулатура во сите делови на гастроинтестиналниот тракт кај коњот. Исто како и домперидонот, и метоклопрамидот предизвикува антродуоденална контракција.

ЛАКСАНТНИ ЛЕКОВИ

Лаксантните лекови ја стимулираат перисталтиката на цревата и на тој начин го забрзуваат (и олеснуваат) празнењето на цревната содржина. Лаксативите се употребуваат кај животните по прејадување, земање на расипана храна или отровни растенија, разни синтетички отрови, за исфрлање на изумрени или оштетени паразити, како и кај атонија на цревата, опстипација итн. Во зависност од начинот на дејствување лаксантните лекови се делат во пет групи, односно на лекови кои својот ефект го постигнуваат со:

- зголемување на волуменот на цревната содржина,
- зголемување на осмотскиот притисок во цревата,
- омекнување на цревната содржина,
- дразнење на слузницата на цревата и
- стимулација на М-холинергичните рецептори.

ЛАКСАТИВИ КОИ ГО ЗГОЛЕМУВААТ ВОЛУМЕНОТ НА ЦРЕВНАТА СОДРЖИНА

Во оваа група на лаксативи спаѓаат разни растителни нерастворливи материи, како што се *агар*, *метилцелулоза*, *најтриумова сол на карбоксиметил-целулозата*, *исилиум*, *ситеркулија*, *исиагула*, *иченични шрици* итн.

Присуството на растителните нерастворливи материи во исхраната на домашните животни претставува важен физиолошки стимуланс за настанок на перисталтиката. Колку повеќе се присутни растителните влакна, поголемо е растегането на цревата, а со самото тоа посилен е и перисталтиката. Под терминот растително влакно се подразбира дел од клеточната структура на агарот, метил-целулозата, натриум-карбоксиметил-целулозата или некоја друга растителна материја која не подлежи на процесот на варење во дигестивниот тракт на домашните животни (освен кај преживарите), туку само го пропасираат. Овие материи (поради големата хидрофилност) ја привлекуваат, впиваат, односно ја апсорбираат водата (бабрат и се шират) и на тој начин го зголемуваат волуменот на цревната содржина, која станува помекa, бидејќи е присутна поголема количина на вода, која не може да се апсорбира. Ова предизвикува ширење (растегане) на цревата, поради што настанува рефлексна стимулација на перисталтиката, а со тоа и празнење на цревата. Оваа група на лаксативи главно се користи кај малите животни (кучиња, мачки). Сите тие имаат благ стимулативен ефект на перисталтиката и особено се погодни за стимулирање на пасажата на цревната содржина кај животни кои проголтале некој остар предмет како што е игла, коска или камен.

ЛАКСАТИВИ КОИ ГО ЗГОЛЕМУВААТ ОСМОТСКИОТ ПРИТИСОК (ОСМОТСКИ ЛАКСАТИВИ)

Овие лаксативи ги чинат солите *магнезиум сулфат*, *најтриум сулфат*, *магнезиум хидроксид* и *најтриум калиум шаршарат*, па ги нарекуваат и солни лаксантни средства (салински лаксативи или пургативи). По примената во облик на раствор (најчесто изотоничен), овие лаксативи многу слабо или скоро никако не се апсорбираат од дигестивниот тракт. На тој начин тие го зголемуваат осмотскиот притисок во цревата, поради што ја врзуваат водата за себе, чија количина се зголемува, со дополнителното влегување на водата во луменот на цревата и со зголемената секреција на самата слезница. Со тоа осмотските лаксативи, задржуваат големо количество на вода во цревата, која пред сè ја размекнува цревната содржина, но истовремено и го зголемува волуменот. Како последица на тоа, цревата се шират, расте притисокот на Аuerbach-овиот плексус, па рефлексно доаѓа до дилатација на циркуларните мускули каудално, а до контракција кранијално од содржината. Ова предизвикува зголемено празнење на цревата. Најдобар лаксантен ефект има магнезиум сулфатот (горчливата сол).

Дејствувањето на салинските лаксативи кај моногастричните животни настапува за 3 - 12 часа, а кај преживарите за 18 часа. Лаксантното дејствување на овие лаксативи не е доволно ефикасно кај коњите.

ЛАКСАТИВИ КОИ ЈА ОМЕКНУВААТ ЦРЕВНАТА СОДРЖИНА (ЛУБРИКАНТНИ ЛАКСАТИВИ)

Овие лаксативи не влијаат на перисталтиката, туку само се мешаат со цревната содржина, ја омекнуваат и на тој начин го олеснуваат нејзиното отстранување. Покрај тоа, тие ги подмачкуваат и сидовите на цревата и ги прават лизгави, па уште се нарекуваат и лубрикантни лаксативи. За овие цели кај животните најчесто се користи *йечниоѝ йарафин*.

Paraffinum liquidum (*йечен йарафин*) е минерално масло кое се состои од мешавина на јаглеводороди кои не се апсорбираат од цревата. Дејствува на тој начин што се емулгира со цревната содржина и на тој начин ја омекнува. Освен тоа, неговиот лаксантен ефект во еден дел е последица и на подмачкувањето на сидовите на цревата, поради што се олеснува лизгањето на цревната содржина. Несаканиот ефект на овој лек е тоа што (со премачкување на мукозата на цревата) не е во доволна мера ефикасен кај хроничните опстипации (бидејќи го спречува контактот на состојките на храната со сидот на цревата), како и поради тоа што ја спречува апсорпцијата на хранливите материи од цревата (протеини, јаглехидрати, масти, витамини растворливи во мастите). Овој лек кај малите животни не може да ги отстрани постојните феколоти, и кај куќните миленици (особено ако се даде во поголеми дози) може да предизвика трајно течење од анусот, а поради тоа и непријатност за сопственикот на животното.

ЛАКСАТИВИ КОИ ЈА ДРАЗНАТ СЛУЗНИЦАТА НА ЦРЕВАТА (ИРИТАНТНИ ЛАКСАТИВИ)

Кога ќе дојдат во контакт со слузницата на цревата, иритантните или иритирачките лаксативи директно ги дразнат или иритираат нервните завршетоци, па во литературата често се нарекуваат и контактни лаксативи. Оваа иритација го придвижува локалниот миентеричен рефлекс, а со тоа и движењето на цревната содржина, односно празнење на цревата. Исто така, се смета дека членовите на оваа група, својот лаксативен ефект го постигнуваат и со активација на секреторните механизми, поради што се зголемува количината на течностите во цревата. Најпознати претставници на оваа група се: *рицинусовоѝо масло* (претставник на растителните масла), *анѝтрахинонскиѝе дроѝи и исѝиизиноѝ* (претставници на антрахиноните) и *фенолфѝалеиноѝ* (претставник на дериватите на дифенилметанот).

Рицинусовоѝо масло (*Ricini oleum*) се добива со ладно цедење на зрелото и излупено семе на растението *Ricinus communis*. По оралното внесување под дејство на панкреасната липаза, рицинусовото масло во тенкото црево хидролизира, при што настанува рицинолеинската киселина која со јоните на натриум и калиум создава сапуни, кои дејствуваат иритантно на нервните завршетоци во сидот на цревата, а со тоа и лаксативно.

Дејството на рицинолеинската киселина настапува многу брзо и се манифестира со целосно празнење на цревата. Освен рициносовото масло, лаксантиот ефект кај животните може да се постигне и со примена на другите растителни масла како што се лененото и сончогледовото масло. За предизвикување на лаксатен ефект, растителните масла главно се користат кај малите животни (каде ефектот настапува за 4 - 8 часа), често кај телињата и ждребињата, а поретко кај големите животни (преживарите). Кај коњот лаксативниот ефект се јавува по 12 - 18 часа.

Антирахинонскиите дроги како што се листот на сената (*Sennae folium*), алојата (*Aloe ferox*), каскарата (*Cascara sagrada*) содржат гликозиди кои по доаѓањето во тенкото црево брзо се раствораат и апсорбираат. Во оваа фаза, овие соединенија сè уште се неактивни и немаат иритантен ефект. По метаболизирањето (најверојатно) во црниот дроб, се ослободуваат *емодини* (*висџински антирахинони*) кои по извесно време се излачуваат во дебелото црево или колонот, каде што им е и местото на дејствување. Еден дел (неапсорбиралиот дел) од антрахиноните до колонот стигнува и без претходна апсорпција, односно со директна пасажа низ цревата. Под дејство на бактериските ензими во колонот, тие исто така хидролизираат до емодини, кои се носители на фармаколошкото дејство на антрахиноните. Во дебелото црево емодините дејствуваат надразнително и ја засилуваат перисталтиката на цревата, по што настапува рефлекс на дефекација и забрзано празнење.

Постојат и синтетички антрахинонски соединенија од кои најпознат е дихидроксиантрахинонот (*данирон или исџизин*). Во однос на природните средства, неговото лаксативно дејство настапува побрзо бидејќи не се потребни претходни метаболички промени во цревата. Доколку се помеша со поголемо количество на вода кај коњот, лаксантиот ефект настапува за 10 - 12 часа (применет на празен желудник) или по 24 - 36 часа доколку се примени на полн желудник во облик на прашок. Кај малите животни лаксантиот ефект настапува за 6 до 14 часа.

Фенолфталеиној е познат лабораториски индикатор, но поседува и лаксативно дејство. Овој ефект особено е изразен кај приматите, свињите, кучињата и мачките. Лаксативното дејство на фенолфталеинот се јавува по 4 - 6 часа од примената и трае прилично долго, од неколку часа до неколку дена. Причината за ова лежи во неговата ентерохепатичка циркулација. Всушност, овој иритантен лаксатив по р.о. примената со еден дел се ресорбира, а потоа се излачува по пат на жолчката и урината, која добива црвена боја (доколку има алкална реакција).

ЛЕКОВИ ШТО ГИ СТИМУЛИРААТ М-ХОЛИНЕРГИЧКИТЕ РЕЦЕПТОРИ

Директните или индиректните агонисти на М-холинергичните рецептори (карбахол, метахолин, неостигмин, физостигмин) ја стимулираат перисталтиката и секрецијата во дигестивниот тракт, па се нарекуваат уште и стимулантни лаксативи.

По парентералната апликација на овие лекови, засилена перисталтика се јавува за 10 - 30 минути, а по оралната за 2 - 4 часа. Неостигминот има најмалку несакани ефекти. Лаксативен ефект имаат и прокинетиците. И двете групи на лекови веќе се опишани порано.

АНТИДИЈАРЕТИЧНИ ЛЕКОВИ

Дијарејата е состојба на забрзана пасажа на цревната содржина, па со самото тоа и побрзо нејзино отстранување, кое се јавува поради *зголемената перисталтика и хиперсекрецијата на цревата* (губење на течностите во луменот на цревата). Освен тоа, дијарејата најчесто се карактеризира и со *малајсорпција*, односно состојба на полошо варење и послаба апсорпција на хранливите материи (поради оштетување на цревните ресички), но и поради намалената количина на дигестивни ензими. Дијарејата главно се јавува само како симптом на некоја болест (инфекција), па во зависност од тоа мора да се лечи каузално (на пример со антибиотици). Меѓутоа, состојбата на хиперперисталтика на цревата кај животните понекогаш се запира и со лекови кои не дејствуваат на причинителот на болеста, туку само ја запираат дијарејата како симптом на болеста. Тогаш оваа постапка може да биде и многу опасна, бидејќи го оневозможува поставувањето на точната дијагноза на болеста, а во случај на интоксикација, може да овозможи подобра апсорпција на токсичните материи од цревата. Затоа примената на антидијаретичните лекови по правило секогаш е контраиндицирана сè додека не се постави точната дијагноза на болеста.

Најважни лекови кои се користат во лечењето на дијарејата се: *антимикробните лекови, айсорбенитните средства, дериватите на опшумој и антихолинергичните лекови.*

АНТИМИКРОБНИ ЛЕКОВИ

Најчесто дијарејата кај животните може да се јави поради локална инфекција на дигестивниот тракт или последица на некоја системска инфекција. За лечење на локалната инфекција најчесто се користат хемотерапевтиците кои послабо се ресорбираат од дигестивниот тракт, како што се аминогликозидите (неомицин, стрептомицин, фрамицетин) или аминоциклитолите (апрамицин). Доколку проливот е симптом на некоја системска инфекција, тогаш на животните им се аплицираат тетрациклини (окситетрациклин), пеницилини (амоксицилин + клавуланска киселина) или комбинација на сулфонамиди и триметоприм. За сите овие наведени лекови е карактеристично тоа што истовремено се присутни во доволни концентрации и во циркулацијата и во луменот на цревата. Кај свињите дизентеријата (крвавиот пролив), чиј причинител е *Brachyspira* (порано *Serpulina* или *Treponema*) *hyodysenteriae*, успешно се лечи со примената на *шилозиној* и *шамулиној*, кои ефикасно го уништуваат причинителот на инфекцијата.

АТСОРБЕНТНИ СРЕДСТВА

Во лечењето на проливот од различна етиологија можат да се користат и супстанции кои во дигестивниот тракт дејствуваат атсорбентно, односно имаат моќ за себе да ги врзат токсините, продуктите на путрефекцијата и другите материи, потенцијални причинители на дијарејата. За тие цели најчесто се користи *каолиној*, *солиј* на *бизмујој* (бизмут субкарбонат, бизмут субсалицилат, бизмут субнитрат), *медицинскиој јаглен*, *ајшјулгјој* и *пекјиној*. Сите овие лекови на различни начини и во различен степен за себе ги врзуваат разните токсични материи во дигестивниот тракт.

Каолиној (белата глина) всушност е природен алуминиум силикат, кој има моќ да ги атсорбира алкалните супстанции, алкалоидите, бактериските токсини, но и витамините.

Солиј на *бизмујој* по оралната примена не се апсорбираат од дигестивниот тракт, туку во него дејствуваат атсорбентно, а имаат и благ атстрингентен ефект. Поради врзувањето на водород сулфидот (H_2S) во цревата, се создава бизмут сулфид, кој ја забавува перисталтиката на цревата. На тој начин овие соли дејствуваат антидијаретично, а кај животните (поради присуство на бизмут сулфидот) изметот добива црна боја.

Медицинскиој јаглен (*Carbo medicinalis*) ги атсорбира позитивно и негативно наелектризираните честички, органските и неорганските супстанции, како и бактериите. Кога на посебен начин ќе се активира, се добива *активен јаглен*, кој има уште поголема моќ на атсорпција. По подолга примена, овој атсорбенс може да ги атсорбира и корисните материи, како што се ензимите и витамините. Атсорбира и некои антибиотици, алкалоиди и сулфонамиди, па не се препорачува за истовремена употреба со нив. Во медицината се користи како универзален антидот при труења со бројни супстанции. За овие цели јагленот се користи во облик на 2%-на суспензија за плакнење на желудникот.

Ајшјулгјој е природен, прочистен и хидриран алуминиум-магнезиум - силикат. Атсорпционата моќ (како и на медицинскиот јаглен) му се зголемува значително по активирањето (*активирани ајшјулгјој*) со помош на греење.

ДЕРИВАТИ НА ОПИУМОТ

Морфинот и другите деривати на опиумот се најстарите антидијареални лекови. За овие цели најчесто е користена *Opii tinctura*. Овие лекови ја запираат дијарејата на тој начин што го зголемуваат тонусот на сфинктерот, ја намалуваат секрецијата во цревата и ја кочат перисталтиката. Освен тинктурата на опиумот, за запирање на дијарејата се користат и *дифеноксилат*, *лојерамид* и (поретко) *кодеин фосфат*.

Дифеноксилат е хемиски сличен на петидинот и многу ефикасно (посебно во комбинација со атропинот) ја запира хиперперисталтиката кај кучињата. Кај мачките неговата примена е контраиндицирана, како и примената на останатите опиоиди. Како антидот при предозирање се користи налорфинот.

Лоїерамидої хемиски и фармаколошки е многу сличен на дифеноксилатот. И ова средство е со опиоиден карактер и се користи за запирање на хиперперисталтиката од различно потекло, и тоа како кај луѓето така и кај животните.

АНТИХОЛИНЕРГИЧНИ ЛЕКОВИ

Антихолинергичните лекови кои ги блокираат мускаринските рецептори во мазната мускулатура на цревата, ја инхибираат хиперперисталтиката и хиперсекрецијата на цревата. Поради спазмолитичкиот ефект, овие лекови може да се користат за запирање на дијарејата. За овие цели најчесто се користат атропинот и скополаминот, како и нивните полусинтетички (скополамин - бутил - бромид) и синтетичките деривати (бензетимид).

РЕХИДРАЦИЈА ВО ТЕРАПИЈАТА НА ДИЈАРЕЈАТА

Најголемо значење во терапијата на дијарејата има рехидрацијата. Таа може да се извршува по интравенски пат или орално. Растворите за рехидрација најчесто содржат *глюкоза, натриум хлорид, калиум хлорид и натриум хидроген карбонат*. Вака подготвените раствори во најголем број случаи ги задоволуваат критериумите за апсорпција на водата и електролитите од цревата и овозможуваат оптимална корекција на дефицитот на водата и електролитите кај дехидрираните животни поради дијарејата.

ЛЕКОВИ ШТО ДЕЈСТВУВААТ НА ЦРНИОТ ДРОБ

Црниот дроб претставува орган, кој најмногу е изложен на дејството на бројни супстанции, кои се внесуваат во организмот преку храната. Со самото тоа (без оглед на големата одбранбена моќ на паренхимот на црниот дроб) постои можност некои од нив, кои имаат поголема токсичност или пак разните микроорганизми кои дејствуваат штетно врз функцијата на хепатоцитите да предизвикаат одредени болести, односно нарушувања во функцијата на овој орган. Најважни лекови кои се користат при лечењето на болестите (нарушувањата на функцијата) на црниот дроб се *хепатопротективите, холестазиите и холедезинфицициите*.

ХЕПАТОПРОТЕКТИВИ

Хепатопротективите се супстанции кои го штитат паренхимот на црниот дроб и така на различни начини ја зголемуваат отпорноста према различните токсични материи. Тоа се пред сè липотропните супстанции (*холин, метионин, лецитин, цистин, селен, шеќерите, витамините од Б-комплекс, витамини А и витамини Ц*), кои го спречуваат депонирањето на мастите во црниот дроб и го подобруваат неговото отстранување од црниот дроб.

ХОЛАГОГИ

Холагогите се супстанции кои ја подобруваат секрецијата на жолчката. *Холеретициите (холеретици)* се лекови кои ги стимулираат хепатоцитите на зголемена продукција на жолчката, а *холекинеициите (холекинеици)* го стимулираат празнењето на жолчката од жолчната кеса.

Холеретици: Најсилни стимуланси на паренхимот на црниот дроб за зголемена продукција на жолчката се жолчните киселини, меѓу кои најважна е *дехидрохолната киселина*. Холеретички ефекти имаат и *најриум салицилатоиди, магнезиум сулфатоиди*, како и некои растителни дроги, односно етеричките масла на *камилцијата, нанејо* и *анисоиди*.

Холекинеици се супстанции кои ја стимулираат мазната мускулатура на жолчните патишта и жолчната кеса (бешиката) и на тој начин го подобруваат празнењето на жолчката во дуоденумот. Најпознати холекинеици се *жолчните киселини, масните масала и 10%-ен расвор на магнезиум сулфатоиди*. Најчесто се аплицираат кај воспаленија на жолчните патишта и жолчната кеса или со цел намалување на можноста за настанување на инфекција, односно создавање на камења.

ХОЛЕДЕЗИНФИЦИЕНСИ

Холедезинфициенси се лекови, кои при излучувањето со помош на жолчката, дејствуваат антисептички на жолчката и жолчните патишта. Најчесто тоа се хемиотерапевтиците кои подлежат на ентерохепатичката циркулација. Сите тие се опишани во соодветните поглавја во рамките на хемиотерапевтиците.

ФАРМАКОЛОГИЈА НА ПРЕДЖЕЛУДНИЦИТЕ НА ПРЕЖИВАРИТЕ

Основните карактеристики на варењето на храната кај преживарите ги прават: големиот капацитет, обемената ферментативна активност на бактериите и протозоите, постојаното мешање на содржината, бавната пасажа на храната и постојаното отстранување на крајните продукти на ферментацијата. Гасовите (јаглерод двооксид, метан) се исфрлуваат со подригнувањето или руктусот. За лечење на нарушувањата на функцијата на преджелудниците и варењето на храната се користат *лекови кои дејствуваат на езофагеалниот жлеб, лекови кои ја намалуваат киселоста во преджелудниците (антиациди), лекови кои ја нормализираат флората и фауната во преджелудниците и лекови кои се користат во лечењето на шиманијата*.

ЛЕКОВИ ШТО ДЕЈСТВУВААТ НА ЕЗОФАГИЈАЛНИОТ ЖЛЕБ

Активирањето, т.е. затворањето на езофагијалниот жлеб (*sulcus aesophagus*) овозможува течноста, внесена по орален пат, директно да влезе во вистинскиот желудник, сирникот или абомазусот.

Кај младите единки кои цицаат ова е редовна појава, а примарниот стимулус за активација на рефлексот на езофагијалниот жлеб е присуството на вода во задниот дел на усната шуплина или фаринксот. Меѓутоа, кај постарите единки сета храна која се внесува, прво влегува во руменот, па за активација на рефлексот кај овие животни мораат претходно да се користат одредени супстанции. Најсилен ефект за предизвикување на овој рефлекс кај постарите единки (од две години и повеќе) имаат солите на натриумот (10%-ен раствор на натриум хлорид и 10%-ен раствор на натриум бикарбонат) и бакарот (5%-ен раствор на бакар сулфат). Кај говедата се користат солите на натриумот, од кои најсилен ефект има натриум бикарбонатот (во количина од 60 ml), а кај овците бакар сулфатот.

Предизвикувањето на рефлексот на езофагијалниот жлеб и неговото затворање има големо значење за оралната примена на лековите кај преживарите. Всушност, доколку овој рефлекс не се активира, лековите влегуваат во руменот и тука најчесто подлежат на разградба, со дејствувањето на бројните ензими или просто се губат, односно се разредуваат во огромното пространство на руменот. Доколку претходно се активира езофагијалниот жлеб, сета количина на лекот по оралната примена, оди понатаму во абомазусот и цревата и може во значително поголема количина да се апсорбира. Без оглед на тоа, кај преживарите со цел лечење на системските инфекции лековите им се аплицираат по парентерален пат. По активацијата на езофагијалниот жлеб, се применуваат пред сè пургативи, антидијароици и некои антихелминтици.

ЛЕКОВИ ШТО ЈА НАМАЛУВААТ КИСЕЛОСТА ВО ПРЕДЖЕЛУДНИЦИТЕ (АНТАЦИДИ)

Освен веќе претходно наведените антациди, кај преживарите се користат и *солиите на пропионската киселина или пропионатите* (натриум пропионат и калциум пропионат). Овие соли (а особено натриум пропионат) најчесто се употребуваат во лечењето на примарната и секундарната кисела индигестија и кетозата кај преживарите. Освен антацидното, солите на пропионската киселина дејствуваат стимулативно и на флората, односно фауната, а натриум пропионатот има и антимикубно, па дури и антимикотичко дејство. Кај овците, овие соли можат да се користат и кај токсемијата, која се јавува во graviditetot.

ЛЕКОВИ ШТО ЈА НОРМАЛИЗИРААТ ФЛОРАТА И ФАУНАТА ВО ПРЕДЖЕЛУДНИЦИТЕ

Освен пробиотиците (кои се опишани порано), за нормализација на нарушената флора и фауна кај преживарите се користат уште и *свежиот руменов сок и ѓекарскиот квасец*.

Нормализирањето на микрофлората кај преживарите со давањето на свеж руменов сок или содржина има големо значење (особено при послоното намалување на микрофлората, настаната поради анорексија, руменоретикуларна стаза или акутна индигестија).

Овој сок спаѓа меѓу најдобрите руменоторици, бидејќи содржи живи бактерии на руменот, протозои и многу корисни фактори на ферментацијата (испарливи масни киселини, витамини, минерали, пуфери). Руменовиот сок може да се добие со аспирација (со помош на сонда) или со земање од кланица од свежо заклани животни. Пред примената, добиениот сок (или содржина) треба да се процеди низ хидрофилна ткаенина (газа) и (според некои) да се разблажи со вода (во еднакви количини). Вака подготвениот сок, на животните се аплицира најчесто со сонда. На телињата (со цел нормализација на микрофлората) може да се дава неколку пати едно по друго, како залак (болус), кој се зема од устата на здраво животно и се дава на телето со присила. Количината на руменов сок кој треба да се аплицира на преживарите изнесува од 8 - 16 литри (не помалку од 3 литри).

Пекарскиот квасец се користи за истите цели, како и свежиот руменов сок. За нормализација на микрофлората уште подобар ефект има кога ќе се прочисти, и тогаш го добива името медицински квасец. Содржи габички, некои ензими, витамини, протеини и липиди.

ЛЕКОВИ ШТО СЕ КОРИСТАТ ВО ЛЕЧЕЊЕТО НА ТИМПАНИЈАТА

Во текот на разложувањето на целулозата се создаваат гасови, кои во нормални услови периодично се исфрлаат со руктусот. Кога ќе се појави нарушување во овој процес или на кој било друг начин (атонија на бурагот, опструкција на хранопроводот) се оневозможи отстранување на гасовите, кај преживарите настанува надув или тимпанија.

Во зависност од причините и големината, тимпанијата може да се лечи на разни начини, а за сите е заедничко тоа што побрзо да се отстрани вишокот на гасови и со тоа да се отстрани потенцијалната причина за (задушување). Кај понапредните случаи на вишок на гасови, односно прекумерен притисок во бурагот, треба што побрзо да се отстранат со пробивање на сидот на бурагот со помош на *џироакар* или *џубус*. Секако, кога ќе се утврди дека храната ја предизвикала тимпанијата, повратената содржина или руминалната течност земена директно од руменот на говедото (кое нормално прежива) треба да се уфрли во устата на животното со надув. Најважни лекови кои се користат во лечењето на надувот се *антицимоцици*, *карминалци* (силикони, полуксален, полирициднати, ацетил бутилат, растителни дроги, растителни масла), *стимулатори на контракцијата на бурагот* и *холинергичните сулфаниди*.

Антицимоцици: Во лечењето на тимпанијата извесна корист може да имаат и лековите кои ја спречуваат или намалуваат ферментацијата на микроорганизмите во дигестивниот тракт (во овој случај во руменот), а со самото тоа и создавањето на гасовите. Најпознати лекови од оваа група, кои својот ефект го постигнуваат со уништување на микрофлората пред сè се некои *антибиотици* (пеницилини, тетрациклини), потоа *антисецитици* или *дезинфициенси* (формалин, етанол, креолин, терпентинско масло, салицилна киселина).

Карминајиви: Овие лекови помагаат во исфрлањето на насобраните гасови од поедините делови на дигестивниот тракт на животните. Гасовите во надворешната средина може да се исфрлат преку устата (*ructus*) од желудникот, односно од руменот на преживарите (*eructio*) или пак преку анусот, кога е присутна голема количина на гасови во цревата (флатулентна колика). За овие цели, може да се користат бројни лекови, со различен хемиски состав и потекло, а најпознати претставници се *силиконијие*, *полоксаленој*, *полирицинајијие*, *ацејил - бујилајој*, *расјијелнијие дроги* и *расјијелнијие масла*.

Силиконијие се органски соединенија, односно органски полимери чија основна структура ја чинат наизменично наредени атоми на силициум и кислород. За атомите на силициумот најчесто се поврзани метилни и фенилни групи. Всушност *мејилиранијие* или *полимеризиранијие мејил силикони*, односно *високополимеризиранијие силикони* имаат големо значење во ветеринарната медицина. Овие соединенија (во мали количини) го зголемуваат површинскиот напон на течностите и поради тоа ја намалуваат стабилноста на пената кај пенливата тимпанија. Најпознат претставник на полимеризираниите метил силикони со маслена конзистенција кој се користи во клиничката пракса како карминатив е *димејиконој*.

Полоксаленој исто така помага (со зголемување на површинскиот напон) во разбивањето на пената и одвојувањето на гасниот од течниот дел при постоењето на пенлив надув.

Полирицинајијие се соединенија на рицинолната киселина и етилен оксидот и можат да се применат кај надувот. Тие овозможуваат спојување на повеќе меурчиња во поголеми меури, и на тој начин го помагаат одвојувањето на гасниот од течниот дел при појава на пенлива тимпанија.

Ацејил бујилајој се применува во лечењето на тимпанијата и метеоризмот кај преживарите.

Разнијие расјијелни дроги, како што се листот на нането (*Menthae piperitae folium*), плодот од морача (*Faeniculi fructus*), плодот на кимот (*Carvi fructus*), плодот на анисот (*Anisi fructus*) и цветот на камилицата (*Chamomillae flos*) го олеснуваат исфрлувањето на гасовите, односно дејствуваат карминативно, па на тој начин може да бидат од корист и при надувот кај преживарите. Освен наведените растителни дроги, карминативно дејствуваат и нивните *ејерични масла*, кои можат самостојно да се применат.

Разните *расјијелни масла*, како што се *маслиновојо*, *лененојо*, *сончогледовојо*, *соинојо* и *маслојо* од *кикиријки* исто така може да се користат како карминативи при појава на пенливата тимпанија.

Стимулајори на контракцијие на бурагој: Блокаторите на серотонинските рецептори *кејансерин*, *ријансерин* и *миансерин* ја стимулираат мазната мускулатура на бурагот и со тоа ја зголемуваат фреквенцијата на неговите контракции и го подобруваат отстранувањето на гасовите со ерукција (руктус).

Холинерџични суйсїанци: Кај намалената подвижност (хипомотилитет) и губиток на тонусот на бурагот (атонија), можат да се користат и лекови кои имаат ефект сличен на ацетилхолинот, како што се *физосїиџминої и карбахолої*.

ПРИМЕНА НА ЛЕКОВИ ПРЕКУ РУМЕНОТ

Во светот веќе неколку години руменот на преживарите служи како место преку кое кај овие животни се аплицираат лековите. На овој начин најчесто (со помош на посебни уреди - “руменови капсули”) се применуваат одредени минерали (бакар, магнезиум, селен, кобалт) кои во одредени временски периоди се ослободуваат во текот на подолг временски период (недели, месеци) и така ги обезбедуваат животните со овие минерали. Се претпоставува дека на овој начин во иднина ќе се применуваат и стимулаторите на растот.

ПРАШАЊА

1. Како се нарекуваат лековите што го стимулираат, а како се нарекуваат оние што го инхибираат лачењето на плунката?
2. Кои се најважните лекови кои предизвикуваат повраќање?
3. Кои лекови се применуваат за запирање на повраќањето?
4. Наведи ги најважните антациди и блокатори на хистаминските H₂-рецептори.
5. Што се дигестиви и кои се најважните претставници на овие лекови?
6. Кои лекови се користат при хипомотилитетот на желудникот?
7. Што се лаксантни лекови и како се делат?
8. Кои лекови се користат за запирање на дијарејата?
9. Што се хепатопротективи, а што холагоги?
10. Како функционира езофаџијалниот жлеб?
11. Кои лекови се користат во терапијата на тимпанијата?

ФАРМАКОЛОГИЈА НА УРИНАРНИОТ ТРАКТ

Уринарниот тракт или системот задолжен за излачување на повеќето хидросолубилни супстанции од организмот се состои од бубрезите (главните екскреторни органи), мочоводите (уретери), мочниот меур и уретрата. Основната функција на овој систем освен елиминацијата на супстанциите е и постојано да го одржува количеството и составот на телесните течности во организмот со што игра главна улога и во одржувањето на ацидобазната рамнотежа. Најголем број од супстанциите (вклучувајќи ги и лековите) при излачувањето немаат позначајно влијание врз функцијата на уринарниот систем, помал број се користат во терапевтски цели, а постојат за жал и такви супстанции, односно лекови, кои при излачувањето може да дејствуваат штетно врз функцијата на бубрезите.

Во рамки на фармакологијата на уринарниот тракт ќе бидат опишани лековите кои се користат против зголеменото насобирање на течности во организмот (*диуретици*), лековите против зголеменото излачување на течности од организмот (*антидиуретици*), лековите кои ја менуваат рН на урината (ацидотици и алкалотици) и лекови кои се користат за лекување на инфекциите на уринарниот тракт (*уринарни антиисејтици*).

ДИУРЕТИЦИ

Зголеменото насобирање на течности во организмот и создавањето на едеми е честа пропратна појава кај одредени патолошки состојби во организмот, а настанува поради засилената реапсорпција на натриумот во тубулите на бубрезите. Најчесто во терапијата на ваквите состојби се користат лекови кои дејствуваат на причината на болест, но исто така голема корист имаат и лековите кои ја инхибираат реапсорпцијата на натриумот и со тоа го зголемуваат излачувањето на мочта, т.е. диуретиците.

Постојат голем број на супстанции со диуретичко дејство, а најзначајни меѓу нив се: *тијазидите* (хлоротиазид, хидрохлоротиазид и др.), *диуретици на Хенлеовата петелка* (фуросемид, етакринска киселина, буметанид), *диуретици кои го инхибираат калиумот* (спиронолактон, триамтерен), *осмотски диуретици* (манитол) и *инхибитори на карбоанхидразата* (ацетазоламид). Освен наведените, во диуретици спаѓаат уште и *препаратите на жива, амониум хлоридот и дериватите на гуанинот*, чие клиничко значење е мало.

Сите диуретици не ја инхибираат подеднакво реапсорпцијата на натриумот, па по јачината на дејството може да се поделат на:

- силни (фуросемид, етакринска киселина),
- умерени (тиазиди) и
- слаби (триамтерен, спиронолактон).

Силните и умерените диуретици, освен губитокот на натриум, предизвикуваат и губиток на калиум од организмот, додека слабите диуретици, односно спиронолактонот и триамтеренот го штедат калиумот.

ТИЈАЗИДИ

Во оваа група спаѓаат повеќе диуретици, а за ветеринарната медицина најзначајни се: хлоротијазидот, хидрохлоротијазидот и бендрофлуметијазидот (бендрофлауазидот).

Тијазидните диуретици хемиски се многу слични на сулфонамидите. Сите тие го зголемуваат излачувањето на натриумот, хлоридните јони и водата. Меѓутоа, овие лекови го зголемуваат излачувањето и на калиумот, магнезиумот, фосфатите, јодот и бромидите, а го намалуваат степенот на гломеруларна филтрација. Поради недостатокот на калиум, кај третираните животни може да настапи слабост на скелетните мускули и нарушување во работата на срцето. Затоа во текот на примената на овие диуретици кај животните треба да се дава и калиум хлорид. Исто така, тијазидите во почетокот на терапијата го зголемуваат излачувањето на калциумот, а подоцна го намалуваат. Добро дејствуваат и во кисела (каде што ацетазоламидот е неефикасен) и во базна средина (каде живините диуретици се неефикасни).

Тијазидите се познати антихипертензивни лекови, особено во хуманата медицина каде масовно се користат за лечење на есенцијалната хипертензија. Тијазидите поседуваат и еден по малку необичен ефект. Кај животните заболени од инсипидниот дијабетес тие ја намалуваат количината на излачена мочка, поради што успешно се користат и во лечењето на ова заболување.

Без оглед на тоа што примената на тијазидите во ветеринарната медицина е прилично потисната од страна на силните диуретици како што е фуросемидот, овие лекови се користат пред сè за лечење на системската хипертензија, на различни едеми (породилни, кардијални, бубрежни), на дијабетес инсипидус, превенирање на појавата на оксалатни камења во мочните патишта кај кучињата, како и за лечење на постпарталниот едем на вимето кај кравите.

Несакани ефекти: Освен губитокот на калиум, тијазидните диуретици може да предизвикаат или да ја влошат веќе постојната хипергликемија кај дијабетичните животни и да предизвикаат хиперурицемија (зголемување на концентрацијата на мочната киселина во крвта).

ДИУРЕТИЦИ НА ХЕНЛЕОВАТА ПЕТЕЛКА

Од сите диуретици овие лекови најсилно ја инхибираат реапсорпцијата на натриумот, па поради тоа се нарекуваат уште и диуретици со силно и брзо дејствување.

Фуросемидот е хемиски сличен на тијазидните диуретици, но неговиот диуретичен ефект е значително посилен. И тој исто така го зголемува излачувањето на водата, натриумот, хлорот и калиумот, но исто така и на магнезиумот, амонијакот и бикарбонатите. Притоа губитокот на калиум е помал отколку по земањето на тијазидите, но сепак толкав што мора да се надомести.

За разлика од тијазидите, фуросемидот дејствува побрзо и пократко. Се користи кај сите видови животни. Кај малите животни фуросемидот е погоден за лечење на едемот на белите дробови, хиперкалцемијата нефропатија, зголемената концентрација на мочна киселина во крвта, како помошна терапија кај хиперкалиемични состојби и повремено во лечењето на зголемениот артериски крвен притисок. Кај говедата овој лек се користи за лечење на едемот на вимето по партусот, а кај трчаките коњи за превенирање или намалување на епистаксата (крвавењето од носот), настаната поради крвавењето во белите дробови предизвикано со тренингот.

Несакани ефекти: Освен брзото и силно дејство на фуросемидот (повеќе од останатите диуретици) кај третираните животни може да предизвика нарушување во концентрацијата на електролитите и количината на телесната течност. Освен тоа овој лек (особено кај мачките) предизвикува глувост, доведува до нарушување во дигестивниот тракт и предизвикува хематолошки промени (анемија, леукопенија) и слабост.

Етакринската киселина исто така припаѓа во групата на диуретици со силно и брзо дејство. Како и фуросемидот, и овој лек го зголемува излачувањето на водата, натриумот, калиумот, хлоридите, магнезиумот и калциумот. Освен тоа што е наменета за лекување на истите патолошки состојби како и фуросемидот, овој лек исто така може да се користи во лечењето на дијабетес инсипидус.

Несакани ефекти се слични како кај фуросемидот, но ототоксичноста и нарушувањата во дигестивниот тракт се повеќе изразени по примената на етакринската киселина.

ДИУРЕТИЦИ ШТО ГО ШТЕДАТ КАЛИУМОТ

Постојат неколку супстанции со диуретичен ефект кои на различни начини го спречуваат излачувањето на калиумот од организмот. Најпознати лекови од оваа група се: спиронолактонот и триамтеренот. *Спиронолактонон* го антагонизира дејствувањето на алдостеронот, додека *триамтеренон* го спречува лачењето на калиумот во дисталните делови на бубрежните тубули.

Спиронолактонот е синтетичка супстанција со стероидна градба, многу слична на алдостеронот, хормон на надбубрежната жлезда. При прекумерно лачење на овој хормон се јавува зголемено задржување на натриумот, а со тоа и создавање на едеми во организмот. Спиронолактонот со компетитивен механизам го блокира дејството на алдостеронот во бубрезите. Како резултат на тоа се јавува засилено излачување на натриум, хлор и вода, а се намалува излачувањето на калиумот, водородот и амонијакот од организмот. Употребата на спиронолактонот во ветеринарната медицина е доста ограничена. Овој лек може да се користи кај едеми настанати поради хипералдостеронизам (односно кај хипернатриемични или хипокалиемични состојби), како и за лекување на асцитесот кај кучињата и мачките.

Најчести *несакани ефекти* по примената на спиронолактонот се нарушувања во концентрацијата на електролитите, односно можност од настанување на хиперкалиемија и хипонатриемија, како и во количините на телесната течност (дехидрација).

Триамтеренот, како и спиронолактонот, го спречува излучувањето на калиумот од организмот. Тој не го антагонизира дејството на алдостеронот, туку својот ефект го покажува директно во дисталните тубули на бубрезите.

Спиронолактонот и триамтеренот се слаби диуретици и многу ретко се користат самостојно. Најчесто се комбинираат со тиазидните диуретици.

ОСМОТСКИ ДИУРЕТИЦИ

Осмотските диуретици се супстанции кои по осмотски пат се способни за себе да врзуваат одредена количина на вода и да ја излучуваат од организмот. Најпознат лек кој дејствува со овој механизам е *манитолол*.

Манитол - По интравенската апликација манитолот слободно (во непроменет облик) се филтрира низ гломерулите на бубрегот и од тука многу слабо се реасорбира. Како резултат на тоа во тубулите се зголемува осмотскиот притисок и се спречува реасорпцијата на вода. Што е поголем протокот на крв низ бубрезите, поголема е и ефикасноста на манитолот, а со самото тоа и диуретскиот ефект. Освен значителната количина на вода, под дејството на манитолот зголемено е и излучувањето на натриумот (и другите електролити), мочната киселина и уреата.

Манитолот најчесто се користи за: подобрување на диурезата кај акутната олигурија, намалување на интраокуларниот и интракранијалниот притисок и зголемување на уринарната екскреција на одредени лекови (аспирин, барбитурати, бромиди) и други токсични материи при труењата. Во ветеринарната медицина манитолот се аплицира кај сите животни бавно интравенски, во концентрација од 20 до 25 %.

ИНХИБИТОРИ НА КАРБОАНХИДРАЗАТА

Овие лекови некомпетитивно и минливо ја намалуваат активноста на ензимот карбоанхидраза во бубрезите. Поради тоа се зголемува количината на создадена мочка која има алкална реакција. Најпознат инхибитор на карбоанхидразата е *ацетазоламидо*.

Ацетазоламид - Овој лек ја инхибира активноста на карбоанхидразата, а со тоа и создавањето на јоните на водород и бикарбонатните јони од јаглената киселина. Како последица на недоволната количина на овие јони (важни за активниот транспорт во тубулите на бубрезите) настанува зголемено излучување на натриумот, калиумот и урината која има алкална реакција. Освен тоа, ацетазоламидот го намалува создавањето на очната водичка, па воедно се снижува и интраокуларниот притисок. Тој поседува и антиконвулзивно дејство, кое е независно од диуретичкото.

Ацетазоламидот во ветеринарната медицина најчесто се користи за снижување на интраокуларниот притисок, односно за лекување на *глаукомии*. Исто така овој лек се користи (но значително поретко) и како диуретик, како и за лекување на метаболичката алкалоза кај кучињата, мачките и свињите.

ПРЕПАРАТИ НА ЖИВАТА, АМОНИУМ ХЛОРИД И ДЕРИВАТИ НА ПУРИНОТ

Препаратите на живата припаѓаат меѓу првите диуретици со посилено дејство. Уште многу одамна е утврдено дека *живините органски соединенија* ја спречуваат реапсорпцијата на натриумот, хлорот и водата и со тоа ја зголемуваат количината на излачената мочка. Меѓутоа, овие соединенија денес ретко се користат поради токсичноста.

Амониум хлоридот предизвикува метаболичка ацидоза во организмот, а поради тоа и засилено излучување на натриум, хлор и вода.

Дериватите на пуринои или метилксантините (кофеин, теофилин и теобромин) припаѓаат во групата на благи диуретички средства. Најсилна диуретичка активност манифестира теофилинот. Овие лекови го засилуваат излучувањето на мочката со подобрување на циркулацијата во бубрезите, како и со намалување на реапсорпцијата на натриумот и хлоридите во тубулите. Поради благото дејство, како и надрознителното дејство на централниот нервен систем, дериватите на пуринот ретко се користат како диуретици.

АНТИДИУРЕТИЦИ

Антидиуретичките се лекови кои ја намалуваат количината на излачена мочка. Овој ефект може да го предизвикаат лековите кои го намалуваат зголемениот крвен притисок и оние кои предизвикуваат вазоконстриција во бубрезите, но исто така тој може да настане и како последица на намаленото земање на вода или губитокот на вода преку цревата. Најсилен антидиуретичен ефект се случува по зголеменото излучување на антидиуретичкиот хормон (ADH или вазопресинот) или по апликацијата на неговите деривати.

Вазопресинот се користи за дијагностика или терапија на дијабетес инсипидус (нешеќерниот дијабетес) кај малите животни (кучиња и мачки). За истата намена се користат и тиазидните диуретици, кои кај животните со дијабетес инсипидус дејствуваат антидиуретички.

УРИНАРНИ АНТИСЕПТИЦИ

Уринарните антисептици или уроантисептиците ги уништуваат патогените микроорганизми во уринарниот тракт. Овој ефект тие го постигнуваат затоа што во голема количина се излучуваат во неизменет облик во мочката, каде многу лесно достигнуваат терапевтски концентрации.

Без оглед на тоа што уринарните антисептици денес се користат сè помалку, тие сепак останале алтернатива на хемиотерапевтските лекови. Се користат главно при поблаги инфекции и за лечење на оние инфекции каде се развила резистенција спрема некои антибиотици. Најважни уроантисептици се: *хексаминои* и *манделичнаи* *киселина*, а може да се користат и *хинолонски* *хемиотерапевтици* (налидиксинска киселина, пипемидинска киселина, енрофлоксацин, норфлоксацин и ципрофлоксацин).

Хексаминот дејствува диуретички и антисептички во мочните патишта. Неговиот ефект е најсилен кога рН на урината има кисела реакција, односно е под 5.5. Кај малите животни закиселувањето на урината се постигнува со примена на киселиот натриум фосфат најмалку 20 минути пред првата доза или со примената на таблети, кои во себе, покрај хексамино, веќе содржат и кисел натриум фосфат. Во киселата средина хексамино бавно се разложува при тоа ослободувајќи амонијак и формалдехид, кој го манифестира антибактериското дејство.

Манделичната или бадемова киселина се применува во облик на две соли *амониум манделаи* и *калциум манделаи*. И двете супстанции манифестираат антибактериска активност во киселата мочка (рН под 5.5). Без оглед на тоа што и самите соли предизвикуваат ацидификација на мочката, понекогаш е потребно и дополнително закиселување.

Налидиксинската и пипемидинската киселина припаѓаат на групата на хинолонски хемиотерапевтски средства. Антибактериската активност на овие два лека не зависи од реакцијата на мочката. И двата деривата на хинолонот дејствуваат на голем број грам-негативни бактерии предизвикувачи на уринарните инфекции кај животните.

УРИНАРНИ АЦИДОТИЦИ

Уринарните ацидотици се супстанции кои предизвикуваат закиселување на мочката. За таа намена најчесто се користат соли како што се *амониум хлорид*, *киселиот натриум фосфат*, *аскорбинска* *киселина* и *метионин*.

Со закиселување на мочката уринарните ацидотици дејствуваат диуретички, но исто така го засилуваат дејствувањето на другите диуретици. Исто така, со примената на овие лекови се зголемува јонизацијата на базните соединенија, а поради тоа и нивната пасивна реасорпција преку сидот на тубулите. Освен тоа, ацидификацијата го подобрува дејството на некои антибактериски супстанции (хексамин, пеницилини, тетрациклини) во лечењето на инфекциите на уринарниот тракт, иако и самата кисела средина го спречува развојот на бактериите.

УРИНАРНИ АЛКАЛОТИЦИ

Спротивно од уринарните ацидотици, овие супстанции ја алкализираат мочката. Најсилен ефект имаат солите настанати како комбинација на силни бази и слаби киселини како што се *најтриум бикарбонатиот*, *најтриум цитратиот* и *најтриум ацетиатиот*. Слична ефикасност имаат и солите на калиум, но не се користат поради токсичноста. Овие соли дејствуваат диуретички со осмотскиот механизам бидејќи при излачувањето на јоните на натриум за себе врзуваат вода. Со алкализација на мочката уринарните алкалотици го засилуваат дејството на антибактериските лекови и тоа пред сè на аминокликозидите и сулфонамидите. Исто така, во алкалната мочка сулфонамидите многу подобро се раствораат, па можноста од појава на кристалурија, а со тоа и оштетување на бубрезите, е далеку помала. Освен тоа, со примената на уринарните алкалотици и алкализирање на мочката се засилува излачувањето на кисели супстанции (отрови, лекови) од организмот.

ПРАШАЊА

1. Што се диуретици? Како се делат?
2. Како се делат диуретиците според јачината на диуретското дејство?
3. Што се антидиуретици? Опиши го нивното дејство!
4. Кој е најважниот претставник на антидиуретиците?
5. Како дејствуваат уринарните антисептици, ацидотици и алкалотици?
6. Наведи ги најважните претставници на уринарните антисептици.

ХЕМИОТЕРАПЕВТСКИ СРЕДСТВА

Хемиотерапевтските средства или антимикробните средства се лекови кои по ресорпцијата во организмот на животните ги уништуваат бактериите и другите патогени микроорганизми, а притоа не дејствуваат токсично врз организмот на домаќинот. Антимикробните лекови се делат на природни соединенија, како што се *антибиотици*, и на средства добиени по синтетички пат, како што се, на пример, *сулфонамиди* и *флуорохинолони*. Тоа значи дека зборот *антимикробни лекови* (за разлика од *антибиотици*) има многу пошироко значење, бидејќи ги вклучува сите супстанции со природно, полусинтетичко и синтетичко потекло, кои ги убиваат или го спречуваат растот на микроорганизмите, а притоа многу малку или воопшто не ги оштетуваат клетките на макроорганизмот.

Сите овие лекови се пронајдени и развиени во последните педесет години од минатиот век. Со нивното воведување во терапијата постигнат е значаен напредок во терапијата на инфективните заболувања кај луѓето и животните. Од колкаво значење тоа било за медицината, најдобро говори податокот дека илјадници луѓе до тогаш осудени на сигурна смрт, сега биле спасени.

Селективното дејствување на антимикробните лекови е резултат на одредени разлики во структурата и градбата, како и на биохемиските и метаболичките процеси помеѓу микроорганизмите и клетките на животните.

Антимикробните лекови може да се класифицираат на повеќе начини, а најчесто се делат според *видот на микроорганизмот на кој дејствуваат*, *ширината на антимикробниот спектар на дејствување* и *јачината на дејствувањето*.

Антимикробните лекови според видот на микроорганизмите на кои дејствуваат се делат на:

- лекови против бактерии
- лекови против вируси
- лекови против габички
- лекови против микоплазми
- лекови против рикеции и
- лекови против хламидии.

За антибактериски лекови, кои имаат *тесен спектар на дејствување*, се сметаат оние кои го спречуваат растот и размножувањето само на бактериите, додека *поширок спектар на дејствување* имаат оние антимикробни лекови кои дејствуваат не само на бактериите туку и на микоплазмите, рикециите и хламидиите.

Антимикробните лекови го инхибираат растот или ги убиваат бактериите, па според јачината на дејствувањето се делат на *бактериостатички* и *бактерицидни*. Оние антибактериски лекови кај кои разликата меѓу концентрациите кои предизвикуваат инхибиторен, односно циден ефект е поголема, се нарекуваат *бактериостатички*.

Оние антибактериски лекови кои дејствуваат цидно во концентрација која е иста или приближно иста на онаа што остварува бактериостатски ефект, се сметаат за *бактерицидни*. Иако наведените ефекти главно зависат од концентрацијата на лекот и од видот на микроорганизмот, некои лекови во вообичаени терапевтски концентрации најчесто се бактерициди (бета-лактамските антибиотици, аминогликозидите), а други се бактериостатици (на пр. амфениколите, тетрациклините).

Без оглед на големиот број познати антимицробни лекови, тежнењето за пронаоѓање на поефикасни хемиотерапевтски лекови и понатаму продолжува. Особено вниманието е насочено кон пронаоѓањето на такви соединенија спрема кои нема да се развива резистенција на микроорганизмите.

МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВУВАЊЕ НА АНТИМИКРОБНИТЕ ЛЕКОВИ

Идеалниот антимицробен лек треба да дејствува селективно само на предизвикувачот на инфекцијата и при тоа истовремено да не дејствува врз клетките на заболените животни, односно да не предизвикува кај нив токсични несакани ефекти. За жал, такви (идеални) антимицробни лекови нема. Сепак, според своите карактеристики, најмногу им се приближуваат пеницилините и цефалоспорините.

АНТИБАКТЕРИСКИ ЛЕКОВИ

Антибактериските лекови дејствуваат на бактериите на повеќе начини, а најпознати се: инхибиција на синтезата на клеточниот сид на бактеријата, оштетување на функцијата на клеточната мембрана на бактеријата, инхибиција на синтезата или функцијата на нуклеинската киселина и инхибиција на синтезата на протеините.

Инхибиција на синтезата на клеточниот сид на бактеријата - Најпознати антибиотици кои дејствуваат на овој начин на бактериите се *пеницилините* и *цефалоспорините*. Ефектот најсилно им е изразен во фазата на делба на бактериската клетка. Поради тоа ваквиот начин на дејствување предизвикува целосно распаѓање (лиза) на бактеријата. Значи, пеницилините и цефалоспорините ги убиваат бактериите, односно имаат бактерициден ефект.

Оштетување на функцијата на клеточната мембрана на бактеријата - Некои антибиотици ја оштетуваат бактериската клеточна мембрана, па со тоа ја менуваат и пермеабилноста на оваа мембрана, односно нејзината функција. На овој начин дејствуваат *полимиксините*.

Инхибиција на синтезата или функцијата на нуклеинската киселина - Најпознати хемиотерапевтици кои дејствуваат на овој начин се *нифироимидазолиите*, *нифирофураниите*, *сулфонамидите*, *триметхопримот*, *рифампицинон* и претставниците на хинолонските, односно флуорохинолонските антимицробни лекови, како што се: *налдиксискаја* киселина, *флумеквинон* и *енрофлоксацинон*.

Инхибиција на синтезата на протеините - Со овој механизам врз бактериските клетки дејствуваат најголемиот број на антибиотици. Во оваа група спаѓаат *аминогликозидите, тетрациклините, амфениколиите и макролидите антибиотици*.

АНТИГАБИЧНИ ЛЕКОВИ

Повеќето антигабични лекови ја оштетуваат функцијата на клеточната мембрана врзувајќи се за стеролите, кои претставуваат единствени состојки на мембраната на овие микроорганизми. На овој начин дејствуваат *амфотерицинол Б и нистатинол*.

АНТИВИРУСНИ ЛЕКОВИ

Антивирусните лекови дејствуваат само за време на репликацијата на вирусите. Тие можат да ја инхибираат пенетрацијата на вирусот во клетката, да го спречат неговото размножување, како и неговото ослободување од клетката.

РЕЗИСТЕНЦИЈА НА БАКТЕРИИТЕ СПРЕМА АНТИМИКРОБНИТЕ ЛЕКОВИ

Развојот на резистенцијата кај осетливите бактерии денес претставува еден од најголемите проблеми за спроведување на успешна антимикробна терапија. Постојат повеќе механизми или начини на кои микроорганизмите манифестираат резистенција спрема антимикробните лекови. Најважни се следниве.

Продукција на ензими кои ги разоруваат лековите - Поедини микроорганизми (стафилококи и некои грам-негативни бактерии) создаваат ензими како што се бета-лактамазите (пеницилинази или цефалоспоринази), кои ги разоруваат пеницилините и цефалоспорините. На тој начин овие бактерии стануваат резистентни на пеницилините и цефалоспорините.

Промена на пермеабилноста на клеточната мембрана спрема лекот - Тетрациклините и аминогликозидите се антибиотици кои мораат, поради постигнување на антимикробното дејство, да влезат во бактериската клетка. Со промена на пермеабилноста на мембраната изостанува и нивното антибактериско дејство.

Промена во структурата на одредени места во бактериската клетка за кои лекот се врзува - Со одредени измени во структурата на специфичните места (рецепторите) во бактериската клетка за кои се врзува одреден антибиотик, оневозможено е антибактериското дејство на антибиотикот.

Промени на метаболичките патишта - Некои бактерии под дејство на антибиотиците се способни по одредено време да развијат алтернативен метаболички пат и на тој начин да го заобиколат оној на кој лекот дејствува. Ваков пример постои кај сулфонамидите, кога бактериите стануваат способни да ја користат веќе формираната фолна киселина.

ПОТЕКЛО НА РЕЗИСТЕНЦИЈАТА СПРЕМА АНТИМИКРОБНИТЕ ЛЕКОВИ

Резистенцијата спрема антимикробните лекови по својата природа може да биде генетска и негенетска. Генетската резистенција настапува како резултат на спонтаната мутација на бактерискиот хромозом од кого зависи осетливоста спрема лекот или (што е уште поважно) како резултат на стекнувањето на преносниот генетски материјал. Оваа резистенција со посебен механизам може да се пренесе од една на друга бактерија.

Негенетската резистенција е поврзана со делењето на бактеријата. Активната делба е важен услов за дејствување на повеќето антибактериски лекови. Ако микроорганизмите не се делат, односно не се метаболички активни, тогаш практично стануваат резистентни спрема антибиотиците.

Вкрстена резистенција - Бактериите резистентни спрема одреден лек обично се резистентни и спрема другите сродни лекови со кои не доаѓале во допир. Така, на пример, вкрстена резистенција постои спрема сите тетрациклини.

СПРЕЧУВАЊЕ НА РАЗВОЈОТ НА РЕЗИСТЕНЦИЈАТА

За спречување на развојот на резистенција кај поедини микроорганизми потребно е да се води сметка за следното:

- да се избегнува непотребната и честа употреба на антибактериските лекови,
- да се води сметка за правилното дозирање и должината на траење на примената на лекот и
- да се применуваат повеќе антимикробни лекови одеднаш во терапијата само кога за тоа постојат оправдани причини, односно фармаколошки основи.

ОПШТИ ПРИНЦИПИ НА АНТИИНФЕКТИВНАТА ТЕРАПИЈА

Антибиотиците треба да се применуваат што порационално, а тоа го подразбира следното:

- да се применуваат само доколку со сигурност се знае дека животното заболело од бактериска инфекција (познавање на точната дијагноза на болеста),
- бидејќи антибиотиците дејствуваат само на одредени соеви на бактерии, неопходно е пред нивната примена да се утврди причинителот кој ја предизвикал болеста, односно да се одреди специфичната етиолошка дијагноза на болеста,
- кога ќе се утврди кој е специфичниот причинител кој ја предизвикал болеста, треба да се направи антибиограм, односно да се утврди кој антибиотик најефикасно дејствува против тој причинител, па дури тогаш да се пристапи кон примена на антибиотикот,

- антибиотиците треба да се применуваат доволно долго за да се постигне целосна ерадикација на болеста,
- при примената на антибиотикот треба да се има предвид дека инсуфициенцијата на бубрезите или на црниот дроб може во значителен степен да влијае врз големината на дозата,
- кај новородените и помладите единки, како и кај старите животни, антибиотиците треба да се применуваат по посебна шема на дозирање, бидејќи кај овие животни механизмите за разградба и излачување на овие лекови не функционираат нормално.

Денес сме сведоци на прилично нерационална примена на антибиотиците како во хуманата така и во ветеринарната медицина. Ваквата примена на антибиотиците и другите антимицробни лекови може да предизвика појава на зголемен развој на резистенција кај многу микроорганизми, потоа нарушување на нормалната флора во дигестивниот тракт на животните (можност од појава на суперинфекција), алергиски реакции, како и појава на токсични несакани ефекти.

АНТИБИОТИЦИ - АНТИМИКРОБНИ ЛЕКОВИ

Антибиотиците се природни продукти на растот на различни видови на габички, мувли и бактерии кои во ниски концентрации предизвикуваат смрт (бактерицидно дејствување) или го инхибираат растот и размножувањето (бактериостатско дејствување) на другите микроорганизми (антибиоза). Со ова име се опфатени и соединенијата кои структурно и по начинот на дејствување многу се слични на природните продукти, а кои во целост или делумно се добиваат по синтетички пат. Ова е една од причините зошто денес зборот антимицробни лекови се повеќе се користи како синоним за антибиотиците.

Во хемиски поглед, антибиотиците, односно антимицробните лекови претставуваат хетерогена група на соединенија. Меѓутоа, поголем број од нив, врз основа на структурната сличност, може да се распределат во неколку групи, кои ги карактеризираат исти механизми на дејствување и сличен спектар на антимицробна активност.

ПРАШАЊА

1. Што се хемиотерапевтски средства? Како се делат?
2. Кои се најважните механизми на антимицробното дејствување на хемиотерапевтските лекови?
3. На кој начин дејствуваат антигабичните и антивирусните лекови?
4. На кој начин микроорганизмите можат да манифестираат резистенција спрема антимицробните лекови?
5. Што се подразбира под рационална примена на антимицробните лекови?
6. Што се антибиотици?

АНТИБАКТЕРИСКИ ЛЕКОВИ

β-ЛАКТАМСКИ АНТИБИОТИЦИ

Заеднички карактеристики на лековите од оваа група се сличната хемиска структура (сите имаат бета-лактамски прстен) и механизам на дејствување (инхибиција на синтезата на клеточниот ѕид). Во оваа група на антибиотици спаѓаат *пеницилините*, *цефалоспорините*, *карбапенемите*, *монобактамите* и *трибактамите*.

ПЕНИЦИЛИНИ

Пеницилините се (биле) првите откриени антибиотици кои во својата лабораторија ги открил Александар Флеминг уште во 1928 година. Сосем случајно во Петриева плоча засадена со стафилококи од воздухот паднала една мувла (подоцна идентификувана како *Penicillium notatum*), која го оневозможувала развојот на стафилококите. Овој момент ќе остане забележан како едно од најголемите достигнувања во историјата на медицината.

Пеницилините се добиваат од различни соеви на мувли, а најмногу од мувлите кои често се забележуваат на лебот или на овошјето. Најпознат и клинички најважен природен пеницилин е натриумовата или калиумовата сол на бензилпеницилинот, кристален пеницилин или пеницилин Г, кој всушност е прототип за сите останати пеницилини. Основна структурна единица на овој пеницилин е б-аминопенициланската киселина, која се состои од β-лактамски и тиазолидински прстен. Со одредени хемиски промени во молекулата на б-аминопенициланската киселина добиени се многу полусинтетички и синтетички пеницилини.

Поделба на пеницилините: Според фармаколошките карактеристики и можноста за практична примена, сите пеницилини можат да се поделат на повеќе групи:

Пеницилини со тесен спектар на дејствување

- *природни пеницилини* (бензилпеницилин - Na⁺ и K⁺ или пеницилин Г натриум и калиум)

- *део пеницилини* (прокаин-бензилпеницилин, бензатин-бензилпеницилин)

- *пеницилини за орална примена* (феноксиметилпеницилин - пеницилин V, пропицилин, фенетицилин)

- *антистафилококни пеницилини или изоксазолил пеницилини* (оксацилин, клоксацилин, диклоксацилин, флуклоксацилин, метицилин, нафцилин).

Пеницилини со проширен спектар на дејствување

- *аминобензилпеницилини* (ампицилин, хетацилин, пивампицилин, амоксицилин, талампицилин)

Пеницилини активни против *Pseudomonas aeruginosa*

- *карбоксиипеницилини* (карбеницилин, кариндацилин, тикарцилин)

- *уреидопеницилини* (азлоцилин, мезлоцилин, пиперацилин)

Пеницилини активни против ентеробактериите

- амидопеницилини (мецилинам)

Пеницилини резистентни на бета-лактамазата

- *шлемоцилин*

Пеницилини со тесен спектар на дејствување - Најсилно антимиembroно дејство од сите пеницилини од оваа група имаат растворливите соли (Na и K) на бензилпеницилинот или пеницилинот Г. Кристалните соли на пеницилинот се доста стабилни во сува состојба, но кога ќе се растворот брзо ја губат активноста, па поради тоа секогаш мора да се подготват непосредно пред апликација. Киселините, алкалиите, солите на тешките метали и топлината над 4°C брзо ги инактивираат пеницилините. Пеницилинот Г е осетлив и на дејството на ензимот пеницилиназа кој го продуцираат некои бактерии. Пеницилинот Г се аплицира по парентерален пат.

Механизам на дејство: Пеницилинот дејствува бактерицидно само на бактерии кои се во фаза на делење. Интензитетот на ефектот се засилува колку што е делењето на бактериите поинтезивно. На бактериите кои не се делат, односно метаболички неактивните бактерии, пеницилините не дејствуваат. Пеницилините во бактериските клетки ја спречуваат синтезата на клеточниот ѕид, односно неговата основна градивна единица пептидоглюканот муреин.

Антибактериски спектар: Пеницилинот Г ефикасно дејствува против голем број грам-позитивни бактерии, а особено против *стафилококиите, стрептококиите, клостридиите и бацилоите на антракс*. Пеницилинот на стафилококите дејствува послабо, а одредени соеви се дури и целосно резистентни. Повеќето грам-негативни бактерии (освен менингококите и гонококите) се исто така неосетливи на пеницилинот.

Терапевтска примена: Пеницилинот Г многу често се употребува во лечењето на животните од инфекциите предизвикани со грам-позитивните микроорганизми. Кај *говедаите, овците и козите* пеницилинот Г применет парентерално е лек на избор во лекувањето на антраксот, клостридијалните инфекции и пневмониите предизвикани од пастерелите осетливи на него. Овој антибиотик е ефикасен и против причинителите на лептоспирозата, иако ампицилинот е поефикасен. Кај *свињите* пеницилинот Г успешно се користи за лечење на црвениот ветар, како и клостридијалните, стрептококните и инфекциите предизвикани од коринебактериите. Кај *коњите* се користи за лечење на инфекции на раните, инфекции на долните респираторни патишта, уринарниот тракт, инфекциите на утерусот и тетанус. Кај *кучињата и мачките* пеницилинот Г е лек на избор во лекувањето на стрептококните и клостридијалните инфекции, како и на инфекциите предизвикани од осетливите грам-негативни бактерии (*Pasteurella multocida*). Поради високите концентрации кои ги постигнува во урината, кај овие животни пеницилинот Г може да се користи и за лекување на инфекциите предизвикани од *S. aureus*, стрептококите, *E. coli* и *Pasteurella mirabilis*.

Кај *живинаѝа* пеницилинот Г се користи за спречување и лечење на некротичниот и улцеративниот ентеритис и интестиналната спирохетоза.

Начин на примена: Пеницилинот Г на животните се аплицира по парентерален пат. По интрамускулната апликација солите на бензилпеницилинот брзо и во целост се ресорбираат. Кај сите видови животни биолошкото полувреме на пеницилинот Г изнесува од 1.5 до 2 часа. По оралната примена се ресорбира само помала количина од овој лек, која не е во состојба да ги уништи причинителите на инфекцијата. Останатиот дел од лекот го разорува хлороводородната киселина во желудникот. Најголемиот дел од внесениот пеницилин се излучува со мочката во активен облик. За да се одржи терапевтската концентрација во крвта, овој лек би требало да се аплицира на секои 6 до 8 часа, што е секако многу непријатно како за животното така и за докторот по ветеринарна медицина. Затоа во терапевтски цели се користи соединението на пеницилин со прокаин, кое е слабо растворливо во вода. Суспензијата на *прокаин-бензилпеницилиноѝ* во вода, кога ќе се вбрига во мускул, претставува депо од каде постепено се ослободува мала количина на пеницилин. Со тоа се постигнува продолжено дејствување на пеницилинот на 12 - 24 часа, што е многу погодно за примена кај животните. Уште подолго дејствување, а со тоа и интервал меѓу апликациите, се постигнува со апликација на бензатин-бензилпеницилинот. Овој депо пеницилин во терапевтски цели се инјектира секои 2 до 3 дена. За орална примена најпогоден е феноксиметилпеницилинот или пеницилинот В. За разлика од бензилпеницилинот, овој пеницилин е отпорен на дејството на хлороводородната киселина во желудникот.

На ензимот пеницилиназа не се осетливи изоксазолилпеницилините или оксацилините. Поради тоа клоксацилинот, диклоксацилинот и оксацилинот дејствуваат и на оние бактерии кои го создаваат овој ензим (*S. aureus*) и со помош на кој се разорува пеницилинот Г. Најважна индикација за овие пеницилини се стафилококните инфекции на млечната жлезда (маститисите) кај кравите, како и кожните инфекции предизвикани од стафилококите кај кучињата.

Активносѝ на пеницилиноѝ: Активноста на пеницилините е дефинирана во интернационални единици. Еден милиграм кристален пеницилин Г содржи активност од приближно 1600 i.e., односно активност од 1 i.e. има 0.6 μ g на кристален пеницилин.

Дозирање: Терапевтската интрамускулна доза на пеницилинот Г изнесува 15-20.000 i.e., на прокаин-бензилпеницилинот 25.000 i.e., а на бензатин-бензилпеницилинот 40.000 i.e.. Во зависност од осетливоста на предизвикувачите на болеста, овие дози може да се зголемат за неколку пати. Пеницилинот В слабо се ресорбира по оралната примена кај домашните животни и затоа не се препорачува.

Несакани дејсѝва: Пеницилините се најмалку токсични антибиотици. Најзначајните несакани ефекти на овие лекови се алергиските реакции. Од сите антибиотици, пеницилините се најсилни алергени. Пеницилините предизвикуваат скоро 50 % од сите алергиски реакции на лековите.

Кај животните најчесто се јавуваат промени на кожата како што се црвенило, чешање и уртикарија. Кај коњите како последица на реакцијата на преосетливост забележани се случаи на хемолитичка анемија и жолтица. Алергиските реакции и анафилактичкиот шок како најтежок облик на алергиските реакции значително поретко се јавуваат по оралната примена, а многу почесто по парентералната и локалната примена. Најсилно антигено или алергено својство поседуваат одредени метаболити на пеницилинот, односно продукти на разградувањето на б-аминопеницилинската киселина. Помеѓу поедини пеницилини постои *вкрстена алергија*. Лечењето на анафилактичката реакција кај животните се спроведува со итна примена на адреналин, антихистаминик и глукокортикоид и тоа токму по овој редослед. Прокаин-бензилпеницилинот (особено по примената на високи интрамускулни дози) може да предизвика експитација, па дури и угинување. Овие промени најмногу се изразени кај коњите, па затоа кај овие животни прокаин-бензилпеницилинот не смее да се применува две недели пред трката.

Пеницилини со проширен спектар на дејствување - Најважни претставници на оваа група на лекови се дериватите на аминокбензилпеницилинот во кои спаѓаат: ампицилинот, амоксицилинот, пивампицилинот и талампицилинот. Аминокбензилпеницилините или аминокпеницилините имаат значително поширок антибактериски спектар на дејствување отколку солите на бензилпеницилинот. Ефикасно дејствуваат како на грам-позитивните така и на грам-негативните бактерии. Сепак, на грам-позитивните бактерии дејствуваат малку послабо од пеницилинот Г. Овие полусинтетички антибиотици се осетливи на дејството на ензимот пеницилиназа. Амоксицилинот прилично бргу и во целост се ресорбира од дигестивниот тракт на животните, па во циркулацијата и во ткивата постигнува значително поголеми концентрации отколку другите претставници на оваа група на пеницилини. Денес постојат и препарати во кои амоксицилинот е помешан со клавуланската киселина, соединение кое го блокира дејството на пеницилиназите и на тој начин ја потенцира антимикуробната ефикасност на овој антибиотик. Ампицилинот и другите деривати на аминокбензилпеницилинот кај говедата, овците и козите може да се користат за лечење на инфекциите на дигестивниот тракт предизвикани од *E. coli* и салмонелите, или за лечење на маститисите, но резистенцијата која се разви во последно време кај микроорганизмите предизвикувачи на овие инфекции во значителна мера ја ограничува ефикасноста на овие антибиотици. Ампицилинот може да се користи и за лечење на респираторните инфекции кај овие животни, но нема некои посебни предности во однос на пеницилинот Г. Кај коњите амоксицилинот или ампицилинот немаат некоја посебна предност во однос на пеницилинот Г. Оралната примена на амоксицилинот е индицирана за лечење на инфекциите кај ждребињата. Кај возрасните коњи не се препорачува оралната примена на овој лек. Кај кучињата и мачките ампицилинот е индициран за лечење на уринарните инфекции. За оваа цел особено е погодна комбинацијата на амоксицилин и клавуланска киселина.

Несаканиите ефекти на аминокбензилпеницилините се слични на оние што се јавуваат по примената на пеницилинот Г. По оралната примена постои можност да дојде до нарушување на интестиналната флора. Овој ефект е помалку изразен кај амоксицилинот, бидејќи подобро и побрзо се ресорбира во однос на другите членови на оваа група на пеницилини. Ампицилинот не смее да се применува кај малите глодачи како што се заморчињата, гербилите, мрзливците и куникулите.

Пеницилини активни против *Pseudomonas aeruginosa*

Карбоксипеницилини: Најпознати претставници на оваа група на пеницилини се карбеницилин, кариндацилин и тикарцилин. Најважна индикација за карбоксипеницилините е инфекција на животните предизвикана од *Pseudomonas aeruginosa*. Карбеницилинот бил првиот пеницилин кој поседува добра активност против овој микроорганизам. Денес ова место го зазема поактивниот тикарцилин. Карбеницилинот се применува исклучиво парентерално, додека неговите два естри - кариндацилин и карфецилин се применуваат орално против инфекциите на уринарниот тракт што ги предизвикува *Pseudomonas aeruginosa*. Карбоксипеницилините особено се користат во лекувањето на воспалението на надворешното уво кај кучињата, маститисот кај говедата, метритисот кај кобилите и другите уринарни инфекции предизвикани од резистентните микроорганизми.

Уреидопеницилини: Најважни претставници на оваа група пеницилини се: азлоцилинот, мезлоцилинот и пиперацилинот. Уреидопеницилините поседуваат значително подобра активност против грам-негативните бактерии (псевдомонас, протеус и клепсиела) во однос на карбеницилинот. Се смета дека овие лекови се најдобрите антипсевдомонасни пеницилини. Многу ефикасно (преку 95 %) го уништуваат *P. aeruginosa*, а над 90 % ентеробактериите. Сите уреидопеницилини се аплицираат парентерално. Уреидопеницилините се индицирани за лечење на тешките инфекции (особено кај имунодефициентните животни) предизвикани од грам-негативните бактерии резистентни на другите пеницилини. За оваа цел најчесто се применуваат во комбинација со аминокликозидните антибиотици за постигнување на значително посилен антибактериски ефект.

ПРАШАЊА

1. На кој начин се откриени пеницилините? Кој го открил пеницилинот?
2. Како се делат пеницилините според фармаколошките карактеристики?
3. На кој начин пеницилините дејствуваат врз бактериите?
4. Наведи ги пеницилините со тесен спектар на дејствување.
5. Кои се пеницилините со проширен спектар на дејствување?
6. Кои пеницилини дејствуваат против *Pseudomonas aeruginosa*?
7. На кои пеницилини се осетливи некои ентеробактерии?

ЦЕФАЛОСПОРИНИ

Цефалоспорините заедно со пеницилините припаѓаат во групата на β -лактамските антибиотици. Сите цефалоспорини се деривати на 7-аминоцефалоспоранската киселина, која е изолирана од габичката *Cephalosporium acremonium*. Со одредени измени во структурата на оваа киселина подоцна се добиени голем број полусинтетички цефалоспорини. Во бактериските клетки цефалоспорините, како и пеницилините ја инхибираат синтезата на клеточниот ѕид. Многу слични на цефалоспорините се цефамицините, кои се добиваат од габите од видот *Streptomyces* (цефотетан, цефокситин) или по синтетички пат (латамоксеф).

Според најновата класификација (темелена врз антимицробната активност и осетливоста према β -лактамазата), цефалоспоринските антибиотици се делат во седум групи, чии претставници се распределени во 4 генерации. Првата и втората група ја сочинуваат цефалоспорини од првата генерација, третата група ја сочинуваат цефалоспорини од втората генерација, четвртата, петтата и шестата група ја сочинуваат цефалоспорини од третата генерација, додека седмата група ја сочинуваат цефалоспорини од четвртата генерација (табела 7).

Табела 7. - Класификација на цефалоспорините според антибактериската активност

ГРУПИ	ЛЕКОВИ	НАЧИН НА ПРИМЕНА
I (прва генерација)	- цефалирин - цефазолин и др.	парентерално
II (прва генерација)	- цефалексин - цефадрин и др.	орално
III (втора генерација)	- цефотетан - цефокситин - цефуроксим - цефамандол	парентерално
IV (трета генерација)	- цефтриаксим - цефтриофур - цефтриаксон - латамоксеф - цефквином	парентерално
V (трета генерација)	- цефепиме - цефиксим	орално
VI (трета генерација)	цефоперазон - цефсулодин - цефтазидим	парентерално
VII (четврта генерација)	- цефепим - цефепром	парентерално

Антибактериски спектар: Цефалоспорините дејствуваат бактерицидно на многу грам-позитивни и грам-негативни бактерии како што се: *Streptococcus*, *Inflammatum*, *Staphylococcus* (вклучувајќи ги и соевите на кои пеницилините не дејствуваат), *Bacillus anthracis*, *Erysipelotrix rhusiopathiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus mirabilis*. Цефалоспорините од првата генерација примарно дејствуваат на грам-позитивните бактерии, додека претставниците на втората генерација поседуваат активност против грам-позитивните и грам-негативните бактерии. Лековите од третата генерација дејствуваат послабо на грам-позитивните, а значително посилено на грам-негативните бактерии (ентеробактериите). Членовите од четвртата генерација дејствуваат најсилно од сите цефалоспорини на грам-позитивните и на грам-негативните бактерии.

Претставниците на првата генерација кои се аплицираат парентерално дејствуваат многу ефикасно против повеќето грам-позитивни бактерии (вклучувајќи ги и беталактамаза продуцирачката *S. aureus*), умерено против грам-негативните, додека на *P. aeruginosa* не дејствуваат. Претставниците на втората група (оралните цефалоспорини од првата генерација) поседуваат слична антимикробна активност како и претставниците од првата група, односно слична активност на аминопеницилините. Не се активни против *Enterobacter spp.*, *P. aeruginosa* и *Serratia spp.* По оралната примена овие цефалоспорини брзо и во целост се ресорбираат кај моногастричните животни (со исклучок кај коњот), додека кај преживните животни слабо се апсорбираат. Припадниците на третата група (втората генерација) дејствуваат многу ефикасно на грам-позитивните бактерии, вклучувајќи ги и пеницилиназа позитивните бактерии (*S. aureus*). Дејствуваат и на грам-негативните бактерии (*E. coli*, клебсиелите, салмонелите и пастерелите), но послабо. Во оваа група се наоѓаат и два претставника на цефамицините (цефокситин и цефотетан), кои се многу стабилни, односно резистентни на бета-лактамазите, вклучувајќи ги и оние продуцирани од страна на *Bacteroides fragilis*. Цефалоспорините од четвртата група (третата генерација) се високоефикасни против голем број грам-позитивни, а особено против грам-негативните бактерии, но имаат минимална активност против *P. aeruginosa*. Оралните цефалоспорини од петтата група се многу активни против голем број на β -лактамаза продуцирачките бактерии. Не дејствуваат на *S. aureus*, активни се против пиогените стрептококи, а неактивни против ентерококите, *Citrobacter spp.*, *P. aeruginosa*. Претставниците на шестата група имаат спектар на антибактериска активност скоро идентичен на цефалоспорините од четвртата група, но се многу поактивни против *P. aeruginosa*, па се нарекуваат уште и антипсевдомонасни цефалоспорини. Резистенцијата на *P. aeruginosa* спрема цефтазидимот е многу ретка. Претставниците од седмата група се аплицираат парентерално и многу се активни против ентеробактериите, умерено против *P. aeruginosa* и имаат проширена активност против стафилококите. Прилично се отпорни на хидролитичкото дејство на бројните плазмиди и хромозомско посредувани β -лактамази.

Терапевтски индикации: Цефалоспорините од првата група се користат за лекување на инфекции кај малите животни, односно кај кучињата и мачките. Кај коњите се користат за лекување на инфекциите предизвикани со *S. aureus*, додека кај говедата се користат при лекувањето и превенцијата на маститисот, предизвикан од грам-позитивни коки. Оралните цефалоспорини од втората група се користат во лечењето на неспецифичните инфекции предизвикани со стафилококите, стрептококите и ентеробактериите. Претставниците од третата група се доста скапи. Во хуманата медицина се користат при лекувањето на мешаните инфекции предизвикани со анаероби (аспирациона пневмонија, гангрена, перитонитис, плевритис). За цефамидините е карактеристично што имаат најсилна активност против пеницилиназа позитивните бактерии и грам-негативните бактерии предизвикувачи на инфекции на дигестивниот тракт. Претставниците од четвртата група исто така се скапи и резервирани се за лечење на тешките инфекции предизвикани од грам-негативните бактерии (особено ентеробактериите). Тие се лекови на избор во лечењето на менингитисите (предизвикани со *E. coli* или *Klebsiella spp.*), септикемиите, сериозните инфекции на коските и зглобовите, долните респираторни патишта, абдоминалните инфекции. Поради високата цена помалку се користат во ветеринарната медицина. Цефалоспорините од петтата група се користат во лечењето на инфекциите на горните респираторни патишта и на уринарниот тракт, додека оние од шестата група се индицирани само за лечење на тешките инфекции предизвикани со *P. aeruginosa* или другите грам-негативни бактерии. Овие две групи на цефалоспорини поради високата цена засега главно се користат во хуманата медицина. Цефалоспорините од седмата група (четвртата генерација) во хуманата медицина се користат за лекување на инфекции на долните респираторни патишта, бактерискиот менингитис, инфекциите на уринарниот тракт и на кожата. Од неодамна се воведени во клиничката пракса на хуманата медицина.

Дозирање: *Цефазолинот* и *цефалпиринонот* (претставници од првата група) се аплицираат парентерално (i.v., i.m. или s.c.). Кај коњите, говедата и овците се аплицираат во доза од 20 mg/kg т.т., во интервал од 8 часа. Оралните цефалоспорини од втората група се применуваат најчесто во интервал од 8 до 12 часа. *Цефадроксилот* кај кучињата, мачките, коњите и телињата (пред преживањето) се дава во доза од 20 mg/kg т.т. *Цефрадинонот* кај телињата се дава во доза од 7 mg/kg т.т. на 12 часа. Претставниците од третата група се аплицираат парентерално. Кај кучињата и мачките *цефоксиминонот* се аплицира во доза од 15 - 30 mg/kg т.т. на 6 - 8 часа, а кај коњите во доза од 20 mg/kg т.т. на 8 часа. Кај кучињата и мачките *цефотаксимононот* (од четвртата група) се аплицира i.m. во доза од 20 - 40 mg/kg т.т. на 8 часа, *цефтриаксононот* i.v. или i.m. во доза од 25 mg/kg т.т. на 12 - 24 часа, а *цефтиофурионот* i.m. во доза од 2.2 mg/kg на 24 часа. *Цефтиофурионот* кај говедата, коњите и свињите се аплицира i.m. во доза од 2.2 mg/kg т.т. на 24 часа. *Цефиксимононот* (орален цефалоспорин од петтата група) кај кучињата и телињата се препорачува орално во доза од 8 mg/kg на 12 часа, односно 10 mg/kg на 24 часа.

Цефойеразоној (од шестата група) кај кучињата, мачките, говедата и коњите (со внимание) се аплицира i.m. во доза од 30 mg/kg т.т. на 6 - 8 часа. *Цефејимои* и *цефтиромои* (од седмата група) кај коњите се препорачуваат во доза од 2.2 mg/kg т.т. на 8 часа.

Несакани ефекти: Цефалоспорините припаѓаат на групата на доста безбедни антибиотици. Алергиските реакции на цефалоспорините ретко се појавуваат. Без оглед на хемиската сличност со пеницилините, антигените карактеристики на цефалоспорините се разликуваат од антигените својства на пеницилините. Затоа е можно на животните кои се преосетливи на пеницилините да им се аплицираат цефалоспорини. Од хуманата медицина се знае дека кај еден помал број на луѓе (6 - 8 %) сепак се јавуваат вкрстени алергии спрема пеницилините и цефалоспорините. На местото на интрамускулното аплицирање поедини цефалоспорини (од втора и трета генерација) може да предизвикаат болка. По оралната примена на цефалоспорините кај моногастричните животни може да се јави повраќање и пролив.

КАРБАПЕНЕМИ, МОНОБАКТАМИ, ТРИБАКТАМИ И ИНХИБИТОРИ НА БЕТА-ЛАКТАМАЗИТЕ (ПЕНИЦИЛИНАЗИТЕ)

Со одредени промени во хемиската структура на пеницилинските антибиотици создадени се сосем нови соединенија со значително подруга активност. На овој начин се добиени три групи антибиотици - карбапенеми, монобактами и трибактами кои засега се користат само во хуманата медицина.

Наспроти нив, инхибиторите на бета-лактамазите (клавуланската киселина и сулбактамот) со голем успех се користат во ветеринарната медицина. Ниедно од овие соединенија нема антибактериска активност, туку иреверзибилно се врзуваат за одредени места на ензимите познати под името бета-лактамази. На тој начин тие ја блокираат активноста на овие ензими и со тоа овозможуваат слободно дејство на пеницилините.

Во праксата најчесто се користи клавуланската киселина во комбинација со амоксицилин во однос 2 : 1. На овој начин се добиваат препарати со значително поширок антибактериски спектар, односно соединенија кои се далеку покорисни во лечењето на инфекциите каде се развила резистенција спрема некои пеницилини.

ПРАШАЊА

1. Во која група на антибиотици спаѓаат цефалоспорините?
2. Како се поделени цефалоспорините според антимицробната активност и осетливоста спрема бета-лактамазата?
3. Наведи ја антимицробната активност на цефалоспорините по групи?
4. Кои се најчестите несакани дејства на цефалоспорините?
5. Кои се основните карактеристики на инхибиторите на бета-лактамазите?

АМИНОГЛИКОЗИДНИ АНТИБИОТИЦИ

Многу бргу по пеницилините откриени се аминокликозидните антибиотици. Сите претставници на оваа група на антибиотици се многу слични не само по хемискиот состав туку и по фармаколошките и токсиколошките карактеристики.

Аминокликозидните антибиотици дејствуваат бактерицидно на бактериите така што ја инхибираат синтезата на протеините во нив. Во оваа група на антибиотици се: *сџрејџиомицинојџ*, *неомицинојџ*, *канамицинојџ*, *џениамицинојџ*, *џобрамицинојџ*, *амикацинојџ* и поновите *сисомицин* и *нејџилмицин*.

Аминокликозидните антибиотици имаат тесен спектар на антимикуробно дејство. Како што пеницилините дејствуваат пред сџ на грам-позитивните бактерии, така аминокликозидите главно дејствуваат на грам-негативните бактерии. Кога се применуваат орално, многу малку се ресорбираат од дигестивниот тракт.

СТРЕПТОМИЦИН

Стрептомицинот е првиот откриен аминокликозиден антибиотик. Оваа супстанција е изолирана од габичката *Streptomyces griseus*. Стрептомицинот е кристална базна супстанција која е лесно растворлива во вода. Кога се применува орално, стрептомицинот се ресорбира во многу мали количини. Затоа орално применет не е советен за лечење на системските инфекции, туку само за локална терапија на инфекциите на дигестивниот тракт. За лечење на системските инфекции стрептомицинот се аплицира интрамускулно во доза од 8 до 12 mg/kg т.т. во интервал од 8 часа.

Антибакџериски сџекџар: Стрептомицинот дејствува пред сџ на повеќето грам-негативни бактерии, на микобактериите и микоплазмите. Најосетливи на стрептомицин се бактериите *Leptospira*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis* и *Campylobacter fetus*. Освен тоа, стрептомицинот добро дејствува и на видовите *E. coli*, *Salmonella* и *Klebsiella*, а од грам-позитивните бактерии најдобро дејствува на *Staphylococcus aureus*. Поради можната брза појава на резистенција, како и несаканите ефекти, стрептомицинот денес многу ретко се користи самостојно, туку во комбинација со другите антибиотици (на пример, со пеницилините).

Индикации: Примената на стрептомицинот во лечењето на системските инфекции кај животните денес е многу ретка. Овој антибиотик самостојно се користи главно за лечење на локални инфекции на дигестивниот тракт предизвикани од грам-негативни бактерии. Непосредно по пронаоѓањето и воведувањето во терапијата, стрептомицинот беше прв лек на избор во лекување на туберкулозата. Денес за оваа цел стрептомицинот по правило се користи во комбинација со другите антитуберкулотици. Во комбинација со пеницилинот, стрептомицинот се користи за лечење на многу инфекции предизвикани од грам-позитивните бактерии.

Исто така во комбинација со тетрациклините, стрептомицинот успешно се користи во лечењето на бруцелозата кај говедата и овците. Стрептомицинот е лек на прв избор во лечењето на инфекцијата кај биковите предизвикана од *Campylobacter fetus*. Кај мачките стрептомицинот не се користи.

Несакани ефекти: Стрептомицинот (како и останатите аминокликозидни антибиотици) кај третираните животни предизвикува нарушување во рамнотежата (атаксија), оштетување на слухот и оштетување на бубрезите. По оралната примена на стрептомицинот поретко се појавуваат вакви промени. Можни се и алергиски реакции.

ОСТАНАТИ АМИНОГЛИКОЗИДИ

Неомицинот е аминокликозиден антибиотик добиен од актиномицетата *Streptomyces fradiae*. Има слична антибактериска активност како канамицинот, неколку пати посилен ефект од стрептомицинот, а помалку е ефикасен од гентамицинот, тобрамицинот и амикацинот. Добро дејствува против *S. aureus*, додека дејствувањето на другите грам-позитивни бактерии е прилично слабо. Од друга страна, многу грам-негативни бактерии се осетливи на неомицин, но сепак нешто помалку отколку на канамицинот, а значително помалку отколку на гентамицинот. Исто така, многу соеви на *P. aeruginosa* се осетливи на неомицин.

Неомицинот главно се користи за лечење на локални инфекции на слузокожата на дигестивниот тракт, очите и ушите, инфекции на кожата, како и инфекции на млечната жлезда. Поради токсичност, неомицинот не се применува парентерално. За лечење на кожните инфекции неомицинот се комбинира со бацитрецинот, а за лечење на маститисите синергистичкиот ефект го постигнува во комбинација со макролидните антибиотици.

Неомицинот е најтоксичен аминокликозиден антибиотик. Кај третираните животни предизвикува оштетување на слухот и на бубрезите.

Канамицинот е изолиран од габата *Streptomyces kanamyceticus*. Според антибактерискиот спектар канамицинот е многу сличен на неомицинот. Овој аминокликозид дејствува бактерицидно пред сè против грам-негативните бактерии, некои видови микобактерии и микоплазми, додека активноста против грам-позитивните бактерии е значително послаба. Канамицинот не дејствува на *Pseudomonas aeruginosa*.

Канамицинот се користи за лечење на локални инфекции на слузокожата на дигестивниот тракт, ушите и системски инфекции, како што е пневмонијата кај говедата предизвикана со пастерелите. Во комбинација со пеницилинот, канамицинот се користи за лечење на воспаленија на млечната жлезда предизвикани со *S. aureus*. Канамицинот може да се користи и во лечењето на инфекциите чиј предизвикувач е *Mycobacterium bovis*.

Канамицинот ретко предизвикува несакани ефекти кај третираните животни.

Гентамицинот е еден од продуктите на ферментација на микроорганизмот *Micromonospora purpurea*. Овој антибиотик е најактивен и има најширок спектар на антибактериска активност од сите аминокликозиди. Гентамицино

т дејствува против многу грам-негативни (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Brucella*, *P. aeruginosa*), грам-позитивни бактерии (*S. aureus*, бета-хемолитичките стрептококи) и микоплазми. Во комбинација со карбеницилинот, гентамицино

т ефикасно дејствува против инфекциите предизвикани од бактеријата *P. aeruginosa*. Во *in vitro* услови овие два антибиотика не смеат да се мешаат.

Како и останатите аминокликозиди, гентамицино

т по оралната примена не се ресорбира во количини потребни за лечење на системските инфекции, па за оваа цел мора да се аплицира парентерално.

Гентамицино

т нашироко се применува, пред сè кај коњите, кучињата и мачките, за лечење на инфекциите предизвикани од видот *Pseudomonas* и другите грам-негативни бактерии. Тој е лек на прв избор за лечење на септикемии кај ждребињата, метритиси кај кобилите, улцеративниот кератитис и другите површински воспаленија на окото кај коњите. Осетливоста на патогените микроорганизми кај кучињата и мачките го прави овој антибиотик многу популарен во малата пракса. Гентамицино

ПРАШАЊА

1. Кои се најважни претставници на аминокликозидните антибиотици?
2. На кој начин аминокликозидните антибиотици дејствуваат на бактериите?
3. На кои микроорганизми дејствуваат аминокликозидните антибиотици?
4. Кои се најважни несакани дејства на аминокликозидните антибиотици?

МАКРОЛИДИ, ЛИНКОЗАМИДИ И ПЛЕВРОМУТИЛИНИ

МАКРОЛИДНИ АНТИБИОТИЦИ

Макролидните антибиотици во својата структура имаат макроцикличен лактонски прстен за кој се врзани две или повеќе молекули на шеќер. Макролидите дејствуваат бактериостатски против многу грам-позитивни (стрептококи, стафилококи, пневмококи, листерии, коринебактерии), некои грам-негативни бактерии (бруцели, кампилобактерии, актинобацили, лептоспири, клостридии) и микоплазми.

Макролидните антибиотици дејствуваат така што во бактериските клетки ја спречуваат синтезата на протеините. Најважни претставници на макролидите се: *еритромицин*, *тилозин*, *ситрамицин*, *тилмиколин*, *олеандомицин*, *јосамицин*, *китасамицин*, *росарамицин* и поновите *азитромицин*, *кларитромицин* и *рокситромицин*.

Еритромицинот е првиот откриен макролиден антибиотик. Изолиран е од културата на габичката *Streptomyces erytreus*. Тој дејствува бактериостатски, а во повисоки концентрации и бактерицидно против повеќето грам-позитивни, некои грам-негативни бактерии и микоплазми.

Добро и брзо се ресорбира од дигестивниот тракт и по интрамукуларната примена. Дифундира многу широко во организмот и влегува скоро во сите ткива и телесни течности. Еритромицино

се излачува во урината и жолчката каде што постигнува значително поголеми концентрации од оние во крвта. Орално еритромицино

се применува во облик на *ситеарајна* и *есилолајна* сол, а за интрамукуларна примена подготвени се солите на еритромицин *гликохейнонај* и *лактобионај*.

Терапевтски индикации: Антимикробниот спектар го прави еритромицино

да биде погоден за лечење на голем број инфекции предизвикани со грам-позитивни бактерии и микоплазми. Овој антибиотик е лек на прв избор за лечење и спречување на проливот предизвикан од *Campylobacter jejuni* кај кучињата, како и на пневмонијата предизвикана со *Rodococcus equi* кај ждребињата. За лечење на оваа болест треба да се комбинира со ампицилино

Кај говедата еритромицино

главно се користи за лечење на маститисите, додека кај свињите малку се користи. Исто така, еритромицино

се користи за лечење и спречување на стафилококните, стрептококните и микоплазматските инфекции кај живината, каде се применува во водата за пиење.

Начин на примена и дози: Еритромицино

се применува орално во дози од 5 до 25 mg/kg т.т. во интервали од 8 часа, а парентерално (интравенски) во дози од 3 до 5 mg/kg т.т., исто така во интервали од 8 часа. Интраамарно се аплицира во дози од 300 mg на секоја четвртина на вимето, а во водата за пиење во доза од 250 mg/l вода.

Несакани ефекти: Еритромицино

е еден од побезбедните антибиотици. По оралната примена најчесто може да предизвика анорексија, дијареја и повраќање, а кога се применува интрамукуларно, на местото на инјектирање предизвикува иритација и болка. Можни се и алергиски реакции.

Тилозинот е макролиден антибиотик изолиран од *Streptomyces fradiae*. Според хемискиот состав и механизмот на дејствувањето овој антибиотик е многу сличен на останатите макролиди. Иако антимицробниот спектар му е доста сличен на еритромицинот, тилозинот е помалку активен против бактериите (со исклучок на *Brachyspira hyodysenteriae*, предизвикувач на дизентерија кај прасињата), но затоа многу посилено дејствува на микоплазмите.

Терапевтиски индикации: Најчесто се користи кај свињите како промотор на растот и за спречување и лечење на дизентеријата (крвавиот пролив) кај прасињата. Кај пилињата и мисирчињата овој лек се користи за лечење и превенирање на хроничната респираторна болест (CRD). Кај говедата, овците и козите со тилозинот се лечат пневмониите, гнилежот на чапунките, метритисот и маститисот. Кај кучињата успешно се користи за лечење на апцесот, инфекции на раните, тонзилитисот, трахеобронхитисот и пневмонијата. Кај коњите овој лек не се користи.

Начин на примена и дози: Тилозинот на животните се дава во облик на солите на тартаратот и фосфатот по орален и парентерален (интрамускулен) пат. Кај пилињата и мисирчињата тилозинот се дава орално во водата за пиење во доза од 500 mg/1 lit. вода, кај свињите во храната во дози од 20 до 40 g/1 тон храна или во водата за пиење во доза од 200 mg/1 lit. вода и кај кучињата и мачките во облик на таблети во дози од 20 до 45 mg/kg т.т. Парентерално тилозинот кај говедата се аплицира во дози од 4 до 10 mg/kg т.т., на свињите во дози од 2 до 10 mg/kg т.т., на кучињата и мачките во дози од 2 до 10 mg/kg т.т.

Несакани ефекти: Тилозинот е релативно безбеден лек. Кај третираниите свињи на местото на апликацијата, тилозинот може да предизвика локална реакција, едем и чешање, а по оралната примена едем на ректалната мукоза и блага анална протрузија. Кај коњот тилозинот предизвикува фатална дијареја поради што не се применува.

Спирамицинот е изолиран од габичката *Streptomyces ambofaciens*. Според јачината на антимицробното дејство овој макролиден антибиотик е неколку пати послаб од еритромицинот. Со исклучок на микоплазмите на кои дејствува послабо од некои макролиди (на пример, тиамулинот и тилозинот), антимицробниот спектар на спирамицинот е ист како и кај останатите макролиди.

Терапевтиски индикации: Кај говедата спирамицинот се користи за лечење на контагиозната плевропневмонија и на маститисот во периодот на лактација. Кога спирамицинот се применува орално во последната третина од гравидитетот, кај овците успешно ја превенира појавата на абортуси предизвикана од инфекцијата со токоплазмите. Кај живината и свињите индикациите се исти како и кај тилозинот.

Тилмикозинот е дериват на тилозинот и според антибактериската, односно антимицоплазматската активност се наоѓа меѓу еритромицинот и тилозинот. Дејствува на грам-позитивните и на грам-негативните бактерии (со исклучок на *Enterobacteriaceae* кои се резистентни). Осетливоста на микоплазмите кон тилмикозинот прилично варира.

Терапевтски индикации: Се користи за лекување на пневмониите кај говедата, трулежот на чапунките кај говедата и овците, како и микоплазматските инфекции кај живината. Не се користи кај млечните крави.

Начин на примена и дози: Кај говедата и овците се аплицира s.c. во доза од 10 mg/kg т.т. еднаш дневно. Кај свињите се аплицира орално (во храната) во доза од 200 до 400 ppm, а кај живината (во водата за пиење) во доза од 50 mg/l вода. Тилмикозинот е потенцијално токсичен за кардиоваскуларниот систем. Кога се аплицира i.m. може да биде фатален за коњите и свињите.

Олеандомицинот, јосамицинот, китасамицинот и розарамицинот спаѓаат во групата на останати (“класични”) макролидни антибиотици. Сите тие имаат слична антибактериска активност како еритромицинот. Засега постојат малку информации за примената на овие лекови во ветеринарната медицина.

Азитромицинот, кларитромицинот и рокситромицинот припаѓаат на групата на понови макролидни антибиотици. Тие се деривати на еритромицинот и имаат слична антимикуробна активност како и еритромицинот. Сепак се разликуваат од еритромицинот по подобрата ресорпција и подолгото биолошко полувреме во организмот. Засега се користат само во хуманата медицина.

ЛИНКОЗАМИДИ

Хемиски и по антимикуробното дејство линкозамидите се многу слични со макролидните антибиотици. Најважни претставници на оваа група антибиотици се: *линкомицинои* и *клиндамицинои*. И двата антибиотика дејствуваат бактериостатски против повеќето грам-позитивни бактерии и микоплазми, додека значително послабо од останатите макролиди дејствуваат на грам-негативните бактерии.

Линкомицинот е изолиран од габичката *Streptomyces lincolnensis*. Овој линкозамид дејствува бактериостатски против стафилококите, стрептококите и клостридиите (особено против причинителот на тетанусот). По оралната примена добро и брзо се ресорбира од дигестивниот тракт. Присуството на храна во цревата во голема мера ја нарушува ресорпцијата на линкомицинот. Кога се аплицира интрамускулно се ресорбира целосно. Обемно се распределува во организмот и влегува речиси во сите ткива и телесни течности. Во голема количина се излачува преку жолчката.

Терапевтски индикации: Линкомицинот кај *говедата*, *овците* и *козиите* понекогаш се користи во комбинација со спектиномицинот за парентерално лечење на инфекции на респираторниот тракт, како и инфекции на чапунките (гнилеж) кај овците. Исто така, линкомицинот кај истите животни (парентерално применет) може да се користи и за лечење на маститисите (предизвикани со стафилококи и стрептококи), како и инфекции на зглобовите. Кај *свињите* линкомицинот најчесто се користи за лечење на дизентеријата (*Brachyspira hyodisenteriae*), микоплазмалните инфекции, црвениот ветар и стрептококните инфекции.

Кај *кучињо* линкомициноот се користи за лечење на апцесите, инфекција на раните и меките ткива, додека кај *живинаџа* овој антибиотик се користи во комбинација со спектиномициноот за лечење на микоплазматските инфекции. Кај *коњот* линкомициноот не се користи.

Начин на примена и дози: Во терапевтски цели се применува орално или парентерално. Кај кучињата линкомициноот се дава орално во доза од 20 mg/kg т.т. на секои 12 часа, а интрамускулно во доза од 20 mg/kg т.т. еднаш дневно. Кај свињите се дава интрамускулно во дози од 4 до 10 mg/kg т.т. еднаш дневно или орално во храната во доза од 100 ppm-а (pars per million) или 100 g/l т храна за терапија, а 40 ppm-а за спречување на дизентеријата. Кај истите животни линкомициноот може да се примени и во водата за пиење во доза од 33 mg/l вода.

Несакани ефекти: Линкомициноот е релативно малку токсичен антибиотик за кучињата и мачките. Понекогаш, по оралната примена кај овие животни може да предизвика дијареја и повраќање, а алергиски реакции по интрамускулната апликација. Линкомициноот, а особено клиндамициноот, токсично дејствува кај луѓето, коњите, куникулите и малите глодачи (заморчиња, хрчаци) кај кои предизвикува фатална дијареја, па дури и угинување. По примената на овие антибиотици во дигестивниот тракт настапува нарушување на нормалната микрофлора и превладување на бактеријата *Clostridium difficile*, која дејствува штетно на мукозата на цревата.

Клиндамицин: Со измени во хемиската структура на линкомициноот создаден е клиндамициноот, антибиотик кој има значително посилен и поширок антимикуробен спектар од линкомициноот.

Терапевтски индикации: Клиндамициноот многу ефикасно дејствува против грам-позитивните и анаеробните бактерии. Особено е индициран во комбинација со аминогликозидите за лечење на мешаните анаеробни инфекции во дигестивниот тракт. Исто така, може да се користи и во лечење на токсоплазмозата, за лечење на меките ткива, гингивитисот и сите останати заболувања каде е индициран и линкомициноот.

Начин на примена и дози: Се аплицира интрамускулно во дози од 3 до 5 mg/kg т.т. или орално во дози од 5 до 11 mg/kg т.т. два пати дневно.

Несакани ефекти: Клиндамициноот кај третираните животни ги предизвикува истите токсични ефекти како и линкомициноот, само поизразени.

ПЛЕВРОМУТИЛИНИ

Оваа група на антибиотици го добила името по изворното соединение, антибиотикот плевромутилин. За овие антибиотици е карактеристично дека дејствуваат многу посилно на микоплазмите од останатите макролиди. Најпознати претставници на плевромутилините се *џиамулиној* и *валнемулиној*.

Тиамулиноот е полусинтетички антибиотик од групата на плевромутилините. Заедно со **валнемулиноот**, добиен е од плевромутилиноот, дитерпенски антибиотик добиен од бактеријата *Pleurotus mutilis*.

Антимикробниот спектар на тиамулинот е многу сличен на оној кај тилозинот. Меѓутоа, тиамулинот дејствува значително посилено против анаеробните бактерии и микоплазмите. Освен тоа, тиамулинот дејствува и на некои грам-негативни аеробни бактерии. Валнемулинот е околу два пати поактивен против бактериите, а преку 30 пати поактивен против микоплазмите од тиамулинот во *in vitro* услови.

По оралната примена, тиамулинот речиси целосно се ресорбира од дигестивниот тракт како кај моногастричните така и кај преживните животни. Во организмот широко се дистрибуира и го има во поголеми концентрации во ткивата отколку во плазмата.

Терапевтиски индикации: Тиамулинот најмногу се користи кај свињите за лечење на микоплазмалната пневмонија, дизентеријата и лептоспирозата, а во помала мера против пневмониите чии предизвикувачи се бактериите. Исто така, може да се користи и кај говедата за лечење на болестите на респираторниот тракт.

Начин на примена и дози: Тиамулинот се користи само во ветеринарната медицина. Најчесто се користи во облик на хидроген-фумарат и во тој облик е индуциран пред сè за орална примена, но овој антибиотик како база може да се аплицира и парентерално. Орално тиамулинот се дава во храната или во водата за пиење во доза од 12 mg/kg т.т., а парентерално (интрамускулно) во доза од 20 mg/kg т.т.

Несакани ефекти: По оралната примена тиамулинот кај свињите може да предизвика појава на еритем на кожата и пруритус, а доколку се предозира, кај истите животни се јавува минлива саливација, повраќање и депресија на ЦНС. Овој антибиотик не смее да се дава во храната на свињите и живината заедно со јонофорните антибиотици (монензин, ласалоцид, наразин, салиномицин). Не се применува кај коњите и другите хербивори, поради можното предизвикување на колитис.

ПРАШАЊА

1. Наведи ги најважните претставници на макролидните антибиотици?
2. На кои микроорганизми дејствуваат макролидните антибиотици и на кој начин?
3. Кои се најважните индикации за тилозинот?
4. Кои антимикробни лекови спаѓаат во линкозамидите?
5. Наведи ги несаканите ефекти на линкозамидите?
6. Кои се главните индикации за тиамулинот?

ТЕТРАЦИКЛИНИ

Тетрациклини се кристални амфотерни соединенија со слична хемиска структура, која се состои од четири бензолови прстени. Сите тетрациклини дејствуваат бактериостатски на тој начин што ја инхибираат синтезата на протеините во бактериската клетка. Тетрациклините се класичен пример на антибиотици со широк антимикробен спектар на дејствување. Тие дејствуваат против повеќето грам-позитивни и грам-негативни бактерии, микоплазми, хламидии, рикети, како и врз некои протозои.

Во ова група на антибиотици спаѓаат: *окситетрациклиној*, *хлортетрациклиној*, *тетрациклиној*, *доксидоциклиној*, *метидоциклиној* и *миноциклиној*.

ОКСИТЕТРАЦИКЛИН

Окситетрациклинот е добиен од актиномицетата *Streptomyces rimosus*. Дејствува бактериостатски на повеќето грам-позитивни и грам-негативни бактерии, како и против микоплазмите, ерлихијата, рикетиите, хламидиите и анаплазмите. Не дејствува на *P. aeruginosa*, *Proteus mirabilis* и на патогените габички.

Кога ќе се примени орално, окситетрациклинот се ресорбира брзо од дигестивниот тракт кај цицачите, додека кај живината интестиналната ресорпција му е послаба. Во организмот по ресорпцијата окситетрациклинот добро се дистрибуира и за многу кратко време постигнува терапевтска концентрација во повеќето ткива и телесни течности. Се излачува со урината и со еден дел преку жолчката, во концентрации кои се значително повисоки од оние во серумот.

Терапевтски индикации: Окситетрациклинот, како и другите постари тетрациклини, со години се користеше во храната за спречување на голем број инфективни болести, како и за стимулација на растењето на животните наменети за исхрана на луѓето. Меѓутоа, ваквата (масовна) примена на тетрациклините придонесе кај многу патогени микроорганизми да се развие резистенција, што секако денес, без оглед на ниската цена на чинење, ја ограничува примената на овие лекови. Подоцна во многу земји (па и во нашата) во исхраната на животните е забранета примената не само на тетрациклините туку и на другите антибиотици со цел забрзано растење. Окситетрациклинот кај повеќето видови животни може да се користи за лечење на цревните инфекции (предизвикани од *E. coli* и салмонелите). Кај говедата и свињите окситетрациклинот најчесто се користи за лечење на респираторните инфекции, особено ако причинители се микоплазмите. Болестите на живината (колибацилозата, инфективната корица, хроничната респираторна болест, аеросакулитисот, инфективниот синовитис, некротичниот ентеритис и други) особено се индикација за примена на окситетрациклинот. Окситетрациклинот успешно се користи за лечење на анаплазмозата кај говедата, како и за локално лечење на трулежот на чапунките.

Начин на примена и дози: Окситетрациклинот кај животните може да се аплицира орално, парентерално и локално. Кај телињата орално во храната се дава во дози од 10 до 20 mg/kg т.т., на свињите во дози од 10 до 30 mg/kg т.т., на живината во концентрација од 10 до 60 g/100 kg храна или 100 - 300 mg/l вода за пиење. Окситетрациклинот парентерално се аплицира кај говедата, овците, јагнињата и свињите во дози од 5 до 10 mg/kg т.т., а кај кучињата во дози од 7 до 11 mg/kg т.т.

Несакани ефекти: Од фармаколошка гледна точка, тетрациклините се релативно безбедни лекови. Кога се применуваат орално кај малите животни предизвикуваат гадење, повраќање и дијареја, а кај преживарите индигестија. Тетрациклините по парентералната апликација го оштетуваат ткивото на местото на инјектирањето на лекот. Кај коњите овие лекови предизвикуваат фатални ентеритиси, без разлика на начинот на примена. Тетрациклините се депонираат во коските и забите и ја менуваат бојата на забите. Поради тоа овие лекови не се применуваат кај кутрињата и маченцата.

ХЛОРТЕТРАЦИКЛИН

Хлортетрациклинот е изолиран од актиномицетата *Streptomyces aureofaciens*. Според антимицробниот спектар, хлортетрациклинот е многу сличен на окситетрациклинот. Кога се применува орално, побавно се ресорбира од окситетрациклинот. Интрамускулните инјекции се болни, па затоа овој антибиотик не се аплицира по овој пат. Како и другите тетрациклини, и хлортетрациклинот се излачува со урина, преку жолчката и цревата. Кога ќе се примени во иста доза како и окситетрациклинот, хлортетрациклинот постигнува поголеми концентрации во жолчката, белите дробови и слезината, додека концентрациите во мочката и фецесот се помали. Поради тоа хлортетрациклинот се користи за лечење на инфекции на црниот дроб, предизвикани од *Leptospira icterohaemorrhagiae*. Хлортетрациклинот може да се користи и за лечење на локални инфекции.

Начин на примена и дози: Кај малите животни се дава орално во дози од 25 до 50 mg/kg т.т., а кај телињата, ждребињата и свињите во дози од 10 до 20 mg/kg т.т. Оваа доза се дели и се дава во две еднакви дози на секои 12 часа. Хлортетрациклинот се применува интраутерино во облик на таблети. Дозата за говедата изнесува 1 или 2 таблети (500 mg), а за овците и маториците 1/2 до 1 таблета.

Несакани ефекти: Хлортетрациклинот предизвикува посилна иритација на ткивата од другите тетрациклини.

ТЕТРАЦИКЛИН

Овој антибиотик е добиен по биосинтетички пат. Тетрациклинот има слична, но не и идентична антимицробна активност како и окситетрациклинот или хлортетрациклинот. Тетрациклинот подобро се ресорбира по оралната отколку по интрамускулната апликација. Во крвта се постигнуваат поголеми концентрации на тетрациклинот отколку по примената на хлортетрациклинот и окситетрациклинот.

Дистрибуцијата на тетрациклинот е слична како и кај останатите тетрациклини. Се аплицира интрамускулно кај коњите, кравите, овците и свињите во дози од 2.2 до 4.4 mg/kg т.т., а кај кучињата во доза од 4.4 до 11 mg/kg т.т. во интервал од 12 часа. Предизвикува слични несакани ефекти како и останатите тетрациклини.

ОСТАНАТИ ТЕТРАЦИКЛИНИ

Доксициклинот е полусинтетички тетрациклински антибиотик добиен од окситетрациклинот. Во однос на другите тетрациклини има одредени предности, кои пред сè се гледаат во подолгиот полуживот на елиминација и подобрата пенетрација во ЦНС. Поради фармакокинетските и фармакодинамските особини доксициклинот е особено индициран за лечење на цревните инфекции кај малите животни. Кај птиците е лек на избор во лечењето на пситакозата. Доксициклинот, како и останатите тетрациклини, многу години наназад се користи за контрола и лечење на инфективните болести кај животните во интензивното гоење, пред сè поради ниската цена, широката антимикробна активност, лесната примена и ефикасноста.

Метациклинот е исто така полусинтетички тетрациклин кој има подолг полуживот на елиминација, во споредба со окситетрациклинот и хлортетрациклинот. Се користи за лечење на многу инфекции кај кучињата и мачките.

Миноциклинот е дериват на окситетрациклинот, кој во *in vitro* услови има посилна антимикробна активност против повеќето бактерии, отколку доксициклинот. Се користи за лечење на оние инфекции чии предизвикувачи се резистентни на тетрациклин (на пример, стафилококот).

ПРАШАЊА

1. Кои се најважни претставници на тетрациклинските антибиотици?
2. На кои микроорганизми дејствуваат тетрациклините и на кој начин?
3. Кои се најважните несакани ефекти на тетрациклините?

АМФЕНИКОЛИ

Во групата на амфениколи спаѓаат *хлорамфениколої*, *џиаамфениколої* и *флорфениколої*. Сите тие имаат слична структура и дејствуваат против бројни грам-позитивни и грам-негативни бактерии. Прототип за сите овие лекови е хлорамфениколот.

ХЛОРАМФЕНИКОЛ

Хлорамфениколот првобитно е изолиран од *Actinomyces venecuelae*, а подоцна е добиен и по синтетички пат. Овој антибиотик дејствува бектериостатски против повеќето грам-позитивни и многу грам-негативни бактерии, а исто така го спречува растот и размножувањето на рикециите, хламидиите и микоплазмите. Овој антибиотик силно ја инхибира синтезата на протеините во бактериските клетки, но исто така и во клетките на коскената срцевина кај цицачите.

По оралната примена хлорамфениколот брзо и речиси целосно се ресорбира како кај моногастричните животните така и кај телињата со нефункционално шкембе.

Нивото на хлорамфеникол во крвта е пропорционално на применетата доза и поголемо е по оралната отколку по интрамускулната апликација. Меѓутоа, кога овој лек се аплицира во облик на натриум-сукцинатна сол, се постигнуваат значително поголеми концентрации по интрамускулната апликација. Добро се дистрибуира во сите ткива во организмот, вклучувајќи го и централниот нервен систем, плацентата и очната водичка и насекаде постигнува терапевтска концентрација. Биолошкото полувреме на хлорамфениколот варира во зависност од животинскиот вид. Кај коњот е 1 час, кај кучето неколку часови, а кај мачката 5 часа.

Терапевтски индикации: Хлорамфениколот кај животните може да се користи за лечење на системската салмонелоза, длабоките инфекции на окото, инфекции на надворешното уво, маститиси, пиелонефритиси, простатитис, како и други инфекции предзвикани со анаеробни бактерии. Хлорамфениколот е лек на втор избор за терапија на менингитисот.

Начин на примена и дози: Кај животните може да се примени орално (како база или палмитат) или парентерално (во облик на база или сукцинат). Кај кучињата хлорамфениколот орално се применува (во облик на база или палмитат) во доза од 50 mg/kg т.т., а кај мачките во доза од 50 mg по животно во интервал од 12 часа. Кај истите животни хлорамфениколот парентерално (интрамускулно) се применува во дози од 25 до 50 mg/kg т.т., исто така на интервал од по 12 часа. Хлорамфеникол сукцинатот интрамускулно се аплицира кај коњите во дози од 30 до 50 mg/kg т.т., кај преживарите во доза од 25 mg/kg т.т. и кај свињите во доза од 25 mg/kg т.т. на интервал од 12 часа.

Несакани ефекти: Хлорамфениколот кај кучињата и мачките понекогаш може да предизвика анафаликтачка реакција, повраќање и дијареја. Дијарејата може да се појави и кај телињата по оралната примена на овој антибиотик.

Кај луѓето хлорамфениколот предизвикува многу несакани ефекти, од кои некои можат да бидат многу сериозни, па дури и фатални. Најважни токсични ефекти на хлорамфениколот кај луѓето се депресија на коскената срцевина, која може да се развие во два облика. Првиот облик е дозно-зависна реверзибилна депресија на активноста на коскената срцевина, која може да се јави при примената на хлорамфениколот во терапевтските дози. Со прекин на терапијата, активноста на коскената срцевина се нормализира. Овој тип на депресија на коскената срцевина е забележан и кај мачките. Вториот облик на депресија на коскената срцевина е досега јасно забележана само кај луѓето и не зависи од внесената количина на хлорамфениколот. Оваа состојба настанува како последица на земањето на мали количини на хлорамфеникол, кои предизвикуваат иреверзибилна депресија на коскената срцевина, па дури и апластична анемија. Заради овој облик на депресија на коскената срцевина, во многу земји во светот примената на хлорамфениколот е намалена или целосно забранета кај животните чие месо се користи за исхрана на луѓето.

ТИАМФЕНИКОЛ И ФЛОРФЕНИКОЛ

Тиамфениколот е дериват на хлорамфениколот, а флорфениколот е аналог на тиамфениколот. Генерално кажано, тиамфениколот е 1 - 2 пати помалку активен во однос на хлорамфениколот, но активноста му е сосема еднаква против *Haemophilus spp.*, *Bacteroides fragilis* и стрептококите. Без оглед на тоа што ресорпцијата и дистрибуцијата на тиамфениколот и хлорамфениколот се многу слични, тиамфениколот се излачува непроменет со мочката. Тиамфениколот и флорфениколот не предизвикуваат иреверзибилна депресија на коскената срцевина кај луѓето, иако почесто од хлорамфениколот може да предизвикаат реверзибилен облик на депресија на коскената срцевина.

ПРАШАЊА

1. Наведи ги претставниците на амфениколите.
2. На кои микроорганизми дејствува хлорамфениколот и со кој механизам?
3. Кои се најважните несакани ефекти на хлорамфениколот?
4. Кај кои животни е забранета примената на хлорамфениколот?

ПЕПТИДНИ АНТИБИОТИЦИ

Претставници на пептидните антибиотици се *полимиксиниите*, *гликопептидиите*, *стрептограминиите* и *бацитрацинои*. Поради системската токсичност, полимиксините и бацитрациноот денес се помалку се користат и тоа пред сè за лечење на локалните инфекции. За разлика од нив, гликопептидите, а особено стрептограмините (заради дејствувањето врз грам-позитивните коки, вклучувајќи ги ентерококите) добиваат сè поголемо значење, особено во хуманата медицина.

ПОЛИМИКСИНИ

Полимиксините се базни циклични декапептиди кои ги произведува бактеријата *Bacillus polymixa*. На почетокот биле многу значајни поради нивното дејство против *P. aeruginosa*. Иако подоцна за оваа намена се заменети со помалку токсичните соединенија, и понатаму останале интересни поради способноста хемиски да ги инактивираат ендотоксините на грам-негативните бактерии. Најмалку токсични од сите полимиксини (А, Б, Ц, Д, Е и М) се полимиксинот Е (колистинот) и полимиксинот Б. Полимиксините дејствуваат бактерицидно против многу грам-негативни бактерии. Особено се осетливи *E. coli*, *Salmonella spp.* и *P. aeruginosa*. Грам-позитивните бактерии се резистентни на полимиксините. Полимиксините ја оштетуваат мембраната на бактериската клетка и ја зголемуваат нејзината пропустливост за јоните. Кога се применуваат орално, многу бавно и во мали количини се ресорбираат од дигестивниот тракт. Затоа за лечење на системските инфекции овие антибиотици мораат да се аплицираат интрамускулно. Во организмот се дистрибуираат слабо и бавно се излачуваат преку бубрезите, жолчката и фецесот.

Терапевтски индикации: Основна предност на полимиксините како антибиотици е тоа што на нив кај осетливите бактерии слабо или скоро никако не се развива резистенција (со исклучок на некои соеви на *P. aeruginosa*) и што овие антибиотици ги инактивираат ендотоксините. Полимиксините кај животните главно се применуваат орално за лечење на дијарејата, чии причинители се салмонелите или *E. coli* (телиња, свињи). Овие антибиотици се користат и за локално лечење на колиформни маститиси кај кравите, како и на надворешното уво и површинските инфекции на очите.

Начин на примена и дози: Полимиксинот Б се аплицира интрамускулно во доза од 2.5 mg/kg т.т., а орално во доза од 5 mg/kg т.т., во интервал од по 12 часа. Колистинот се аплицира парентерално во доза од 3 mg/kg т.т. во интервал од по 12 часа. Сепак, поради токсичноста, полимиксините ретко се применуваат по парентерален пат.

Несакани ефекти: Полимиксините доста добро се поднесуваат по оралната примена. Меѓутоа, доколку се аплицираат по парентерален пат, кај животните може да предизвикаат оштетување на бубрезите, нервниот сиситем и да предизвикаат невромускулна блокада. Колистинот е помалку токсичен од полимиксинот Б.

БАЦИТРАЦИН

Бацитрацинот е полипептиден производ на бактеријата *Bacillus subtilis*. Овој антибиотик има антимикробен спектар многу сличен на оној кај пеницилинот. Дејствува бактерицидно на грам-позитивните бактерии, додека на грам-негативните дејствува послабо. Како и пеницилините, бацитрацинот во бактериските клетки го инхибира формирањето на клеточниот сид.

По оралната примена бацитрацинот многу слабо се ресорбира од дигестивниот тракт, така што за лечење на системските инфекции треба да се аплицира парентерално. Меѓутоа, кога се применува парентерално, овој антибиотик силно ја оштетува функцијата на бубрезите.

Терапевтски индикации: Бацитрацинот во облик на цинк бацитрацин долги години се користеше како промотор на растењето кај живината, говедата и свињите. Овој лек успешно се користеше и за лечење на ентеритисите кај прасињата кои цицаат и некротичниот ентеритис кај живината. Денес бацитрацинот често се комбинира со аминокликозидните антибиотици (особено неомицинот) и полимиксините (полимиксинот Б) за превенирање и лечење на локалните инфекции на кожата и слузниците (око).

ГЛИКОПЕПТИДНИ АНТИБИОТИЦИ

Ванкомицинот е гликопептиден продукт на ферментацијата на габичката *Streptomyces orientalis*. Овој антибиотик делува бактерицидно против повеќето грам-позитивни бактерии, а посебно против грам-позитивните коки. Во бактериските клетки ванкомицинот го блокира формирањето на бактерискиот сид. По орална примена ванкомицинот се ресорбира слабо. Во оргаизмот овој лек слабо пенетрира преку телесните бариери и се излучува во главно преку бубрезите, а со помал дел и преку жолчката.

Терапевтски индикации: Кај луѓето ванкомицинот е лек на прв избор во лечењето на колитисите кои ги предизвикува *Clostridium difficile*. Аналогно на тоа, овој лек е соодветен и кај животните за лечење на истата болест.

Начин на примена и дози: Ванкомицинот се аплицира кај животните интравенски во доза од 20 mg/kg т.р., разреден во 200 ml 5% декстроза и орално во дози од 5 до 10 mg/kg т.т. на интервали од по 12 часа.

Несакани ефекти: Ванкомицинот силно го иритира ткивото, поради што треба да се применува интравенски.

ПРАШАЊА

1. Кои се најважни претставници на пептидните антибиотици?
2. По кој пат најчесто се применуваат овие антибиотици и зошто?
3. Која е најважната индикација за примена на ванкомицинот кај животните?
4. Кои се најчестите несакани ефекти на полимиксините, бацитрацинот и ванкомицинот?

СУЛФОНАМИДИ

Сулфонамидите се комплексни, синтетички органски хемиски соединенија со изразена антимикуробна активност. Тие се првите антимикуробни лекови кои се воведени во пракса, а сулфаниламидот е прв синтетизиран од сите сулфонамиди (Domagk 1935 година, Германија). Сулфонамидите се хемиотерапевтици со широк антимикуробен спектар на дејствување. Тие дејствуваат бактериостатски на грам-позитивните (*Streptococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*) и грам-негативните бактерии (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pasteurella spp.*, *Brucella spp.*), хламидиите, токсоплазмите и другите протозои (кокцидиите).

Сулфонамидите во бактериските клетки (поради хемиската сличност) со компетитивен механизам го спречуваат вградувањето на пара-аминобензоевата киселина (ПАВА) во молекулата на фолната киселина, која учествува во изградбата на пуринските бази неопходни за синтеза на дезоксирибонуклеинската киселина. На сулфонамидите се осетливи само оние бактерии, кои сами ја синтетизираат фолната киселина. Клетките на цицачите земаат готова фолна киселина, па не се осетливи на дејството на сулфонамидите.

По оралната примена, сулфонамидите брзо се ресорбираат од дигестивниот тракт и широко се дистрибуираат во сите ткива и телесни течности, вклучувајќи ја и синовијалната и цереброспиналната течност. Сулфонамидите се излучуваат преку бубрезите, а брзината на излучувањето зависи од типот на метаболитите. Ацетилираните метаболити се помалку растворливи во вода, побавно се излучуваат и во киселата урина се таложат па можат да го оштетат паренхимот на бубрезите. За разлика од нив, конјугатите со глукозонската киселина се многу добро растворливи во вода и бргу се излучуваат во урината.

Терапевтиски индикации: Широката појава на резистенција кај микроорганизмите во значителен степен ја ограничи примената на сулфонамидите во лечењето на бактериските инфекции кај животните. Затоа овие лекови во главо се применуваат во комбинација со други антимикуробни лекови, а најчесто со триметопримот во однос 1 : 5. Петте делови ги сочинуваат сулфонамидите, а еден дел триметопримот. Со ваквата комбинација се добива антимикуробен лек со значително посилен (бактерициден) и поширок антимикуробен спектар на делување.

Сулфонамидите успешно се користат кај говедата во лечењето на интердигиталната некробацилоза и кокцидиозата. Кај овците сулфонамидите се лекови на прв избор во превенирање на абортусот предизвикан од токсоплазмите. Кај живината овие соединенија се користат за превенирање и лечење на кокцидиозата. Во комбинација со триметопримот, сулфонамидите се користат за лечење на инфекциите на респираторниот, дигестивниот и уринарниот тракт кај животните.

Начин на примена и дози: Према начинот на примена и местото на делување сите сулфонамиди се делат на локални и системски. Најважни локални или топикални сулфонамиди се: *сукцинилсулфатиазол, фталилсулфатиазол и сулфацетамид.*

Сукцинилсулфатиазолот и фталилсулфатиазолот многу малку или воопшто не се ресорбираат од дигестивниот тракт па се користат за лечење на инфекции на цревата. Двата антимикробни лека се дават орално во дози од 100 до 150 mg/kg т.т. во интервали од 12 часа. Сулфацетамидот се користи за лечење на инфекции на очите. За оваа цел се применува често во комбинација со неомицинонот и глукокортикоидите.

Најпознати системски сулфонамиди се: *сулфадиазин, сулфамеџазин (сулфадимидин), сулфадимеџоксин, сулфамеџоксазол.*

Овие сулфонамиди можат да се применуваат и по орален и по парентерален пат за лечење на системските инфекции. Повеќето се применуваат во комбинација со триметопримот. Лечењето со сулфонамидите започнува со внесувањето на големи дози, а се продолжува со земањето на помали дози (приближно два пати помали) во интервали од 8 до 24 часа, што зависи од видот на лекот. Почетната орална доза на сулфадиазинот и сулфаметазинот изнесува 100 mg/kg, а потоа секои 12 часа се применуваат во дози од 50 до 60 mg/kg т.т. Почетната субкутана или интравенска доза на сулфадиметоксинот изнесува 55 mg/kg, а дозата за одржување од 27.5 mg/kg т.т. се применува на секои 12 до 24 часа. Сулфаметоксазолот се применува орално во дози од 100 mg/kg (почетна доза) и 50 mg/kg т.т. (доза на одржување) во интервали од 12 часа.

Несакани ефекти: Сулфонамидите кај животните можат да предизвикаат несакани ефекти, од кои некои се од алергиска природа, а другите се последица на директното токсично дејствување. Најчести несакани ефекти на сулфонамидите се пореметувања во уринарниот тракт (создавање на кристали во бубрежните каналчиња, хематурија) и хематопоезата (тромбоцитопенија и леукопенија).

ДИАМИНОПИРИМИДИНИ

Во оваа група на синтетички антимикробни лекови спаѓаат триметопримот, баквилопримот, орметопримот и др. Од сите нив триметопримот е прв воведен во клиничката пракса.

ТРИМЕТОПРИМ

Триметопримот е синтетско антимикробно соединение, кое во терапевтски цели во главно се користи во комбинација со сулфонамидите. Триметопримот делува бактериостатски против грам-позитивните и грам-негативните аеробни бактерии. Овој хемотерапевтик во бактериските клетки го инхибира претворањето на дихидрофолната (неактивен облик) во тетраhydrofolна или фолинска киселина (активен облик). На тој начин триметопримот (како и сулфонамидите) ја спречува синтезата на фолната киселина, меѓутоа сега на друго место. Затоа со комбинираната примена на сулфонамидите и триметопримот се добива соединение со бактерицидно антимикробно дејство.

Триметопримот најчесто се комбинира со сулфадиазинот, сулфаметоксазолот и сулфадоксинот во однос 1 : 5. Сам, или во комбинација со сулфонамидите, триметопримот е лек од прв избор во лечењето на инфекции на простатата и уринарните инфекции, предизвикани од грамнегативните бактерии. Оваа комбинација се користи и за лечење на акутните инфекции на горните респираторни патишта, како и инфекции на дигестивниот тракт.

ПРАШАЊА

1. Што се сулфонамиди и на кои микроорганизми делуваат?
2. Наведи ги најважните претставници на сулфонамидите.
3. Со кој механизам сулфонамидите делуваат на бактериите?
4. Кои сулфонамиди се користат за орална, а кои за парентерална примена?
5. Кои се најважни несакани дејства на сулфонамидите?
6. Што е триметоприм и на кој начин делува на бактериите?
7. Во кој однос триметопримот се комбинира со сулфонамидите?

ХИНОЛОНИ

Хинолоните се синтетички антимицробни лекови, кои се воведени во праксата уште пред 50 години. Тие се бактерицидни лекови кои пред се дејствуваат против повеќето грамнегативни бактерии. Во бактериските клетки ја инхибира активноста на ензимот ДНК-гираза кој игра главна улога во катализата на репликацијата на ДНК. Сите хинолони се поделени во четири генерации. Најважни претставници на **првата генерација** се: *налидиксинската киселина*, *флумеквинон* и *оксолинската киселина*. Овие лекови кај моногастричните животни се користат во лечење на инфекциите на уринарниот и дигестивниот тракт предизвикани од грамнегативните бактерии. Развојот на резистенција и токсичноста се двете главни причини поради кои лековите од првата генерација на хинолоните (пред се наликсинската и оксолинската киселина) денес се помалку се користат. Преостанатите три генерации (II, III и IV) на хинолоните ги сочинуваат *флуорохинолоните*. Представниците на овие лекови се добиени со замена на атомот на водород во молекулата на 4-хинолонот со атом на флуор, поради што и го добиле името. Представници на **втората генерација** на хинолони има повеќе, а најважни се *норфлоксацинон*, *енрофлоксацинон* и *ципрофлоксацинон*. Најважни претставници на **третата генерација** флуорохинолони се *сипарфлоксацин* и *греифлоксацин*, додека на **четвртата генерација** се *ипровафлоксацин*, *моксифлоксацин* и др. кои во овој момент се наоѓаат во различни фази на клинички испитувања.

Флуорохинолоните се високо ефикасни против повеќето грамнегативни аеробни бактерии, вклучувајќи ги и ентеробактериите. Тие делуваат и на некои грам-позитивни бактерии, како и на микоплазмите и хламидиите.

Флуорохинолоните по оралната примена се апсорбираат брзо и комплетно од дигестивниот тракт кај моногастричните животни. Од сите флуорохинолони норфлоксацинот најмалку се апсорбира. Поради големата липофилност овие соединенија добро се дистрибуираат во организмот во сите ткива и телесни течности. При излачувањето во урината, овие лекови се концентрираат и постигнуваат и до неколку стотина пати повисока концентрација отколку во серумот. Во жолчката исто така (при излачувањето) се постигнува неколку пати повисока концентрација отколку во серумот.

Индикаци: Флуорохинолоните кај говедата, овците и козите се лекови од прв избор за лечење на акутните респираторни болести (пневмонии) предизвикани од *Pasteurella spp.* и *Haemophilus somnus*. Флуорохинолони кај овие животни се користат и за лечење на ентеритисите и септикемиите. Кај свињите флуорохинолоните покажуваат одлични резултати во лечењето на пневмониата (предизвикана од *Mycoplasma hyopneumoniae*), салмонелозните и колибацилозните дијареи, како и маститис-метритис-агалакција синдромот. Кај живината флуорохинолоните се користат за лечење на инфекциите на респираторниот и дигестивниот тракт.

Начин на примена и дози: Кај говедата и свињите енрофлоксацинот се применува орално или интрамускулно во доза која изнесува 2.5 до 5 mg/kg т.т. еднаш дневно. Кај кучињата постари од 8 месеци и кај мачките норфлоксацинот се дава орално во доза од 22 mg/kg т.т., а енрофлоксацинот (орално или парентерално) во доза од 2.5 mg/kg т.т. во интервали од 12 часа. На живината енрофлоксацинот се дава во водата за пиење во доза од 50 ppm или интрамускулно во доза од 500 mg/по животно.

Несакани ефекти: Флуорохинолоните се сметаат за релативно безбедни лекови. Кај кучињата можат да предизвикаат ерозија на 'рскавицата. Затоа кај овие животни помлади од 8 месеци не се даваат флуорохинолоните. Поради сличните несакани ефекти, флуорохинолоните не се применуваат и кај ждребињата.

ПРАШАЊА

1. Наведи ги најважните претставници на хинолонските хемотерапевтици.
2. На кои бактерии делуваат хинолоните и на кој начин?

ЈОНОФОРНИ АНТИБИОТИЦИ

Сите антибиотици од оваа група се карбоксилни полиетерски јонофорни соединенија. Тие делуваат пред сè на грам-позитивните и некои грам-негативни бактерии (*Campylobacter spp.*), како и на кокцидиите, на *Brachyspira hyodysenteriae* (предизвикувач на дизентерија кај прасињата) и токсоплазмите. Исто така, тие се користат и како промотори на растот. Тие се врзуваат за јонот на натриум во мембраната на бактериската клетка, и на тој начин предизвикуваат пасивно излегување на јонот на калиум. Јоните на калиум потоа се заменуваат со јоните на водородот, кои го намалуваат интрацелуларниот рН и со тоа ја убиваат бактериската клетка.

Најпознати претставници на оваа група антибиотици се: *монензин*, *ласалоцид*, *мадурмицин*, *наразин* и *салиномицин*. Од сите јонофори, монензинот поседува најсилен и најширок антимикуробен спектар на дејствување.

Индикации: Јонофорните антибиотици се користат за лекување и контрола на кокцидиозата кај живината и кај другите видови животни, како и за подобрување на ефикасноста и конверзијата на храната кај преживарите (монензин) и свињите (салиномицин).

Несакани ефекти: Кога се применуваат дози кои се 5 до 10 пати повисоки од терапевските или кога во храната се даваат заедно со тиамулинот, монензинот и останатите јонофори се високо токсични пред се за коњите, а потоа и за преживарите, па и за останатите животни. Најчесто кај животните се јавува анорексија, атаксија, слабост и оштетување на скелетната мускулатура.

ПРАШАЊА

1. На кој начин дејствуваат јонофорните антибиотици на микроорганизмите и наведи ги најважните претставници?
2. Кои се главните индикации за примена на овие лекови?
3. Со кој антимикуробен лек јонофорните антибиотици не смеат да се применуваат заедно?

НИТРОФУРАНИ

Нитрофураните се синтетички антимикуробни средства, кои во својата структура содржат фурански прстен, за кој е врзана нитро група. Нитрофураните спаѓаат во хемиотерапевтици со релативно широк антимикуробен спектар на дејствување. Овие соединенија делуваат против грам-позитивните (стафилококи, стрептококи, коринебактерии) и грам-негативните бактерии (*E. coli*, *Salmonella spp.*), потоа микоплазмите и некои протозои (кокцидии, токсоплазма). Во бактериските клетки, нитрофураните го прекинуваат ланецот на ДНК.

Во ветеринарната медицина најчесто се користат следниве нитрофурани: *нитрофуразон*, *нитрофурантион*, *нифураџел* и *фуразолидон*.

Од сите претставници на нитрофураните, фуразолидонот има најсилна антимикуробна активност. Нитрофураните добро се ресорбираат по оралната примена. Биолошкото полувреме им е кратко, бидејќи брзо се излучуваат преку бубрезите. Нитрофуразонот и фуразолидонот (поради слабата растворливост) многу малку се апсорбираат.

Терапевтски индикации: Примената на нитрофураните во лечењето на животните денес е доста ограничена, пред се поради токсичноста и слабата растворливост на овие соединенија. Нитрофурантионот се користи за лечење на инфекции на уринарниот тракт, а нитрофуразонот или фуразолидонот за лекување на цревните инфекции кај фармските животни.

Сите нитрофурани, а особено фуразолидонот се корисни во локалното лекување на инфекциите на млечната жлезда, матката и кожата, каде значењето на нивната широка бактерицидна активност не е нималку намалена поради токсичноста или послабата растворливост.

Начин на примена и дози: Нитрофураните кај животните се аплицираат орално во храната или водата за пиење и парентерално. Во храната се даваат во концентрација од 100 до 500 ppm, а во водата во количина од 100 mg/l вода. Парентерално се аплицираат во доза која изнесува околу 10 до 12 mg/kg т.т.

Несакани ефекти: Кога ќе се применат орално во поголеми дози, нитрофураните дејствуваат токсично на централниот нервен систем на животните, додека во помалите дози кај телињата и кучињата предизвикуваат крварења со тромбоцитопенија, анемија и леукопенија. Бидејќи е утврдено дека нитрофураните се мутагени и канцерогени супстанции, нивната примена во некои земји е забранета, особено кај животните чие месо се користи за исхрана на луѓето.

НИТРОИМИДАЗОЛИ

Нитроимидазолите се хетероциклични соединенија, кои хемиски и фармаколошки се многу слични на нитрофураните. Овие лекови делуваат бактерицидно против грам-негативните и грам-позитивните анаеробни бактерии, микоплазмите и разните протозои. Многу ефикасно делуваат против *Brachyspira hyodysenteriae*, предизвикувачот на дизинтеријата кај прасињата. Нитроимидазолите за разлика од нитрофураните многу посилено ја оштетуваат дезоксирибонуклеинската киселина во бактериската клетка.

Најпознати претставници на нитроимидазолите се: *метронидазол*, *диметридазол* и *ронидазол*.

По оралната примена, нитроимидазолите добро се ресорбираат од дигестивниот тракт кај моногастричните животни. Во организмот се дистрибуираат одлично и навлегуваат во многу ткива и телесни течности, вклучувајќи ја и цереброспиналната течност. Претежно се излучуваат преку бубрезите, во најголем дел во активен облик.

Терапевтски индикации: Нитроимидазолите во ветеринарната медицина се значајни поради нивната ефикасност во лечењето на инфекциите предизвикани со анаеробните бактерии и протозоите. Овие соединенија во некои земји маосвно се користат за спречување и лекување на дизинтеријата кај свињите, а се користат и за лекување на ентеритисите кај кучињата и мачките.

Начин на примена и дози: Метронидазолот се применува орално кај кучињата во доза од 10 до 15 mg/kg т.т. два пати дневно. Диметридазолот се применува во храната кај свињите во концентрации од 0.007 до 0.02% или во водата за пиење во концентрации од 0.006 до 0.0125%.

Несакани ефекти: Постојат многу малку информации за несаканите ефекти на нитроимидазолите кај домашните животни.

Најсериозен несакан ефект е забележан кај некои лабораториски животни, кај кои овие соединенија имаат канцерогено дејство. Поради тоа во некои земји е забранета употребата на нитроимидазолите (како и нитрофураните) кај животни кои служат за исхрана на луѓето.

КВИНОКСАЛИНИТЕ

Квиноксалинот претставуваат синтетски антимиќробни средства кои претставуваат лекови за лекување на дизентерија кај свињите. Ова соединение дејствува против грам-позитивни и грам-негативни бактерии, како и кламидиите и протозоите. Квиноксалините многу добро делуваат против *Treponema hyodysenteriae*. Тие во бактериската клетка ја инхибираат синтезата на DNA или ја денатурираат. Антимиќробното дејство на квиноксалините е многу појакано под анаеробни услови за разлика од аеробните.

Најпознати квиноксалини се: карбадокс и олаквиндокс.

Терапевтиски индикации: Двата претставника на квиноксалините се користат за стимулација на растот, како и за превентива и лекување на дизентеријата кај свињите.

Начин на примена и дози: Карбадоксот кај свињите се применува во храната во концентрација од 10 до 25 ppm-а за стимулација на растот, а во концентрација од 50 ppm-2 за спречување и лекување на дизентеријата.

Несакани ефекти: Кога се применуваат во терапевтиски дози, карбадоксот кај третираниите животни ја оштетува кората на надбубрежните жлезди и предизвикува хипоалдостеронизам. Поради тоа животните ја појат сопствената мокрача и заостануваат во растот. Најтежок непосакуван ефект на квиноксалините е канцерогеното својство. Поради тоа примената на овие соединенија (особено на карбадоксот) е забранета во многу земји или е доведена до употреба во најмали количини.

РИФАМИЦИНИ

Рифампинол е најзначаен синтетски член на фамилијата на антимиќроните соединенија познати под името рифамицини, кој е производ од главата на *Streptomyces mediterranei*. Рифампинот е бактерициден лек со широк спектар на антимиќробне активности. Тој делува ефикасно против грам-позитивните и анаеробните бактерии, како и против некои кламидии, рикетсии, протозои, вируси и габи. Рифампинот во бактериските клетки ја спречува синтезата на рибонуклеинската и дезоксирибонуклеинската киселина.

Рифампинот после орална употреба многу добро се ресорбира во дигестивниот тракт кај моногастричните животни. Поради високата липофилност брзо се дистрибуира во ткивата во кои постигнува поголема концентрација за разлика во серумот. Неговите метаболити можат да ги обојат урината, плунката и феќесот во портокалово-црвенкаста боја.

Терапевтски индикации: Рифампинот е многу значаен антимицробен ле бидејќи може да навлезе во клетките каде што ги убива микроорганизмите. Сеуште нема доволно информации за ефикасноста на овој лек кај животните. До сега се знае само дека рифампинот успешно се применува кај животните за лекување при тешки стафилококни инфекции (остеомиелитис).

Начин на примена и дози: Кај коњите рифампинот се аплицира орално во дози од 5 mg/kg т.м. два пати дневно, исто така и кај кучињата само три пати дневно. Оралната доза на рифампинот кај овците и козите изнесува 20 mg/kg три пати на ден.

Несакани ефекти: Кај кучињата рифампинот предизвикува поголема активност на ензимите во црниот дроб. Рифампинот не се аплицира кај gravidни животни поради можните тератогени дејства.

ПРАШАЊА

1. Што се нитрофураните и на кои микроорганизми делуваат?
2. Наведи ги најважните претставници на нитрофураните?
3. Кои се најважни непосредни ефекти на нитрофураните?
4. На кои микроорганизми делуваат нитроимидазолите?
5. Кои се најпознати претставници на нитроимидазолите?
6. Кои се најважни индикации за примена на нитроимидазолите?
7. Кои се најважните претставници на квиноксалинот?
8. Која е најважна индикација за примена на квиноксалинот?
9. Што е рифампинот и на кои микроорганизми делува?
10. Која е најважната индикација за примена на рифампинот?

АНТИГАБИЧНИ ЛЕКОВИ

Антигабичните лекови т.н. антимикотични се средства кои се користат за уништување на патогените габи, кои се резистентни на дејството на антибактериските лекови. Во зависност од начинот на примена и местото на делување овие лекови се поделени на :

-антимикоти за лекување на системски габични инфекции во кои спаѓаат : гризеофуланин, амфотерицин В , флуцитозин и кетоконазол и

-антимикоти за лекување на габични инфекции на кожата и слузокожата каде спаѓаат: клотримиазол, миконазол и нистатин.

АНТИМИКОТИЦИ ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА СИСТЕМСКИТЕ ГАБИЧНИ ИНФЕКЦИИ

Гризеофлувинот е антибиотик кое е добиен од некои соеви на *Penicillium griseofulvum*. Овој антигабичен лек после ресорпцијата во дигестивниот тракт селективно се депонира во новостворената креатинска коса, нокти и кожа каде ефикасно го инхибира растењето на патогените габи кои предизвикуваат дерматомикоза (*Trichophyton*, *Epidermophyton* и *Microsporum*) кај животните.

Гризеофлувиноот делува на габите фунгистатички со инхибирање на митозата, највероватно со спречување на полимеризација на микротубуларните протеин во микротубулите. Кај кучиња и мачиња гризеофлувиноот се применува орално во доза од 15 до 20 mg/kg , претежно во текот на 3 до 4 недели кога се инфицирани со трихофитија, а 12 недели кога се инфицирани со микроспори. Кај големите животни гризеофлувиноот се дава во доза од 7.5 до 10 mg/kg во текот на една недела.

Гризеофлувиноот е тератогена супстанција кај мачките, особено кога се во првата третина од гравидитетот. Исто така, кај мачките гризеофлувиноот може да предизвика и анемија, леукопенија, анорексија, депресија и жолтица. Гризеофлувиноот не смее да се применува кај гравидни животни од било која врста.

Амофтерицин В е полиенски антибиотик кој е продуцент од габата *Streptomyces nodosus*. Овој лек има широк антигабичен спектар на делување. Делува фунгицидно против голем број на патогени габи како што се: *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans* врсти, *Coccidioides immitis* и други. Амфотерициноот В кај габите ја инхибира синтезата на главниот мембрански стерол, после што целиот клеточен состав излегува надвор од клетката.

Иако е високо токсичен антибиотик, амфотерициноот В поради своите фунгицидни активности е лек кој е прв избор за лекување на системските габични инфекции (*Blastomyces*, *coccidioides*, *Histoplasma*) кај имунодефициентни единки.

За лекување на системските габични инфекции амфотерициноот В кај кучињата се аплицира интравенски во доза од 0,5 mg/kg во интервал од 8 часа во текот на една недела. Амфотерициноот В кај третираните животни предизвикува оштетување на бубрезите.

Флуцитозинот е флуорен пиримидински антигабичен лек. Има тесен спектар на антигабична активност. Ефикасно делува против *Cryptococcus neoformans* и *Candida* врсти. Кога ќе навлезе во габичната клетка, флуцитозинот се претвора во флуороурацил и како таков се инкорпорира во инфомациската рибонуклеинска киселина која после тоа ја губи својата функција. Флуцитозинот се користи за лекување на криптококусните инфекции кај мачките. Поради тоа овој лек кај мачките се дава во капсули во дози од 200 до 600 mg/kg т.м. дневно, поделена во четири дози. Мачките многу добро го поднесуваат флуцитозинот.

Кетоконазолот заедно со миконазолот и клотримазолот припаѓаат на имидазолската група на антигабични лекови. Овој лек гугостатички делува против голем број патогени габи кои ги напаѓаат животните. На кетоконазолот особено осетливи се повеќето соеви на *Candida albicans*. Во клетките на габите дериватите на имидазолот ја пореметуваат пермеабилноста на мембраните. Кетоконазолот е (поради малата токсичност и добрата ресорпција од дигестивниот тракт) е многу атрактивен антигабичен лек за лекување на системските инфекции за разлика од амфотермицинот В. Кетоконазолот се применува орално кај кучиња и мачки во дози од 5 до 10 mg/kg т.м. дневно во текот на 4 до 6 недели.

АНТИМИКОТИЦИ ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА АНТИГАБИЧНИТЕ ИНФЕКЦИИ НА КОЖАТА И СЛУЗОКОЖАТА

Нистатионот е полиенски антибиотич со широк антибактериски спектар на делување. Ефикасно делува против голем број на патогени габи како што се: *Candida*, *Pityosporium*, *Cryptococcus* и разни дерматофрити. Нистатинот кај габите ја оштетува клеточната мембрана, поради што од клетката излегуваат интрацелуларните јони. Како лек со широк спектар антигабичната активност на нистатинот најчато се користи за лекување на лопкалните инфекции кај животните со патогени габи. Нистатинот може да се користи за лекување на габичните инфекции (*Pityosporium*) спољашњег уво кај кучињата и инфекција (*Candida*) кај матката на коњите.

Клотримазолот и **миконазолот** имаат шрок антигабичен спектар за разлика од нистатина. Клотримазолот ефикасно делува против многу габи вклучувајќи ги *Aspergillus* видовите, дерматофити и *Candida* видовите. Овој лек се користи во 1 % концентрација за лечење маститис кај крави и габични инфекции (*Aspergillus*) на рожницата. Клотримазол се применува интрамамарно во дози од 100 до 200 mg по една четвртина на вимето, дневно. Во лечење на ендометритис клотримазол се применува во дози од 400 до 600mg, секојдневно во тек на 12 дена. Миконазол има слична антигабична активност како и клотрималоз.

ПРАШАЊА

1. Кои лекови се користат за уништување на патогените габи? Како се делат?
2. Наведи ги најважните представници на антимикотици кои се користат за лечење на системските инфекции.
3. Кои лекови се користат за лечење габични инфекции на кожата и слузокожата?

АНТИПАРАЗИТНИ ЛЕКОВИ

Контролата на паразитите кај домашните животни, птиците и рибите има повеќекратно значење. Таа редовно се изведува (особено кај животните кои интензивно се одгледуваат), пред сè поради заштита на здравјето на животните и поголемата продуктивност на таквите единки. Меѓутоа, оваа мерка има и пошироко значење бидејќи со уништување на различните паразити кај животните се спречува инфекцијата на луѓето не само со паразитите туку и со различните микроорганизми, чии преодни домаќини се тие. За уништување на паразитите се користат антипаразитни лекови, кои ги оштетуваат (паразитистатици) или уништуваат (паразитициди) паразитите на површината на телото или во организмот на животните.

Добриот антипаразитик треба да ги исполнува следните услови:

- да има широк опсег на антипаразитски спектар,
- да дејствува на сите развојни стадиуми на паразитите, вклучувајќи ги и јајцата,
- да дејствува брзо и да ги убива паразитите,
- да не дејствува штетно врз организмот на животноста,
- да дејствува добро во разни средини,
- да има резидуално дејствување (дејството да му се продолжи и по примената),
- да не предизвикува резистенција и
- да е релативно евтин.

Ниеден од познатите антипаразитици не ги исполнува сите поставени услови.

Според местото на дејствување и начинот на апликација, антипаразитните лекови се делат на:

- антиектопаразитици и
- антиендопаразитици.

АНТИЕКТОПАРАЗИТИЦИ

Антиектопаразитиците се хемиски средства кои ги оштетуваат или уништуваат разните паразити на кожата и во кожата, во поткожното ткиво и слузниците на телесните шуплини кои комуницираат со надворешната средина.

Антиектопаразитиците можат да се класифицираат на повеќе начини: според опсегот, според начинот на навлегување на паразитот во организмот и според хемиската структура.

Според потеклото антиектопаразитиците се делат на природни (пиретрини), неоргански (сулфур и соединенија на сулфурот) и синтетички соединенија (органохлорни соединенија, органофосфати, карбамати, авермектин, амитраз и други).

Според патот на влегување на паразитот во организмот, антиектопаразитиците се делат на: а) *контактни*, кои во организмот на паразитот навлегуваат преку неговата површина, односно преку кутикулата или хитинскиот оклоп; б) *дигестивни*, кои паразитот ги внесува во дигестивниот тракт од каде се апсорбираат и доаѓаат до сите делови на телото на паразитот; в) *фумигантни*, кои во организмот на паразитот влегуваат преку респираторниот систем и г) *системски*, кои се применуваат на кожата, во поткожјето или орално со цел да се апсорбираат, а потоа и дистрибуираат во сите делови на телото, па и кожата.

Според хемиската структура, антиектопаразитиците се делат на: *пиретрини и пиретроиди, орѓанохлорни соединенија, орѓанофосфорни соединенија, карбамаџи, авермектини, амипраз, деривати на бензоилуреаџа, сулфур и соединенија на сулфуroidи, оситантни антиектопаразитици, како и реџелени и аџрактантни.*

ПРАШАЊА

1. Кои услови треба да ги исполнува добриот антипаразитик?
2. Како според местото и начинот на апликација се делат антипаразитните лекови?
3. На кои се начини можат да се класифицираат антипаразитиците?
4. Кои се најважните претставници на антиектопаразитиците?

ПИРЕТРИНИ

Некои видови на растенија познати под името хризантеми содржат соединенија со антипаразитско дејство. Кај нас постои *Chrysanthemum cinerariaefolium treviranum* или болвач во чиј цвет се наоѓаат активни принципи пиретрини. Изолирани се три вида на пиретрини: *пиретрин 1* и *пиретрин 2, џасмолин 1* и *џасмолин 2*, како и *цинерин 1* и *цинерин 2*. Сите тие имаат многу слична антипаразитска активност.

Пиретрините се контактни отрови. На ектопаразитите (вошки, болви, муви) овие соединенија дејствуваат многу брзо но краткотрајно, така што одделни паразити може да закрепнат. Пиретрините кај паразитот го оштетуваат нервниот систем и со тоа предизвикуваат парализа.

ПИРЕТРОИДИ

Без оглед на тоа што пиретрините се одлични инсектициди и истовремено малку токсични соединенија, доста се нестабилни кога ќе се изложат на светлина. Затоа се синтетизирани голем број аналози на пиретрините или *пиретроиди*, кои се значително поефикасни и постабилни на дејството на светлината, па со самото тоа и посоодветни за примена. Најпознати пиретроиди се: *пиретрин, циперметрин, делтаметрин и фенвалерат.*

Пиретроидите се исто така контактни отрови. Овие соединенија многу брзо дејствуваат на ектопаразитите (вошки, болви, муви, крлежи) и кај нив предизвикуваат парализа, на која ѝ претходат мускулна екстатација и конвулзии.

Сите претставници на пиретроидите многу успешно се користат за заштита на овците, свињите, говедата, кучињата и мачките од инфестации со ектопаразити во период од 4 до 12 месеци.

Перметринот се користи за заштита на говедата, коњите, кучињата, мачките, гулабите и папагалите од муви, вошки, болви и крлежи. За таа цел овој лек се применува во облик на раствор во концентрација од 0.1% или прашок во концентрација од 1 %. Понекогаш кај мачката перметринот предизвикува возбуда.

Циперметринот се користи за заштита на коњите, говедата, овците и живината од муви, вошки, болви и крлежи. Овој лек се применува во концентрација од 0.015% до 0.1%. Циперметринот животните добро го поднесуваат.

Делтаметринот се користи за заштита на говедата, овците и свињите од вошки и крлежи. Овој лек се користи во концентрација од 1 %. Делтаметринот е доста безбеден лек.

Фенвалератот се употребува за заштита на говедата од муви, како и кучињата и мачките од вошки и крлежи. Овој лек се применува во концентрација од 0.1%.

ПРАШАЊА

1. Кои пиретрини се изолирани од растението болвач?
2. Како се нарекуваат синтетичките аналози на пиретрините и поради што се синтетизирани?
3. Кои се најважни претставници на пиретроидите и на кои ектопаразити дејствуваат?

ОРГАНОХЛОРНИ СОЕДИНЕНИЈА

Органохлорните соединенија се многу силни антиектопаразитици, но истовремено се и доста токсични. Поради тоа нивната примена во многу земји е забранета или е сведена на најмала можна мера. Најпознати претставници од оваа група на лекови се: DDT (дихлор-дифенил-трихлоретан), *линдан* (γ -хексахлорциклохексан), *алдрин*, *диелдрин*, *хејџахлор* и *џоксафен*.

За сите органохлорни лекови е карактеристично дека се многу постојани и липосолубилни, па поради тоа во голем процент се депонираат во масното ткиво на животните. Овие соединенија спаѓаат во групата на контактни отрови, иако во организмот на паразитот можат да влезат и преку дигестивниот и респираторниот тракт и на него да дејствуваат штетно. Поради потенцијалната канцерогеност, како антиектопаразитици веќе одамна не се користат *аладриној*, *хејџахлорој* и *диелдриној*.

DDT (дихлор-дифенил-џрихлоретан) е органохлорен антиектопаразитик со широк спектар на антипаразитско дејствување. Ефикасно дејствува на предизвикувачите на шугата, вошките, болвите, мувите и крлежите. Ова соединение лесно продира преку хитинската обвивка на паразитот, а потоа дејствува на нервниот систем, по што настапува парализа и угинување на паразитот.

DDT порано се користел за заштита на коњите, говедата и овците од инфестации со вошки, болви и крлежи, а во шталите за уништување на муви и комарци. Кај кучињата и мачките DDT одвреме навреме се користи за уништување на вошки и болви. На DDT се инаку многу осетливи мачките, кутрињата и птиците, па од овие животни треба што побрзо да се отстрани (за неколку минути). За оваа цел DDT се применува во облик на раствор за капење со 0.2% концентрација на овој лек или прашок за посипување со 0.5% концентрација. По ресорпцијата преку кожата (маслените раствори) или со лижење на влакната (малите животни) кај животните може да настапат труења. Најчести симптоми се хиперекситабилност, конвулзии, парализа и смрт. Овие симптоми можат да се ублажат со примена на субанестетичките дози на пентобарбитонот.

Линданот (γ -хексахлорциклохексан) има широк антипаразитски спектар како и DDT. Особено ефикасно дејствува на предизвикувачите на шугата. Овој антиектопаразитик е првенствено контактен отров, иако во организмот на паразитот може да влезе и преку дигестивниот тракт и органите за дишење. На паразитите дејствува на сличен начин како и DDT, само што парализата на паразитот настапува побрзо. Линданот кај малите животни сè уште масовно се користи за уништување на ектопаразитите. Кучињата се капат во 0.2% раствор на линдан, додека за мачките и кутрињата се користи прашок, кој содржи линдан во концентрација од 0.2 до 0.5 %. Кога целото тело на овие животни ќе се запраши, прашокот треба да се отстрани (исчетка) по 30 минути. Линданот во однос на DDT е нешто повеќе токсичен, но симптомите и лечењето на труењата се исти.

Токсафен. - Овој органохлорен антипаразитик на паразитите дејствува контактно и преку дигестивниот тракт. Токсафенот дејствува против голем број ектопаразити, а особено е ефикасен против крлежите. За уништување на крлежите кај говедата овој антипаразитик се користи (во облик на спреј) во концентрација од 0.25 до 0.55 %. Несакани ефекти на токсафенот се диспнеа, цијаноза, тремор на мускулите и конвулзии.

ПРАШАЊА

1. Кои се основните карактеристики на органохлорните соединенија?
2. Наведи ги најважните претставници на органохлорните антиектопаразитици?
3. Кои органохлорни соединенија се забранети за примена поради токсичноста?
4. На кој начин органохлорните соединенија дејствуваат на паразитите?
5. Кои се најчестите несакани дејства на органохлорните соединенија?

ОРГАНОФОСФОРНИ СОЕДИНЕНИЈА

Органофосфорните соединенија настанале како резултат на потрагата за нови, поефикасни и помалку токсични антиектопаразитици во однос на органохлорните соединенија. Овие антипаразитици имаат широк антипаразитен спектар на дејстување. Многу ефикасно дејствуваат на вошките, болвите, мувите, крлежите и на предизвикувачите на шугата.

Освен тоа, овие соединенија дејствуваат и на ларвите на паразитите во миграција (*ширкелииџе*, *Gastrophilus* и *Oestrus ovis*) кај овците, говедата, кучињата и мачките. Сите органофосфати спаѓаат во контактни отрови, но исто така многу лесно можат да влезат во организмот на паразитот и преку дигестивниот и респираторниот тракт. На паразитите дејствуваат на тој начин што го инхибираат ензимот ацетилхолинестераза, поради што во паразитот се насобира ендогениот ацетилхолин, кој предизвикува парализа на паразитите.

За уништување на ектопаразитите, органофосфорните соединенија се користат на повеќе начини:

- надворешна примена (со прскање, потопување, миеење, околувратници, со запрашување),

- системска апликација (овој начин на примена се изведува со поливање на растворот или суспензијата на антипаразитикот по грбот на животното, со цел да се апсорбира преку кожата и да се дистрибуира во останатите делови на телото или давање на антипаразитикот во храната на животните со цел да се апсорбира од дигестивниот тракт).

Надворешна примена - Најголем број органофосфорни антипаразитици се користат на овој начин со цел да се уништат паразитите кои паразитираат на животните како што се вошките, болвите, мувите, предизвикувачите на шуга и крлежите. Најпознати претставници на органофосфатите кои се користат со прскање, потопување, миеење и запрашување на животните или носење на околувратници во кои се наоѓа антиектопаразитикот се: *бромофос* (во 0.02% концентрација), *хлорфенвинфос* (во 0.04 % концентрација), *кумафос* (во 0.05 % концентрација) и *дијазинон* (во 0.025% концентрација).

Системска примена - Овој начин на примена на органофосфатните антипаразитици се користи за уништување на ларвите на *ширкелииџе* кај говедата, *Oestrus ovis* кај овците и видот *Gastrophilus* кај коњите.

Антипаразитиците се применуваат со полевање на нивните раствори или суспензии по грбот на животните или им се даваат на животните во храната. Најпознати органофосфати кои се користат со посипување по животните се: *кумафос* (во доза од 10 mg/kg т.т.), *фосмеј* (во доза од 20 mg/kg т.т.) и *ирихлорфон* (во доза од 50 mg/kg т.т.), а во храната најчесто се даваат *димејоај* и *ирихлорфон*.

Несакани ефекти - Органофосфорните соединенија можат да ја блокираат активноста на холинестераза и кај животните, но и кај луѓето, па поради тоа да предизвикаат несакани дејства. Во зависност од количината на апсорбираниот отров, а со самото тоа и степенот на блокадата на овој ензим во организмот, ќе се појават симптоми помалку или повеќе опасни по живот. Кај отруените единки најчесто се јавува засилена саливација, мијоза, фасцикулации на скелетните мускули, зголемен тонус и перисталтика во дигестивниот тракт, бронхоконстрикција и бронхосаливација. Кај потешките труења можни се конвулзии, депресија на дишењето, па дури и угинување.

На отруените животни треба што побрзо да им се аплицираат *атропин*, *оксими* и *дијазепам*. Атропинот ги отстранува сите симптоми што настануваат со активација на мускаринските рецептори (зголемена саливација и перисталтика во дигестивниот тракт, бронхоконстрикција), но не и оние симптоми што се последица на активација на никотинските рецептори (фасцикулација на скелетната мускулатура). Затоа, покрај атропинот, на отруените животни или луѓето им се аплицираат и реактиватори на ацетилхолинестеразата, оксими. Тие ја одземаат фосфорната група од ензимот ацетилхолинестераза и на тој начин повторно го активираат. Дијазепамот се применува со цел да се намалат конвулзиите кај отруените животни.

КАРБАМАТИ

Карбаматите ефикасно дејствуваат на многу видови ектопаразити (крлежи, болви, муви и вошки) на сличен начин како и органофосфорните соединенија. Во организмот на паразитот многу лесно продираат преку хитинскиот слој. Најпознати претставници на карбаматите се *карбарил* и *пропоксур*.

Карбарилот се користи во 0.5% концентрација (со посипување по должината на грбот) за уништување на ектопаразитите (ларвите на штркелите) кај говедата. Исто така, овој антиектопаразитик (во облик на околувратници - со 8.5% карбарил) се користи и за уништување на крлежите и болвите кај кучињата. **Пропоксурот** се користи во 0.25% концентрација за уништување на болвите кај кучињата и мачките. Карбарилот и пропоксурот се релативно нетоксични супстанции. Иако дејствуваат како антихолинестеразни соединенија, нивниот ефект значително пократко трае отколку кај органофосфорните антиектопаразитици. Со други зборови, овие соединенија се многу помалку токсични за животните отколку органофосфорните антиектопаразитици.

ПРАШАЊА

1. На кој начин органофосфорните антипаразитици ги уништуваат ектопаразитите?
2. Кои се најважни претставници на органофосфорните антиектопаразитици?
3. Наведи ги најчестите несакани ефекти на органофосфорните соединенија?
4. Кои лекови се користат за лечење на животните отруени со органофосфати?
5. Кои се најважни претставници на карбаматите и на кој начин дејствуваат?

АВЕРМЕКТИНИ

Авермектините многу ефикасно дејствуваат против многу екто и ендопаразити, па се нарекуваат *ендектиоциди*. Во паразитите го зголемуваат ослободувањето на гама-амино-бутерна киселина во пресинаптичките неврони, и на тој начин предизвикуваат парализа и угинување на паразитите. Најпознати претставници на авермектините се: *ивермектин*, *дорамектин* и *абамектин*.

Сите авермектини се првенствено антинематодни лекови. Меѓутоа, забележано е дека овие лекови (кога ќе се применат орално или парентерално) исто така добро дејствуваат и на разните ектопаразити, како што се крлежите, вошките, предизвикувачите на шугата, мувите и болвите. Авермектините не се даваат на кучињата од расата шкотски овчар (*Collie*) поради можната депресија на ЦНС, па дури и угинување.

ПРАШАЊА

1. Кои се најважни претставници на авермектините и на кој начин дејствуваат на паразитите?
2. Кај кои животни овие лекови не смеат да се применуваат?

АМИТРАЗ

Амитразот е антипаразитско соединение кое дејствува против многу ектопаразити (крлежи, вошки, болви, муви и предизвикувачи на шугата) кај домашните животни и пчелите (*Varoa destructor*). Амитразот во паразитите реагира со таканаречените октопамински (α_2 - адренергични) рецептори, поради што настапува угинување на паразитот. Ова соединение е особено индицирано за уништување на вошките кај говедата, крлежите кај овците и шугата кај свињите и кучињата. За таа цел амитразот се применува во облик на раствор за капење со концентрација од 0.005 до 0.1%. Кога се применува во пропишаните концентрации, амитразот е доста безбеден антипаразитик. Меѓутоа, во повисоки концентрации овој ектоантипаразитик кај третираните коњи предизвикува намалување на мотилитетот во дигестивниот тракт и опстипација. Затоа амитразот кај овие животни не се користи. Амитразот не се користи ни кај мачките. Отруените животни се лечат со примена на блокатори на α_2 -адренергичните рецептори (толазолин и јохимбин).

ДЕРИВАТИ НА БЕНЗОИЛУРЕАТА

Најважен претставник на оваа група соединенија е *луфенуронол*. Дејствува на незрелите облици на паразитите на тој начин што ја спречува синтезата на хитинот, а со самото тоа и егзоскелетот на паразитите. Овој антиектопаразитик се применува орално во храна и многу ефикасно дејствува против болвите (сите развојни стадиуми, вклучувајќи ги и јајцата) кај кучињата и мачките. Во неизменет облик стигнува во изметот, каде доаѓа во контакт со јајцата и сите развојни стадиуми на паразитот. Третираните животни го поднесуваат луфенуронот добро.

Природниите атрактивни можат да бидат од растително и од животинско потекло. Во растителни спаѓаат различните етерични масла, додека атрактантите од животинско потекло ги сочинуваат различните материи, кои настануваат при распаѓањето на животинските масти и белковини.

Најпознати *синтетички атрактивни* се: амониум-стеарат, ацеталдехид, оцетна киселина и формалдехид. Како атрактанти можат да послужат и медот и шеќерот.

ПРАШАЊА

1. Што се репеленти, а што атрактанти?
2. Наброј ги најважните претставници на репелентите и атрактантите?

АНТИЕНДОПАРАЗИТИЦИ

Антиендопаразитици се хемиски средства кои ги оштетуваат или ги уништуваат паразитите во организмот на животните. Бидејќи најголемиот број на паразити во организмот ги сочинуваат хелминтите, овие соединенија често се нарекуваат *антихелминтици*.

Антихелминтиците се класифицираат на повеќе начини, а најчесто според *механизмот на дејствување* и видот на хелминтите на кои дејствуваат.

Според механизмот на дејствување, антиендопаразитиците се делат на:

- *инхибитори на фумарат-редуктаза* и *преземање* на *глицоза* кај *паразитите* (бензимидазоли и пробензимидазоли),

- *инхибитори на фосфорилација* во *митохондриите* (салициланилиди, супституирани феноли),

- *инхибитори на глицолизата* (сулфонамиди),

- *холинергични сулфонаници* (имидазотијазоли и тетрахидропиримидини),

- *агонисти на гама-аминобутирна киселина* (авермектини, милбемицини, пиперазини),

- *инхибитори на ацетилхолинестеразата* (органофосфорни соединенија),

- *лекови кои го менуваат пермеабилноста и предизвикуваат вакуолизација на шеќурените* (пиразиноизоквинолини) и

- *лекови кои го оштетуваат шеќурените* (бунамидин и пиразиноизоквинолини).

Според видот на хелминтите на кои дејствуваат, антиендопаразитиците се делат на:

- *антиинематодни средства* во кои спаѓаат бензимидазолите и пробензимидазолите, фенотијазините, пиперазините, имидазотијазолите, авермектините, милбемицините, органофосфорните соединенија и тетрахидропиримидините;

- антипирематодните средства во кои спаѓаат салициланилидите, супституираните феноли, сулфонамидите и

- антищесјодните средства во кои спаѓаат ареколилот, пиразиноизоквинолините, бунамидинот, салициланилидите и бензимидазолите.

ПРАШАЊА

1. Врз основа на што најчесто се делат антиендопаразитите?
2. Како овие лекови се делат според механизмот на дејствување? Како се делат според видот на хелминтите на кои дејствуваат?

АНТИНЕМАТОДНИ СРЕДСТВА

Антинематодните средства се хемиски супстанции кои ги уништуваат или оштетуваат валчестите црви (нематодите) во организмот на животните и со тоа ги спречуваат инфекциите предизвикани од овие паразити. Кај животните најчесто паразитираат следниве нематоди (табела 8).

Табела 8. -Најчестии нематоди кај живојиниите

ВИД НА ЖИВОТНО	ВИД НА ПАРАЗИТ
ГОВЕДА И ОВЦИ	<i>Trichostrongylus</i> видови, <i>Haemonchus</i> видови, <i>Ostertagia</i> видови, <i>Nematodirus</i> видови, <i>Cooperia</i> видови, <i>Bunostomum</i> видови, <i>Strongyloides</i> видови, <i>Oesophagostomum</i> видови, <i>Chabertia</i> видови и <i>Trichuris</i> видовите во дигестивниот тракт, како и <i>Dictyocaulus</i> видовите во белите дробови
КОЊИ	<i>Trichostrongylus</i> видови, <i>Strongylus</i> видови, <i>Habronema</i> видови, <i>Asterophilus</i> видови, <i>Parascaris equorum</i> , <i>Strongyloides westeri</i> , <i>Oxyuris equi</i> во дигестивниот тракт и <i>Dictyocaulus arnfieldi</i> во белите дробови
СВИЊИ	<i>Hyostromylus rubidus</i> , <i>Oesophagostomum</i> видови, <i>Strongyloides ransomi</i> , <i>Ascaris suum</i> и <i>Trichuris suis</i> во дигестивниот тракт и <i>Metastrongylus</i> видовите во белите дробови
КУЧИЊА И МАЧКИ	<i>Toxocara leonina</i> , <i>Toxocara canis/cati</i> , <i>Uncinaria stenocephala</i> , <i>Ancilostoma caninum</i> и <i>Trichuris vulpis</i> во дигестивниот тракт, како и <i>Dirofilaria immitis</i> во срцето
ЖИВИНА	<i>Amidostomum</i> видовите во желудникот, <i>Syngamus trachea</i> во трахеата, <i>Ascaridia</i> и <i>Heterakis</i> видовите во цревата и <i>Capillaria</i> видовите во хранопроводот и цревата

Најпознати претставници на антинематодните лекови се: *фенотијазинот*, *пиперазинот* (пиперазин, диетилкарбамазин цитрат), *бензимидазолите* (албендазол, мебендазол, камбендазол, фенбендазол) и *ѝробензимидазолите* (фебантел, нетобимин, тиофанат), *имидазоѝјазолите* (левамитозол), *авермекѝините* (ивермектин), *милбемицините* (милбемицин D и моксидектин), *орѝанофосфорните соединенија* (дихлорвос, трихлорвон) и *ѝетѝрахидроѝиримидините* (морантел, пирантел).

ПРАШАЊА

- 1.Што се антинематодни лекови?
2. Наведи ги најважните претставници на антинематодните лекови.

ФЕНОТИЈАЗИН

Фенотијазинот ефикасно дејствува против гастроинтестиналните валчести црви кај домашните животни. Тој се користи за лечење на инфестациите предизвикани со резистентните нематоди кај преживарите, коњите и живината. Кај третираните животни, матаболитите на фенотијазинот можат да предизвикаат фотосензибилизација и слепило. Денес фенотијазинот ретко се користи, како антинематоден лек.

ПИПЕРАЗИНИ

Пиперазините се лекови на прв избор во лечењето на инфестациите предизвикани со аскаридите и оксиурите кај свињите, коњите и куќните миленици. Најпознати претставници на оваа група на антинематодни лекови се *пиперазинот* и неговиот дериват *диетилкарбамазин-цитратот*.

Пиперазинот ефикасно дејствува против аскаридите и оксиурите, *Oesophagostomum* и *Strongylus* видовите, како и кукестите нематоди (*Uncinaria*). Во терапевтски цели најчесто се користи во облик на адиоатна, фосфатна и цитратна сол кај говедата, коњите, свињите, кучињата, мачките и живината. Пиперазинот се применува орално во доза која за свињите изнесува 250 до 300 mg/kg т.т., за кучињата и мачките 110 до 220 mg/kg т.т., за коњите 200 mg/kg и за живината 250 mg/kg. Пиперазинот е многу безбеден лек. Само понекогаш кај третираните животни може да предизвика повраќање и дијареја.

Диетилкарбамазин-цитратот е дериват на пиперазинот. Овој антиендопаразитик дејствува пред сѐ на белодробните нематоди, но и на нематодите (ларвените облици) кои паразитираат во срцето кај кучињата. Овој лек кај кучињата се применува орално во доза од 5.5 mg/kg т.т. Кај третираните кучиња диетилкарбамазин-цитратот предизвикува повраќање.

ПРАШАЊА

1. Кои несакани дејства ги предизвикува фенотијазинот ?
2. Против кои нематоди дејствуваат пиперазините?
3. Наведи ги најважните претставници на пиперазините!

БЕНЗИМИДАЗОЛИ

Бензимидазолите многу ефикасно дејствуваат против гастроинтестиналните и белодробните нематоди, како и против некои цестоди и трематоди кај преживарите, коњите, свињите, кучињата, мачките и птиците. Најважни претставници на оваа група лекови се: *албендазолот*, *мебендазолот*, *фенбендазолот* и *камбендазолот*.

Албендазолот има широк антипаразитски спектар на дејствување. Тој ефикасно дејствува против гастроинтестиналните и белодробните нематоди, како и цестодите и трематодите кај говедата, овците, козите и свињите.

Овој лек се применува орално во доза која изнесува за:

- овци 5.0 mg/kg (нематоди) и 7.5 mg/kg т.т. (трематоди) и

- говеда 7.5 mg/kg (нематоди) и 10.0 mg/kg т.т. (трематоди).

Високите дози на овој лек дејствуваат ембриотоксично.

Мебендазолот дејствува ефикасно против валчестите црви и тениите (како на ларвените, така и на адултните облици). Овој лек се користи за лечење на инфестациите предизвикани со нематодите (како и со некои цестоди) кај овците, коњите, магарињата, кучињата и живината. Мебендазолот се применува орално во доза која изнесува 10.0 - 15.0 mg/kg т.т. за овците, 5.0 - 10.0 mg/kg т.т. за коњите, 25.0 - 50.0 mg/kg т.т. за кучињата и 10 mg/kg т.т. за живината. Мебендазолот е доста безбеден лек. Само понекогаш кај третираните единки овој лек предизвикува дијареја.

Фенбендазолот е бензимидазолски антиендопаразитик со широк спектар на антипаразитско дејствување. Многу ефикасно дејствува против нематодите, како возрасните, така и ларвените облици. Овој лек се користи за лечење на инфестациите предизвикани со нематодите кај коњите, говедата, свињите, кучињата, мачките и птиците. Фенбендазолот се применува орално во доза која изнесува 5.0 - 10.0 mg/kg т.т. за коњите, 7.5 mg/kg т.т. за говедата, 5.0 mg/kg т.т. за овците и 5.0 mg/kg т.т. за свињите. Фенбендазолот е исклучително безбеден лек. Само понекогаш кај третираните говеда може да предизвика алергија. Овој лек не е ембриотоксичен.

Камбендазолот ефикасно дејствува против нематодите, а има и извесна активност против цестодите. Овој бензимидазолски лек се користи за лечење на инфестациите предизвикани со нематодите кај коњите, свињите, говедата, овците и птиците (гулабите). Камбендазолот се применува орално во доза која изнесува 20.0 mg/kg т.т. за коњите, овците, говедата и свињите.

ПРОБЕНЗИМИДАЗОЛИ

Пробензимидазолите се соединенија кои во организмот се претвораат во бензимидазоли. Во оваа група на лекови спаѓаат: *фебантелот*, *нетобиминот* и *тиофанатот*.

Фебантелот е прекурсор на фенбендазолот, нетобиминот на албендазолот, а тиофанатот на лорбендазолот.

Фебантелот дејствува ефикасно против гастроинтестиналните нематоди кај овците, говедата, свињите и коњите. Третираните животни добро го поднесуваат фебантелот.

Нетобиминот дејствува на ендопаразитите слично како и албендазолот. Се користи за лечење на инфестации предизвикани од гастроинтестиналните и белодробните нематоди, како и од метилите и тениите кај говедата и овците. Нетобиминот во високи дози дејствува ембриотоксично и тератогено.

Тиофанатот дејствува против голем број нематоди и се користи за лечење на инфестации предизвикани со гастроинтестиналните нематоди кај говедата, овците и свињите. Овој антипаразитик е доста безбеден лек.

ПРАШАЊА

1. Наведи ги најважните претставници на бензимидазолите?
2. Што се пробензимидазоли?

ИМИДАЗОТИЈАЗОЛИ

Имидазотијазолите многу ефикасно дејствуваат против гастроинтестиналните и белодробните нематоди. Најважен претставник на оваа група лекови е *левамизолол*. Овој лек е настанат од *џејтрамизолол*, рацемичка смеса составена од два оптички активни изомери (левамизол и дексамизол). Во праксата прво е воведен тетраимизолот, а подоцна и неговиот активен L-изомер или левамизол.

Левамизолот многу ефикасно дејствува против адултните и ларвените стадиуми на гастроинтестиналните и белодробните нематоди. Освен тоа, овој лек поседува и имуностимулативен ефект. Левамизолот се користи за лечење на инфестациите предизвикани од гастроинтестиналните нематоди кај преживарите и гулабите, белодробните нематоди кај преживарите и кучињата, како и нематодите во срцето кај кучињата. Левамизолот се применува орално во доза која за говедата, овците и свињите изнесува 7.5 mg/kg т.т. Понекогаш кај третираните животни левамизолот предизвикува кашлање, тресење на мускулите, хиперсаливација и нервни симптоми.

ПРАШАЊА

1. Што се имидазотијазоли ? На кои паразити дејствуваат?
2. Кои несакани ефекти ги предизвикува левамизолот?

АВЕРМЕКТИНИ

Авермектините се голема група на хемиски соединенија (антибиотици). Добиеани се од габичката *Streptomyces avermitilis*. За овие супстанции е карактеристично дека по оралната или инјекционата апликација, во многу мали концентрации ефикасно дејствуваат против голем број нематоди и ектопаразити. Најпознат претставник на авермектините е *ивермектинол*.

Ивермектинот е многу силен и ефикасен антипаразитик. Тој дејствува на сите развојни стадиуми на паразитите и има широк спектар на антипаразитско дејство, вклучувајќи ги и нематодите (*Dirofilaria*) кои паразитираат во срцето кај кучињата. Освен тоа, овој лек ефикасно дејствува и на ектопаразитите, додека на тениите и метилите нема активност. Ивермектинот се користи за лечење на инфестациите предизвикани од гастроинтестиналните и белодробните нематоди, како и ектопаразитите кај говедата, овците, коњите, свињите и кучињата. Ивермектинот се применува кај овците и коњите орално во доза од 0.2 mg/kg т.т., додека кај говедата и свињите се аплицира супкутано во доза која за говедата изнесува 0.2 mg/kg т.т., а за свињите 0.3 mg/kg т.т. Кај кучињата исто така се аплицира супкутано во доза од 0.006 mg/kg т.т. Авермектините не смеат да се применуваат парентерално кај коњите, како ни кај кучињата од расата Collie.

ПРАШАЊА

1. Што се авермектините и по што се значајни?
2. Кој е најважниот претставник на авермектините?
3. Кај кои раси на кучиња не смеат да се применуваат авермектините?

МИЛБЕМИЦИНИ

Милбемицините имаат хемиска структура многу слична на авермектините. Тие исто така се антибиотици добиени од различни стрептомицети. Најважни претставници на милбемицините се: *милбемицин D* и *моксидектин*.

Милбемицин D се користи за лечење на инфестациите предизвикани со нематодите, како и за профилакса против ларвите на “срцевите црви” кај кучињата. Овој лек, исто така кај кучињата од расата Collie, предизвикува одредени нервни нарушувања.

Моксидектинот е полусинтетички милбемицин, кој многу ефикасно (како и ивермектинот) дејствува на нематодите и ектопаразитите. Моксидектинот се користи за лечење на инфестациите предизвикани од нематодите кај говедата. Овој лек се применува парентерално (супкутано) во доза која изнесува 0.2 mg/kg т.т. за говедата. Говедата добро го поднесуваат моксидектинот.

ПРАШАЊА

1. Што се милбемицините?
2. Наведи ги најважните претставници?

ОРГАНОФОСФОРНИ СОЕДИНЕНИЈА

Органофосфорните соединенија денес сè поретко се користат за уништување на нематодите бидејќи постојат помалку токсични соединенија. Најпознати органофосфорни антинематодни лекови се: *дихлорвос* и *џрихлорфон*.

Дихлорвосот се користи за уништување на нематодите кај свињите, коњите и кучињата. Третираните животни добро го поднесуваат дихлорвосот. Само понекогаш по примената на овој лек може да се појави саливација и дијареја.

Трихлорфонот или метрифонатот е пролек на дихлорвосот. Овој лек ефикасно дејствува на гастроинтестиналните нематоди. Трихлорфонот се користи за лечење на инфестациите предизвикани од нематодите, главно кај коњите и кучињата, иако може за истите цели да се примени и кај свињите. Токсичноста на трихлорфонот е идентична на онаа кај дихлорвосот.

ПРАШАЊА

1. Кои се најважни претставници на орнанофосфатите ?
2. На кои паразити дејствуваат орнанофосфатите?

ТЕТРАХИДРОПИРИМИДИНИ

Тетрахидропириимидините веќе долго време се користат како антинемотодни лекови во ветеринарната медицина. Најважни претставници на оваа група лекови се *џиранџелоиџ* и *моранџелоиџ*.

Пирантелот ефикасно дејствува против возрасните и ларвените облици на поголемиот број гастроинтестинални нематоди (освен на стронгилидите). Овој лек се користи за лечење на инфестациите предизвикани од гастроинтестиналните нематоди кај коњите и кучињата. Пирантелот се применува орално во доза која изнесува 20 mg/kg т.т. за коњите и 15 mg/kg т.т. за кучињата. Третираните животни добро го поднесуваат пирантелот.

Морантелот има слична антинемотодна активност како и пирантелот, а се користи за уништување на гастроинтестиналните нематоди кај говедата и овците. Овој лек се применува кај овците и говедата орално во доза од 10 mg/kg т.т. Морантелот е доста безбеден лек.

ПРАШАЊА

1. Што се тетрахидропирамидините?
2. Наведи ги најважните претставници на овие лекови?

АНТИТРЕМАТОДНИ СРЕДСТВА

Антитремотодните средства се хемиски супстанции кои ги уништуваат или оштетуваат трематодите, односно метилите, кои паразитираат во црниот дроб, најчесто кај говедата и овците, иако можат да се инфестираат и кај коњите. Говедата и овците можат да се инфестираат со големиот (*Fasciola hepatica*) и со малиот метил (*Dicrocoelium dendriticum*), кои кај овие животни ја предизвикуваат болеста позната под името метилавост. Оваа болест најчесто се јавува кај животните кои се чуваат на мочурливи терени.

- Најважни претставници на антитрематодните лекови се:
- салициланилидиите (клосантел, рафоксанид, оксиклозанид),
 - суйсйишйуиранийе феноли (диамфенетид, нитроксинил) и
 - сулфонамидийе (клорсулон).

ПРАШАЊА

1. Кои паразити ги уништуваат антитрематодните лекови?
2. Наброј ги најважните претставници на овие лекови!

САЛИЦИЛАНИЛИДИ

Салициланилидите се антитрематодни супстанции кои ефикасно дејствуваат на младите и возрасните облици на трематодите. Овие соединенија имаат и антинематодна активност (*Haemonchus* видовите), а некои дејствуваат и против ларвите на ектопаразитите (*Oestrus spp.*, *Hipodermata spp.*), кои влегуваат во ткивата, како и против некои цестоди. Најпознати претставници на салициланилидите се: *клосанџел*, *рафоксанид* и *оксиклозанид*.

Клосантелот е многу ефикасен антитрематоден лек со широк спектар на антипаразитско делување. Тој ефикасно делува на јувенилните (од 6 до 10 недели возрасни) метили, некои нематоди и цестоди, како и на некои ектопаразити (предизвикувачи на шугата, вошки и крлежи). Клосантелот се користи за лечење на инфестациите предизвикани од возрасните и младите облици на трематодите, како и од нематодите кај говедата и овците. Кај овците и говедата се користи орално или парентерално (супкутано) во доза од 10 mg/kg т.т. (орално) или 5 mg/kg т.т. (супкутано). Клосантелот е доста безбеден лек и нема карциногени, тератогени и ембриотоксични дејства.

Рафоксанидот ефикасно дејствува против адултните и младите (6 - 10 недели возрасни) трематоди, како и против некои нематоди. Рафоксанидот се користи за лечење на инфестациите предизвикани со метилите кај овците и говедата. Овој лек се применува кај овците и говедата орално во доза која изнесуваат 7.5 mg/kg т.т. Третираните животни добро го поднесуваат рафоксанидот.

Оксиклозанидот ефикасно дејствува само на адултните облици на метилите. Како и другите претставници на салициланилидите, така и овој лек се користи за лечење на инфестациите предизвикани со метили кај говедата и овците. Оксиклозанидот се применува кај говедата и овците орално во доза од 10 до 15 mg/kg т.т.

ПРАШАЊА

1. Што се салициланилидите?
2. Кој се најважните претставници на салициланилидите?
3. На кои паразити дејствува клосантелот, а на кои рафоксанидот и оксиклозанидот?

СУПСТИТУИРАНИ ФЕНОЛИ

Голем број на супституирани феноли ефикасно дејствуваат против трематодите и цестодите кај говедата и овците. Најважни претставници на ова група лекови се: *диамфенетидот* и *нитроксинилот*.

Диамфенетидот ефикасно дејствува против трематодите кај овците. Овој антифасциолиден ефект е особено изразен против многу младите облици на метилите. Диамфенетидот не дејствува на метилите кај говедата. Диамфенетидот се применува кај овците орално во доза од 100 mg/kg т.т. Третираните животни добро го поднесуваат диамфенетидот.

Нитроксинилот ефикасно дејствува (фасциолицидно) против метилити, но само кога ќе се примени парентерално. Овој лек е активен против возрасните и младите облици на метилите, како и против некои нематоди (*Syngamus trachea*) кај фазаните. Нитроксинилот се применува кај говедата и овците супкутано во дози од 10 mg/kg т.т., а кај фазаните орално во водата за пиење во дози од 133 до 144 ppm-а. Нитроксинилот може да се применува и во четири пати поголема доза од терапевтската, а да не предизвика несакани ефекти кај третираните животни.

ПРАШАЊА

1. Наведи ги најважните претставници на супституираните феноли?
2. На кои паразити дејствува диамфенетидот?
3. На кои паразити дејствува нитроксинилот?

СУЛФОНАМИДИ

Освен антибактериската активност, некои сулфонамиди дејствуваат и на трематодите кај говедата и овците. Овие лекови примарно дејствуваат против возрасните метили, но исто така (во нешто помала мера) и на младите облици на трематодите. Најважен претставник на оваа група на лекови е *клорсулоној*.

Клорсулонојот ефикасно дејствува против возрасните и младите облици на метилите кај говедата и овците. Овој лек се применува кај говедата и овците во доза од 7 mg/kg т.т. (орално) или 4 mg/kg т.т. (супкутано). Клорсулонојот е доста безбеден лек за говедата и овците.

ПРАШАЊА

1. Кој претставник на сулфонамидите дејствува на трематодите?

АНТИЦЕСТОДНИ СРЕДСТВА

Антицестодните лекови се хемиски супстанции, кои ги уништуваат или оштетуваат тениите во гастроинтестиналниот тракт на животните. За целосна ерадикација на цестодите, потребно е да се уништат и преодните домаќини (инсектите и глодарите). Кај животните најчесто паразитираат следниве тении (табела 9).

Табела 9. - Најчестии цестоди кај животињите

ВИД НА ЖИВОТНО	ВИДОВИ НА ПАРАЗИТИ
ГОВЕДА И ОВЦИ	<i>Moniezia</i> видови
КОЊИ	<i>Paranoplocephala</i> и <i>Anaplocephala</i> видови
СВИЊИ	<i>Taenia solium</i>
КУЧИЊА И МАЧКИ	<i>Taenia taeniaeformis</i> , <i>Taenia hydatigena</i> , <i>Taenia pisiformis</i> , <i>Taenia multiceps</i> и <i>Echinococcus</i> видови
ЖИВИНА	<i>Raillietina</i> , <i>Davainea</i> и <i>Himenolepis</i> видови

Најпознати претставници на антицестодните лекови се: *ареколинои*, *пиразиноизохинолини*, *бунамидино*, *салициланилиди* и *бензимидазоли*.

Ареколино е алкалоид добиен од растението *Areca catechu*. Тој дејствува против возрасните и незрелите облици на цестодите (вклучувајќи ги и *Echinococcus* видовите) кај кучињата. Како холинергичка супстанција (холиномиметик) ареколино кај цестодите предизвикува парализа, а кај животните-домаќини засилена перисталтика и секреција во цревата. Сето ова заедно придонесува паразитот полесно да се одвои од мукозата на цревата и да се исфрли од организмот. Ареколино кај кучињата се применува орално во доза од 1.0 mg/kg т.т. Кај третираните животни предизвикува повраќање и дијареја. Ареколино денес ретко се употребува за лекување на инфестациите предизвикани од цестодите кај кучињата.

ПРАШАЊА

1. Што се антицестодни лекови?
2. Кои се најважните претставници на антицестодните лекови?
3. На кој начин ареколино дејствува на цестодите?

ПИРАЗИНОИЗОХИНОЛИНИ

Пиразиноизохинолините се силни и безбедни антицестодни лекови. Тие дејствуваат многу ефикасно на сите видови цестоди кај кучињата и мачките. Најпознат претставник на оваа група лекови е *празиквантел*.

Празиквантел ефикасно дејствува против сите возрасни и ларвени облици на тениите кај кучињата и мачките. Овој лек се користи за лечење на инфестациите предизвикани со цестодите кај кучињата и мачките. Празиквантелот се применува орално и парентерално (супкутано или интрамускулно) кај кучињата и мачките во доза од 5.0 mg/kg т.т. (орално) или 5.68 mg/kg т.т. (супкутано или интрамускулно). Понекогаш по супкутаната инјекција празиквантелот предизвикува болка на местото на инјектирање на лекот. Тој не смее да се дава кај кутрињата помлади од 4 недели, ниту кај мачињата помлади од 6 недели.

БУНАМИДИН

Бунамидинот исто така дејствува ефикасно против тениите кои паразитираат кај кучињата и мачките. Овој лек се применува кај кучињата и мачките орално во доза која изнесува 25 - 50 mg/kg т.т. Бунамидинот кај третираните животни предизвикува повраќање и дијареја.

ПРАШАЊА

1. Кој е најважен претставник на пиразиноизохинолините?
2. На кои паразити и кај кои животни дејствува празиквантелот?
3. На кои паразити и кај кои животни дејствува бунамидинот?

САЛИЦИЛАНИЛИДИ

Салициланилидите имаат широк спектар на антипаразитска активност. Овие лекови дејствуваат на трематодите, нематодите, а некои и на цестодите. Најважен претставник на оваа група лекови кои дејствуваат на цестодите е *никлозамидоѝ*.

Никлозамидот ефикасно дејствува против цестодите кај кучињата и мачките, како и против цестодите кои паразитираат кај преживарите. Овој лек се користи за лечење на инфестациите предизвикани од цестодите кај кучињата, мачките, говедата и овците. Никлозамидот се применува кај кучињата и мачките орално во доза од 150 mg/kg т.т., кај говедата орално се дава во доза од 50 mg/kg т.т., а кај овците во доза од 100 mg/kg т.т. Никлозамидот е безбеден лек.

ПРАШАЊА

1. Кој претставник на салициланилидите дејствува и на цестодите?

БЕНЗИМИДАЗОЛИ

Овие лекови освен антинематодната поседуваат и антитрематодна, а некои и антицестодна активност. Најизразен антицестоден ефект поседуваат *албендазолоѝ* и неговиот пролек *нейобимин*.

За лекување на инфестациите предизвикани од цестодите, нетобиминот се применува во доза која за говедата изнесува 20 mg/kg т.т. (орално) или 12.5 mg/kg т.т. (супкутано), а за овците 20 mg/kg т.т. (орално). Поради евентуалните несакани ефекти не се препорачува примената на нетобиминот во првите 7 недели на гравидитетот кај говедата, како и првите 5 недели кај овците.

ПРАШАЊА

1. Кои претставници на бензимидазолите ефикасно дејствуваат и на цестодите?

АНТИПРОТОЗОАЛНИ ЛЕКОВИ

Протозоите се ситни едноклеточни паразити, предизвикувачи на многу болести кај животните и луѓето. Овие болести многу тешко се искоренуваат, бидејќи ги пренесуваат крлежите, це-це мувите и другите инсекти. Најчести протозоални болести кај животните се: *кокцидиозајта*, *џрипанозомијазајта*, *бабезиозајта* и *хистиомонијазајта*. Во лечењето на овие болести се користат многу лекови кои се често хемиски многу разнородни.

ЛЕКОВИ ПРОТИВ КОКЦИДИИТЕ

Антикокцидиозните лекови се хемиски соединенија кои ги оштетуваат (кокцидиостатици) или уништуваат (кокцидиоциди) интрацелуларните протозои познати под името *кокцидиш*. Кај поголемиот број на животни (говеда, овци, свињи, кучиња, мачки, живина) кокцидиите паразитираат во тенкото црево, додека има и такви кои паразитираат во жолчните канали (куникули) или во слепото црево (живина). Кокцидиите кои паразитираат кај кучињата, мачките и луѓето припаѓаат на родот *Isospora*, а оние кои паразитираат во цревата на живината и останатите домашни животни, припаѓаат на родот *Eimeria*. Антикокцидиозните лекови првенствено се применуваат во превентивни, иако можат да се користат и во терапевтски цели. Овие лекови превентивно најчесто се даваат на пилињата во интензивното одгледување во храната или во водата за пиење, кога се применуваат веќе од првиот ден на животот, па се до пред самото колење (3 до 5 дена пред колењето). Во терапевтски цели антикокцидиозните лекови им се даваат на цицачите во текот на неколку дена. Најпознати антикокцидиозни лекови се: *ампролиум*, *робенидин*, *јонофорније антибиотици* (*монензин*, *ласалоцид*, *салиномицин*, *мадурамицин*), *халофуѓинон*.

Ампролиумот се користи за лечење на кокцидиозата кај пилињата, мисирчињата и преживарите. Овој лек се применува орално во храната или во водата за пиење во доза која изнесува 125 - 150 ppm за пилињата (континуирано во храната) и 5 mg/kg (профилактички 21 ден во водата) или 10 mg/kg (терапевтски 5 дена во водата) за говедата.

Робенидинот успешно се користи за профилакса на кокцидиозата кај пилињата, мисирчињата и кункулите. Овој антикокцидозен лек се применува орално континуирано во храната во доза која за бројлерските пилиња и мисирчињата изнесува 33 ppm или 33 g/тон храна. Несаканите ефекти се исти како кај ампролиумот.

Монензинот се користи за профилакса на кокцидиозата кај пилињата и мисирчињата, како и за стимулација на растот кај говедата и овците. Овој лек се применува орално во храната во доза која изнесува 100 - 120 ppm за бројлерските пилиња (континуирано во храната), 100 ppm за мисирчињата (до шеснаесет недели возраст), 16.3 - 33 ppm за говедата и 11-33 ppm за овците. Несаканите ефекти се исти како кај ампролиумот.

Ласалоцидот се користи за профилакса на кокцидиозата кај живината. Овој лек се применува орално во доза која изнесува 75 - 125 g/тон храна за бројлерските пилиња и 90 - 125 g/тон храна за мисирчињата.

Овој лек предизвикува губење на апетитот, само кога ќе се предозира.

Салиномицинот се користи за профилакса на кокцидиозата кај живината. Овој лек се применува орално во доза која изнесува 60 g/тон храна (континуирано) за бројлерските пилиња. Салиномицинот не се дава на мисирчињата. Третираните животни добро го поднесуваат.

Мадурамицинот се користи за профилакса на кокцидиозата кај живината. Овој лек се применува кај бројлерските пилиња орално во доза од 5 g/тон храна. Кога ќе се примени во терапевтската доза, мадурамицинот не предизвикува несакани ефекти.

Халофугинонот се користи за профилакса на кокцидиозата кај живината. Овој лек се применува кај пилињата и мисирчињата орално во доза од 3 g/тон храна. На пилињата им се дава континуирано, а на мисирчињата до 12 недели возраст. Несакани ефекти предизвикува само кога ќе се предозира.

ПРАШАЊА

1. Кои антипротозоални лекови најчесто се користат кај животните?
2. Кои се најважните антикокцидиозни лекови?

ЛЕКОВИ ПРОТИВ ТРИПАНОЗОМИТЕ

Антитрипанозомните лекови се хемиски средства кои ги оштетуваат или уништуваат флагелатните протозои, познати под името *трипанозоми*. Овие лекови исто така можат да се користат во профилактички и терапевтски цели. Најпознати антитрипанозомни лекови се: *диминазен*, *хомидиум*, *изометамидиум* или *саморин*, *квинаириамин* и *сурамин*.

Диминазенот е лек со широк спектар на антипротозоална активност. Тој манифестира трипаноцидна, бабезицидна, но и антибактериска активност. Диминазенот ефикасно дејствува против *Trypanosoma vivax* и *T. congolense*, а помалку е ефикасен против *T. brucei*.

Се користи за лечење на трипанозомијазата и бабезиозата кај преживарите, како и бабезиозата кај коњите и кучињата. За тие цели диминазенот се применува интрамускулно или супкутано во доза која за коњите, говедата, овците и кучињата изнесува 3.5 mg/kg т.т. Понекогаш по интрамускулната примена на лекот на местото на инјекцијата може да настане оток, особено кај коњите.

Хомидиумот трипаноцидно дејствува против *T. congolense* и *T. vivax*, послабо дејствува на *T. brucei*, а најслабо изразена активност има против *T. evansi*. Овој лек се користи за лечење и профилакса на трипанозомијазата кај коњите. Хомидиумот кај коњите се применува интрамускулно во доза која изнесува 1 mg/kg т.т. Кај третираните животни хомидиумот понекогаш предизвикува оштетување на црниот дроб.

Изометамидиумот или **саморинот** ефикасно (трипаноцидно) дејствува против *T. congolense* и *T. vivax*, а нешто послабо против *T. evansi*. Саморинот се користи за профилакса и терапија на трипанозомијазата кај коњите, говедата и камилите. Овој лек се применува длабоко интрамускулно во доза која за терапија изнесува 0.5 mg/kg т.т, а за профилакса 2 mg/kg т.т. На местото на апликацијата саморинот предизвикува иритација на ткивото и оток.

Квинапираминот има широк спектар на атитрипаноцидна активност. Овој лек ефикасно дејствува против *T. congolense*, *T. evansi* и *T. vivax*. На квинапираминот нешто послабо се осетливи *T. equiperdum* и *T. equinum*, а најмалку осетлива е *T. brucei*. Квинапираминот се користи за лечење на трипанозомијазата кај коњите и говедата. За таа цел овој лек на говедата се применува супкутано во доза која изнесува 5 mg/kg т.т. во концентрација од 10 %, додека кај коњите се аплицира интрамускулно во доза која изнесува 5 mg/kg т.т. во 5 % концентрација. Квинапираминот кај помладите единки предизвикува претерано ослободување на хистамин, па може да се јави тресење, лигавење и потење.

Сураминот дејствува против *T. evansi*, *T. brucei* и *T. equinum*. Исто така, овој трипаноцид е ефикасен и против *T. equiperdum*, додека нема активност против *T. congolense*, *T. vivax* и *T. simiae*. Сураминот се користи за терапија и профилакса на трипанозомијазата кај коњите, говедата, камилите и кучињата. Кај говедата и камилите овој лек во терапевтски цели се применува интрамускулно во доза од 8 до 12 mg/kg т.т., додека на коњите се аплицира исто така интрамускулно во доза од 7 до 10 mg/kg т.т. За профилакса сураминот се применува во доза која за сите три вида на животни изнесува 1 до 2 g на интервал од 10 дена. Лекот се користи во концентрација од 10 %. Сураминот кај коњите предизвикува оштетување на црниот дроб, бубрезите, слезината и надбубрежната жлезда.

ПРАШАЊА

1. Кои се најважните антитрипанозомни лекови?
2. Против кои трипанозоми најчесто дејствуваат антитрипанозомните лекови?

ЛЕКОВИ ПРОТИВ БАБЕЗИИТЕ

Антибабезиозидни лекови се хемиски средства кои ги оштетуваат или уништуваат протозоите познати под името бабезии. Најпознати лекови кои спаѓаат во оваа група се: *амикарбалидои* и *имидокарбои*.

Амикарбалидот ефикасно дејствува против бабезиите, како што се *Babesia divergens*, *B. bovis*, *B. bigemina*, *B. argentina* и *B. caballi*. На *B. canis* и *Theileria parva* дејствува послабо. Овој лек се користи за лечење на бабезиозата кај преживарите, коњите и кучињата. Амикарбалидот се применува интрамускулно во доза која за сите видови животни изнесува 5 - 10 mg/kg т.т. во 50 % концентрација. По супкутаната или интрамускулната апликација на местото на инјектирањето амикарбалидот предизвикува локално дразнење на ткивото и оток.

Имидокарбот се користи за лечење и профилакса на инфестациите педизвикани од голем број на бабезии и анаплазми кај говедата, коњите и кучињата. За таа цел овој лек за лечење на бабезиозата се применува супкутано или интрамускулно во доза која изнесува 1.2 mg/kg т.т. за говедата, 2.4 mg/kg т.т. за коњите и 6 mg/kg т.т. за кучињата. За лечење на анаплазмозата кај говедата имидокарбот се аплицира во доза која изнесува 3 mg/kg т.т. Во истата доза лекот се применува и за профилакса на бабезиозата кај говедата. Имидокарбот понекогаш кај животните предизвикува засилена саливација, тремор на мускулите и побрзо празнење на цревата.

ПРАШАЊА

1. Кои се најважните претставници на лековите кои дејствуваат на бабезиите?

ЛЕКОВИ ПРОТИВ ХИСТОМОНАС

Антихистомонасните лекови се хемиски средства кои ги оштетуваат или уништуваат протозоите познати под името хистомонас. Најпознати лекови од оваа група се: *аминонијтроијазолои* и *диметридазолои*.

Аминонитротријазолот се користи за профилакса и лечење на хистомонијазата (црна глава) кај мисирките. Оваа болест кај мисирките ја предизвикува протозоата *Histomonas meleagridis*, која во организмот на овие животни тешко го оштетува црниот дроб и така нанесува големи штети во интензивното одгледување на мисирките. За терапевтски цели во интензивното одгледување на мисирките аминонитротријазолот се применува во храната во концентрација од 0.1% во текот на 14 дена. После тоа концентрацијата се намалува (0.05%) и од тогаш започнува примената на овој лек во профилатички цели. Индивидуално на мисирките се дава по 100 mg од лекот во капсули. Третираните животни добро го поднесуваат аминонитротријазолот.

Диметридазолот има широк спектар на антипаразитска активност. Ефикасно дејствува против протозоите (трихомонас, хистомонас, спирохета, хексамита) и бактериите (стрептококи и клостридии). Диметридазолот најчесто се користи за лечење на трихомонијазата кај преживарите, како и на дизентеријата кај свињите. Меѓутоа, овој лек успешно може да се користи и за профилакса и за лекување на хистомонијазата кај мисирките, чиј причинител е *Histomonas meleagridis*. За профилакса на хистомонијазата диметридазолот се дава на мисирчињата во храната во концентрација од 0.0125 % до 0.015%, додека во терапевтски цели овој лек се применува кај мисирките во концентрација од 0.05% во текот на 7 до 14 дена. Третираните животни добро го поднесуваат диметридазолот.

ПРАШАЊА

1. Кои лекови најчесто се користат за лечење на хистомонијазата кај животните?

АНТИСЕПТИЦИ И ДЕЗИНФИЦИЕНСИ

Дезинфициенсиие се хемиски супстанции кои ги убиваат или го спречуваат размножувањето на патогените микроорганизми како што се бактериите, протозите, габичките и вирусите.

Антиисејитици се оние дезинфициенси кои се користат за убивање или спречување на размножувањето на патогените микроорганизми на живото ткиво, односно на телото на животните. Сите останати дезинфициенси се користат за дезинфекција на штали, испусти, предмети, транспортни средства, складишта, млекарници, кланици итн.

Механизам на дејствување: Дејствувањето на антисептиците и дезинфициенсите во најголем дел зависи од нивната хемиска структура. Тие дејствуваат на микроорганизмите на повеќе начини, а најпознати се три:

- со коагулација на *протоплазмата*,
- со инхибиција на ензимските процеси и
- со *површинска активност*.

Јачината и брзината на антимицробното дејство на дезинфициенсите или антисептиците зависи од многу фактори. Меѓу нив најважни се: *концентрација на дезинфекциското средство, температурата на средината, должината на дејствувањето, рН на средината и присуството на органски и други материји (крв, гној, фекалии), како и на хемиските соединенија кои го намалуваат дејството на дезинфициенсиие или антиисејитициите.*

Класификација: Според хемиската структура, сите дезинфициенси и антисептици се делат на:

- *халогени елементи и нивни соединенија,*
- *дејтерџенти или површински активни материји,*
- *оксидациски средства,*
- *редукциски средства,*
- *киселини и алкалии,*
- *алкохоли,*
- *феноли и крезол,*
- *тешки метали,*
- *антиисејитички бои и*
- *различни органски соединенија.*

ПРАШАЊА

1. Што се антисептици, а што дезинфициенси?
2. Кои се најважните механизми со кои дезинфициенсите дејствуваат на микроорганизмите?
3. Кои се најважните групи на дезинфекциски средства?

ХАЛОГЕНИ ЕЛЕМЕНТИ И НИВНИ СОЕДИНЕНИЈА

Најсилно дезинфекциско и антисептичко дејство од сите халогени имаат хлорот и јодот, односно нивните соединенија. Без оглед на големиот број на нови дезинфициенси, овие средства и понатаму се користат, првенствено бидејќи не се скапи и имаат широк спектар на антимикробна активност.

ХЛОР

Хлорот е многу силен дезинфициенс, но истовремено и токсичен. Овој халоген дејствува дезинфекционо, антисептички и дезодорирачки дури и во многу мали концентрации. Во бактериските клетки јонот на хлор се врзува за аминокислотите на протеинот, кои ги оксидира. Хлорот е особено погоден за дезинфекција на поголеми количества вода, на пр. во базените за капење или питката вода во водоводите. Меѓутоа, во праксата за дезинфекција многу повеќе се користат соединенијата на хлор, и тоа *хипохлоритите* и *хлорамините*.

Хипохлорити: Овие нестабилни соединенија се соли на хипохлорестата киселина. Во контакт со атмосферата или некој органски материјал хипохлоритите ослободуваат хлор и кислород и на тој начин дејствуваат дезинфекционо. Најпознати претставници на оваа група на соединенија на хлорот се: *калциум хипохлоритот*, *натриум хипохлоритот* и *калциум хипохлоритот*.

Калциум хипохлоритот се користи за дезинфекција на боските и вимето кај кравите пред и по молзењето.

Натриум хипохлоритот содржи приближно 0.5% на хлор. Многу е нестабилен, па за комерцијални цели во прометот се наоѓа во концентриран (значително постабилен) облик. Се користи во облик на 4% раствор за дезинфекција на папилите на вимето.

Калциум хипохлоритот се наоѓа во составот на хлорната вар и капоритот, а *натриум хипохлоритот* во составот на Дакиновиот раствор.

Хлорната вар се користи за дезинфекција на шталите за говеда и коњи, свињарниците и кокошарниците, како и за секретите и екскретите на животните, барските и отпадните води.

Калциум хипохлоритот е прочистена хлорна вар. Содржи многу повеќе активен хлор и со самото тоа е многу силен дезинфициенс. Се користи за исти цели како и хлорната вар.

Хлорамините се органски соединенија на хлорот, кои се добиваат со спојување на хипохлоритот и амониакот. Овие соединенија се постабилни, побавно ослободуваат хлор и дејствуваат подолготрајно. Хлорамините малку ја иритираат кожата и слузокожата, па покрај примената за дезинфекција на шталите, приборот, опремата, превозните средства и другите предмети можат да се користат и за дезинфекција на кожата и слузокожата.

ПРАШАЊА

1. Кои соединенија на хлорот се користат како дезинфекциони средства?
2. Што се хипохлорити, а што хлорамини?

ЈОД

Јодот исто така е многу силно дезинфекциско средство. На бактериските клетки дејствува слично како и хлорот, т.е. ги оксидира аминокислотите на протеините. Со други зборови, со тоа ги инхибира виталните метаболички процеси, поради што микроорганизмите пропаѓаат. Во клиничката пракса не се користи елементарниот јод, туку само неговите соединенија. Тие веќе низа години многу успешно се користат за дезинфекција на кожата и слузокожата кај животните. Најчесто за тие цели се користат *етианолниите* и *водениите раствори на јодојодид*, како и комплексните соединенија познати под името *јодофори*.

Раствор на јодот во етанол (тинкура на јодот) или *solutio iodi etanolica* се состои од елементарен јод, калиум јодид, концентриран алкохол и вода. Ова соединение на јодот дејствува бактерицидно против многу микроорганизми, па поради тоа се користи за дезинфекција на кожата во подрачјата во кои се врши хируршката интервенција.

Раствор на јодот во вода (Луголов раствор) или *solutio iodi aquosa* се состои од елементарен јод, калиум јодид и вода. Ова соединение на јодот се користи за плакнење и дезинфекција на гениталните органи.

Јодофорите се комплексни соединенија во кои елементарниот јод е врзан за поливинилпирилон (повидон). На тој начин настанува соединение *повидон јод*, кое во контакт со водата постепено го ослободува јодот. Јодофорите се користат за дезинфекција на кожата и слузниците кај животните, за дезинфекција на рацете на хирургот пред оперативниот зафат, како и за дезинфекција на боските и вимето пред и по молзењето.

ПРАШАЊА

1. Како се нарекува растворот на јод во етанол, а како во вода?
2. Што се јодофори?

ДЕТЕРГЕНТИ

Детергентите или средствата за чистење се синтетски хемиски средства, кои имаат заедничко својство да го намалуваат површинскиот напон. На бактериските клетки дејствуваат така што ја менуваат пропустливоста на мембраната и со тоа предизвикуваат нарушување во енергетскиот метаболизам и другите процеси, кои се значајни за животот на бактериската клетка.

Детергентите или површински активните супстанции се делат на оние кои *јонизираат* (јонски) и оние кои *не јонизираат* (нејонски или *амфотерни*). Детергентите кои јонизираат понатаму се делат на *сајуни* (анјонски *дејтерџени*), односно оние кои се активни во благо кисела средина и *кајјонски дејтерџени*, односно оние кои се активни во алкална средина. И едните и другите дејствуваат послабо во присуство на органски супстанции, како што се крв, серум и гној. Анјонските детергенти дејствуваат многу слабо на вирусите, спорите и габите.

АНЈОНСКИ ДЕТЕРГЕНТИ

Во анјонските детергентни спаѓаат *сајуниите* или натриумовите и калиумовите соли на вишите масни киселини, потоа *калциум и амониум манделатите*, како и *натриум лаурил сулфатите*. Од сите нив само сапуните и натриум лаурил сулфатот имаат позначајна антимицробна активност. Овие средства долги години наназад се користат за миење на рацете, како и за миење и капење на животните.

Сапуните имаат слаба антибактериска активност, па во хирургијата (при дезинфекција на рацете) секогаш по нив треба да се користат други дезинфекциски средства.

КАТЈОНСКИ ДЕТЕРГЕНТИ

Катјонските детергенти се неутрални соли на органските бази со голема молекулска тежина. Најпознати соединенија од оваа група се *кватернарните амониумски соединенија*. Овие соединенија се поактивни од анјонските детергенти и дејствуваат против многу грам-позитивни и грам-негативни бактерии. Во присуство на анјонските детергенти тие го губаат антимицробното дејство. Лошата страна на овие соединенија е што на површината на кожата создаваат тенок слој под кој бактериите можат слободно да растат.

Најважни претставници на кватернарните амониумови соединенија се:

- *центримониум* и
- *бензалкониум хлорид*

Центримониумот е кватернарно соединение кое нашироко се користи за дезинфекција. Во концентрација од 1% ова средство се користи за дезинфекција на кожата, а во 0.1% концентрација за дезинфекција на вимето.

Бензалкониум хлоридот за дезинфекција на рацете се користи во концентрација од 0.1%, а за дезинфекција на слузокожата во концентрација од 0.01 до 0.05 %. За стерилизација на инструменти се користи во концентрација од 0.02%.

АМФОТЕРНИ СОЕДИНЕНИЈА

Амфотерните соединенија имаат најмалку по една анјонска и катјонска група, па во зависност од pH на средината може да имаат својства слични на анјонските, катјонските или нејонските детергенти. По своите дезинфекциски својства, како и многу добрата подносливост, овие средства спаѓаат меѓу најдобрите дезинфициенси.

ПРАШАЊА

1. Што се детергенти? Како се делат?
2. Кои се основните дезинфекциски својства на сапуните?
3. Кои се најважни претставници на кватернарните амониумови соединенија?
4. Што се амфотерни соединенија?

ОКСИДАЦИСКИ СРЕДСТВА

Оксидациските средства со ослободувањето на кислородот ги оштетуваат микроорганизмите. Се делат на средства кои ослободуваат гасовит (насцентен) кислород или пероксиди и соединенија кои предизвикуваат оксидација без ослободување на насцентен кислород, како што е калиум перманганатот.

Водениот раствор на водородниот пероксид е безбојна течност, без мирис и со карактеристичен вкус, која во допир со ткивото (особено слузницата) се пени, бидејќи се разложува на вода и насцентен кислород. Ослободениот кислород дејствува оксидативно и ги убива бактериите. Освен тоа, благодареејќи на брзото ослободување на кислородот, водородниот пероксид го разорува некротичното ткиво и механички го чисти. Дезинфекционото дејство на водородниот пероксид е многу силно, но кратко. Водородниот пероксид во промет се наоѓа во облик на концентриран (33 %) или разблажен (3 %) раствор. За дезинфекција на раните се користи во концентрација од 2 - 3%. Концентрациите поголеми од овие посилно го дразнат ткивото. Присуството на органски материи го намалува дејствувањето на водородниот пероксид.

Растворот на калиум перманганатот во вода дејствува оксидациски многу силно врз микроорганизмите, но без ослободување на насцентниот кислород. Во растворите во однос 1:1000 калиум перманганатот се користи за антисепса на раните и усната шуплина, додека во концентрација од 5% се користи како адстрингенс за симнување на претераните гранулации. Антисептичкото дејство на калиум перманганатот брзо се губи во контакт со ткивото и растворот добива кафеава боја.

РЕДУКЦИСКИ СРЕДСТВА

Најважни претставници на оваа група на дезинфекциски средства се:

- *формалдехидој* и

- *сулфурдиоксиој*

Формалдехидот е гас кој има многу силно дезинфекциско дејство, погодно за дезинфекција на простории и предмети. Овој дезинфициенс дејствува бактерицидно на вегетативните облици на бактериите, а ефикасно ги убива и спорите и некои габички. Меѓутоа, формалдехидот веќе и во мали концентрации дејствува иритативно на кожата, па наместо него се користи растворот на формалдехидот или формалинот, кој содржи околу 40% формалдехид. Овој раствор во разредување 1:10 се користи за дезинфекција на чапунките и копитата.

Сулфурдиоксидот (сулфур (IV) оксид) се ослободува како гас кога сулфурот ќе се запали. Ова средство се уште се применува како гасовит дезинфициенс за уништување на бактериите, вирусите и паразитите кај домашните миленици. За секои 3 m³ воздух треба да изгори 0.5 kg на сулфур. Во облик на натриум метабисулфит, сулфурдиоксидот се користи како конзерванс за храна, односно конзерванс за инјекцијата која содржи адреналин и прокаин. Тогаш се користи во концентрација од 0.1 до 0.2 %.

ПРАШАЊА

1. На кој начин оксидациските средства ги оштетуваат микроорганизмите?
2. Кои се најважните претставници на оксидациските дезинфекциски средства?
3. Кои се најважните претставници на редуциските дезинфекциски средства?

КИСЕЛИНИ И БАЗИ

За дезинфекција ретко се користат минералните или неорганските киселини поради нивното иритациско дејство. За оваа цел најчесто се користи *борнајќа киселина*.

Борната киселина е слаба киселина и во минатото во облик на 3% воден раствор најмногу се користела за антисепса и плакнење на конјуктивалната кесичка. Оваа киселина има слаба антибактериска активност.

Дејството на **базите** врз микроорганизмите зависи од концентрацијата на хидроксидните јони. Доколку базите подобро дисоцираат, имаат посилен ефект. Особено добро дејствуваат на вирусите и на грам-негативните бактерии. Најчесто се користи *најтриум хидроксида* и *најтриум карбоната*.

АЛКОХОЛИ

Сите алкохоли ги оштетуваат микроорганизмите. Антибактериското дејствување е поизразено кај вишите отколку кај нижите алкохоли. Без разлика на тоа, во праксата како дезинфициенс најчесто се користи *етилалкохол* или *етанол*. Етанолот најдобро продира и ги оштетува микроорганизмите кога се применува во концентрација од 70%. Овој дезинфициенс се користи за дезинфекција на кожата и на инструментите.

ФЕНОЛИ И КРЕЗОЛИ

Фенолот или карболната киселина е најстар дезинфициенс. Според него и понатаму се утврдува дезинфекциското дејство на останатите средства. Кога се применува во концентрација над 0.5%, дејствува брзо и сигурно на бактериите и на габичките. Поголемите концентрации дејствуваат иритативно и предизвикуваат некроза на ткивото.

Крезолите се деривати на фенолот, од кои се разликуваат по посилниот антимикуробен ефект и помалата токсичност. Овие соединенија многу ефикасно дејствуваат против бактериите, послабо против вирусите, додека не дејствуваат на спорите. Во ветеринарната медицина денес ретко се користат чистите феноли и крезолите. Наместо нив, за дезинфекциски и антисептички цели се користат нивни деривати.

Хексахлорофенот е најсилен дериват на фенолот. Многу ефикасно дејствува против грам-позитивните бактерии и некои габички. Овој дезинфициенс денес главно се наоѓа во пастите за заби и сапуните за луѓето и животните, каде се додава во концентрација од 0.5 до 2%. Освен дезинфициентното дејство, ова соединение дејствува и на некои трематоди и цестоди.

Раствор на крезолниот сапун (*Solutio cresoli saponata* - лизол) содржи од 47 до 52% крезол и калиумов сапун. Се употребува за дезинфекција на кожата, предметите и инструментите во концентрација од 0.5 до 2%.

Фенолите и крезолите се многу токсични за кучињата и мачките и кај нив може да предизвикаат кома, конвулзии, па дури и угинување.

ТЕШКИ МЕТАЛИ

Солите на некои тешки метали, а особено на среброто, цинкот, бакарот и живата ги уништуваат бактериите ако се применат и во многу ниски концентрации. Овие соединенија влегуваат во бактериската клетка и се врзуваат за протеините. Дезинфекционото дејство на тешките метали (без разлика на концентрацијата) настапува многу бавно.

Разблажениот раствор на сребрен нитрат има силно антисептичко дејство. Овие раствори во концентрација од 0.5 до 1% се користат во офталмологијата.

Цинк сулфатот се користи како антисептик во офталмологијата, во концентрација од 0.1 до 0.5%.

Од соединенијата на живата многу повеќе се користат органските соединенија на живата (*живиниот оксидијанид*, *фенилмеркури нитратиот*, *етиленмеркури тиосалицил*) отколку неорганските соединенија на живата (*живин хлорид сублимаи*), бидејќи ткивото многу подобро ги поднесува, а и еднакво добри дезинфициенси се.

Живиниот оксидијанид (*hydrargyri oxydianidum*) се употребува за дезинфекција на рацете во разредување од 1:1000.

Фенилмеркури нитратот или *мерфенил* се употребува за дезинфекција на рацете во разредување од 1 : 5000.

Етилмеркури тиосалицилот или *мертиолаи* е соединение на живата кое се користи за дезинфекција на рацете во разблажување од 1 : 1000, за инструментите 1 : 5000, а за слузокожата во разредување 1 : 3000 до 1 : 5000. Овој дезинфициенс се користи и како конзерванс во производството на вакцини.

АНТИСЕПТИЧКИ БОИ

За дезинфекција се користат синтетичките органски бои. Овие соединенија дејствуваат против грам-позитивните бактерии (стрептококи и стафилококи) и протозоите. Во бактериската клетка ја спречуваат синтезата на ДНА. Најмногу се користат акридинските бои, од кои најпознати се *акрифлави* и *акринол лакти*.

Акрифлавинот или гонакринот е акридинска боја која дејствува бактериостатски против грам-позитивните бактерии и некои протозои. За дезинфекција на кожата (полето за операција) акрифлавинот се користи во облик на воден или етанолен раствор во концентрација од 1 %, а за дезинфекција на слузокожата на вагината и препуциумот во облик на воден раствор во концентрации од 0.5 до 1%. Присуството на органските материи не го намалува дејствувањето на акрифлавинот.

Акринол лактатот, етакридинот или **ривано**лот дејствува на грам-позитивните бактерии многу посилно отколку фенолот. Продира подлабоко во ткивата, па на бактериите дејствува и во подлабоките слоеви на слузокожата. Присуството на органски материи (серум, крв, гној) не го намалува дејствувањето на акринолот. Акринолот се користи за дезинфекција на слузокожата и свежите рани во концентрации од 1 : 2000 - 3000, а на гнојните рани 1 : 500 - 1000. Во офталмологијата, за дезинфекција на очите, акринолот се користи во концентрации од 1 : 3000 - 5000.

Недостатокот на антисептичките бои е што по повеќекратната примена може да ја обојат кожата и слузокожата. Бојата од ткивата може да се отстрани со примена на натриум перборат или 3% раствор на хлороводородна киселина во етанол.

ХЛОРХЕКСИДИН

Хлорхексидинот е силно органско антисептичко средство, кое припаѓа на групата на хлорирани феноли. Овој дезинфициенс дејствува против грам-позитивните и грам-негативните бактерии, додека не дејствува на спорите, вирусите и габичките. Хлорхексидинот во бактериите го оштетува клеточниот сид.

Активноста не му се намалува во присуство на телесни течности и гној. Хлорхексидинот се користи за предоперативна подготовка на кожата во облик на алкохолен раствор во концентрација од 0.5%, а во облик на воден раствор во концентрација од 1%. За потопување на боските пред и по молзењето се користи во концентрација од 1%.

ПРАШАЊА:

1. Која киселина и база најчесто се користи во дезинфекциски цели?
2. Во која концентрација етанолот најдобро ја оштетува бактеријата?
3. Кои деривати на фенолот и крезолот се користат во дезинфекциски цели?
4. Што е мертиолат и зошто се користи?
5. Како дејствуваат акридинските бои на микроорганизмите?
6. На кои микроорганизми дејствува хлорхексидинот?

ТОКСИКОЛОГИЈА

Зборот токсикологија е настанат од грчките зборови *toksikon* (отров) и *logos* (наука), па според тоа во поширока смисла на зборот се дефинира како наука за отровите. За разлика од лековите, кои може да предизвикаат штетни ефекти кога ќе се предозираат, отровите се супстанции кои и во минимални количини дејствуваат штетно на организмот на животните.

Токсикологијата, во зависност од интересот, целите и предметите на истражувањето, се дели на два главни вида:

- *еко̀токсиколо̀гија* и
- *медицинска то̀ксиколо̀гија*.

Екотоксикологијата или токсикологијата на животната средина ги изучува сите евентуални штетни ефекти на различните хемиски и други материи, на кои организмот на животните секојдневно е неминовно изложен. Овие соединенија може да се наоѓаат во храната, водата за пиење или во атмосферата. Поради сè поголемата индустријализација, како и сè поголемата потрошувачка на различни хемиски средства (пестицидите), особено во земјоделието, екотоксикологијата добива сè поголемо значење.

Медицинската токсикологија или само токсикологијата (како што се нарекува во секојдневниот говор) ги изучува сите штетни ефекти на различните отровни супстанции на организмот на животните и луѓето. Таа го проучува потеклото на отровите, неговите физичко-хемиски својства, степенот на токсичноста, потоа токсикокинетиката, механизмот на дејствување во организмот, клиничката слика, како и дијагностиката и терапијата на труењата, а се занимава и со аналитичките процедури битни за квалитативно и квантитативно одредување на отровите во ткивата. Медицинската токсикологија се дели на *хумана* и *ветеринарна*.

ОСНОВНИ ПОИМИ И ТЕРМИНИ ВО ТОКСИКОЛОГИЈАТА

Отров - Под поимот отров се подразбира секоја супстанција која, во поглед на квалитетот, количината и концентрацијата, е туѓа за организмот и во него ги менува или оштетува нормалните животни процеси.

Токсин - Токсини се отровни супстанции кои ги произведуваат живите организми. Може да бидат од растително (*фито̀токсини*) или од животинско потекло (*зоо̀токсини*). Токсините кои ги произведуваат бактериите се нарекуваат *бактерио̀токсини*, а токсините производ на габичките се нарекуваат *микото̀ксини*.

Токсико́за - Токсико́за или интоксикација е болест која настанува под дејство на отровите.

Токси-инфекции - Овие болести настануваат како последица на алиментарното труење со бактериски ендотоксини (салмонели) кои се ослободуваат дури во дигестивниот тракт.

Интоксинација - Интоксинацијата е болест која настанува како последица на оралното внесување на токсини (најчесто бактериски егзотоксини) како што се ботулинусните или тетанусните токсини.

Токсичност и токсичитет - *токсичноста* е својство (особина или способност) на некоја супстанција во организмот да може да предизвика штетни ефекти. *Токсичитетот* го означува степенот на токсичност на некоја супстанција. Денес токсичитетот се изразува со LD₅₀ или количината на некоја супстанција која е потребна да убие 50% од животните. Врз основа на средната летална концентрација или LD₅₀, отровите се поделени во групи.

Ризик или hazard - Под ризик или hazard се подразбира *веројатноста* дека кај некое животно под одредени околности ќе настани труење. Обично се смета дека супстанциите со поголем токсичитет попрво ќе предизвикаат труење кај животните, отколку супстанциите со помал токсичитет. Но тоа не мора секогаш да биде точно. На пример, кога на нива ќе се употреби некој отров со помал токсичитет, но на поголема површина, попрво ќе предизвика труење кај животните, отколку отровот со поголем токсичитет, доколку е применет на помала површина. Слично е и со примената на лековите. Повеќето лекови имаат мала терапевтска ширина, што значи дека имаат многу мал распон меѓу терапевтската и токсичната, односно леталната доза на таквиот лек. Доколку ваквиот лек се примени во пропишаната терапевтска доза, ризик или hazard нема да постои, но ако нестручното лице го примени и притоа аплицира малку поголема доза од пропишаната, тогаш hazardот е голем.

ПОДЕЛБА НА ТРУЕЊАТА И ОТРОВИТЕ

Сите труења на домашните животни може да се класифицираат на различни начини.

Според местото и обемот на дејствување на отровот, труењето може да биде локално и ресорптивно. Локален ефект се јавува на местото на контактот на отровот со организмот, а ресорптивниот ефект се јавува по ресорпцијата и влегувањето на отровот во организмот.

Според потеклото на труењето се разликуваат *труења со хемиски сустанции*, *труење со отровни растенија* и *труење со лекови*, кои уште се нарекуваат и *јајроѓени труења*.

Според должината на траењето, труењата може да бидат *молскавични*, *перакутни*, *акутни*, *субакутни* и *хронични*.

Отровите може да се класифицираат според:

- *механизмот и местото на токсичното дејствување*,
- *патофизиото*,
- *физичко-хемиските карактеристики и*
- *аналитичките критериуми*.

Од сите поделби, за клиничката пракса е најважна поделбата според првиот критериум, според кој отровите се делат на:

- инхибитори на важни и значајни ензими во организмот,
- невротоксични,
- хематотоксични,
- нефротоксични,
- хепатотоксични и
- отрови кои ја оштетуваат кожата, слузокожата и респирациониот епител.

Инхибитори на ензимите - Овие отрови ја инхибираат активноста на многу ензими значајни за нормалното одвивање на виталните функции во организмот. Најпознати отрови од оваа група се иреверзибилните инхибитори на ацетилхолинестеразата, односно органофосфорните соединенија. Исто така, во инхибитори на ензимите спаѓаат и тиолопривните отрови, кои ја кочат активноста на тиолските ензими (ензими што содржат тиолска – SH група). Овие ензими учествуваат во оксидоредукциските процеси. Најпознати тиолопривни отрови се живата, арсенот, антимонот, бакарот и бојниот отров луизит. Способност да вршат блокирање на ензимите имаат и цијанидите и сулфурводородот, кои ги инхибираат ензимите на дишењето. Можноста за труење на животните со цијаниди е прилично голема, бидејќи овие соединенија во облик на амигдалин се наоѓаат во повеќе од 150 растителни видови.

Невротоксични отрови - Штетното дејство врз централниот и периферниот нервен систем може да го манифестираат многу супстанции како што се општите анестетици, бромидите, опиоидите, атропинот, хининот, живата и др. Кај отруените животни најчесто се појавува изразена депресија (со депресија на респираторниот центар), но може да се појави и експитација со конвулзии.

Хематотоксични отрови - Отровите од оваа група ги оштетуваат хематопоетските органи и предизвикуваат нарушувања во хематопоезата и функцијата на крвта. Најпознати хематотоксични супстанции се: јагленмоноксидот, арсеноводородот, сулфонамидите, радиоактивните елементи и др. Како последица на труењето со јагленмоксид кај животните настанува нарушување во функционирањето на крвта. Кога овој отров ќе се најде во крвта, се врзува за хемоглобинот при што настанува карбоксихемоглобин, односно облик на хемоглобинот кој не може да го пренесува кислородот. Поради тоа во организмот на животното се развива хипоксија.

Нефротоксични отрови - Оштетување на бубрезите може да предизвикаат кантаридинот, живата, оловото, оксалатите, сулфонамидите, фенацетинот, полимиксините, аминокликозидите и др.

Хепатотоксични отрови - Во групата на отрови, кои ја оштетуваат функцијата на црниот дроб спаѓаат: арсенот, фосфорот, етанолот, нитродериватите, селенот, антимонот, хлорираниите јаглеводороди и др.

Оштетувањето на кожата, слузокожата и респираторниот епител може да го предизвикаат киселините (органиски и неорганиски), базите, солите на тешките метали, сулфурдиоксидот, хлорот и неговите соединенија, соединенијата на арсенот и др.

ДИЈАГНОЗА НА ТРУЕЊАТА

Кога очигледно здраво животно ќе се најде однадеж мртво или многу болно, тогаш многу бргу треба да се одговори на две прашања:

1. Дали животното е отруено?
2. Ако е навистина така, со кој отров?

Со други зборови, кај таквите животни треба во што пократок рок да се утврди дијагнозата, што истовремено претставува исклучително важна и тешка работа. Дури кога ќе се утврди дека животното е отруено, се пристапува на етиолошката терапија, а сè дотогаш докторот по ветеринарна медицина е присилен да применува само симптоматска и потпорна терапија. За точно поставување на дијагнозата од труењето секогаш треба да се земат предвид што повеќе податоци, кои може да се добијат на различни начини. За сето тоа ни служи: *анамнезата, клиничката слика на труењето, патологоанатомскиот наод, токсиколошко-хемиската анализа и историскиот наод на лабораториски животни.*

Анамнеза - При поставување на вистинската дијагноза многу важно е запознавањето со околностите под кои дошло до труење на животното. Секако, во сето тоа голема улога и значење може да има самиот сопственик на животното, доколку располага со вистински и точни податоци. Иако анамнезата е важна за поставување на дијагнозата при труењето, никогаш не смее само врз основа на неа тоа да се прави, бидејќи и кога ќе се утврди некој отров во храната или во водата, не мора да значи дека е токму тој причината за заболување на животното.

Клиничка слика - Како и кај другите болести, така и кај труењето на животните присуството на одредени симптоми може да биде од големо значење при поставување на дијагнозата. Секако, ниту клиничката слика не е одлучувачка за поставување на дијагнозата.

Патоанатомски наод - Доколку меѓу затруените животни има и такви кои угинале, задолжително треба да се направи обдукција. Податоците добиени со обдукцијата (покрај анамнезата и клиничката слика) секако претставуваат голем придонес во поставување на дијагнозата.

Токсиколошко-хемиска анализа - Многу пати докажувањето на одреден отров во цревната или желудочната содржина е од пресудно значење за поставување на точната дијагноза. Меѓутоа, позитивниот наод не мора секогаш да биде основа за дијагнозата, како и тоа дека негативниот наод го исклучува труењето со одреден отров.

Тест на лабораториски животни - На крајот, доколку е неопходно, сомнителниот материјал може да се аплицира и на лабораториски животни. Позитивниот наод во голема мера може да помогне во поставувањето на точната дијагноза. Меѓутоа, и тука треба да бидеме претпазливи, бидејќи одделни отрови не мора да предизвикаат исти ефекти кај отруените и лабораториските животни, како и тоа дека негативниот наод не го исклучува труењето на кое се сомневаме.

НАЧИНИ НА ЛЕЧЕЊЕ НА ТРУЕЊАТА

Постојат три главни фази или начини на терапија на труењата (општа, симптоматска или потпорна, како и специфична терапија со помош на антидот), кои се подолу опишани.

ОПШТА ТЕРАПИЈА НА ТРУЕЊАТА

Отстранување на отровите од површината на телото - Ако при изложувањето на некој отров дошло до контаминација на кожата, треба да се измие со обилна количина на вода. Не е препорачливо да се користат детергенти или сапуни бидејќи може да предизвикаат ресорпција на некои отрови.

Спречување на ресорпцијата на отровите од цревата - Доколку отровот е внесен преку уста (со ингестија), треба да се применат *еметици* (доколку од ингестијата на отровот нема поминато повеќе од 2 до 3 часа) кај кучињата, приматите, рептилите, свињите и некои видови птици. Кај овие животни може да се предизвика повраќање со ставање на кристали на сода на коренот на јазикот, потоа со солена вода (две чајни лажици полни со сол во шолја топла вода) или со сенф и вода. Повраќање не може да се предизвика кај преживарите, коњот, глодачите, заморчињата и куникулите. Освен тоа, се прави *гасирична лаважа* (плакнење) со топла вода, со физиолошки раствор (10 ml/kg), понекогаш со натриум бикарбонат или со медицински јаглен во вода. Кај преживарите може да се направи *руменојомија*, односно гастротомија кај другите животни и потоа физички да се испразни содржината.

Лаксативи или џургајиви може да се применат, особено кај големите животни, за да ја забрзаат екскрецијата на отровот. Како лаксативи најчесто орално се користат натриум сулфат, магнезиум сулфат и течен парафин. Никогаш не смеат да се користат иритантните лаксативи или маслените лаксативни средства поради можноста од олеснување на ресорпцијата. Натриум сулфатот и магнезиум сулфатот се применуваат орално во различни концентрации (до 20%) и дози кои изнесуваат од 2 до 25 g за малите животни и од 100 до 200 g за големите животни. Течниот парафин се дава на кучињата во дози од 5 до 15 ml и на мачките во дози од 2 до 6 ml.

Можат да се користат и *ајсорбенџини средства* како што се: медицинскиот јаглен, каолинот или кредата за што поголема асорпција на отровот. Медицинскиот јаглен треба да се користи неколку минути до 24 часа по ингестијата. Пожелно е да се примени пред еметикот. На големите животни се дава во доза од 250 до 550 g, а на малите во доза од 5 до 50 g.

Како универзален антидот може да се примени смеса која се состои од 10 g медицински јаглен, 5 g магнезиум оксид, 5 g каолин и 5 g танин во 200 ml вода.

Стимулација на ренална елиминација на отровите - Излачувањето на отровите преку бубрезите може да се постигне пред сè со зголемување на гломеруларната филтрација, која може да настане со примена на осмотските диуретици (глукоза, манитол) и со редукација на тубуларната реапсорпција, со модифицирање на рН на урината (ацидотици и алкалотици). Силните диуретици, како што се диуретиците на Хенлеовата петелка се контраиндцирани.

СИМПТОМАТСКА ИЛИ ПОТПОРНА ТЕРАПИЈА

Освен општата терапија, кај отруените животни (особено кога не се знае причината) се користат и лекови за симптоматска терапија. Така за *лечење на конвулзиите* кај отруените животни обично се користат барбитурати, но бидејќи тие можат да предизвикаат респираторна депресија, животното превентивно треба да се интубира и внимателно да се следи. Исто така може да се користи дијазепам, но траењето на неговото дејство е значително пократко.

При блага депресија на дишењето се користи доксапрам и дипрофилин, а кога депресијата е од потешка природа, животното треба да се интубира и да се аплицира смеса од кислород и јаглероден двооксид.

Дехидрацијата обично се превенира со парентерална апликација на физиолошки раствор или раствор на електролити.

Хипоермијата може да се поправи со држење на животното во топла средина со топол циркуирачки воздух, додека зголемената телесна температура (хипертермијата) се намалува со примена на ладна вода или, уште подобро, со лед и ладна вода во када. Кај големите животни прскањето со црево може да биде од корист. Болката кај повеќето видови животни може да се отстрани или олесни со примена на петидин.

УПОТРЕБА НА СПЕЦИФИЧНИ АНТИДОТИ

Кога отровот е познат, може да се користи специфичниот антидот, но тоа за жал е можно само кај мал број случаи (бидејќи нема толку антидоти). Специфичната терапија вклучува примена на витаминот К кај труењата со варфаринот, *калциум едејатиоит* (EDTA - *етилен диамино етепраоцејна киселина*) кај труењата со олово, *димеркајрол* или *2,3-димеркајтиоиројанол* (BAL-British anti lewisit) кај труењата со арсен, солите и оксидите на живата, калајот и злато, како и *ајроиноит* и *йралидоксимоит* кај труењата со органофосфорните соединенија.

НАЈЧЕСТИ ТРУЕЊА ВО ВЕТЕРИНАРНАТА МЕДИЦИНА

Земјоделското производство е практично невозможно без примената на пестицидите. Во многу случаи наведените хемиски средства се користат доста нерационално, па автоматски се зголемува и степенот на ризик дека одредена хемикалија полесно и побрзо ќе дојде во контакт со животното и ќе предизвика негово труење.

Покрај многубројните хемиски супстанции, како што се разни инсектициди (*овициди, ларвициди, адултициди, айрактантини и рејеленини*), роденициди (*рајтициди и мурициди*), фунгициди, лимациди (*молускициди*), хербициди (*силвициди, десикантини и дефолиантини*), труење кај животните може да предизвикаат и некои растенија (односно *алкалоиди, гликозиди и сапонини* - токсични материи содржани во нив), кои животните може да ги конзумираат, особено кога се гладни.

Дали одредени симптоми на труење ќе се развијат и во колкав степен зависи од количината на ресорбираниот отров, потоа од видот и староста на животното, неговото општо здравје, индивидуалните варијации и други потенцирачки или предиспонирачки фактори.

ОРГАНОФОСФОРНИ СОЕДИНЕНИЈА

Постојат голем број органофосфорни соединенија. Главно се користат како инсектициди, некои како акарициди, а неколку се многу активни нематоциди и антхелминтици.

Најпознати органофосфорни соединенија се: *азинфос, карбофенилтион, хлормефос, хлорфенвинфос, хлорпирифос, дијазинон, дихлорвос, диетион, диметиоат, фенилтион, фонофос, малаџион, мевинфос, параџион, фосмеј, фосфамидон и трихлорфон.*

Извори - Труењето на животните со овие соединенија може да настане на два начина, па според тоа разликуваме:

- *Акцидентални труења* - Ова труење настанува со ингестија на полјоделските производи и третираното семе за сееење, потоа контаминираната сточна храна или загадената вода (по перењето на контејнерите или опремата за прскање). Исто така, може да настане и при изложување на животните на отровот при прскање во лоши временски услови.

- *Намерни или криминални труења* - Кај овој начин на труење главни целни видови животни се кучињата и птиците, на кои им се даваат мамки од месо, јајца или друга храна. Високата температура и слабата вентилација го зголемуваат ризикот од труење.

Клинички ефекти - Органофосфорните соединенија се многу токсични. Симптомите на труење настануваат како резултат на прекумерната стимулација на холинергичниот нервен систем. Со инхибиција на ензимот ацетилхолинестераза овие отрови во организмот доведуваат до кумулација на ацетилхолинот на нервните завршетоци, кој потоа дејствува на мускаринските и никотинските холинергични рецептори. Од таа причина симптомите од труењето со органофосфорните соединенија може да се поделат на мускарински холинергични ефекти, никотински холинергични ефекти и централни холинергични ефекти.

Мускарински холинергични ефекти - како последица од дејствувањето на ацетилхолинот на мускаринските холинергични рецептори, кои се наоѓаат во *срцејто, мазнајта мускулатура и егзокрините жлезди*, најчесто се јавува гастро-интестинален

хипермотилитет, повраќање, колики, саливација, потење, бронхијална хиперсекреција, бронхоспазам, мијоза и тахикардија.

Никотински холинергични ефекти - Најважни симптоми кои настануваат со дејствувањето на ацетилхолинот на никотинските холинергични рецептори (*срцевина на надбубрежната жлезда, вегетативни ганглии, скелетна мускулатура*) се: хиперстимулација со локална фасцикулација на мускулите, која може да се развие во генерализирани клонички спазми. Поради прекумерната количина на ослободени катехоламини од надбубрежната жлезда може да настане адреналинска апнеја или асфикција.

Централни холинергични ефекти - Настанува длабока депресија на централниот нервен систем (иако кај кучињата и мачките е можна хиперактивност која може да прогредира до конвулзивни напади) и кома.

Смрт (поради респираторна парализа - асфиксија) може да настапи за неколку часови до неколку дена, во зависност од видот и количината на ингестираниот отров.

Третман - како специфични антитоти кај животните отруени со органофосфорни соединенија се користат *атропин, оксими и дијазепам*.

Атропинот за блокадата на мускаринските ефекти се применува *i.v.* или *s.c.* повеќе пати, сè до постигнување на атропинизацијата, која се препознава по сувата уста, мидријазата и забрзаниот пулс.

Дозата за говедата изнесува 0.5 - 1 mg/kg, за кучињата 2 - 4 mg/kg по животно, за коњите 0.1 - 0.2 mg/kg и за овците 1 mg/kg. Предложената доза се повторува секои 3 - 5 часа во текот на првите 24 часа.

Покрај атропинот, се аплицираат и *оксими (пиралидоксим или иридиладоксим, обидоксим)*, соединенија кои имаат способност да ја реактивираат блокираната ацетилхолинестераза. Пиралидоксимот се дава бавно *i.v.* во доза од 20 mg/kg, и тоа задолжително во првите 48 часа од почетокот на труењето.

Во рамките на неспецифичната или симптоматска терапија кај животните отруени со органофосфорни соединенија треба да се спроведе темелно миеење на кожата со детергент и ладна вода, доколку животното е контаминирано од надвор. Адсорбентните средства и еметиците се даваат во случај на алиментарно труење, а доколку е неопходно, може да се применат кардиореспираторни стимуланси, како и седативи, транквилајзери или барбитурати.

ОРГАНОХЛОРНИ СОЕДИНЕНИЈА

Во органохлорните соединенија спаѓаат *алдрин, хлордан, DDT, диелдрин, HCH (BHC, линдан), хетиахлор, метоксихлор и фоксафен*. Иако се меѓу првите кои се воведени во клиничката пракса, овие соединенија сè уште се користат во полјоделството, ветеринарната медицина и јавната хигиена. Поради токсичноста, некои од овие средства денес веќе не се користат.

Извори - труења со органохлорни препарати кај животните можат да настанат поради *акцидентална ингестија* (говеда, кучиња) на земјоделски производи третирани со органохлорни соединенија, потоа инхалација на истите за време на прскање по лошо време, како и консумирање на вода за пиење од реките во кои се излиени овие средства. Можни се и *јајцроѓени* труења, кога некои органохлорни инсектици (линдан) се користат за третирање на ектопаразитите кај куќните миленици. Тогаш труењето настанува поради лижење на површината на телото.

Клинички ефекти - Симптомите на труење со органохлорните соединенија главно се последица на токсичното дејство на овие отрови врз нервниот систем на животното. Според текот и должината на траењето, труењата со органохлорните препарати можат да бидат акутни и хронични.

Акутни труења - Овие труења понекогаш настануваат многу брзо. Симптомите како што се хиперестезија, тресење, конвулзии или депресија, па дури и угинувањето, можат да се појават за само неколку минути од ингестијата на отровот. Смртта може да настапи во текот на конвулзивната фаза за неколку часови или денови. Кај некои видови (мачка) доминантни симптоми на труењето се слабост, прострација, кома и смрт.

Хронични труења - Овој тип на труења е доста тежок за дијагноза и релативно неспецифичен по симптомите. Најчесто се присутни: анорексија, губење на телесната тежина, пад во производството на млеко, а понекогаш се јавуваат и епизоди на тресење и конвулзии, кои, ако состојбата прогредира, можат да доведат и до угинување на животното за неколку недели до неколку месеци.

Третман - Против токсичното дејство на органохлорните препарати нема специфичен антидот. Терапијата е само симптоматска и опфаќа: стимулација на екскрецијата, спречување на дермалната ресорпција на отровот, миење на кожата со вода и сапун, спречување на ресорпцијата од црева со примена на атсорбенти или со изведување на гастрична лаважа, аплицирање на кардиоваскуларни стимуланси, а за контролата на конвулзиите се користат дијазепам и ксилазин.

АНТИКОАГУЛАНТНИ РОДЕНТИЦИДИ

Извори - Антикоагулантните родентициди нашироко се користат во контролата на глодачите. Познати се две главни групи (прва и втора генерација). Претставници на првата генерација се *варфарин*, *кумајейралил*, *хлорофацинон*, а во втората генерација се *дифенакум*, *бродифакум*, *бромадиолон*.

Антикоагулантните родентициди дејствуваат како антагонисти на витаминот К и на тој начин ја блокираат синтезата на *протромбинои*, *пруконвертибинои*, *антихемофиличниот фактор В* и *Силуарбиовиот фактор на коагулација на крвта*. Клиничките симптоми на труење се јавуваат веќе од вториот и траат најдолго до десетиот ден (или пократко) по ингестијата на отровот.

Кај сите животни се присутни симптоми на анорексија и хеморагија (крвавење) кои можат да бидат поткожни и интрамускулни (вклучувајќи ги екстремитетите и зглобовите), потоа можат да се јават во градната шуплина, во главата, во белите дробови (поради што настанува кашлање, епистаксис и диспноја), во гастро-интестиналниот тракт (хеморагичен гастроентеритис), во генито-уринарниот тракт (хематурија), во срцето (хемоперикард), во менингите и во мозокот (каде може да настапи ненадејна смрт со конвулзии и грчеви на мускулите).

Кај отруеното животно здравствената состојба се влошува од ден на ден и животното обично почива за 1 до 6 дена по ингестија на отровот. Постои можност и за закрепнување, но тоа главно не зависи од внесената количина на отровот, туку од местото каде што настанале хеморагии во организмот. Местото на крвавење е специфично за секој вид животно.

Третман - Како антидот, во лечењето на труењата со антикоагулантните родентициди се користи витаминот K_1 (фитоменадион). Понекогаш може да биде неопходна и трансфузија на комплетната крв. Витаминот K_1 се применува во дози од 1 - 2 mg/kg дневно. По третманот треба да се провери времето на коагулација на крвта и третманот да се продолжи доколку е потребно.

Освен витаминот K_1 , во терапијата на отруените животни може да се користат и самите фактори на коагулацијата (протромбин, проконвертин, антихемофилички и Стјуартов фактор) во дози од 0.2 до 1 ml/kg интравенски. Иако се многу ефикасни, високата цена и тешкотиите во набавката се ограничувачки фактори за нивната примена. На крај, витаминот K_1 во терапијата може да се аплицира и заедно со трансфузијата на крв (цитратна), кој инаку се дава во количина од 20 ml/kg.

Освен специфичната терапија, кај отруените животни може да се примени и неспецифична симптоматска терапија која вклучува: апликација на кислород, кардиореспираторни стимулатори и антибиотици за време на периодот на ресорпција на хематомот. Исто така, животното цело време треба да се држи на тивко и топло место.

АФЛАТОКСИНИ

Извори - Труењето со афлатоксините главно настапува при консумирањето на храна контаминирана со мувлите *Aspergillus flavus* и *A. parasiticus*. Афлатоксините се хепатотоксични, канцерогени, тератогени и имаат имunosупресивно дејство. Нивната токсичност пред сè е врзана за присуството на *флавокумариноид* во нивното јадро. Најважни афлатоксини се: AFB_1 , AFB_2 , AFG_1 и AFG_2 . AFB_1 продуцира токсични метаболити кои интерферираат со DNA, предизвикувајќи на тој начин имunosупресивно и канцерогено дејство. Сите соединенија се високо хепатотоксични. Внимание секако треба да се посвети и на метаболитите на AFM_1 , кои можат да се пасираат во млекото.

Средната орална акутна летална доза (LD₅₀) за афлатоксинот изнесува 1 mg/kg за стаорците, шатчињата, мисирчињата, куникулите и кучињата, 2 mg/kg за овците, 6.3 mg/kg за пилињата и 10 mg/kg за свињите и телињата.

Клинички ефекти - Клиничката слика, односно симптомите на труењето варираат и зависат од обликот и јачината на труењето.

Акутниот облик на труење најчесто се појавува кај живината (пилињата), бидејќи од сите птици и други животни се најосетливи на афлатоксините. Кај отруените мисирки се јавува анорексија, груби перја, атаксија, опистотонус, животните се вртат во круг, конвулзии, ехимоза, едем, спонтана дијареја и угинување главно кај младите единки. Кај *свињите* настапува депресија, слабост, хипертермија проследена со хипотермија и крвање од ректумот. Кај *овците* се забележува губење на апетитот, саливација, дијареја, крвање од ректумот и угинување кое обично настапува за 12 до 15 часови од моментот на труењето. Кај *говедата* настанува намалена плодност, намалена продукција на млеко, општа слабост, асцитес и едем на жолчното кесе (кај телиња), како и инсуфициенција на црниот дроб.

Субакутниот и хроничниот облик на труење кај свињите протекува со губиток на апетитот, намалена плодност, ослабување на локомоторниот систем, потоа настанува послаб раст на коските, се јавува лордоза и присутна е многу изразена жолтица. Кај *овците* настапува блага хипертермија и хеморагична дијареја.

Третман - Во лечењето е најважно да се отстрани причината за интоксикацијата. За да не дојде до труење (особено кај живината), задолжително треба да се контролира храната со која се хранат. Нивото на афлатоксин во храната не смее да биде поголемо од 0.2 ppm за возрасните животни. Зголемувањето на содржината на цинк во храната, и по можност на селенот и медицинскиот јаглен, може да биде од голема корист во лечењето на отруените животни.

ОРЛОВА ПАПРАТ (*Pteridium aquilinum*)

Папратта е еден од најчестите предизвикувачи на растителните труења кај овците. Ова растение содржи повеќе токсични соединенија од кои посебно треба се спомене ензимот тиаминаза кој го хидролизара витаминот B₁, чиј недостаток во организмот на отруените животни (моногастричните, особено коњот) предизвикува настанување на клинички синдром на дефициенција на тијаминот. Исто така, папратта содржи и други активни принципи кои предизвикуваат тумори кај моногастричните животни и преживарите, како и апластична анемија кај преживните животни. Освен тоа, папратта содржи и супстанции кои предизвикуваат прогресивна атрофија на бубрезите кај овците и хематурија кај говедата. Труењето настапува кога животните континуирано консумираат големи количини на ова растение.

Клинички ефекти - Симптомите на труење се разликуваат и зависат од животинскиот вид.

Моногасџрични живоџни (коњи) - Кај овие животни симптомите на труење се јавуваат поради нарушување на функцијата на нервниот систем, што најверојатно настанува поради дефициенцијата на витаминот B₁. Кај отруените животни се забележува мускулна слабост и тремор, моторна инкординација, иритабилност, атонија, слабост и колапс. На угинувањето обично му претходат тонично-клонични спазми и опистотонус.

Говеда - Кај акутното труење на овие животни се јавува депресија, анорексија, ентеритис (присуство на згрутчена крв во фецесот), настануваат петехијални хеморагии на видливите мукозни мембрани, се јавува крвавење од ноздрите, интестиналниот и урогениталниот тракт, се развива апластична анемија (тромбоцитопенија и леукопенија), зголемена е фрагилноста на капиларите, пролонгирано е времето на крвавење и присутна е хипертермија (41 - 42 °C). Угинувањето настапува за 4 - 10 дена. Кај хроничното труење се појавува хематурија и настануваат гастроинтестинални тумори.

Овци - Кај акутното труење на овие животни се јавуваат истите симптоми како и кај говедата, додека кај хроничното труење настанува прогресивна ренална атрофија (јасно слепило) и тумори на мандибулата и црниот дроб.

Третман - Кај *моногасџричните живоџни (коњи)* како антидот служи тијаминот или витаминот B₁, кој кај отруените животни се аплицира интрамускулно во доза од 100 mg/ден. Кај *џреживните* животни нема соодветна терапија. Голем успех може да се постигне со примена на трансфузија на крв. Кај телињата се аплицира 0.4 l, а на возрасните единки 1 - 4 l крв заедно со 3% раствор на натриум цитрат (100 ml за секои 400 ml крв). Исто така, во терапијата може да се користи толуидин сино, кој се дава интравенски во доза од 1g/l серум и тоа 1 - 2 lit./24 часа. Ова треба да се изведе многу претпазливо. Освен тоа, се аплицираат и антибиотици (за да ја спречат секундарната инфекција) и антихистамински лекови.

ПРАШАЊА

1. Што е токсикологија?
2. Кои се двата главни видови на токсикологијата?
3. Дефинирај го поимот отров, токсикоза, токсичност и токсичитет?
4. Што е хазард?
5. Како се делат труењата кај домашните животни, а како отровите?
6. Кои отрови дејствуваат токсично на крвта?
7. Што се зема предвид при поставувањето на вистинската и точна дијагноза кај труењата.
8. Наведи ги начините на терапија кај труењата и средствата кои се користат?
9. Кои се најпознати антидоти?
10. Опиши ги симптомите на труење кај животните со органофосфорните соединенија?
11. Кои лекови се користат во лекувањето на овие труења?

12. Како се делат труењата со органохлорните препарати според текот и должината на траењето? Наведи ги симптомите?
13. Кои лекови се користат во лечењето на животните отруени со органохлорни соединенија?
14. Кој антидот се користи во лечењето на труењата со антикоагулантните родентициди?
15. Како се лечат животните при труење со афлатоксините?
16. Кој антидот се користи кај животните при труење со активните принципи од орловата папрат?

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams, R.H: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 7th edition, Iowa State University Press/Ames, Iowa, 1995.
2. Adams, R.H.: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 8th Edition. Iowa State University Press/Ames, Iowa, 2001.
3. Booth N.H., Mc Donald L.E.: Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 6th edition. The Iowa State University Press. Ames, 1988.
4. Barille, F.A.: Clinical Toxicology. Principles and Mechanisms. CRC-PRESS. 2004.
5. Brander, G.C., Pugh, D.M., Bywater, R.J., Jenkins, W.L.: Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics. 6th Edit. Bailliere Tindall, London, 1994.
6. Булат М., Гребер Ј., Лацковиќ З.: Медицинска фармакологија. Медицинска наклада, Загреб, 2001.
7. Clark, W.G., Brater, C.D., Johson, R.A.: Goth's Medical Pharmacology. Mosby Year Book. Thirteenth Edition, 1992.
8. Ќупиќ, В.: Најчеста тровања у ветеринарској медицини. Стручна књига, Београд, 1999.
9. Dana, G. Allen, Pringle, K. John, Dale, A. Smith: Handbook of Veterinary Drugs. Second Edition. Lippincott-Raven, Philadelphia-New York, 1998.
10. Delak, M.: Veterinarska farmakologija. Stvarnost, Zagreb, 1985.
11. Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Mc Graw-Hill, Professions Division, Tenth edition, 2001.
12. Hadzovic, S.: Opsta farmakologija i toksikologija. Svjetlost. Sarajevo, 1989.
13. Hadzovic Safet, Muminovic Mehmed: Organofarmakologija domacih zivotinja. Graficki atelje Largo. Sarajevo, 2001.
14. Hadzovic Safet: Signal-prijenosni putevi i njihova modulacija lijekovima. Svjetlost — Stampa. Sarajevo, 2002.
15. Holt, K. Kim., Blevins, I. D., Boothe M. D.: Veterinary Pharmaceuticals and Biologicals. 10 Edition. Veterinary Publishing group. Lenexa, Kansas, USA.1997/98.
16. Katzung, B.G.: Basic and Clinical Pharmacology, 8th Ed. Appleton and Lange, New York, 2001.
17. Kobal Silvestra, Kucner Jernej: Farmakografija za studente veterinarske medicine.Ljubljana, 2003
18. Prescott J.F., Baggot J.D., Walker R.D.: Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. Third Ed. Iowa State University Press, 2000.
19. Plumb, D.C.: Veterinary Drug Handbook. 4th Edition. Iowa State Press., 2002.
20. Plumlee, K.: Clinical Veterinary Toxicology. Mosby, 2003.
21. Rang, H.P. et al.: Pharmacology. 5th Edition. UK by Bath Press, 2003.
22. Stojkovski V., Gjogovski I., Veleв R.: Neurotoxicity of lead. Proceedings of the Workshop *Clinica Veterinaria* 2005 September 2005, Ohrid, R. Macedonia.
23. Varagic, M.V., Milosevic, M.: Farmakologija, XVII izdanje. Elit-Medica, Beograd, 2002.

24. Velev R., Cupic V., Muminovic M., Kobal S.: Farmakologija za studente fakulteta veterinarske medicine, Skopje, Beograd, Sarajevo, Ljubljana 2007.
25. Velev R., Cupic V., Dodovski M., Stojkovski V.: The influence of chloramphenicol on some biochemical and hematological parameters in rat blood. 4th Xenobiotic metabolism and toxicity workshop of Balkan countries. 12–16 April 2000, Antalya, Turkey.
26. Velev R., Dobric S., Cupic V., Milovanovic Z., Bokonjic D.: Efficacy of NO-donors in protection of indomethacin-induced gastrototoxicity in rats. Toxicology letters, vol. 123, supplement 1, september 2001, p. 104. the 39th Congress of the European Societies of Toxicology (Eurotox, 2001), September 13–16, 2001 Istanbul - Turkey.
27. Velev R., Dobric S., Cupic V., Milovanovic Z., Bokonjic D.: Comparison of the anti-inflammatory activity and gastrointestinal toxicity of indomethacin and nimesulide in rats. Therapeutica Farmacologie si Toxicologie Clinica. Vol 6, Supplement, P 58. 5th Xenobiotic metabolism and toxicity workshop of Balkan countries. 29 May - 1 June 2002, Constanca, Romania.
28. Velev R.: Gastrotoksicnost Nesteroidnih anti-inflamatornih lekova (NSAIL): Stanje i perspektive. Proceedings of the WORKSHOP oeClinica veterinaria 2002OE. 10–14 June 2002, Budva, R. Jugoslavija.
29. Velev R., Dobric S., Cupic V., Milovanovic Z., Bokonjic D.: Parenteral versus oral glyceryl trinitrate in protection of rat gastric mucosa against indomethacin-induced ulcerogenesis. Toxicology letters. Vol. 135, Supplement 1, P. 87–88, 2002,. The 40th Congress of the European Societies of Toxicology (Eurotox2002), September 15–18, 2002, Budapest — Hungary.
30. Velev R., Dobric S., Cupic V., Milovanovic Z., Bokonjic D.: Evaluation of Antisecretory effect of glyceryl trinitrate in rats treated with cyclooxygenase nonselective and selective NSAIDs. Toxicology letters, Vol. 144, Supplement 1, September 2003, P. 78.
31. Velev R.: Registration and Palette of registered veterinary medicinal products in Republic of Macedonia. Macedonian pharmaceutical bulletin. Vol. 49, No. 1–2, October 2003, P. 89–90. September 2005, Ohrid, R. Macedonia.
32. Yolande Bishop: The Veterinary Formulary. Fifth edition. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain and British Veterinary Association. Pharmaceutical Press, 2001.
33. — The Merck Index: Thirteenth edition, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ., 2001.
34. — The Merck Veterinary Manual, Nineth ed., Merck & Co., Inc., 2005
35. — NOAH. Compendium of Data Sheets for Veterinary Products. 2000–01. National Office of Animal Health Ltd. Enfield. Middlesex. England.