

**Usage of antibacterial agents in companion animal medicine**

Part 1. General introduction of antibiotics, combinations of drugs

Penicillins, cephalosporins, lactamase inhibitors

**Literature review**

O. Sunyál<sup>1</sup>

Z. Karancsi<sup>2</sup>

A. M. Veres<sup>2</sup>

Á. Jerzsele<sup>2\*</sup>

1. Felsőgödi Kisállatrendelő  
H-2132 Göd, Bozóky Gyula tér 2.

2. Állatorvostudományi Egyetem,  
Gyógyszertani és Méregtani Tanszék  
H-1078 Budapest, István u. 2.

\*e-mail: jerzsele.akos@univet.hu

# Antibakteriális szerek használata a társállatgyógyászatban I.

Az antibiotikumok általános bemutatása, kombinációs lehetőségek

Penicillinek, cefalosporinok, laktamáz-inhibitorok  
Irodalmi összefoglaló

Sunyál Orsolya<sup>1</sup>, Karancsi Zita<sup>2</sup>, Veres Adrienn Mercédesz<sup>2</sup>, Jerzsele Ákos<sup>2\*</sup>

## ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők jelen tanulmányban bemutatják a különböző antibiotikumok hatásmódját, farmakokinetikáját, a baktériumokban kialakuló rezisztencia különböző mechanizmusait, ill. a kombinációs lehetőségeket. A  $\beta$ -laktám antibiotikumok közé tartozó penicillinek és cefalosporinok széles antibakteriális spektrumuk, nagy terápiás indexük és baktericid hatásmódjuk miatt gyakran alkalmazott hatóanyagok a kisállatgyógyászatban. A szerzők irodalmi adatok alapján összefoglalják a  $\beta$ -laktámokról a fontosabb tudnivalókat, kitérve az antibakteriális spektrumra, a rezisztencia formáira, a farmakokinetikájukra, a klinikai alkalmazásuk lehetőségeire és a mellékhatásokra.

## SUMMARY

After inventing the first antibiotic, penicillin, antibacterial medicines became the part of everyday therapy in the veterinary practice. The rapid spread and increase of antimicrobial resistance is an internationally recognised emerging clinical problem, dictating decreased usage of antibacterial products against bacteria. As they are essential assets of tackling infectious and zoonotic diseases, the inappropriate use opens a door for rendering them ineffective. Therefore, it is of utmost importance, to only apply these products solely when required and adequate, to prescribe them in the required dosage and strictly for the necessary length of time, during the course of treatment. Besides it being the responsibility of veterinarians, it is also a shared and joint duty with the medical world to ensure responsible management, raise public health awareness in relation to antimicrobial resistance, to educate that antibiotics are not always the answer. Namely, few of these obligations are informing the owners, how regular pet health checks can be beneficial, how symptomatic relief can optimise therapeutic effects in the long run, to eventually decrease the risk of selection for resistant bacteria. Furthermore, busting the myths about antibiotics and their role can help to retain effective antimicrobials for clinical use. In the first part of this review the authors summarize the general traits of antibiotics, emphasizing pharmacokinetics, the mechanisms of bacterial resistance interactions between medicines and the possibilities for combining different antibacterial agents. Broad antibacterial spectrum, bactericidal mode of action and large therapeutic index make penicillins and cephalosporins widely used in the small animal practice. In the second part of this review the authors summarize the most important findings about  $\beta$ -lactam antibiotics, including their antibacterial spectrum, the types of bacterial resistance, pharmacokinetic behaviour, clinical usage and lastly their adverse effects.

A penicillin felfedezése óta az antibiotikumok használata mindennapossá vált az állatgyógyászat területén is. Széleskörű alkalmazásuk hatására egyre nagyobb gondot jelent a rezisztencia terjedése a baktériumok között és ebben az állatorvosoknak is nagy felelőssége van. Ahhoz, hogy a jelenleg használatban lévő antibiotikumok a későbbiekben is hatásosak maradjanak, csökkenteni kell a felhasználásukat. Mérlegelni kell alkalmazásuk szükségességét, és ismerni kell az adott fertőzés jellegét, kórokozóját, amely alapján a célzott kezeléshez szükséges gyógyszert lehet adni a betegek részére.

Jelen összefoglalóban a kisállatgyógyászatban használatos antibakteriális szerek hatásmechanizmusát, -spektrumát, farmakokinetikáját, javallatait, mellékhatásait és adagolását foglaljuk össze a klinikai állatorvosok munkájának segítése érdekében.

**A rezisztencia terjedése miatt csökkenteni kell az antibiotikumok felhasználását**

## AZ ANTIBIOTIKUMOK HATÁSMÓDJA

**A bakteriosztatikus antibiotikumok a baktériumok szaporodását gátolják, míg a baktericidek el is pusztítják azokat**

Az antibiotikumokat hatásmódjuk alapján két nagy csoportba sorolhatjuk: bakteriosztatikus és baktericid szerekre. Az elsőre jellemző, hogy terápiás koncentrációban adva a baktériumok szaporodását gátolják, de nem pusztítják el azokat, míg a baktericid antibiotikumok el is pusztítják az érzékeny kórokozók 99,9%-át. Néhány hatóanyag esetében előfordul, hogy bizonyos koncentráció alatt sztatikus, míg felette adva baktericid hatást érünk el. A bakteriosztatikus tetraciklinek – a vizeletben való feldúsulás miatt – pl. baktericid hatást mutatnak *E. colival* szemben (32). Az is előfordul, hogy egy bizonyos szer egyes baktériumokra ölő, más baktériumokra sztatikus hatással bír. A sztatikus hatású szerek ép immunrendszer mellett képesek megfelelő hatást kiváltani, mivel a baktériumok szaporodását csupán gátolják, de nem pusztítják el azokat, így a gazdaszervezetnek kell a szaporodásukban gátolt kórokozókat eltávolítani. Ebből következik, hogy bakteriosztatikus szereket alkalmazva a fertőzés kezdeti szakaszában lehet jobb eredményt elérni, ill. a sztatikus szerek nem megfelelő (túl rövid) ideig történő alkalmazása az életben maradt mikrobák szaporodásának újbóli beindulását okozhatja. Immunszuppresszált állatban, pl. parvovírus-fertőzöttség, panleukopenia, FIV- vagy FeLV-fertőzöttség esetén, idős vagy vemhes állatban a bakteriosztatikus antibiotikumok hatékonysága kevésbé lesz kifejezett, ezekben az esetekben inkább a baktériumokat elpusztító gyógyszereket kell választanunk (11).

**Az időfüggő hatású baktericid szerek állandó intenzitással pusztítják az érzékeny baktériumokat**

A baktericid antibiotikumok lehetnek idő- vagy koncentrációfüggő hatásúak. Az időfüggő hatású baktericid szerekre jellemző, hogy állandó intenzitással pusztítják az érzékeny baktériumokat, amíg a gyógyszer plazmakoncentrációja nem csökken a minimális baktericid koncentráció (MBC) alá. Az adag növelésével tehát nem nő az ölési sebesség. Klinikai felhasználásuknál az számít, hogy megfelelő ideig (általánosságban legalább 5–6 napig) legyen a plazmakoncentráció a baktériumra jellemző MIC-érték (minimális gátló koncentráció) felett (11). Ebbe a csoportba tartoznak pl. a penicillinek és a cefalosporinok (lásd **1. táblázat**).

**A koncentrációfüggő baktericid szerek a koncentráció növelésével gyorsabb ölhathatást tudnak kifejteni**

A koncentrációfüggő baktericid szerek viszont minél nagyobb koncentrációt érnek el az MBC felett a fertőzés helyén, annál gyorsabb ölhathatást tudnak kifejteni. E tulajdonságuk miatt gyakran használjuk ezeket a szereket (elsősorban a fluorokinolonokat és aminoglikozidokat) súlyos és életveszélyes fertőzésekben, nagy adagban, intravénásan.

Számos antibakteriális szer rendelkezik ún. posztantibiotikus hatással. E gyógyszerek adagolása során abban az esetben is megfigyelhető rövid ideig tartó bakteriosztatikus hatás, amikor a hatóanyag koncentrációja a MIC-érték alá csökkent (11). Ennek fontos szerepe van akkor, ha a szer gyakori adagolása valamely okból nem megoldható, pl. az aminoglikozidok esetében a nephrotoxikus hatás miatt (18).

## 1. TÁBLÁZAT. Antibiotikumok csoportosítása hatásmód szerint

TABLE 1. Classification of antibiotics, according to mode of action

Baktericidok		Bakteriosztatikusok
Koncentrációfüggő	Időfüggő	
aminoglikozidok polimixinek fluorokinolonok metronidazol	béta-laktámok potenciált szulfonamidok	tetraciklinek makrolidok linkozamidok fenikolok

## AZ ANTIBIOTIKUMOK FARMAKOKINETIKÁJA – ÁLTALÁNOS TUDNIVALÓK

**A felszívódás a hatóanyagának a beadás helyéről a vérkeringésbe jutását jelenti**

**Parenteralis beadás esetén a biológiai hasznosulás általában jobb, mint szájon át történő alkalmazáskor**

**A gyomorból és a vékonybélből felszívódott hatóanyagok a portális keringéssel a májba kerülnek**

**A megoszlás folyamata során a gyógyszerek a vérkeringésből eljutnak az sejtközötti vízterekbe, szövetekbe, testüregekbe**

**A béta-laktám antibiotikumok rossz megoszlásúak**

A felszívódás (*absorptio*) a hatóanyagának a beadás helyéről a vérkeringésbe jutását jelenti. Intravénás beadás esetén nem beszélhetünk felszívódásról, mivel a hatóanyag rögtön a vérkeringésbe kerül. Ez fontos szempont lehet életveszélyes állapotokban, mikor a hatóanyag minél előbbi megjelenését várjuk a vérben és a szövetekben. Súlyos keringési elégtelenségnél pl. a felszívódás mértéke jelentősen csökken a beadás helyére jellemző rossz perfúzió miatt. A felszívódás alapvetően meghatározza egy adott szer biológiai hasznosulását, amely annak mértéke, hogy az adott hatóanyag mekkora része jut el változatlanul a vérkeringésbe. A gyógyszerek hasznosulását több élettani tényező ronthatja. Ilyenek pl. a beadás helyéről történő rossz felszívódás, a májban történő lebomlás vagy más gyógyszerekkel való interakció. Jó példa erre, hogy az ampicillin amúgy is rossz felszívódását az etetés csak tovább rontja (15). Parenteralis beadás esetén a biológiai hasznosulás általában jobb, mint szájon át történő alkalmazáskor. A tetraciklinek felszívódását nagyban rontják az eleségben lévő fémionok, mert a hatóanyaggal a kalcium-, magnézium-ionok kelátokat képeznek; ez a hatás különösen tej, ill. tejtermékek esetében kifejezett. Parenteralis alkalmazás esetén viszont jó a biológiai hasznosulásuk (11, 17).

A *per os* felszívódás legfontosabb helye a vékonybél, innen a részlegesen ionizált savak és bázisok is képesek felszívódni. A gyomorból és a vékonybélből felszívódott hatóanyagok a portális keringéssel a májba kerülnek. Itt a máj elsődleges lebontó hatása jelentősen befolyásolja a biológiai hasznosulást, mivel a hatóanyag jelentős mértékben átalakulhat, inaktív formából aktívvá válhat, vagy éppen fordítva, aktivitását veszítheti, mielőtt a szisztémás keringésbe jut, vagy kiürül az epével. A cefuroxim esetében pl. a cefuroxim-axetil a cefuroxim előalakja, amely a bélfalban és a májban alakul aktív cefuroximá kiváló biológiai hasznosulást eredményezve (15).

A megoszlás folyamata során a gyógyszerek a vérkeringésből eljutnak az extracelluláris vízterekbe, szövetekbe, testüregekbe. Egy adott betegség kezelésénél az antibiotikum-választást alapvetően befolyásolják a gyógyszer farmakokinetikai tulajdonságai, azaz, hogy eljut-e a szer a fertőzés helyére; átjut-e a speciális membránokon, mint a vér-agy gát, vér-prosztata gát, vér-tej gát, ill. bejut-e és nagy koncentrációt tud-e elérni az intracelluláris kórokozókhoz szemben, mint pl. a chlamydiák, a mycoplasmák, a borreliák vagy esetenként a staphylococcusok és egyéb kórokozók (30). A vér-agy gáton az antibiotikumok többsége csak kis mértékben vagy egyáltalán nem jut át, a gyulladási folyamatok során viszont ez a gát sérül, így az agyhártyagyulladás növelheti számos gyógyszer diffúzióját a liquorba.

Megoszlásuk alapján megkülönböztetünk rossz, jó és kiváló megoszlású antibiotikumokat. Rossz megoszlásúak a béta-laktám antibiotikumok, ezek nem

**A jó megoszlású antibiotikumok közé tartoznak a makrolidok, linkóزامidok, tetraciklinek és a potenciált szulfonamidok**

**Kiváló megoszlásúnak számítanak a fenikolok, a fluorokinolonok, a metronidazol és a doxiciklin**

**A gyógyszerek többsége a vizelettel, ill. egy részük az epével ürül**

**Két különböző gyógyszer együttes alkalmazásakor felléphet szinergizmus, additív hatás és antagonizmus**

kellően hatékonyak sejten belül és nem jutnak át megfelelő mértékben az említett gáton sem. Kivételt képez pl. a ceftriaxon, amely kiválóan átjut a vér-agy gáton, terápiás koncentrációt ér el a liquorban, így a meningitis kezelésének egyik elsőrangú gyógyszere. A jó megoszlású antibiotikumok közé tartoznak a makrolidok, linkóزامidok, tetraciklinek (kivéve a doxiciklin) és a potenciált szulfonamidok. Ezek a vér-agy gáton általában rosszul jutnak át, a szövetekbe jól penetrálnak és sejten belül is igen hatékonyak. A makrolidok pl. lipofil, bázikus vegyületek, bejutnak a sejtekbe, ahol protonálódva kijutni már csak kismértékben képesek, így felhalmozódnak sejten belül, ezt nevezzük ioncsapda jelenségnek (24). Az azitromicin több tízszeres koncentrációt érhet el sejten belül a plazmához képest (2). Kiváló megoszlásúnak számítanak a fenikolok, a fluorokinolonok, a metronidazol és a doxiciklin. Ezek a szerek a speciális határfelületeken jól átjutnak, terápiás koncentrációt képesek elérni a liquorban, a tejben és a prosztatában. A szövetekbe, sejtekbe is jól penetrálnak, emiatt hatásuk elhúzódó, napi egyszeri alkalmazásuk gyakran elegendő. Kivételt képez a florfenikol, amelynek rövid felezési ideje miatt kuttyában és macskában napi háromszori-négyeszeri alkalmazás szükséges. Emiatt ezt a szert a kisállatgyógyászatban igen ritkán alkalmazzák (28).

A gyógyszerek többsége a vizelettel ürül aktív vagy részben inaktív formában. A másik fő kiválasztási út az epével történő ürülés, amelyet követően a metabolizált hatóanyagok a bélsárral távoznak a szervezetből (pl. rifampicin). A vizelettel történő gyógyszerkiválasztást befolyásolja az állat kora, más gyógyszer jelenléte, betegség, ill. az állat hidráltsági állapota. Veseelégtelenségben a renalis clearance jelentős mértékben csökken. Ez lassabb ürülést, a gyógyszerek magasabb plazmaszintjét eredményezheti. Vesekárosító hatású gyógyszer beszűkülte veseműködésű állatnak csak egyedi adagban alkalmazható (10).

A májban alig metabolizálódnak, a vesén át általában aktív formában ürülnek az aminoglikozidok és a  $\beta$ -laktám antibiotikumok. A cefoperazon és a ceftriaxon a májban is metabolizálódik, így ezek veseelégtelenség esetén is biztonságosan adhatók. Nagyrészt vesén keresztül ürülnek a tetraciklinek, fenikolok, szulfonamidok, fluorokinolonok, nitrofuránok. Főleg epével választódnak ki a makrolidok, linkóزامidok, és a rifampicin (11).

## GYÓGYSZERKÖLCSÖNHATÁSOK: ADDITÍV HATÁS, SZINERGIZMUS, ANTAGONIZMUS

Két különböző gyógyszer együttes alkalmazásakor a hatóanyagok között alapvetően háromféle kölcsönhatás léphet fel: szinergizmus, additív hatás, antagonizmus. *Szinergizmus* esetén az antibiotikumok fokozzák egymás hatását, *antagonizmus* esetén csökkentik. *Additív* hatásnak hívjuk, amikor a két gyógyszer között nem lép fel kölcsönhatás, a két szer hatása (általában a hatásspektrum kiegészítésével) egyszerűen összeadódik.

A kombinációs lehetőségekre megfogalmazható általános érvényű irányelv volt sokáig, hogy a bakteriosztatikus szerek többsége antagonizálja a baktericid szereket. Ez csak részben igaz, kizárólag a  $\beta$ -laktámok esetében bizonyított (11). A sejtfalszintézist gátló  $\beta$ -laktám antibiotikumok ugyanis csak akkor tudják hatásukat kiváltani, ha van baktériumszaporodás; ha ezt leállítjuk bakteriosztatikus hatóanyagokkal, pl. doxiciklinnel, akkor nem fogják tudni az ölfelhatalásukat kifejezni.

A szinergista kölcsönhatás jól használható a terápia során több hatóanyag együttes alkalmazásával. Ezzel növelhető a hatékonyság, ill. rövidíthető a szükséges kezelés időtartama, amellyel a mellékhatások kialakulása megelőzhető vagy csökkenthető. Fontos továbbá a rezisztencia kialakulásának veszélyének csökkentése is (15).

**Szinergizmusra jó példa a  $\beta$ -laktám antibiotikumok aminoglikozidokra kifejtett potenciózó hatása**

Szinergizmusra jó példa az sejtfalszintézis-gátló  $\beta$ -laktám antibiotikumok aminoglikozidokra kifejtett potenciózó hatása: a  $\beta$ -laktám antibiotikumok károsítják a baktériumok sejtfalát, így az aminoglikozidok be tudnak jutni és ki tudják fejteni hatásukat. Ezt a kombinációt jól lehet alkalmazni pl. a vastag sejtfallal rendelkező *Pseudomonas aeruginosa* fertőzés esetén (11). Kombinációban különböző csoportba tartozó, más mechanizmuson keresztül ható gyógyszereket alkalmazunk. Azonban szinergista kölcsönhatást találtak a florfenikol és a tiamfenikol együttes alkalmazása során (40). Egy másik vizsgálat során  $\beta$ -laktám antibiotikumok kombinációját vizsgálták vankomicinre is rezisztens MRSA-törzseken. Ezek vankomicin-értékenysége szinifikánsan nőtt ceftriaxon, ill. oxacillin egyidejű adásával (38). Helyi kezelés során is javasolt kombinációs készítményeket alkalmazni. Szemészeti esetekben helyileg gyakran a cefazolin használható. A cefazolin szinergistaként működik aminoglikozid vagy fluorokinolon tartalmú szemcseppekkel (33).

A következőkben bemutatjuk a kisállatgyógyászatban fontos antibiotikumok klinikai szempontból is fontos tulajdonságait.

## BÉTA-LAKTÁM ANTIBIOTIKUMOK

**A  $\beta$ -laktám antibiotikumok a baktériumok sejtfalában a peptidoglikán váz szintézisét gátolják**

Az ide tartozó hatóanyagok közös jellemzője a  $\beta$ -laktám váz, amely az antibakteriális hatásért felelős. Ebbe a csoportba tartoznak a penicillinek, a cefalosporinok, a monobaktámok és a laktamáz inhibitorok. A  $\beta$ -laktám vázas antibiotikumok a baktériumok sejtfalában a peptidoglikán váz szintézisét gátolják, így okozva végül a baktériumok lízisét. Hatásmechanizmusukból kifolyólag csak szaporodó baktériumokra hatnak, mivel ekkor történik a sejtfalszintézis.

### PENICILLINEK

Az alapvegyületet ALEXANDER FLEMING fedezte fel 1928-ban: észrevette, hogy a *Staphylococcus aureus* tenyészetét megfertőző penészgomba mellett üres, gátlási zóna maradt. Később HOWARD FLOREY és ERNST CHAIN bizonyították 1939-ben a penicillin-G *in vivo* antibakteriális hatását. 1945-ben mindhárman Nobel-díjat kaptak felfedezésükért. A penicillint 1942-ben használták először, 1943-tól elterjedten alkalmazták a II. világháborúban. Azóta is az egyik leggyakrabban használt antibiotikumcsoport, emiatt sajnos a penicillinekkal szembeni rezisztencia mára igen gyakori. A rezisztencia alapvetően három mechanizmuson keresztül valósul meg: az antibiotikum penetrációjának elmaradásával, elbontásával, ill. a kötőhely megváltozásával (11).

*Ab ovo* rezisztensek azok a baktériumok, amelyek ellenálló sejtfalán a hatóanyag nem képes átjutni, ilyenek pl. a mycobacteriumok és a legtöbb penicillin esetében a *P. aeruginosa*. *Ab ovo* rezisztensek továbbá a sejtfal nélküli kórokozók (mycoplasmák) és az intracelluláris kórokozók (pl. rickettsiák, chlamydiák).

A szerzett rezisztencia leggyakoribb oka, hogy a kórokozó  $\beta$ -laktamáz (penicillináz) enzimet termel, amely a hatás kialakításáért felelős  $\beta$ -laktám gyűrűt felhasítja, ezáltal inaktíválva az antibiotikumot. Már 1940-ben, amikor a penicillint még nem is használták a terápiában, *E. coli* baktériumból izoláltak egy penicillint károsító enzimet. E közlés tekinthető a penicillináz első leírásának (1). A Gram-negatív baktériumok penicillináz-termelését többnyire átvihető plazmid kódolja, ezt már az 1960-as években leírták (6). E szerzett rezisztencia rendkívül gyorsan terjedhet törzsön, fajon, nemzetségen belül, de akár nemzetségek között is. Egyes szaprofita, sőt, bélben élő szimbióta baktériumok is rendelkezhetnek laktamáz enzimet kódoló génszekvenciával, amelyet kórokozó csíráknak konjugáció során átadhatnak. Ma már több mint 400  $\beta$ -laktamázt ismerünk és számuk egyre nő. Az 1972-ben felfedezett klavulánsav mérföldkő volt a laktamázok elleni küzdelemben, mivel hatástalanítja a  $\beta$ -laktamáz enzimek túlnyomó többségét, áttörve így az *Enterobacteriaceae* család tagjainak penicillinrezisztenciáját is (11, 15).

**A penicillinekkel szemben *ab ovo* ellenálló azok a baktériumok, amelyek sejtfalán a hatóanyag nem képes átjutni**

**A szerzett rezisztencia leggyakoribb oka, hogy a kórokozó  $\beta$ -laktamáz enzimet termel**

**A klavulánsav hatás-talanítja a  $\beta$ -laktamáz enzimek túlnyomó többségét**

Az *Enterobacteriaceae* család tagjai közt nagyon gyakori a laktamáztermelés, szintén gyakran termelnek laktamázokat a *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Staphylococcus* nemzetségek és a *P. aeruginosa* is. Ritkábban, de termelhetnek laktamázt a tápigényes Gram-negatív baktériumok és a borreliák. Nem termelnek penicillinázt viszont a *Streptococcus* nemzetségbe tartozó fajok, ill. a *Bacillus* és a *Clostridium* fajok is csak ritkán (4, 20, 32, 2. táblázat).

## 2. TÁBLÁZAT. Klinikai szempontból jelentős kórokozó baktériumok laktamáztermelése

TABLE 2. Lactamase-production of clinically important bacteria

Gram-pozitív	Laktamáz	Gram-negatív	Laktamáz
<i>Bacillus</i> spp. <i>Clostridium</i> spp.	NINCS / RITKA	Tápigényesek: <i>Pasteurella</i> spp. <i>Haemophilus</i> spp. <i>Actinobacillus</i> spp. <i>Mannheimia</i> spp.	RITKA
<i>Staphylococcus</i> spp.	IGEN GYAKORI	Enterobacteriaceae: <i>E. coli</i> <i>Salmonella</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp.	GYAKORI
<i>Streptococcus</i> spp.	NINCS	<i>P. aeruginosa</i>	IGEN GYAKORI
		<i>Borrelia</i> spp.	RITKA
		Anaerobok: <i>Bacteroides</i> spp. <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp.	GYAKORI

**A rezisztencia harmadik formájában megváltozik az antibiotikum kötőhelyének szerkezete, ezek a különböző meticillin-rezisztens *Staphylococcus*-törzsek**

A rezisztencia harmadik formája leggyakrabban a *S. aureus* törzsek és egyéb staphylococcusok néhány százalékában jelentkezik. A rezisztencia e formájának oka a „penicillin binding protein”-ek (PBP-k) képződéséért felelős gének mutációja, amelynek következtében megváltozik az antibiotikum kötőhelyének szerkezete, így ezek a baktériumok csak igen kis mennyiségben képesek megkötni a  $\beta$ -laktám antibiotikumokat. Ezek az ún. MRSA-törzsek (Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*), ill. MRSP-törzsek (Methicillin Resistant *Staphylococcus pseudintermedius*) egyre nagyobb jelentőséggel bírnak az állatgyógyászatban (14, 41). Léteznek MRSE (Methicillin Resistant *Staphylococcus epidermidis*) törzsek is, de leírtak már PBP-mutációt *Streptococcus pneumoniae* ill. enterococcusok esetében is (44). E kórokozók komoly gondot okoznak a humán- és állatgyógyászatban egyaránt, mivel számuk folyamatosan nő (2). Megjelenésükre számítani kell embertől fertőződött kutyák, macskák esetében is. Davis és mtsai tanulmánya alapján a klinikailag egészséges kutyák és macskák által hordozott multirezisztens staphylococcusok előfordulása csekély (7).

A penicillinek széles terápiás sávval rendelkező, biztonságos antibiotikumok, így mellékhatás a legtöbb állatfajban alig fordul elő. Az embereknél észlelt túlérzékenységi reakciók állatokban ritkábbak (17). A penicillinek közt gyakoriak a keresztreakciók, ezért tudottan penicillin-érzékeny állatnak semmilyen penicillin- és cefalosporin-származékot sem javasolt adni (12, 15). Talán a legsúlyosabb problémát a bélflóra-károsító hatás okozza, amely kutyában és macskában hasmenést, lóban, nyúlban és rágcsálókban azonban súlyos álhártyás colitist okoz, amely akár halálos kimenetelű is lehet. A dysbacteriosis oka, hogy a bélflóra felborulása miatt túlszaporodhatnak egyes rezisztens clostridiumok (főként *Clostridium difficile*) és toxintermelésükkel súlyos fibrines bélgyulladást idéznek elő (15).

**A penicillineknek jelentős bélflóra-károsító hatása van**

Antibakteriális spektrum alapján 4 csoportot különítünk el (3. táblázat):

1. Szűk spektrumú penicillinek
2. Penicillináz-stabil penicillinek
3. Szélesített spektrumú penicillinek
4. Pseudomonas-ellenes penicillinek

### 3. TÁBLÁZAT. A penicillinek csoportosítása

TABLE 3. Classification of penicillins

Csoport	Spektrum	Fontosabb hatóanyagok, készítmények
Szűk spektrumú penicillinek	Gram-pozitív Gram-negatív szűkebb: pl. tápigényes baktériumok, <i>Leptospira spp.</i> , <i>Borrelia spp.</i>	benzilpenicillin-Na, K benzilpenicillin-prokain benzilpenicillin-benzatin fenoximetil-penicillin penamecillin
Penicillináz-stabil penicillinek	Gram- pozitív	oxacillin kloxacillin meticillin
Szélesített spektumú penicillinek	Gram-pozitív Gram-negatív	amoxicillin ampicillin
Pseudomonas-ellenes penicillinek	Gram- pozitív Gram-negatív, <i>P. aeruginosa</i>	piperacillin

#### A szűk spektrumú penicillinek hatása főleg a Gram-pozitív baktériumokra korlátozódik

A **szűk spektrumú penicillinek** hatása főleg a Gram-pozitív baktériumokra korlátozódik, de hatnak a tápigényes és néhány egyéb Gram-negatív kórokozóra is. Mivel penicillináz enzimre érzékeny hatóanyagok, így az összes  $\beta$ -laktamáz termelő baktérium rezisztens e szerekre.

A benzilpenicillin származékai általában hidrolizálnak a gyomor savas közegében, így ezek *per os* nem alkalmazhatók. A benzilpenicillin-nátrium-, és -káliumsó vízoldható, így intravénásan, *im.* és *sc.* is beadható. A benzilpenicillin-prokain és benzilpenicillin-benzatin nem vízoldékonyak, így csak *im.* és *sc.* alkalmazhatók (28). Felszívódásukban nagy különbségek vannak. A nátrium- és káliumsók felszívódása gyors, a prokain-penicilliné lassabb, a benzatin-penicilliné a leglassabb. Mind a négy készítmény esetében a benzilpenicillin az aktív molekula, felszabadulásának és felszívódásának sebessége határozza meg farmakokinetikai tulajdonságait. Több állatgyógyászati injekciós készítményben található prokain-penicillin és benzatin-penicillin, a két szer kombinációja egy viszonylag gyorsan kialakuló és tartós hatást alakít ki. A benzilpenicillin-Na, K-t ezzel szemben 4–6 óránként szükséges ismételni (11).

A penicillinek a sejtközötti térben gyorsan megjelennek, de a speciális határfelületeken csak korlátozottan jutnak át. A heveny gyulladás azonban növeli a vér-tej, ill. a vér-agy gáton való átjutásukat. Májban csak kismértékben metabolizálódnak, a vizelettel főként aktív formában ürülnek (11).

Alkalmask *P. multocida* és streptococcusok okozta légúti fertőzések kezelésére, *Bordetella bronchiseptica* ellen azonban hatékonysága nem megfelelő. Streptococcusok – mint torok-, bőr-, fülgyulladás – esetén kimagasló hatékonyságúak. Használhatjuk clostridiumok okozta megbetegedésekben, pl. tetanusz kezelésére is. Sebfertőzések esetén, ha *Streptococcus* vagy *Peptostreptococcus spp.* fertőzésre van gyanú, szintén javasolhatóak. Sztreptomocinnal kombinálva leptospirosis kezelésére is alkalmasak (11). Alkalmazhatók Lyme-kór kezelésére is, de a tetraciklinek és a makrolidok elterjedése óta ezirányú alkalmazásuk ritkább (11).

A szűk spektrumú penicillinek alig toxikus vegyületek, de allergiás reakciók előfordulhatnak, általában csalánkiütés, ödéma formájában. Az állatokban ritkábban

#### A penicillinek a sejtközötti térben gyorsan megjelennek, de a speciális határfelületeken csak korlátozottan jutnak át

**A penicillináz-stabil penicillinek alkalmazsak penicillinázt termelő staphylococcusok okozta fertőzések gyógykezelésére**

**Az ampicillin és az amoxicillin Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok ellen is hatékony**

**Gyakran kombinálják őket  $\beta$ -laktamáz gátlókkal**

alakul ki túlérzékenységi reakció, mint emberekben (17). *Im.* és *sc.* alkalmazásnál a beadás helyén kialakuló lokális reakció, fájdalom jelentkezhet (28). A mellékhatások között még a korábban említett dysbacteriosis jöhet szóba, bár a szűk spektrumú penicillineké a legkevésbé kifejezett ez a hatás.

A **penicillináz-stabil penicillinek** közé tartozó fontosabb hatóanyagok az oxacillin, kloxacillin, valamint a már nem forgalmazott meticillin. Ezek a vegyületek alkalmasak streptococcusok és penicillinázt termelő staphylococcusok okozta fertőzések gyógykezelésére (11). Az MRSA- és MRSP-törzsekre nem hatnak. A meticillin gyorsan hidrolizál a gyomorban, így *per os* nem alkalmazható. Az oxacillin és a kloxacillin elméletileg adható szájon át, de kutyákban a felszívódásuk bizonytalan (11). Megoszlásuk, metabolizmusuk a szűk spektrumú penicillinekéhez hasonló. Használatuk főleg bőrgyulladások esetén jön szóba, de bizonytalan felszívódásuk miatt állatorvosi alkalmazásuk nem terjedt el, helyette a cefalosporinok alkalmazhatók (28).

A **szélesített spektrumú penicillinek** közé tartozó főbb hatóanyagok az ampicillin és az amoxicillin. Ezek az antibiotikumok Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok ellen is hatékonyak. A laktamáztermelő baktériumok terjedése miatt gyakran kombinálják ezeket a hatóanyagokat béta-laktamáz gátlókkal, az ampicillint általában szulbaktámmal, az amoxicillint klavulánsavval. Állatorvosi vonalon az amoxicillin-klavulánsav kombináció terjedt el napi kétszeri 12,5-20 mg/ttkg adagban, mivel kisállatokban az ampicillin felszívódása rossz, kevesebb, mint 50% (28). Az amoxicillin felszívódása viszont egyformán jó kutyában és macskában is, amelyet az etetés időpontja alig befolyásol (15). Ezzel szemben az ampicillin felszívódását az eleséggel való együtt adás még tovább rontja. Az amoxicillin és klavulánsav kombinációjában előnyös, hogy a két hatóanyag farmakokinetikája nagyon hasonló, és ez tovább növeli együttes hatékonyságukat. A klavulánsav felszívódása az amoxicillinéhez hasonló mértékű, általában kissé jobb is annál (5, 39). Mellékhatásként kutyában és macskában jelentkezhet hányinger, hányás vagy hasmenés, amely feltehetően a klavulánsav közvetlen bélfaligató hatása miatt alakul ki, ezért az amoxicillin-klavulánsav dózisát *per os* csak indokolt esetekben emeljük (pl. bőrgyulladásnál). Felszívódás után terápiás koncentrációt érnek el a bőrben, a hörgőváladékban, a nyirokcsomókban, és kiválasztódnak a bélnedvvel is. A májban alig metabolizálódnak, a vizelettel ürülnek főként aktív formában. Az amoxicillin kb. 80%-a kerül aktív formában a vizeletbe, ezzel akkora koncentrációt érve el, hogy az egyébként kevésbé érzékeny baktériumok (*E. coli*, klebsiellák, proteusok) esetében is biztos baktericid hatás jelentkezik.

Az ampicillin és az amoxicillin kombinációs készítményeiben sóformájuk jelentősen befolyásolja farmakokinetikai tulajdonságait. Nátriumsójuk vízben jól oldódik, felszívódásuk parenterális adás esetén gyors. *iv.* is adhatók súlyos fertőzésekben. Az amoxicillin/ampicillin-trihidrát ezzel szemben nem vízoldékony, *iv.* nem alkalmazható. Lassabb a felszívódása, így 12 óránként elég adagolni a tablettás formát, injekcióban forgalomban vannak depó hatású készítmények, melyeket 24-48 óránként elegendő ismételni. Az amoxicillin *per os* átlagos adagja 15-25 mg/kg naponta kétszer vagy háromszor. Gram-negatív fertőzések, ill. húgyúti fertőzések esetén javasolt a napi háromszori alkalmazás. Az amoxicillin-klavulánsavnál hasonló megfontolások figyelembe vételével adagja 12,5-25 mg/kg.

Alkalmazásukkor mindig törekedni kell a szűkebb spektrumú szer (klavulánsav nélküli forma) használatára. *Pl.* laktamáztermelő *E. coli* okozta húgyúti fertőzéseknel is szóba jöhet az amoxicillin önmagában, mivel olyan nagy koncentrációban jelenik meg a hatóanyag a vizeletben, hogy ezt az *in vitro* rezisztens baktériumot is képes elpusztítani (15). Klavulánsavval kombinálva hatékonysága tovább nő. Bőr- és légnyrészsérüléseknél, szemhéjgyulladásnál általában laktamáztermelő staphylococcusok a kórokozók, így a klavulánsavval



kombinált forma használata javasolt. Tőgygyulladásnál szintén laktamáztermelő baktériumok (*E. coli*, staphylococcusok) a kórokozók, ebben az esetben is a kombinációs készítmény ajánlott. Légúti megbetegedéseknél viszont általában elegendő az amoxicillin önmagában, de megjegyzendő, hogy a kedvezőtlen farmakokinetika miatt erre a célra a tetraciklinek, makrolidok, fluorokinolonok alkalmazása jobb választás (17). A Lyme-kór kezelése során is alkalmazható amoxicillin, bár a doxiciklin vagy az azitromicin az elsődleges választás. Szájüregi fertőzések, harapott sebek, hepaticus encephalopathia kezelésére szintén javasolható az amoxicillin-klavulánsav kombináció (15). Ortopédiai fertőzéseknél az amoxicillin 30 mg/kg adagban napi 3-szor javasolható, de a széles körben elterjedt *Staphylococcus*-rezisztencia miatt az amoxicillin-klavulánsav nagy adagja élvez előnyt.

A széles spektrumú penicillinek alig toxikus vegyületek. A szűk spektrumú penicillinekhez hasonló arányban fordul elő allergia, a dysbacteriosis azonban jóval gyakoribb mellékhatás az előző csoporthoz képest. A klavulánsavnak lehet a béltre gyakorolt motilitásnövelő mellékhatása, beadás után nem sokkal jelentkező hányást okozhat. Ritka mellékhatásként gyógyszerkiütés, bőrelhalás jelentkezhet. Nagy adagban, 50 mg/kg fölötti iv. alkalmazva szedációt okoz.

A negyedik csoport a **Pseudomonas-ellenes penicillinek**. Ezek közül kiséletgyógyászatban a piperacillinnek van klinikai jelentősége. Gram-negatív baktériumokra kifejezettebben hat, mint az amoxicillin, továbbá ez az egyetlen penicillin-származék, ami hatékony *P. aeruginosa* ellen. A *P. aeruginosa* laktamáztermelő képessége miatt a piperacillin + tazobaktám kombinációt alkalmazzák leggyakrabban. iv. vagy im. alkalmazásakor adagja 30-50 mg/kg naponta kétszer. *P. aeruginosa* okozta tüdőgyulladás fontos gyógyszere, de használható anaerobok okozta súlyos fertőzésekben, pl. hashártyagyulladás vagy osteomyelitis esetén. *Pseudomonas*-tüdőgyulladás esetén tobramicinnel vagy amikacinnal kombinálva érhető el még jobb eredmény (8, 11). Mivel a *P. aeruginosa* elleni antibiotikumok a humán gyógyászat fontos gyógyszerei, állatorvosi használatuk csak különösen indokolt esetben javasolt. Emiatt, bár számos baktérium ellen hatékonyak, alkalmazásuk leginkább csak életet veszélyeztető kórképekben ajánlott.

### CEFALOSPORINOK

A  $\beta$ -laktám vázas antibiotikumok másik csoportja a cefalosporinok, az egyik legtöbb hatóanyagot tartalmazó antibiotikum-csoport. Első tagját, a cefalosporin C-t 1945-ben izolálták először, mára viszont csaknem száz különböző hatóanyagot sorolnak ide. Jelentős áruk miatt az állatgyógyászatban széleskörűen nem terjedtek el, de pl. bőrgyógyászat területén rutinszerűen alkalmaznak cefalosporinokat.

A jelenleg használt cefalosporinok félszintetikus,  $\beta$ -laktám vázas antibiotikumok. Fontos előnyük a penicillinekkel szemben, hogy a staphylococcusok által termelt penicillinázokkal szemben rendkívül ellenállóak, így a *S. aureus*, *S. pseudintermedius* és egyéb, koaguláz-negatív staphylococcusok okozta kórképek kezelésének kiemelkedően fontos gyógyszerei.

A penicillinekhez hasonlóan ezek a vegyületek is a baktériumok sejtfal szintézisét gátolják. A cefalosporinokkal szembeni rezisztencia is a penicillinekhez hasonló három mechanizmusokon keresztül valósul meg: *ab ovo* rezisztensek a mycobacteriumok, a rickettsiák, chlamydiák, mycoplasmák. A  $\beta$ -laktamáz enzimek egy része képes a cefalosporinok laktámvázatát is felnyitni, és a PBP-mutáció révén kialakuló MRSA- és MRSE-törzsek ellen a cefalosporinok is – szinte kivétel nélkül – hatástalanok. A cefalosporinokat antibakteriális spektrumuk, laktamáz-stabilitásuk alapján 5 generációba soroljuk. A humán gyógyászat számára kifejlesztett, meticillin-rezisztens törzsek ellen is hatékony 5. generációs cefalosporinokat az állatgyógyászatban nem alkalmazzuk (4. táblázat).

**A *Pseudomonas*-ellenes penicillinek közül kisállatgyógyászatban a piperacillinnek van klinikai jelentősége**

**A cefalosporinok a staphylococcusok által termelt penicillinázokkal szemben rendkívül ellenállóak**

## 4. TÁBLÁZAT. A cefalosporinok csoportosítása

TABLE 4. Classification of cephalosporins

	<i>per os</i>	<i>parenteralis</i>
1. generáció	cefalexin cefadroxil	cefazolin
2. generáció	cefuroxim-axetil	cefuroxim
3. generáció	-	ceftazidim cefovecin cefotaxim ceftriaxon
4. generáció	-	cefquinom

**Az első generációs cefalosporinok antibakteriális spektruma viszonylag szűk, mellékhatásaik ritkák, szervezetben való megoszlásuk korlátozott**

Az első generáció tagjai a leggyakrabban használt cefalosporinok állatgyógyászat területén. A kisállatgyógyászat területén három hatóanyagnak van klinikai jelentősége, ezek a cefalexin, cefazolin és a cefadroxil. Antibakteriális spektrumuk viszonylag szűk, mellékhatásaik ritkák, szervezetben való megoszlásuk korlátozott. Kifejezetten ellenállóak a penicillinázokkal szemben, de érzékenyek a Gram-negatívok által termelt  $\beta$ -laktamázokra, így kiemelkedő hatékonyságúak a Gram-pozitív kórokozók ellen, Gram-negatív baktériumok elleni hatékonyságuk azonban elmarad a további generációktól. A szájon át adható hatóanyagok felszívódása állatfajonként változó mértékű, amelyet az etetés ideje nem befolyásol. A leggyakrabban használt cefalexin esetében a biológiai hasznosulás kutyában és macskában kb. 75% (34). A cefalexin és a cefadroxil jól alkalmazható staphylococcusok okozta pyoderma gyógykezelésére (23). Mivel mellékhatásuk ritka és nem súlyos, továbbá a rezisztencia nem gyakori és lassan alakul ki, így a bőrgyulladásoknál javasolt 4–6 hetes kezelésre is alkalmasak (34). Harapott sebek kezelésére azonban kevésbé alkalmasak (13), ilyenkor az amoxicillin-klavulánsav jobb választás, az anaerobok elleni kifejezettebb hatékonysága miatt. A cefadroxil kifejezetten hatékonynak bizonyult a különböző csontműtétek komplikációinak visszaszorításában (27). A cefazolin jól használható lágysebészeti beavatkozások előtti műtéti profilaxisra, amikor staphylococcusok vagy streptococcusok jelenlétére számíthatunk, ekkor 20–30 mg/ttkg adagban 30 perccel műtét előtt iv. alkalmazzuk, majd kétóránként ismételjük hosszú műtét esetén (31). Csontműtétek esetében a cefazolin 8 mg/ttkg óránkénti vagy 22 mg/ttkg kétóránkénti adagja javasolt (22). Cefazolint használhatunk helyileg és subconjunctivalisan szemészeti esetekben; kifejezetten hatékony az ún. komplikált szaruhártyafekélyek esetén, amikor Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok vegyesen vannak jelen. Szinergista hatást mutat aminoglikozid és fluorokinolon tartalmú szemcseppekkel (33).

A 2., 3., és 4. generációs hatóanyagok antibakteriális spektruma szélesebb,  $\beta$ -laktamáz-stabilitásuk, a Gram-negatív baktériumok sejtfalán való átjutási képességük jobb, de a Gram-pozitívok elleni hatásuk kevésbé kifejezett. Ezért bizonyos 3. és 4. generációs cefalosporinok hatékonyak *P. aeruginosa* ellen is, de staphylococcusok és streptococcusok okozta megbetegedések terápiájára inkább első vagy második generációs hatóanyag alkalmazása javasolt.

**A második generáció képviselőinek antibakteriális spektruma hasonló az amoxicillin-klavulánsav kombinációhoz, de anaerobok ellen kevésbé hatékonyak**

A második generáció képviselőinek antibakteriális spektruma hasonló az amoxicillin-klavulánsav kombinációhoz, de anaerobok ellen kevésbé hatékonyak, enterococcusok ellen nem hatnak. Ez utóbbinak fontos szerepe lehet komplikált húgyúti fertőzésekben. Előnyük, hogy a bélflórát kevésbé károsítják. Farmakokinetikájuk jobb, ezért pl. középfülgyulladás esetén is jól használhatóak. A cefaklór és a cefuroxim-axetil kivételével szájon át adva nem szívódnak fel, a speciális határfelületeken korlátozottan jutnak át. A vizelettel aktív formában ürülnek, ezért veseelégtelenségben az ürülési idő meghosszabbodhat, ekkor az adagot csökkenteni kell. Általános adagjuk

**A harmadik generációs hatóanyagoknak széles az antibakteriális spektruma,  $\beta$ -laktamáz enzimekkel szemben kimagasló az ellenálló-képességük**

**A cefovecin felezési ideje hosszú, hatása két hétig tart**

**A negyedik generációs cefalosporinok spektruma széles, Gram-pozitív baktériumok ellen az előzőeknél hatékonyabbak**

10-20 mg/kg, szájon át vagy parenteralisan naponta kétszer. Kisállatok gyógykezelésére ebből a csoportból a cefuroximot használjuk. A cefuroxim-axetil a cefuroxim előalakja, amely a bélfalban, ill. a májban alakul át aktív cefuroximá, kiváló biológiai hasznosulást eredményezve.

A harmadik generációs hatóanyagok közül állatorvosi vonalon a ceftazidim, ceftiofur, cefoperazon és főként a cefovecin terjedt el. Széles az antibakteriális spektrumuk,  $\beta$ -laktamáz enzimekkel szemben kimagasló az ellenálló-képességük, így kiemelkedően hatékonyak az *Enterobacteriaceae* család tagjaival, ill. egyéb Gram-negatív baktériumokkal szemben (főleg intravénásan alkalmazva), de Gram-pozitív kórokozók elleni hatékonyságuk kevésbé kifejezett (17, 26, 42). A cefixim és a cefpodoxim-proxetil kivételével a harmadik generációs hatóanyagok szájon át nem szívódnak fel. A cefoperazon *intramuscularis* beadása esetén a biológiai hasznosulás 40%, így intravénás beadása javasolt. A ceftazidim kutyában és macskában is jól felszívódik im. és sc. beadás esetén is (3, 25). A ceftiofurnak felszívódás szempontjából három formáját különböztetjük el. A ceftiofur-Na és a ceftiofur-HCl gyorsan felszívódik, míg az ún. kristályos szabad sav forma lassan adja le a hatóanyagot, így kb. 150 óras hatékony gyógyszer szintet biztosít bizonyos légúti kórokozók ellen. Megoszlásuk a szervezetben gyors és teljes. A placentán kivétel nélkül mind átjutnak, magzatkárosító hatást azonban nem figyeltek meg. A ceftriaxon és a cefotaxim átjut a vér-agy gáton is, terápiás koncentrációt érve el a liquorban. A hatóanyagok többsége vizelettel aktív formában ürül, így alkalmasak húgyúti fertőzések kezelésére. A cefoperazon és a ceftriaxon a májban is metabolizálódik, az epével és a vizelettel is ürül, így veseelégtelenség esetén sem kell az adagot csökkenteni. A cefovecin felezési ideje hosszú, kutyában 133 óra, macskában 166 óra (36, 37) a hatóanyag általában 14 napig képes terápiás koncentrációt elérni a transzudatumban, plazmában és a vizeletben. A cefovecin kedvező farmakokinetikai tulajdonságai miatt a bakteriális bőrgyulladások hatékony és kedvelt gyógyszere. Két hétig tartó hatása miatt a megkívánt 3-4 hetes *S. pseudintermedius* ellenes terápia két sc. injekcióval megvalósítható. Meg kell említenünk azonban, hogy a staphylococcusok fakultatív intracelluláris kórokozók, a cefalosporinok sejtbe való bejutása és kumulációja azonban igen kismértékű. A cefovecin hatékony továbbá a *Pasteurella*, *Prevotella*, *Porphyromonas* és a *Bacteroides* nemzetségek ellen is, ezért kutyában és macskában alkalmas az íny- és fogmedergyulladások kezelésére (35), *B. bronchiseptica* ellen azonban hatékonysága nem kielégítő (19). A cefoperazon, cefovecin és ceftiofur kivételével a harmadik generációs cefalosporinokat jelentős áruk és a rezisztencia terjedése miatt állatorvosi vonalon ritkán használják, de más hatóanyagra nem reagáló esetekben, mint pl. multirezisztens hólyaggyulladás, pyelonephritis esetén, életveszélyes állapotokban, különösen Gram-negatív baktériumok által okozott septikaemiában használatuk indokolt lehet. Azokban az esetekben, mikor a szepszist okozó baktériumok között *P. aeruginosa* is szerepel, a ceftazidimet (25) javasolt választani 30 mg/ttkg 4 óránként iv./sc. vagy 25 mg/ttkg im. napi kétszeri/háromszori adagolással. A hatékonyság növelésének érdekében célszerű aminoglikozidokkal (gentamicin, tobramicin, amikacin) kombinálni. A ceftriaxonnak kiváló a penetrációja a csontszövetbe, így nyílt törések, osteomyelitis ill. discospondylitis esetén is jól használható 30-50 mg/ttkg adagban, napi egyszer vagy kétszer. Igen hatékony szer továbbá a Lyme-kór kezelésére is, különösen idegrendszeri tünetek megjelenésekor (9, 16, 21). A ceftriaxon mellett a cefotaxim is az elsődlegesen választandó hatóanyagok közé tartozik agyhártyagyulladás esetén. Adagja 30-50 mg/ttkg iv. vagy im. naponta kétszer.

A negyedik generációs cefalosporinoknak az előző csoporthoz hasonló a spektruma, de Gram-pozitív baktériumok ellen az előzőeknél hatékonyabbak. Állatorvosi jelentősége a cefquinomnak van. Szájon át való rossz felszívódása miatt parenteralisan kell alkalmazni. Kutyában a felezési ideje kevesebb, mint 1 óra, de elhúzódó felszívódása miatt napi egyszeri alkalmazás elegendő. Főleg

nagyállatok kezelésére használják, a hatóanyag kritikus fontosságú mivolta, valamint ára miatt a kisállatgyógyászat területén nem terjedt el (28, 5. táblázat).

##### 5. TÁBLÁZAT. A kisállatgyógyászatban alkalmazott, fontosabb cefalosporinok adagolása

TABLE 5. Dosages of the most important cephalosporins in the small animal medicine

Hatóanyag	Adag	Beadási gyakoriság
cefalexin	20–25 mg/ttkg po., im., sc.	12 óra
cefadroxil	22–30 mg/ttkg po., im., sc.	12 óra
cefazolin	20–25 mg/ttkg iv., im.	8 óra
cefuroxim	10–15 mg/ttkg po., iv., im.	12 óra
ceftazidin	25–50 mg/ttkg iv., im.	8–12 óra
cefovecin	8 mg/ttkg sc.	14 nap
cefotaxim	kutya: 50 mg/ttkg iv., im., sc.	12 óra
	macska: 20–80 mg/ttkg iv., im.	6 óra
cefquinom	Kisállatokra nincs elfogadott adagolás	

**A cefalosporinok a legbiztonságosabb antibiotikumok közé tartoznak, mellékhatásaik ritkák és nem súlyosak**

A cefalosporinok kiváló szelektív toxicitásuknak köszönhetően a legbiztonságosabb antibiotikumok közé tartoznak, mellékhatásaik ritkák és nem súlyosak. Leggyakrabban a beadás helyén kialakuló helyi reakcióval kell számolni, amely enyhébb esetben a beadást követő lassan múló fájdalom, esetlegesen sántítás formájában jelentkezik (16). Iv. beadáskor okozhat vénagyulladás, im. beadás esetén izomelhalást, steril tályogot (16). Szájon át beadva előfordulhat a hatóanyag izgató hatása miatt hányás, ill. hasmenés, amely az eleséggel együtt való beadással kiküszöbölhető. A penicillinekhez hasonlóan jelentős lehet a bélflóra-károsító hatás, amely inkább növényevő állatokban kifejezett. A penicillinekkel való keresztallergiának főleg humán vonalon van jelentősége, amely 5–8% közötti gyakorisággal fordul elő (12), háziállatainkban azonban ritkább. A hyperergiás reakció nem dóziszfüggő, enyhébb esetben lázzal, eosinophiliával és csalánkiütéssel jár, súlyos esetben azonban anaphylaxiás sokk is jelentkezhet. Az újabb hatóanyagok esetén előfordulhat véralvadási zavar, amelynek hátterében thrombocytopenia és thrombopathia áll. A cefalexin glükóz megjelenését okozhatja a vizeletben, ezt vizeletvizsgálat során figyelembe kell venni (29). Egyes cefalosporinok nagy adagban vesekárosodást okozhatnak, főleg beszűkült veseműködésű állatokban, vagy más nephrotoxikus gyógyszerekkel (pl. aminoglikozidokkal) együtt alkalmazva. A két hatóanyagcsoport egymást potenciózó hatásának kihasználásakor ezt figyelembe kell venni (16).

## EGYÉB, BÉTA-LAKTÁM ANTIBIOTIKUMOK

**A monobaktámok és karbapenemek használata kizárólag életveszélyes állapotokban javasolt széles antibakteriális spektrumuk miatt**

A  $\beta$ -laktám antibiotikumok további csoportjai a monobaktámok és a karbapenemek. Ezeket "páncélszekerény-antibiotikumoknak" is szokás nevezni, mivel kizárólag életveszélyes állapotokban javasolt a használatuk a széles antibakteriális spektrumuk és az ellenük kialakuló ritka rezisztencia miatt. A monobaktámokhoz tartozik az aztreonam és a tigemonam. Gram-negatív kórokozók, *P. aeruginosa* ellen kimagasló hatékonyságúak. Csak akkor használhatóak, ha a 3. generációs cefalosporinokra rezisztens a kórokozó. A karbapenemek közé tartoznak a ma ismert legszélesebb spektrumú antibiotikumok, az imipenem (5–10 mg/ttkg naponta kétszer iv.) és a meropenem (10–50 mg/ttkg naponta kétszer iv.), valamint számos újabb vegyület, amelyek még kísérleti stádiumban vannak. Ezek az MRSP-, MRSA-törzsek, valamint a  $\beta$ -laktámokra *ab ovo* rezisztens kórokozók kivételével gyakorlatilag minden kórokozó ellen hatékonyak.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A dolgozat megvalósításához az NKFI PD-121346 számú pályázati forrás volt segítségünkre.

## IRODALOM

1. ABRAHAM, E. P. – CHAIN, E.: An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature*, 1940. 146. 837.
2. AGOSTINO, J. W. – FERGUSON, J. K. et al.: The increasing importance of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Med. J. Aust.*, 2017. 207. 388–393.
3. ALBARELLOS, G. A. – AMBROS, L. A. – LANDONI, M. F.: Pharmacokinetics of ceftazidime after intravenous and intramuscular administration to domestic cats. *Vet. J.*, 2008. 178. 238–243.
4. BOOTHE D. M.: *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2nd ed. Elsevier Saunders. US. 2001.
5. CARCELES, C. M. – ESCUDERO, E. et al.: Pharmacokinetics of amoxicillin (clavulanic acid combination) after intravenous and oral administration in goats. *Vet. Quart.*, 1995. 17. 134–138.
6. DATTA, N. – KONTOMICALOU, P.: Penicillinase synthesis controlled by infectious R factors in Enterobacteriaceae. *Nature*, 1965. 208. 239–244.
7. DAVIS, F. M. – IVERSON, S. A. et al.: Household transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and other staphylococci. *The Lancet*, 2012. 12. 703–716.
8. DJORDJEVIC, Z. M. – FOLIC, M. M. – JANKOVIC, S. M.: Distribution and antibiotic susceptibility of pathogens isolated from adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in intensive care unit. *J. Infect. Public Health*, 2017. 10. 740–744.
9. FINGERLE, V. – WILSKÉ, B.: Stage-oriented treatment of Lyme borreliosis. *MMW Fortschr. Med.*, 2006. 148. 39–41.
10. GÁLFI P. – CSIKÓ Gy. – JERZSELE Á.: *Állatorvosi gyógyszerteran I.* Budapest, Biró Family Nyomda és Könyvkiadó, 2015.
11. GÁLFI P. – CSIKÓ Gy. – JERZSELE Á.: *Állatorvosi gyógyszerteran III.* Budapest, Biró Family Nyomda és Könyvkiadó, 2015.
12. GIGUERE, S. – PRESCOTT, J. F. et al.: *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, 4th ed. Blackwell publishing. Ames, 2006.
13. GOLDSTEIN, E. C. – CITRON, D. M. – RICHWALD, G. A.: Lack of in vitro efficacy of oral forms of certain cephalosporins, erythromycin and oxacillin against *Pasteurella multocida*. *Antimicrob. Agents Ch.*, 1988. 32. 213–215.
14. HEMAN-ACKAH, S. M.: Comparison of Tetracycline Action on *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* by Microbial Kinetics. *Antimicrob. Agents Ch.*, 1976. 10. 223–228.
15. JERZSELE Á. – SEMJÉN G.: Az amoxicillin-klavulánsav antibiotikum-kombináció használata az állatgyógyászatban. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2006. 128. 419–426.
16. JERZSELE Á. – SEMJÉN G.: A cefalosporinok állatgyógyászati alkalmazása. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2009. 131. 692–704.
17. JONES, R. N. – SADER, H. S. et al.: Comparisons of parenteral broad spectrum cephalosporins tested against isolates from pediatric patients: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998–2004). *Diagn. Micr. Infect. Dis.*, 2007. 57. 109–116.
18. KAHN, C. M. – LINE, S.: *The Merck Veterinary Manual* 11th ed., Merck and co. Inc. Kenilworth, NJ, USA, 2016.
19. LITSTER A. L. – WU C. C. – CONSTABLE P. D.: Comparison of the efficacy of amoxicillin-clavulanic acid, cefovecin, and doxycycline in the treatment of upper respiratory tract disease in cats housed in an animal shelter. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2012. 241. 218–26.
20. LIVERMORE, D. M.:  $\beta$ -Lactamases in Laboratory and Clinical Resistance. *Clinical Microbiology Reviews.*, 1995. 557–584.
21. LUFT, B. – MARIUZ, P.: Use of third-generation cephalosporins. *Spirochetes. Hosp Pract (Off Ed).*, 1991. 26. 34–39.
22. MARCELLIN-LITTLE, D. J. – PAPICH, M. G. et al.: Pharmacokinetic model of cefazolin distribution during total hip arthroplasty in dogs. *Am J. Vet. Res.*, 1996 57. 720–723.
23. MASON, I. S. – KIETZMANN, M.: Cephalosporins – pharmacological basis of cilical use in veterinary dermatology. *Vet. Dermatol.*, 1999.10. 187–192.
24. MEYER, A. P. – BRIL-BAZUIN, C. et al.: Uptake of Azithromycin by Human Monocytes and Enhanced Intracellular Antibacterial Activity against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Ch.*, 1993. 2318–2322.
25. MOORE, W. K. – TREPANIER, L. A. et al.: Pharmacokinetics of ceftazidime in dogs following subcutaneous administration and continuous infusion and the association with in vitro susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*. *Am. J. Vet. Res.*, 2000. 61. 1204–1208.
26. NEU, H. C.: Do we need the third-generation cephalosporins? *J. Antimicrob. Ch.*, 1984. 14. 1–12.
27. NUNGU, K. S. – OLERUD, C. et al.: Prophylaxis with oral cefadroxil versus intravenous cefuroxime in trochanteric fracture surgery. *Arch. Orthop. Traum. Su.*, 1995. 114. 303–307.
28. PAPICH, M. G.: *Saunders handbook of veterinary drugs, Small and Large Animal*, Elsevier Saunders, 2010.
29. REES, C. A. – BOOTHE, D. M.: Evaluation of the effect of cephalexin and enrofloxacin on clinical laboratory measurements of urine glucose in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2004. 224. 1455–1458.
30. ROLLIN, G. – TAN, X. et al.: Intracellular Survival of *Staphylococcus aureus* in Endothelial Cells: A Matter of Growth or Persistence. *Front Microbiol.*, 2017. 8. 1354.
31. ROSIN, E. – UPHOFF, T. S. et al.: Cefazolin antibacterial activity and concentrations in serum and the surgical wound in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 1993. 54. 1317–1321.
32. ROTSCHAFER, J. C. – OSTERGAARD, B. E.: Combination beta-lactam and beta-lactamase-inhibitor products: antimicrobial activity and efficiency of enzyme inhibition. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 1995. 52. 15–22.
33. SCHWARZ, S. – ENNE, V. I. – VAN DUJIKEREN, E.: 40 years of veterinary papers in JAC – what have we learnt? *J. Antimicrob. Chemother.*, 2016. 71. 2681–2690.
34. SHARMA, N. – ARORA, T. et al.: Gatifloxacin 0,3% Versus Fortified Tobramycin-cefazolin in Treating Nonperforated bacterial corneal ulcers. randomized, controlled trial. *Cornea*, 2016. 35. 56–61.

35. SILLEY, P. – RUDD, A. P. et al.: Pharmacokinetics of cephalexin in dogs and cats after oral, subcutaneous and intramuscular administration. *Vet. Rec.*, 1988. 122. 15–17.
36. STEGEMANN, M. R. – PASSMORE, C. A. et al.: Antimicrobial activity and spectrum of cefovecin, a new extended spectrum cephalosporin, against pathogens collected from dogs and cats in Europe and North America. *Antimicrob. Agents Ch.*, 2006. 50. 1186–2292.
37. STEGEMANN, M. R. – SHERINGTON, J. et al.: Pharmacokinetics of cefovecin in cats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 2006. 29. 513–524.
38. STEGEMANN, M. R. – SHERINGTON, J. – BLANCHFLOWER, S.: Pharmacokinetics of cefovecin in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 2006. 29. 501–511.
39. TABUCHI, F. – MATSUMOTO, Y. et al.: Synergistic effects of vancomycin and  $\beta$ -lactams against vancomycin highly resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Antibiot.*, 2017. 70. 771–774
40. VREE, T. B. – DAMMERS, E. – VAN DUUREN, E.: Variable absorbance of clavulanic acid after an oral dose of 25 mg/kg of Clavubactin and Synulox in healthy dogs. *J. Vet. Pharm. Therap.*, 2003. 26. 165–171.
41. WEI, C. F. – CHANG, S. K. et al.: Synergism between two amphenicol of antibiotics, florfenicol and thiamphenicol, against *Staphylococcus aureus*. *Vet. Rec.*, 2016. 26. 178–319.
42. WIELER, L. H. – EWERS, C. et al.: Methicillin-resistant staphylococci (MRS) and extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)-producing Enterobacteriaceae in companion animals: nosocomial infections as one reason for the rising prevalence of these potential zoonotic pathogens in clinical samples. *Int. J. Med. Microbiol.*, 2011. 301. 635–641.
43. YANCEY, R. J. – KINNEY, M. L. et al.: Ceftiofur sodium, a broad spectrum cephalosporin: evaluation in vitro and vivo in mice. *J. Vet. Res.*, 1987. 48. 1050–1053.
44. ZHOU, X. – LIU, J. et al.: Molecular characteristics of penicillin-binding protein 2b, 2x and 1a sequences in *Streptococcus pneumoniae* isolates causing invasive diseases among children in Northeast China. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2016. 35. 633–645.

Közlésre ér.: 2017. dec. 20.