

NERACIONALNA POTROŠNJA LEKOVA U VETERINARSKOJ MEDICINI: OPASNOST PO ZDRAVLJE ŽIVOTINJA I LJUDI

VITOMIR ČUPIĆ¹, DRAGIŠA TRAILOVIĆ¹, SILVA DOBRIĆ²,
SILVESTRA KOBAL³

IZVOD: Tokom poslednjih pet decenija farmaceutska industrija je izrasla u jednu od najmoćnijih industrijskih grana, bez koje se savremena medicina ne može ni zamisliti. Međutim, uporedo sa razvojem farmaceutske industrije sve više je rasla i neracionalna potrošnja lekova, a time i češća pojava neželjenih efekata. Poseban značaj ima neracionalna primena antimikrobnih lekova kod životinja namenjenih za ishranu ljudi, jer može da ugrozi ne samo zdravlje tretiranih životinja, već i ljudi.

Ključne reči: savremena medicina, neracionalna primena, antimikrobni lekovi, životinje namenjene za ishranu ljudi

UVOD

Veliki doprinos povećanju zdravstvene zaštite ljudi i životinja i razvoju medicine uopšte dala je savremena farmakoterapija, pre svega zahvaljujući velikom broju novosintetisanih lekova kojima se danas uspešno leče mnoge bolesti. Jedno od najrevolucionarnijih otkrića u medicini su bez sumnje antibiotici koji su omogućili efikasnu borbu protiv bakterijskih infekcija. Isti značaj imaju i drugi lekovi koji se koriste u lečenju različitih oboljenja kardiovaskularnog, respiratornog, nervnog, digestivnog, urogenitalnog, endokrinog, mišićno-skeletnog sistema, kože, poremećaja metabolizma itd. Savremene vakcine su, na primer, omogućile uspešnu preventivu zaraznih bolesti koje su nekada nosile velike gubitke. Glukokortikosteroidi su omogućili efikasno lečenje alergijskih, autoimunih i drugih imunološki posredovanih oboljenja, analgetici ublažavanje i najjačih bolnih stanja, anestetici efikasnu anesteziju koja je, opet, preduslov za mnoge hirurške zahvate od kojih zavisi život životinja i ljudi.

U početku su po pravilu isticani samo pozitivni efekti, da bi se za mnoge ubrzo saznalo da uz korisne ispoljavaju i brojne štetne efekte. Mnogi od njih su posle više godina povučeni iz proizvodnje, bez ozbiljnih analiza šteta koje su naneli, ili, još gore, mnogi se i pored saznanja o štetnim efektima i dalje koriste, posebno u zemljama sa neadekvatno regulisanom kontrolom prometa lekova. Isto se odnosi i na druge grupe lekova. Tržište je zasuto stotinama različitih preparata čije indikacije više ne zadovoljavaju prvobitnu

Pregledni rad/Rewiev paper

¹ Dr Vitomir Čupić, red. prof. i dr Dragiša Trailović, red. prof., Fakultet veterinarske medicine, Beograd.

² Dr Silva Dobrić, red. prof., Nacionalni centar za kontrolu trovanja, VMA, Beograd.

³ Dr Silvestra Kobal, vanr. prof., Fakultet veterinarske medicine, Ljubljana, Slovenija.

definiciju leka "koji se koristi u lečenju bolesti". Mnogi lekovi se, na primer, preporučuju za podsticanje rasta, povećanu produkciju mleka, mesa ili jaja, veću brzinu ili izdržljivost sportskih konja, za indukciju ili supresiju estrusa – dakle za primenu kod zdravih životinja. Rukovođeni željom za što većom proizvodnjom, novim pobedama i rekordima, vlasnici i odgajivači životinja lako nasedaju na lepo smišljene marketinške poruke upućene direktno njima, ne razmišljajući pri tome o mogućim štetnim posledicama. U svesti prosečnog proizvođača je sve prisutnije mišljenje da se bez lekova ne može zamisliti nikakva proizvodnja u stočarstvu. Kao rezultat toga u praksi je sve više prisutna neracionalna, preterana, često nekontrolisana potrošnja lekova, koja danas donosi mnogo više štete od koristi.

Odavno je poznato da svaki lek pored korisnih efekata ispoljava i niz štetnih dejstava, koja u uslovima povećane potrošnje potiskuju željene terapijske efekte. "Lek" na taj način postaje odgovoran za pojavu bolesti (Trailović, 1997). Nekontrolisana potrošnja lekova poseban značaj ima kod životinja čiji se proizvodi koriste za ishranu ljudi. Pored štetnih posledica po zdravlje životinje, rezidue ili zasotaci lekova u proizvodima životinja koji se koriste za ishranu ljudi, ugrožavaju i zdravlje ljudi (Čupić, 1997).

SAVREMENA FARMAKOTERAPIJA I PROIZVODNJA U STOČARSTVU

Do kraja prošlog veka produktivnost životinja čiji se proizvodi koriste za ishranu ljudi povećana je višestruko, pre svega zahvaljujući unapređenju selekcije, ishrane, nege i organizacije proizvodnje. Zahvaljujući ovim merama u zemljama sa razvijenim stočarstvom životinje su postale prave "male fabrike" za proizvodnju hrane. Koliko je produktivnost vremenom rasla najbolje se vidi na sledećim primerima. Za uzgoj brojlera sa tržišnom masom od 1,7 kg, 1928. godine je trebalo oko 112 dana, sa utroškom 22 kg hrane. Godine 1990. brojler je masu od 2 kg dostigao za 42 dana uz potrošnju samo 4 kg hrane. Kokoške nosilje su tridesetih godina prošlog veka nosile 93 jaja godišnje, 1950. 174, a 1993. godine 252 jaja godišnje.

Sličan primer imamo i u proizvodnji kravljeg mleka. U SAD na primer, uporedo sa smanjenjem broja mlečnih krava rasla je i proizvodnja mleka, zahvaljujući povećanoj mlečnosti po životinji. U odnosu na 1983. godinu, kada je mlečnost u proseku iznosila 5.598 kg po kravi, 1995. godine se povećala na čak 7.478 kg/po kravi (Boa, 1999).

Tako velikoj proizvodnji nesumnjivo je doprineo i povećan nivo veterinarsko-medicinskog nadzora koji se u prvom redu ogleda u efikasnijoj preventivi raznih oboljenja domaćih životinja, primenom različitih vakcina i drugih profilaktičkih sredstava, povećanoj potrošnji mineralno-vitaminskih dodataka, antiparazitika i neretko antimikrobnih lekova, odnosno antibiotika, koji su, osim u terapiji, korišćeni i za preveniranje oboljenja, a zatim, zajedno sa hormonima i kao stimulatori rasteća (Adams, 2001; Brander i sar. 1991). Uporedo sa povećanjem proizvodnje, na žalost, opadao je kvalitet proizvoda životinjskog porekla. Jedan od najvažnijih razloga za lošiji kvalitet namirnica animalnog porekla predstavlja sve veće prisustvo rezidua lekova i drugih neprirodnih hemijskih supstancija, što u uslovima stroge kontrole kvaliteta hrane predstavlja razlog za velike gubitke zbog njihove neupotrebljivosti, a u uslovima neadekvatne kontrole dodatan razlog za strah zbog ugrožavanja zdravlja ljudi.

Posebnu pažnju privlači nekontrolisana primena antimikrobnih lekova. Oni su u terapiji oboljenja bakterijske etiologije apsolutno indikovani i u takvim slučajevima je njihovo

va primena opravdana, bez obzira na opasnost koju mogu izazvati njihove rezidue u namirnicama životinjskog porekla, koje su namenjene za ishranu ljudi (Prescot i Baggot, 2000). Njihovu primenu bi, međutim, moralo da prati strogo poštovanje karence, što je u uslovima neadekvatne kontrole nedovoljno sigurno. U slučaju preventivne primene antimikrobnih lekova ili, još gore, njihove primene za stimulaciju rastenja životinja, ovaj problem dobija još više na značaju. Kao posledica ovakve primene, naime, višestruko se povećava mogućnost pojave štetnih efekata po zdravlje životinja (manje ili više ozbiljna oštećenja jetre, bubrega i drugih organa sa neretko ireverzibilnim posledicama po zdravlje životinja). Takođe, povećava se rezistencija bakterija na primenjene antimikrobne lekove, pri čemu je rizik od rezidua u namirnicama namenjenim za ljudsku upotrebu veći nego kada se ovi lekovi koriste samo u terapijske svrhe. Takođe, usled povećane akumulacije njihovih rezidua u mesu, mleku, jajima i drugim proizvodima, postoji mogućnost nastajanja alergijskih manifestacija i mnogih drugih jatrogenih komplikacija. Upravo iz ovog razloga se u našoj zemlji antimikrobni lekovi koriste samo za lečenje, a ne za sprečavanje oboljenja bakterijske etiologije, ili pak za stimulaciju prirasta (Ćupić i sar. 1995).

SADAŠNJE STANJE I PERSPEKTIVE U RAZVOJU ANTIMIKROBNIH LEKOVA

Danas se u humanoj i veterinarskoj medicini koristi veliki broj antimikrobnih lekova, pri čemu se intenzivno radi na pronalasku i sintezi novih - efikasnijih i u isto vreme manje toksičnih preparata. (Ćupić i sar. 1995; Ćupić i Dobrić, 2002). Tako su poslednjih dvadesetak godina u kliničku praksu uvedeni mnogi antimikrobni lekovi sa poboljšanim farmakokinetičkim svojstvima i širim antimikrobnim spektrom delovanja, razvijeni, skoro po pravilu, na bazi matičnih jedinjenja sa poznatim mehanizmom delovanja (Navashin, 1997; Moellering, 1995). Njih čine uglavnom predstavnici *cefalosporina treće i četvrte generacije, noviji makrolidni lekovi, karbapenemi, glikopeptidni antibiotici*, te kombinacije *penicilina proširenog spektra delovanja i klavulanske kiseline* ili *sulbaktama*, odnosno *tazobaktama*.

Prema najnovijim podacima može se pretpostaviti da će antimikrobni lekovi obeležiti i period pred nama. Veliki broj novih antimikrobnih lekova je već sintetisan i trenutno se nalazi u različitim fazama pretkliničkih i kliničkih ispitivanja. Sa posebnim interesom se očekuje uvođenje u praksu *fluorohinolona III generacije, oksazolidinona, streptogramina* i *glicilciklina*. Neki budući antibiotici su u fazi idejnih projekata. Istražuju se, na primer, novi mehanizmi delovanja, zatim nova "ciljna mesta" dejstva u bakterijskoj ćeliji (Ćupić i Dobrić, 2003).

Pored antimikrobnih lekova, koji su na prvom mestu po učestalosti primene, kod domaćih životinja se koriste i mnogi drugi lekovi o čijoj primeni takođe moramo voditi računa, naročito kada se koriste kod životinja čiji se proizvodi koriste za ishranu ljudi.

NEŽELJENA DELOVANJA KAO REZULTAT NERACIONALNE PRIMENE LEKOVA

Kao što je ranije već naglašeno, mnogi lekovi pored korisnih ispoljavaju i niz neželjenih dejstava, zbog čega smo u praksi često primorani da prilikom izbora leka procenjujemo da li je korist od njegove primene veća od rizika koji takva primena nosi

sa sobom. Glukortikosteroidi, na primer, mogu da dovedu do velikog broja neželjenih reakcija, od imunosupresije i egzacerbacije infektivnih oboljenja do oštećenja jetre, pankreasa, atrofije kore nadbubrega, miopatija, promena na koži itd. Kod nekih imunološki posredovanih i posebno kod autoimunih bolesti nemamo drugu alternativu. Tako ćemo kod hroničnog aktivnog hepatitisa primeniti prednizolon iako se on nalazi na vrhu spiska hepatotoksičnih preparata. Ovakva, u principu kontrolisana primena glukokortikosteroida ne predstavlja problem, kao na primer nekontrolisana primena od strane samih vlasnika koja može imati veoma ozbiljne posledice po zdravlje životinje (Trailović i sar. 1997).

Neželjena dejstva lekova se ponekad manifestuju sasvim neprimetnim – blagim poremećajima, da bi nakon dužeg vremena došlo do ispoljavanja ireverzibilnih oštećenja, koja se više ne mogu izlečiti. Ciroza jetre i bubrega, na primer, veoma se često javljaju kao posledica dugotrajnog uzimanja pojedinih hepatotoksičnih ili nefrotoksičnih lekova. Na spisku potencijalno hepatotoksičnih supstancija, nalazi se više desetina lekova od kojih se mnogi uprkos tome još uvek koriste u svakodnevnoj kliničkoj praksi (Trailović, 1997).

Neki lekovi ispoljavaju mutagena, karcinogena i teratogena dejstva, a i dalje koriste. Da bi se neki od ovih efekata otkrio ponekad su potrebne godine. Pri tome, od otkrića takvih dejstava do njihovog povlačenja iz proizvodnje neretko su takođe potrebne godine. Posledice se zbog toga često prećutkuju (Čupić i Živanov, 1990).

LEKOVI ČIJA JE PRIMENA ZABRANJENA KOD ŽIVOTINJA NAMENJENIH ZA ISHRANU LJUDI

Zbog svoje toksičnosti, kako za same životinje kojima se aplikuju, tako i za ljude, potencijalne konzumente proizvoda koji potiču od takvih jedinki, Američka Uprava za Hranu i Lekove (Food and Drug Administration – FDA) je neke, u prvom redu antimikrobne lekove zabranila za upotrebu kod životinja namenjenih za ishranu ljudi. To su: *hloramfenikol*, *nitroimidazoli*, *nitrofurani*, *kvinoksalini*, *fluorohinoloni*, *sulfonamidi*, *glikopeptidi*, *jonofori*, *dietilstilbestrol*, *dipiron* i *klenbuterol* (Payne, 1999).

Hloramfenikol. Ovaj lek je zabranjen zbog mogućeg izazivanja idiosinkratske aplastične anemije kod ljudi. To se odnosi i na spoljnu upotrebu ovog leka, uključujući i masti za oči kod životinja namenjenih za ishranu ljudi.

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

Nitrofurani. Ovi lekovi su takođe zabranjeni zbog njihovih karcinogenih i mutagenih svojstava. U humanoj medicini je upotreba ovih lekova za lečenje sistemskih infekcija zabranjena 1974. godine, a u veterinarskoj 1991. godine. Kasnije su studije pokazale da se rezidue ovih lekova i posle lokalne primene na očima mogu naći u mesu i mleku kod goveda, ovaca i koza.

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

Fluorohinoloni. Ovi lekovi su postali interesantni zbog toga što se pokazalo da podstiču razvoj bakterijske rezistencije. Najbolji primer su rezistentne salmonelozne

infekcije kod ljudi. Zato je upotreba fluorohinolona namenjenih za ljude zabranjena kod životinja namenjenih za ishranu ljudi. Osim kod teladi i junadi u tovu, enrofloksacin je, na primer, zabranjen kod svih drugih životinja čiji se proizvodi koriste za ishranu ljudi. Preciznije rečeno, ovaj lek se ne može koristiti kod krava u laktaciji i u zasušenju, junica, ovaca, koza i jelena.

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

Glikopeptidi. Američka uprava za hranu i lekove je 1997. godine zabranila upotrebu glikopeptidnih antibiotika kod životinja koje su namenjene za ishranu ljudi.

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

Dietilstilbestrol. Ovaj lek je zabranjen još 1979. godine, zbog njegovog karcinogenog potencijala.

Dipiron. Poznato je da je dipiron lek iz grupe nesteroidnih antiinflamatornih lekova. Međutim, pokazalo se da pored antiinflamatornog, antipiretičkog i analgetičkog delovanja izaziva i veoma toksične efekte kod ljudi. Zbog toga je Američka uprava za hranu i lekove (FDA) ukinulo njegovu upotrebu kod ljudi 1977. godine, dok mu je upotreba u veterinarskoj medicini prvo ukinuta kod malih životinja 1995. godine, sa preporukom da se to isto uradi i kod životinja, namenjenih za ishranu ljudi.

Klenbuterol. Ovaj lek je poznati bronhodilatator i kao takav odobren je da se koristi kod konja, kao i kod goveda i ovaca za izazivanje relaksacije uterusa. Međutim, postoje podaci da je isti ovaj lek korišćen ilegalno za stimulaciju rasteanja kod životinja namenjenih za ishranu ljudi, odnosno za povećanje mišićne mase kod ljudi. Ovakva primena klenbuterola je rezultirala u 1000 hospitalizovanih bolesnika, od kojih je nekoliko i umrlo. Zato je FDA donelo odluku da se vrši stalni nadzor na rezidue ovog leka kod životinja namenjenih za ishranu ljudi (Payne, 1999).

Prema podacima EU iz 1999. godine, odobrena su samo četiri antibiotika, koji se mogu koristiti za stimulaciju rasteanja. To su avilamicin, monenzin-Na, salinomicin-Na i flavofosfolipol.

ZAKLJUČAK

1. Tokom poslednjih pedeset godina farmaceutska proizvodnja je postala izuzetno moćna industrija, koja svakodnevno na tržište širom sveta izbacuje na hiljade različitih lekova.
2. Sa rastom proizvodnje neminovno je rasla i potrošnja lekova, kako u humanoj tako i u veterinarskoj medicini, a time su i mnogi neželjeni efekti pojedinih lekova, postali znatno učestaliji i opasniji.
3. Zato su principi racionalne primene antimikrobnih i drugih lekova danas važniji nego prethodnih godina, a verovatno da će biti aktuelni i ubuduće. Mikroorganizmi sve više postaju rezistentni prema ranije korišćenim antibioticima, a izbor novog antibiotika kao onog „pravog” sve je teži, pored ostalog, i zbog njihove brojnosti.
4. Da bi se sačuvala terapijska vrednost ovih lekova, njihova primena, kao i primena drugih lekova, mora da bude strogo kontrolisana. Pored toga, predviđa se da će se u

budućnosti antimikrobni lekovi u cilju postizanja uspešne terapije infekcija uzrokovanih najrezistentnijim mikroorganizmima, morati primenjivati u što kraćem vremenskom periodu, i najčešće u kombinaciji.

5. Kada se lekovi koriste kod životinja, koje su namenjene za ishranu ljudi, postoji mogućnost ispoljavanja neželjenih efekata i na ljudima potencijalnim konzumentima hrane, koja potiče od tretiranih životinja.

LITERATURA

ADAMS, R.H. (2001): Veterinary pharmacology and therapeutics, 8th edition, Iowa State University Press, Ames.

BOARD OF AGRICULTURE (BOA) (1999): The use of drugs in food animals: Benefits and risks. The National of Academies Press.

BRANDER, G.C., PUGH, D.M., BYWATER, R.J., JENKINS, W.L. (1991): Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics. 5th edition, Bailliere Tindall, London.

ĆUPIĆ, V., DOBRIĆ S. (2003): Protimikrobna zdravila, njihova racionalna uporaba in razvoj. Veterinarske novice, 29:127–134.

ĆUPIĆ, V., DOBRIĆ S. (2002): Sadašnje stanje i perspektive u razvoju antimikrobnih lekova. Veterinarski žurnal Republike Srpske, 2, (1–2), 36–42.

ĆUPIĆ, V., ŽIVANOV, D. (1990): Sporedna i neželjena dejstva lekova. Veterinarski glasnik, 46, (9), 513–517.

ĆUPIĆ, V., JEZDIMIROVIĆ, M., VARAGIĆ, V.M. (1995): Kombinovanje antimikrobnih lekova. II Klinički značaj, Veterinarski glasnik, 49, (5–6), 305–310.

ĆUPIĆ, V. (1997): Zaostaci lekova u jestivim tkivima životinja, Sitoprint, SUBOTICA.

JEZDIMIROVIC, M. (2002): Osnovi farmakoterapije i gotovi lekovi u veterinarskoj praksi, D & Grafika, Novi Sad.

MOELLERING, R.C. (1995): Past, present and future of antimicrobial agents. Am.J.Med., 99 (Suppl. 6A), 1S-3S.

NAVASHIN, S.M. (1997): Science of antibiotics: past and future. Antibiot. Chemoter., 42, 3–9.

PAYNE, M.A. et al. (1999): JAVMA, 215, 28–32.

PRESCOT, J.F., BAGGOT, J.D.: (2000): Antimicrobial therapy in veterinary medicine. Blackwell Scientific Publications. Iowa State University Press.

TRAILOVIĆ, D (1997): Neželjena dejstva lekova u veterinarskoj praksi. III Savetovanje o lekovima za upotrebu u veterini. Zborik radova, Igalo.

TRAILOVIĆ, D., MILUTINOVIĆ M., STEPANOVIĆ, P., KRSTIĆ, V.: (1997): Neželjeni efekti glukokortikosteroida u kliničkoj praksi malih životinja. III Savetovanje o lekovima za upotrebu u veterini. Zborik radova, Igalo.

NONRATIONAL USE OF DRUGS IN VETERINARY MEDICINE: DANGER FOR ANIMAL AND HUMAN HEALTH

VITOMIR ČUPIĆ, DRAGIŠA TRAILOVIĆ, SILVA DOBRIĆ,
SILVESTRA KOBAL

Summary

The pharmaceutical industry, which allowed the achievements of contemporary medicine, has been extremely developed during the last five decades. At the same time, nonrational use of drugs also increased. Thus usage of many medicines confirmed their effectiveness, but at the same time the reports about unwanted and harmful effects became frequent. Uncontrolled use of antimicrobial drugs in production animals, does not only compromise their health, but also through the food the human health.

Key words: contemporary medicine, nonrational use of drugs, antimicrobial drugs,
food producing animals