

Usage of antibacterial agents in companion animal medicine

Part 2. Aminoglycosides, Tetracyclines, Macrolides, Lincosamides, Phenicol, Polypeptides, Nitroimidazoles, Potentiated sulfonamides, Fluoroquinolones

Literature review

Zs. Roszkos¹
A. M. Veres²
Z. Karancsi²
Á. Jerzsele^{2*}

1. Orosházi Állatkórház
H-5900 Orosháza,
Bajcsy-Zsilinszky u. 25.

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

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

Antibakteriális szerek használata a társállatgyógyászatban II.

Aminoglikozidok, Tetraciklinek, Makrolidok, Linkóزامidok, Fenikolok, Polipeptidek, Nitroimidazolok, Potenciált szulfonamidok, Fluorokinolonok

Irodalmi összefoglaló

Roszkos Zsanett¹, Veres Adrienn Mercédesz², Karancsi Zita², Jerzsele Ákos^{2*}

ÖSSZEFOGLALÁS

A kisállatgyógyászatban az antibiotikumok használata kimagasló jelentőségű az állatorvosok mindennapjaiban a fertőzések megelőzése és kezelése kapcsán. Használatuk olyannyira rutinszerűvé vált, hogy az állatorvosoknak jelentős szerepe van a rezisztens baktériumtörzsek szelektálásában, ill. elsődleges szerepe e rezisztencia terjedésének megelőzésében. Ahhoz, hogy a jelenleg alkalmazott antibiotikumok a későbbiekben is megfelelő hatékonysággal rendelkezzenek, mérlegelni kell a használat szükségességét, az adott fertőzés jellegét. A kórokozók ismeretében, adekvát szert, dózist és terápiás tartamot kell alkalmazni. Ebben a döntésben segít – az érzékenységi vizsgálatok fontosságának hangsúlyozása mellett – az empirikus gyógyszerválasztás alapelveinek tisztázása. A szerzők a kisállatgyógyászatban használatos antibiotikumok farmakológiáját, farmakokinetikáját, indikációs körét, mellékhatásait és adagolásukat foglalják össze, klinikai szempontok alapján.

SUMMARY

The usage of antibiotics to treat and prevent bacterial infections in small animals is highly important in the clinical practice. As the use of antibiotics has become widespread, veterinarians play a significant role and have an outstanding responsibility in spreading resistance amongst bacteria strains and preventing its emergence, as well. To preserve the efficacy of antibiotics in the future, the usage of antibiotics should be based on the site and the causative agent of the infection. The clarification of principles for empirical choice of medicines – beside the importance of the susceptibility test – can help the decision. The authors summarize the pharmacological aspects of antibiotics that are used in the small animal practice, detailing their pharmacokinetics, indications, side-effects and their dosage.

Jelen dolgozat a Magyar Állatorvosok Lapjában megjelent, „Az antibakteriális szerek használata a társállatgyógyászatban I.” irodalmi összefoglaló (36) dolgozat szerkesztésének folytatásaként a kisállatgyógyászatban használatos antibakteriális szerek hatásmechanizmusát, -spektrumát, farmakokinetikáját, felhasználási területeit, mellékhatásait és adagolását foglaljuk össze a klinikai állatorvosok munkájának segítése végett. Jelen összefoglalóban a fehérjeszintézis-gátló antibiotikumok tárgyalása mellett a polipeptidek, a nitroimidazolok, a szulfonamid-trimetoprim kombinációk, valamint a gírázgátló fluorokinolonok részletes bemutatása olvasható.

Az aminoglikozidok a bakteriális riboszóma 30S alegységén téves leolvasást okoznak, ami hibás fehérjék képződéséhez vezet

Hatásmódjuk koncentrációfüggő baktericid

Anaerob körülmények között hatástalanok

Kiürülésük aktív formában a veséken keresztül, a vizelettel történik, megoszlásuk korlátozott

AMINOGLIKOZIDOK

Az aminoglikozidok széles körben alkalmazott antibiotikumok az állatgyógyászatban. A csoport elsőként izolált képviselőjét, a sztreptomocint 1943-ban fedezték fel. A penicillinek és a szulfonamidok alkalmazását követően az aminoglikozidok voltak a harmadik antibiotikum-csoport az orvoslás történetében. Hatásmechanizmusukat tekintve fehérjeszintézist gátló antibiotikumok a bakteriális riboszóma 30S alegységén. Valójában nem teljes fehérjeszintézis-gátlást, hanem ún. „misztranszlációt” okoznak, amely hibás leolvasást (ún. „misreading”) eredményez. Ennek következtében hibás aminosavak épülnek be a bakteriális fehérjékbe, elsősorban a baktérium enzimeibe, ill. membránfehérjéibe (15). Az így keletkezett hibásan átfordított (mistranslated) membránfehérjék felelősek az aminoglikozidok baktericid tulajdonságáért, amelyek a sejtmembránba épülve növelik az áteresztőképességet, elősegítve az aminoglikozidok és egyéb antibiotikumok bejutását. A növekvő aminoglikozid-felvétel a riboszóma működésének gátlásán keresztül növeli a baktériumpusztulás sebességét. Hatásmódjuk *koncentrációfüggő baktericid*, azaz az adag növelésével a baktériumölő sebesség nő. Hatékonyságuk lúgos környezetben megnő, így a külső hallójárat gyulladása esetén aminoglikozidot tartalmazó fülcseppes kezelés során kerülni kell a savas jellegű tisztító oldatokat, vagy ezek használata után 30–60 percet követően kell az antibiotikumot alkalmazni (30). Naponta egyszeri adagolásuk előtérbe helyezendő az ennél az adagolási intervallumnál jelentkező mérsékeltebb toxicitás, valamint a több órás posztantibiotikus hatásuk következtében. A posztantibiotikus hatás annál hosszabb, minél nagyobb az aminoglikozid adagja. Spektrumuk elsősorban Gram-negatív aerob baktériumokra és *Staphylococcus*-fajokra terjed ki. Az anaerob kórokozók, ill. a fakultatív aerobok ellen anaerob környezetben nem hatnak, ugyanis a hatóanyagok sejtbe való jutása oxigénigényes folyamat (15). Az aminoglikozidok szinergizmust mutatnak béta-laktám antibiotikumokkal. A szinergizmus alapja, hogy a béta-laktám antibiotikumok meggátolják a baktérium sejtfehérjeszintézisét, így az aminoglikozid könnyebben jut be a baktériumba. A fehérjeszintézis-gátló hatás pedig megakadályozza a működőképes laktamáz enzimek termelődését (15).

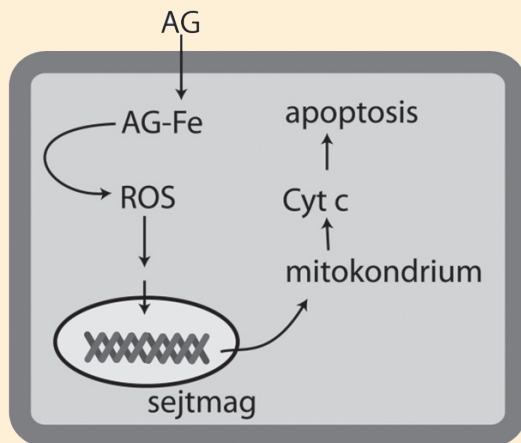
Az aminoglikozidok rossz farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkeznek. Szájon át adva az egészséges béltraktusból nem vagy alig szívódnak fel (átlagosan 3–5%-uk hasznosul), ellenben ennek előnyeként jól alkalmazhatóak hepatitis encephalopathiában (20), valamint antibakteriális kezelést igénylő bélgyulladás esetében a béltraktus patogén aerob baktériumainak elpusztítására. Izomba vagy bőr alá adva jól felszívódnak, ekkor a biológiai hasznosulásuk 75–90%. A májban minimális átalakuláson mennek keresztül, így májkárosító hatással gyakorlatilag nem rendelkeznek. Kiürülésük aktív formában a veséken keresztül, a vizelettel történik. Megoszlásuk korlátozott, azonban terápiás koncentrációkat érnek el az extracelluláris térben, az ízületi, a mellüregi és a hasüregi folyadékokban. A vesekéreghez nagy affinitással kötődnek, emiatt alkalmasak veseméden-gyulladás és húgyúti fertőzések kezelésére a veseműködés folyamatos vizsgálata mellett, ugyanis vesekárosító tulajdonságúak (15).

Az aminoglikozidok csoportjába tartozó főbb hatóanyagok a sztreptomycin, a neomicin, a gentamicin, a tobramicin, és az amikacin. Szintén ide sorolt a spektinomycin is, amely csak bakteriosztatikus hatással rendelkező, kevésbé toxikus aminociklitól. Az aminoglikozidok esetében felállítható egy hatékonysági sorrend, amely során a hatékonyság mellett az antibakteriális spektrumot, ill. a plazmid-mediálta bontóenzimokkal szembeni ellenálló képességet is figyelembe veszik. Ezek alapján a leghatékonyabb az amikacin és a tobramicin, majd ezeket követik csökkenő sorrendben a gentamicin, a neomicin, a kanamicin, a spektinomycin és a sztreptomycin (1. táblázat) (15).

1. TÁBLÁZAT. Az egyes aminoglikozidok antibakteriális spektrumában mutatkozó fontosabb eltérések

TABLE 1. The differences of the antibacterial spectrum of the aminoglycosides

Hatóanyag	<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Mycoplasma</i> spp.	<i>P. aeruginosa</i>
sztreptomycin	+/-	+	-	-
neomicin	+++	+	-	-
gentamicin	+++	++	+	++
spektinomycin	+++	+	+++	-
apramicin	+++	++	++	-
amikacin	+++	+++	NA	+++
tobramicin	++	+++	NA	+++



1. ÁBRA. Az aminoglikozidok (AG) toxicitásának hatásmechanizmusa (14)

FIGURE 1. The mechanism of the toxicity of the aminoglycosides (AG) (14)

Az aminoglikozidokkal szembeni rezisztencia legfőbb oka az R-plazmidok által közvetített enzimatis inaktiválás, amelynek során a foszfotransferázok, acetiltransferázok és adeniltransferázok a hidroxil- és aminocsoportokat úgy módosítják, hogy az aminoglikozid ne kötődhessen a riboszóma 30S alegységhez. Ez a fajta rezisztencia különösen jellemző az *Enterobacteriaceae* család tagjaira, főként az *E. coli* és a *Salmonella* fajokra (15). Indikációs területeik az újabb, biztonságosabb vegyületek megjelenésével szűkültek. A gyakori rezisztencia mellett a másik hátráltató tényezője használatának a hatóanyagok kifejezett toxicitása, elsősorban vesekárosító hatása miatt. A legtoxikusabb hatóanyag a neomicin, a legkevésbé toxikus a spektinomycin. A vesekárosítás jelentősége mind a humán, mind az állatgyógyászatban kifejezett. A hatóanyagok toxicitása egyenes arányban áll a molekulában lévő aminocsoportok számával, amelyek disszociálva pozitív töltést biztosítanak. A pozitívabb töltésű aminoglikozidok ugyanis nagyobb affinitással kötődnek a negatív töltésű foszfolipid membránalkotókhoz. Ezen molekulák nagy koncentrációban találhatóak a vesekéreg hámsejtjeinek membránjában, ill. a cochlea és a vesztibuláris apparátus primer idegsejtjeinek membránjában. A vizeletbe

glomerulus-filtrációval kerülő aminoglikozid kationok a sejtmembrán foszfolipid anionjaihoz, elsősorban a foszfatidil-inozitolhoz kötődnek, majd endocitózissal a vese tubulushámjának sejtjeibe jutnak. Az aminoglikozidok a foszfolipázok működésének gátlásán keresztül a citoszolba jutnak, ahol a mitokondriumokat közvetlenül és közvetetten károsítják. Az apoptózis belső jelátviteli útját károsítják, a légzési lánc működését megszakítják, károsítják az ATP termelést, oxidatív stresszt okoznak, emelik a reaktív oxigén fajták (reactive oxygen species – ROS), a szuperoxid anion és hidroxilgyök szintjét. Az ROS mitokondriális

**Az aminoglikozidok
vesekárosító hatásúak**

A vesekárosító hatás következtében heveny tubulushám-elfajulás alakulhat ki, ami veseelégtelenséghez vezet

Az aminoglikozidok másik fontos mellékhatása az ototoxicitás

Használatuk előtt mindig ellenőrizni kell a veseparamétereket, valamint helyi alkalmazásakor a dobhártya állapotát is

A neomicint elsősorban a helyi és a bélfertőzések kezelésére használják

A gentamicin alkalmazható légúti kórképek, húgyúti fertőzések, hashártyagyulladás, mellhártyagyulladás és súlyos szisztémás fertőzések kezelésére

membránkárosító hatása a citokró-m-C mitokondriumból történő felszabadulásához vezet, ami aktiválja a sejt apoptózisát (1. ábra) (15). Patkányokon végzett kísérlet alapján SHAIK és mtsai megállapították, hogy a gentamicin aszkorbinsav jelenlétében kevésbé károsítja a vesét, mint önmagában. Az aszkorbinsavnak ez a védő hatása vélhetően az oxidatív stressz gátlásán keresztül valósul meg (34).

A vesekárosító hatás következtében heveny tubulushám-elfajulás alakulhat ki, amely heveny vagy idült veseelégtelenséghez vezet. Általában ezek az elváltozások irreverzibilisek. Jóval kifejezettebb a toxicitása, ha hosszabb ideig áll fenn a sejtbe jutás lehetősége. Emiatt az aminoglikozidok napi egyszeri, nagy adagban való alkalmazása előnyösebb a napi többszöri adással szemben. Ez posztantibiotikus tulajdonságuknak köszönhetően, a hatékonyságot nem befolyásolja. Az aminoglikozidok másik fontos mellékhatása az ototoxicitás. Ez esetben a toxikus hatás célsejtjei a fülben található primer érzősejtek, a szőrsejtek. Bizonyos hatóanyagok (pl. gentamicin) elsősorban a vestibularis apparátust, mások (pl. neomicin) a cochleát károsítják. A tobramicin egyaránt károsítja a halló- és egyensúlyozó készüléket. Az elváltozás általában irreverzibilis, és teljes halláskárosodáshoz vezet. Emiatt fontos fülcseppként való alkalmazásuk előtt a dobhártya épségének vizsgálata. Vakvezető kutyák kezelésére az aminoglikozid-tartalmú készítmények alkalmazása a halláskárosodás veszélye miatt nem javasolt (15). Nagy dózis beadásakor neuromuszkuláris blokádnak alakulhat ki, amely izombénulásszerű tünetekkel jár. Ez a jelenség főként kombinációs kezeléseknél alakul ki, anesztetikumokkal, neuromuszkuláris blokkolókkal vagy alvadásban gátolt vértranszfúzió adásával. Ilyen esetekben kalcium adása javasolt (3). A macskák a kutyáknál érzékenyebbek az aminoglikozidokra, akár tályogok gentamicines öblítése is veseelégtelenséghez vezethet (15). A toxicitást befolyásolja a választott hatóanyag, a szervezet állapota, más gyógyszerek egyidejű alkalmazása, és a kezelés időtartama. A legtoxikusabb a neomicin, parenterális alkalmazása emiatt visszасzorult. A gentamicin és a tobramicin nefro- és ototoxikus, míg az amikacinnak főleg ototoxicitása okoz problémát. A szervezet szempontjából, a vese beszűkült működése, az állat dehidrálttsága, a műtét közbeni folyadékterápia elmaradása, vagy cefalosporinok egyidejű beadása fokozhatja a vesekárosító hatást. Ezért használatuk előtt mindig ellenőrizni kell a veseparamétereket, valamint helyi alkalmazásakor a dobhártya állapotát is. A kezelési időtartam legfeljebb 7–10 napig tart, ez alól kivétel az amikacin, amely biztonságosabb volta miatt 14 napig is alkalmazható injekció formájában (15).

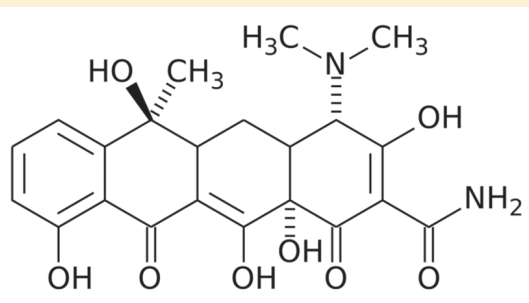
A neomicint, mint legtoxikusabb aminoglikozidot, elsősorban a helyi és a bélfertőzések kezelésére használják. Parenterálisan alkalmazva kifejezetten oto- és nefrotoxikus, ezért ez a beadási mód napjainkban már nem javasolt. Macskáknál már egyszeri injekciós kezelést követően is kialakulhat nefrotoxicitás és halláskárosodás. Adagja szájon át 5–10 mg/ttkg naponta egyszer 3–14 napig. Gyakori összetevője bakteriális kötőhártya-gyulladások kezelésére szolgáló szemcseppeknek, valamint kutyák és macskák esetében külsőhallójárat-gyulladás és bőrgyulladás kezelésére helyileg alkalmazható oldatoknak, szuszpenzióknak és kenőcsöknek.

A gentamicin az egyik leggyakrabban alkalmazott antibiotikum, amely vegyület spektruma a *Mycoplasma*-fajokra és a *P. aeruginosa*-ra is kiterjed. Toxicitása mérsékelt, vesekárosító tulajdonsága miatt hosszútávon nem alkalmazható. Szájon át adva hatékony *E. coli* és *Salmonella* fajok okozta gyomor- és bélgyulladásban. LAZAU és mtsai kutyák és macskák bélsarából gyűjtöttek *Campylobacter*-fajokat, amelyeket PCR-rel azonosítottak, majd érzékenységi vizsgálatot végeztek. Az izolált baktériumok érzékenyek bizonyultak eritromicin mellett gentamicin és sztreptomycin iránt is (24). Im. vagy iv. adva alkalmazható légúti kórképek, húgyúti fertőzések, hashártyagyulladás, mellhártyagyulladás és súlyos szisztémás fertőzések kezelésére. Adagja 5–10 mg/ttkg naponta egyszer 5–7 napig. Ízületbe adva

A tobramicint elsősorban szemcseppekben alkalmazzák

Az amikacin használata csak súlyos, életet veszélyeztető helyzetben javasolt

A tetraciklinek fehérjeszintézis-gátló bakteriosztatikus hatóanyagok



2. ÁBRA. A tetraciklinek szerkezete (<https://hu.wikipedia.org/wiki/Tetraciklin>)

FIGURE 2. The structure of the tetracyclines (<https://hu.wikipedia.org/wiki/Tetraciklin>)

is alkalmazható fertőző ízületgyulladások kezelésére. Helyileg kötőhártya-gyulladás, külsőhallójárat-gyulladás és bőrgyulladás kezelésére lehet igénybe venni.

A tobramicin a gentamicinhez hasonló hatásspektrummal rendelkező, azonban *P. aeruginosa* ellen hatékonyabb antibiotikum. Elsősorban szemcseppekben alkalmazzák, penetrációja a szaruhártya mélyebb rétegeibe jobb, mint a gentamiciné.

Az amikacin hatékonysága és hatásspektruma a tobramicinével gyakorlatilag megegyezik. *P. aeruginosa* ellen az említett szerek közül a leghatékonyabb. Előnye, hogy a rezisztencia vele szemben igen ritka, ugyanis ellenáll az aminoglikozidok többségét inaktíváló bakteriális enzimeknek. Ez elsősorban a *P. aeruginosa* okozta fertőzésekben jelentős. Biztonságosan alkalmazható, hosszabb távú alkalmazást követően sem alakul ki oto-, vagy nefrotoxicitás, azonban a veseműködést ilyenkor is folyamatosan ellenőrizni kell. Kutya és macska esetében az amikacin felhasználási területei elsősorban húgyúti, légúti, hasüregi fertőzések (pl. hashártyagyulladás), ill. a súlyos szisztémás fertőzések kezelése. Kiváló tulajdonságai miatt kiemelten fontos antibiotikum, használata csak súlyos, életet veszélyeztető helyzetben javasolt. Az amikacinak agy jelentősége van továbbá a meticillin-rezisztens *S. aureus* (MRSA) és *S. pseudintermedius* (MRSP) okozta fertőzések kezelésében. Adagja 15–25 mg/ttkg naponta egyszer (15).

TETRACIKLINEK

A tetraciklinek csoportjába tartozó antibiotikumokat először a múlt század közepén izolálták, különböző *Streptomyces*-fajok által termelt anyagokból. Nevüket jellegzetes négy-gyűrűs szerkezetükről kapták (2. ábra).

Tetraciklineket hatástartamuk alapján rövid és hosszú hatású szerekre osztják (2. táblázat).

A rövid hatású hatóanyagokat legalább naponta kétszer kell adagolni, ezzel szemben a hosszú hatású tetraciklineket általában elegendő naponta csak egyszer alkalmazni. A bakteriális riboszóma 30S alegységén gátolják a fehérjeszintézist. Hatásmódjuk terápiás adagolás esetén bakteriosztatikus. A tetraciklinekre szelektív toxicitás jellemző, vagyis az eukarióta sejtek riboszómáihoz lényegesen kisebb affinitással tudnak kötődni, így a kezelt állatok szervezetében nem gátolják a fehérjeszintézist. A tetraciklinek klinikailag is jelentős gyulladásellenes hatással rendelkeznek, amely számos bakteriális eredetű és szövődtött kórforma (pl. légutak gyulladása) esetében kedvező hatású. Hatásspektrumuk széles, kiterjed számos Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumra. A tetraciklinekkel szemben rezisztensek a *Mycobacterium*-fajok, a *Proteus vulgaris*, a *P. aeruginosa* és a *Serratia*-fajok többsége

2. TÁBLÁZAT. Az egyes aminoglikozidok antibakteriális spektrumában mutatkozó fontosabb eltérések

TABLE 2. The differences of the antibacterial spectrum of the aminoglycosides

A tetraciklinek farmakokinetikai különbségei	Rövid hatású	Hosszú hatású
	Klórtetraciklin Oxitetraciklin	Doxiciklin Minociklin
Felszívódás	mérsékelt, etetés befolyásolja	kiváló
Megoszlás	jó	kiváló
Metabolizmus	kis mértékű	közepes fokú
Kiválasztás	főként a vizelettel	vizelettel és epével, ill. inaktívan a vastagbélfalán keresztül

Lipidoldékonyságuk miatt jó farmakokinetikai tulajdonságaik vannak, megoszlásuk kiváló

(15). Lipidoldékonyságuk miatt jó farmakokinetikai tulajdonságaik vannak, megoszlásuk kiváló. Bejutnak a sejtekbe, emiatt intracelluláris kórokozók ellen is hatékonyak (*Mycoplasma*, *Chlamydomphila*, *Borrellia*, *Rickettsia* spp.) (2). A doxiciklin ezen felül képes átjutni a vér-agyagáton is. Felszívódásuk változó, a vízben jobban oldódó hatóanyagok (tetraciklin, oxitetraciklin, klórtetraciklin) felszívódása a gyomor-bélcsatornából korlátozott, általában kisebb, mint 30%. A doxiciklin felszívódása lényegesen jobb, általában több mint 50%, de kutyák esetén akár 90–100%-ot is elérheti. Kalcium- és magnézium-ionokkal kelátokat képeznek, emiatt tejtermékekkel együtt szájon át való alkalmazásuk során hasznosságuk jelentősen csökken (1). Parenterális beadáskor a tetraciklinek felszívódása kedvező. Bejutnak a csontokba és a fogakba, ahol szintén kalciumhoz kötődnek, amelynek hatására az állományuk sárgára színeződik, szerkezetük meggyengülhet, a fogazat rendellenesen fejlődhet. Ezen okok miatt a fiatal, fejlődő egyedek és a vemhes állatok tetraciklinekkel való kezelését el kell kerülni. Rókák orális immunizálása során a csalétekbe helyezett tetraciklin biomarkerként szolgál annak a megállapítására, hogy a vakcina felvétele megtörtént-e, mivel a tetraciklinnel jelölt csalétek elszínezi a fog állományát, amelyet mikroszkópos vizsgálattal ki lehet mutatni (23).

A doxiciklin fontos szerepet játszik a szívférgesség kezelési protokolljában

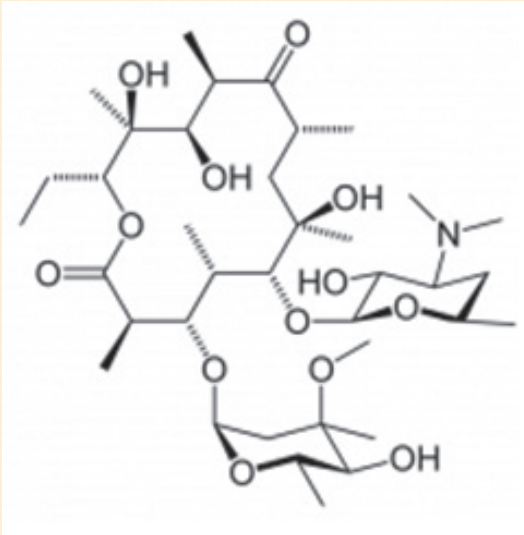
A tetraciklineket *Bordetella bronchiseptica* okozta légúti megbetegedésekben (kennelköhögés, macska rhinotracheitis, krónikus felső légúti fertőzések) (12), bőrfertőzésekben, húgyúti fertőzésekben, *Mycoplasma haemofelis*, *Nocardia* és *Anaplasma* spp. okozta kórképekben (22), Lyme-kór esetén, valamint *Mycoplasma*-, és *Chlamydomphila*-fajok által előidézett fertőzésekben használják (37). A doxiciklin terápiás szinten a könnyben is megjelenik, így szisztémásan is lehet alkalmazni szemhéjgyulladás és kötőhártya gyulladás esetén (33). Továbbá, a doxiciklin fontos szerepet játszik a szívférgesség kezelési protokolljában. Ebben az esetben négy hétig tartó doxiciklin-előkezelés szükséges a szívféregben élő szimbionta *Wolbachia* spp. elpusztításához. A baktériumok pusztulásával *Dirofilaria immitis* ellenálló képessége gyengül, lárvatermelése csökken, érzékenyebb lesz az adulticid melarzominnal szemben, valamint kisebb eséllyel alakul ki túlérzékenységi reakció a mikrofiláriák számának csökkenése valamint az antigenitás csökkenése miatt. Féregellenes hatású makrociklikus laktonokkal együtt alkalmazva a doxiciklint (10 mg/ttkg 12 óránként) nagyobb hatékonyság érhető el a szívférgesség „lassú” kezelésében (4, 6).

A tetraciklinek viszonylag biztonságos hatóanyagok, de helyileg erős a szövetizgató hatásuk

A tetraciklinek mérsékelten gyorsan eliminálódnak a szervezetből. Az eliminációs felezési idejük szerint naponta kétszer (rövid hatásúak) vagy egyszer alkalmazandók (hosszú hatásúak). A rövid hatású tetraciklinek a vizelettel aktív formában ürülnek, míg a doxiciklin bélfalban kelátot képez, majd a bél lumenébe inaktív formában szekretálódik, mintegy 75%-ban. A doxiciklinnek az epével kevesebb, mint 5%-a ürül, a vizelettel pedig körülbelül 20%. Ennek ellenére az összes tetraciklin kellően nagy koncentrációt tud elérni a húgyutakban és az epében is (15).

Hosszú távú alkalmazásuk során fényérzékenyítés következik be

A tetraciklinek viszonylag biztonságos hatóanyagok. Terápiás indexük a legtöbb állatfaj esetén nagy ($TI > 10$). Mellékhatásaik közé sorolandó erős szövetizgató hatásuk, ami miatt az injekciós készítmények alkalmazása fájdalommal jár, macskák esetén szájon át alkalmazva pedig nyelőcsőgyulladást, akár -elhalást okozhatnak. Ezt súlyosbítja, hogy a gyomorban feloldódva savas oldat keletkezik, amelynek hatására regurgitáció vagy hányás következik be. Ennek megelőzőeként javasolt a beadást követően fecskendővel vizet adni, hogy az esetlegesen nyelőcsőben elakadó tabletták a gyomorba jusson (17). Ritkán vesekárosító hatásúak, valamint rágcsálókban szájon át alkalmazva a hasznos bélflórát károsítják, dysbacteriosist okozhatnak. Hosszú távú alkalmazásuk során fényérzékenyítés következik be, ami miatt közvetlen napsugárzás hatására a napfénynek kitett területeken bőrpír, duzzanat, hólyagosodás alakul ki (27).



3. ÁBRA. A makrolidok szerkezete (15)

FIGURE 3. The structure of the macrolides (15)

A makrolidok fehérje-szintézis-gátló, bakteriosztatikus, bizonyos esetekben, nagy koncentrációban, baktericid hatóanyagok

A spiramicin kifejezett szöveti felhalmozódásra képes az ínben, emiatt szájüregi fertőzésekben gyakran használják

Az azitromicin farmakokinetikai tulajdonságai kedvezőbbek az eritromicinéhez képest

MAKROLIDOK

A makrolid antibiotikumok a szűk spektrumú penicillinekhez hasonló antibakteriális spektrummal rendelkező, de egyben *Mycoplasma*-fajok ellen is hatékony vegyületek. Ezekre az antibiotikumokra jellemző, hogy makrociklikus laktongyűrűt tartalmaznak, amelyhez valamilyen cukorszármazék kapcsolódik (3. ábra) (15).

A makrolidok a fehérjeszintézist gátolják a transzlokáció megakadályozásával, az 50S riboszómaegységhez reverzibilisen kapcsolódva. Ennek következtében az inkomplett fehérjelánc elkészülése előtt leválik a riboszómáról. Kötőhelye átfedésben van a linkozamidokéval, emiatt együttes alkalmazásuk nem javasolt. Hatásmódjuk bakteriosztatikus, azonban nagy koncentrációban egyes érzékeny kórokozók (Gram-negatív tápigényes baktériumok) ellen baktericid tulajdonságúak lehetnek. Lipofil vegyületek, gyenge bázisok, farmakokinetikai tulajdonságaik kedvezőek. A makrolidokra általánosságban jellemző, hogy nagy sejten belüli koncentrációt érnek el, jó a szöveti megoszlásuk, és hosszú a felezési idejük. Az antibakteriális spektrumáról elmondható, hogy hatékonyak a Gram-pozitív baktériumokkal szemben, beleértve az anaerobokat valamint a tápanyagigényes Gram-negatív baktériumokat is (15). A kisállatgyógyászatban az eritromicin, azitromicin, klaritromicin és a spiramicin kerül leggyakrabban felhasználásra.

Az eritromicin Gram-pozitív *Staphylococcus*- és *Streptococcus*-fajok, Gram-negatív *Bordetella*-, *Pasteurella*-, *Mycoplasma*-fajok, valamint mérsékelt, de anaerob baktériumok ellen is hatékony. A Gram-negatív baktériumok gyakran rezisztensek. Az eritromicin bázikus kémhatású, savérzékeny, azaz inaktiválódik a gyomorban, erősen keserű és gyengén szívódik fel, ami miatt alkalmazása visszaszorult. Izomba, vagy bőr alá adva fájdalmat okoz irritáló hatása miatt, ezért szájon át való alkalmazása előnyben részesül. A megoszlására jellemző, hogy a szöveti koncentrációja nagyobb, mint a plazmakoncentráció, különösen a tüdőben, ezért gyakran használják légzőszervi kórképek kezelésére. A vér-agyagáton nem jut át, azonban a placentán igen. Mellékhatásként regurgitációt vagy hányást okozhat, különösen kutyánál szájon át történő alkalmazása esetén. Ennek oka, hogy irritálja a gyomor-bélcsatornát (15).

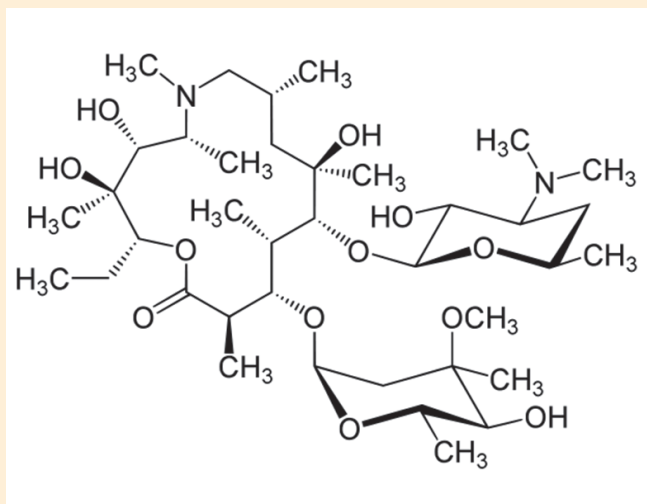
Kisállatokban az eritromicin használható *Staphylococcus*-fajok okozta bőrgyulladás, *Mycoplasma* okozta légzőszervi megbetegedések, *Campylobacter* okozta hasmenések kezelésére. Légzőszervi megbetegedések esetén gyakran használnak eritromicint, még akkor is, ha a kórokozó nem ismert, mivel az eritromicin átjut a vér-bronchusgáton és hatékony mennyiséget ér el a hörgői váladékban. Adagja 10–20 mg/ttkg per os 8 óránként (15).

A spiramicin jelentős, akár 30–60-szor nagyobb koncentrációt képes elérni számos szövetben a plazmakoncentrációhoz viszonyítva. Kifejezett szöveti felhalmozódásra képes az ínben, emiatt szájüregi fertőzésekben gyakran igénybe vett szer. Szájon át való alkalmazása során viszonylag jól felszívódik. A csontokban is jelentős koncentrációt ér el, ahonnan lassan, több mint 24 nap alatt ürül ki. Anaerobok elleni aktivitása és nagy szöveti koncentrációja miatt fogágy- és fagygyulladás kezelésekor igen hatékony szer, amit egy nemrégiben megjelent hazai tanulmány is megerősített (15, 20).

Az azitromicin az azalidok csoportjába tartozik, az eritromicin származéka emiatt hatásmechanizmusuk, és hatásspektrumuk hasonló. A csoport nevét a laktongyűrűbe inzertálódott azocsoportról kapta (4. ábra) (15). Az azocsoport miatt a vegyület farmakokinetikai tulajdonságai kedvezőbbek az eritromicinéhez képest. A gyomorsavnak jobban ellenáll, biológiai hasznosulása ezáltal jobb. Az azitromicin hatásos a Gram-pozitív aerob baktériumok ellen, mérsékelt hatást

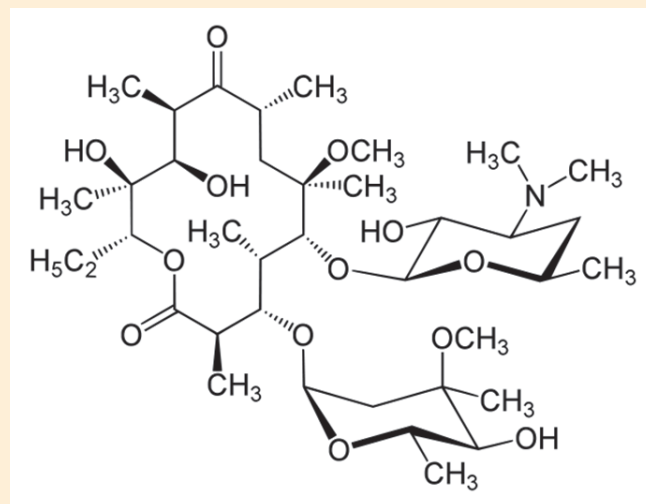
mutat a Gram-negatív tápigényes bakériumokra, azonban az *Enterobacteriaceae* családba tartozó baktériumok, ill. a *P. aeruginosa* rezisztens vele szemben. Hatékony számos sejten belüli baktérium és protozoa ellen (*Rickettsia* spp., *Chlamydomphila* spp., *Toxoplasma* spp., *Bordetella* spp.).

A klaritromicin tulajdonságai az azitromicinéhez hasonlóak, azonban kémiai szerkezetük eltérő, nem az azalidok közé tartozik, mivel a laktongyűrűben nem található nitrogénatom (5. ábra) (15).



4. ÁBRA. Az azitromicin szerkezete
(<https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Azitromicin>)

FIGURE 4. The structure of azithromycin
(<https://commons.wikimedia.org/wiki/Category:Azitromicin>)



5. ÁBRA. A klaritromicin szerkezete
(<https://sh.wikipedia.org/wiki/Klaritromicin>)

FIGURE 5. The structure of clarithromycin
(<https://sh.wikipedia.org/wiki/Klaritromicin>)

A klaritromicin és az azitromicin is nagy koncentrációt érnek el a légutakban és a tüdőben, ill. gyulladáscsökkentő hatásuk is van

A klaritromicin és az azitromicin is nagy koncentrációt érnek el a légutakban és a tüdőben, ill. gyulladáscsökkentő hatásuk is van. Az azitromicin lipofilebb, bázikusabb tulajdonságú, ezáltal jobban és tartósabban halmozódik fel, szemben a klaritromicinnel. Emiatt kutyák esetében napi egyszeri alkalmazása az azitromicinnek elegendő (10 mg/ttkg), míg ez klaritromicin esetén naponta kétszer (10 mg/ttkg) szükséges a megfelelő hatás eléréséhez. Macskának mindkét hatóanyag esetén az adag szájon át 10 mg/ttkg naponta kétszer. Jó hatékonysággal alkalmazhatók macskák felső légúti komplex megbetegedéseiben (29), kennelkőhögésben, Lyme-kór esetén, valamint *Campylobacter*-fajok okozta kórképekben. Egysejtű paraziták közül *Babesia gibsoni* kezelésére azitromicin (10 mg/ttkg naponta egyszer) és atovakvon (13,5 mg/ttkg 8 óránként) együttes adagolása javasolt 10 napon keresztül (35).

LINKÓZAMIDOK

A linkóزامidok is fehérjeszintézis-gátló, bakteriosztatikus antibiotikumok

A linkóزامidok a bakteriosztatikus antibiotikumok csoportjába tartoznak, hatásmechanizmusuk során a riboszóma 50S alegységén gátolják a fehérjeszintézist. A riboszómális kötőhelyük a makrolidokéval és a fenikolokéval részben vagy egészben átfedésben van, ezért a fenti hatóanyagok egymással antagonisták hatásúak. A kisállatgyógyászatban leggyakrabban a klindamicint használják, de linkomicin tartalmú állatgyógyászati törzskönyvezett készítmények is elérhetőek kisállatok számára. Farmakokinetikai jellemzőjük, hogy lipidekben jól oldódnak, ezáltal jó a felszívódásuk. Bázikus, lipofil vegyületek, a plazmában zömmel nem

Felszívódásuk és megoszlásuk is kedvező

ionizált állapotban vannak jelen, emiatt megoszlásuk kiváló. Képesek bejutni a sejtekbe is, ahol viszont ionizált formába kerülve ioncsapdába esnek, nagy intracelluláris koncentrációt elérve ezzel. Broock és mtsai vizsgálata szerint a nyálban és a csontokban a klindamicin koncentrációja 40–50%-a a plazmakoncentrációnak. Továbbá megállapították, hogy kutyák és macskák esetén az állkapocsban háromszor nagyobb koncentrációt ér el a plazmáéhoz képest (8). A klindamicin és a lincomycin bejut a tejbe és ott is terápiás koncentrációt ér el. A májban metabolizálódnak, legfeljebb 20% ürül vizelettel, a nagyobb hányad epével távozik a szervezetből. Májelégtelenség és súlyos veseelégtelenség esetén adagjukat csökkenteni kell (15). A klindamicin egyes kórokozók (pl. *Staphylococcus*-fajok) ellen nagy koncentrációban baktericid lehet. Hatékonyak számos Gram-pozitív baktériummal szemben (*Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Streptococcus* spp., és *Staphylococcus* spp.), valamint anaerob baktériumokkal szemben. A linkózamidok nem hatnak az aerob Gram-negatív baktériumokra, mint az *Enterobacteriaceae* család, a tápigényes Gram-negatívok. Főbb felhasználási javallatuk a szájüregi fertőzések, *Staphylococcus*- és *Streptococcus*-fajok okozta bőrbetegségek, harapott sebek, tályogok, bűzmirigy-gyulladás, oszteomielitisz, valamint a toxoplazmózis (15).

CHIRAYATH és mtsainak tanulmánya során *Staphylococcus* okozta mély pyodermában szenvedő kutyákat kezeltek klindamicinnel (11 mg/ttkg 24 óránként) 21 napig előzetes érzékenységi vizsgálat alapján. 21 nap után 11 kutya tünetmentesen gyógyult, 4 kutyánál további egy hét kezelésre volt szükség, és csupán 1 kutya esetében újult ki a betegség 3 hónap elteltével (10).

Mellékhatásuk között szerepel szövetizgató tulajdonságuk, ill. bélflóra-károsító hatásuk, amely gyakran jár *Clostridium difficile* túlszaporodással. Ez a dysbacteriosis elkerülhető probiotikumok együttes alkalmazásával (15). *Toxoplasma gondii* okozta fertőzések kezelésére klindamicint (12–15 mg/ttkg naponta kétszer) kell alkalmazni 4 héten keresztül. A *Toxoplasma*-ciszták ürülésének megakadályozására 3–50 mg/ttkg klindamicin szájon át történő adagolása szükséges napi egy vagy két részletre bontva. MALMASI és mtsai vizsgálata alapján a klindamicin megszünteti az oociszták ürülését, azaz szerepe lehet a betegség terjesztésének megakadályozásában (26).

Mellékhatásuk között szerepel szövetizgató tulajdonságuk, ill. bélflóra-károsító hatásuk

FENIKOLOK

A fenikol antibiotikumcsoportba tartozó legfontosabb hatóanyagok a klóramfenikol és a florfenikol. A klóramfenikolt 1947-ben izolálták a *Streptomyces venezuelae* baktériumból. A fenikolok gátolják a baktériumok fehérjeszintézisét a riboszóma 50S alegységéhez kapcsolódva. Hatásuk csak részben szelektív, ugyanis az emlős sejtek mitokondriumaiban szintén gátolhatják a fehérjeszintézist, amely súlyos mellékhatásokat okozhatnak. Igen lipofilek, kiváló farmakokinetikával rendelkeznek, felszívódásuk, megoszlásuk gyors, a légutakban nagy koncentrációt képesek elérni. A fenikolok hatásmódja bakteriosztatikus, de a klóramfenikol nagy koncentrációban egyes baktériumokkal szemben baktericid lehet (15). Ez utóbbi antibiotikum széles spektrummal rendelkezik, hatékony Gram-pozitív és Gram-negatív, valamint egyes anaerob baktériumok ellen is. Szisztémás alkalmazásának komoly mellékhatásai voltak embereknél, mint csontvelő-károsítás, ill. irreverzibilis aplasztikus anémia, amelyek gyakran halállal végződtek, ezért a 90-es évektől betiltották a használatát élelmiszertermelő állatokban az Európai Unióban. Ennek oka, hogy a környezetben, ill. az állatok szöveteiben megjelenő reziduumok veszélyt jelentettek a fogyasztóra, továbbá a baktériumrezisztencia kialakulását is növelte (40). A klóramfenikol legbiztonságosabb alkalmazási módja helyileg, szemkenőcs formában. Kiválóan alkalmazható *Chlamydia* okozta fertőzésekben, uveitisben, azonban komplikált szaruhártyafekélynél nem hatásos. Az emberek klóramfenikolra való érzékenysége

A fenikolok bakteriosztatikus fehérjeszintézis-gátlók

Szisztémás alkalmazása embereknél irreverzibilis aplasztikus anémiát okozhat

A florfenikol biztonságosan alkalmazható, széles spektrumú antibiotikum

miatt az ilyen hatóanyagot tartalmazó szemkenőcsöket gumikesztyűben javasolt alkalmazni az állatok kezelésekor. A florfenikol biztonságosan alkalmazható, széles spektrumú bakterosztatikus antibiotikum, amely nem okoz emberben klóramfenikolhoz hasonló irreverzibilis aplasztikus anémiát. Kiválóan alkalmazható légúti megbetegedések, *Chlamydophila* okozta kórképek, prosztatagyulladás, MRSA és MRSP okozta bőrgyulladások kezelésére. Adagja 30 mg/ttkg im. vagy sc. injekcióban kutynak 8 óránként, macskának 12 óránként (15).

A polimixinek hatásmódja koncentrációfüggő baktericid, a bakteriális LPS-t és a sejtmembránt károsítják

POLIMIXINEK ÉS BACITRACIN

A polimixinek és a bacitracin a polipeptid antibiotikumok közé tartoznak. Magyarországon jelenleg bacitracin csak házi nyulakra és emberekre törzskönyvezett készítményekben érhető el. A humán és állatgyógyászatban a polimixin-B-nek és a polimixin-E-nek (kolisztin) van jelentősége. A polimixinek hatásmódja koncentrációfüggő baktericid, hatásmechanizmusukra jellemző, hogy a bakteriális LPS-t és a sejtmembránt károsítják, detergensszerű hatást kifejtve, ezért Gram-negatív baktériumok ellen, mint *P. aeruginosa*, *E. coli*, vagy *S. enterica* ellen kiválóan alkalmazhatóak. Gram-pozitívok ellen hatékonyságuk gyenge, de a *S. pseudintermedius* érzékeny a polimixinekre. Detergensszerű hatásuk révén rezisztencia kialakulásával csak ritkán kell számolni. Szájon át és helyileg alkalmazva gyakorlatilag nem szívódnak fel. Im. adva jól felszívódnak, viszont a szervezetben való megoszlásuk kedvezőtlen. Parenterálisan adva vesekárosító és neurotoxikus hatásúak (15). A kisállatgyógyászatban főként helyileg, külsőhallójárat-gyulladások kezelésére veszik igénybe a polimixin-B-t, azonban erős ototoxikus tulajdonságuk miatt dobhártya-perforáció esetén használatuk kerülendő (25). Helyi alkalmazásakor fontos figyelembe venni, hogy szerves szennyezők jelenlétére inaktíválódnak, emiatt fülcseppek használata előtt mindig javasolt fülmosó oldatokat alkalmazni (3. táblázat).

A kisállatgyógyászatban főként helyileg, külsőhallójárat-gyulladások kezelésére veszik igénybe a polimixin-B-t, de csak nem perforált dobhártya esetén

3. TÁBLÁZAT. A bacitracin és a polimixinek fontosabb tulajdonságai és kisállatokban történő felhasználási területei

TABLE 3. Characteristics of bacitracin and polymyxins, their usage in small animals

	Bacitracin	Polimixinek (polimixin-E= kolisztin)
Hatásmechanizmus	sejtfalszintézis-gátlás	sejtmembrán-károsítás (detergens-hatás)
Hatásmód	baktericid	baktericid
Spektrum	Gram-pozitív	Gram-negatív
Rezisztencia	alig	alig
Farmakokinetika	nem szívódik fel <i>per os</i>	nem szívódik fel <i>per os</i>
Toxicitás	erősen toxikus → helyileg	erősen toxikus → <i>per os</i> és helyileg
Indikációk	lokálisan (szem, fül) szájon át nyulakban	lokális felhasználás (fülcsepp, bőr)

Ciocan és mtsai külsőhallójárat-, valamint középfülgyulladásból izolált *P. aeruginosa* rezisztenciáját vizsgálták. Az eredmények alapján a polimixin-E (kolisztin) bizonyult a leghatékonyabb szernek (11). BEHERA és mtsai hasonlóan kifejezett érzékenységet (93,75%) mutattak ki polimixinekkal szemben *P. aeruginosa* okozta hallójárat-gyulladások esetében (7).

NITROIMIDAZOLOK

A nitroimidazolak közé tartozó metronidazol koncentrációfüggő baktericid hatású az anaerob baktériumokkal szemben, amely során a baktérium DNS-e károsodik. A metronidazol molekula áthatol a baktérium sejtmembránján és nitrocsoportja sejten belül redukálódik. A metronidazol nitrocsoportjának redukciója során cito-

A metronidazol koncentrációfüggő baktericid az anaerob baktériumokkal szemben

A baktériumok DNS-ét károsítja

A metronidazol potenciálisan genotoxikus, rákkeltő vegyület

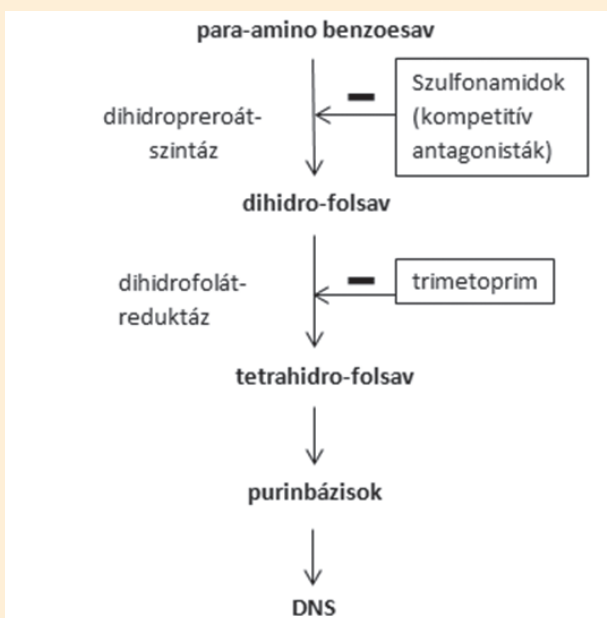
toxikus intermedierek képződnek, amelyek kovalensen kötődnek a baktériumok DNS-éhez és gátolják az anaerob kórokozók nukleinsav-szintézisét, ami egyben a baktérium pusztulását is jelenti. Spektruma emiatt kizárólag anaerob baktériumokra terjed, mint a *Bacteroides*-, *Fusobacterium*-, *Prevotella*-, *Porphyromonas*- és *Clostridium*-fajok. A metronidazol felszívódása szájon át történő alkalmazáskor jó, 50–100%-os hatékonyságú. A különböző szervekbe és testfolyadékokba (agyvelő, csontvelő, sperma), továbbá tályogok üregébe is bejut és azokban hatékony koncentrációt ér el. A májban metabolizálódik, metabolitjai aktív formában a vizelettel és a bélsárral ürülnek. A metronidazol potenciálisan genotoxikus, rákkeltő vegyület (15), laboratóriumi vizsgálatok alapján patkányban rákkeltő tulajdonságot mutatott (5), emiatt élelmiszertermelő állatokat, vemhes állatokat tilos metronidazzal kezelni. Kiválóan alkalmazható *Clostridium* spp. okozta dysbacteriosis és vastagbélgyulladás esetében, szájüregi fertőzésekben (fogíny-, fogágygyulladás), perianalis sacculitisben, tályogok kezelésénél. Továbbá bizonyos egysejtű paraziták ellen (*Giardia* spp., *Trichomonas* spp.) is hatékonyan használható (20, 32). Adagja 15–25 mg/ttkg naponta kétszer alkalmazva, azonban *Giardia* spp. okozta fertőzésekben nagyobb dózist (50 mg/ttkg naponta kétszer) kell alkalmazni. Ezért az utóbbi esetben használatuk csak akkor indokolt, ha a fenbendazol nem mutat megfelelő hatékonyságot, mivel emelt adag mellett gyakran jelentkeznek neurotoxikus mellékhatások. Erre különösen érzékenyek a fiatal állatok, valamint a macskák, emiatt ilyen esetekben nem tanácsos az emelt adagot használni (28). A fenbendazol és a metronidazol együttes alkalmazása is szóba jöhet a monoterápiában nem hatékony szerek klinikai hatástalansága esetén. SCORZA és mtsai a metronidazol hatékonyságát *Giardiával* fertőzött macskákon vizsgálták. A kezelésre metronidazol 25 mg/ttkg naponta kétszer 7 napig alkalmaztak. 15 nappal a kezelés után minden macska bélsarának vizsgálata negatív eredménnyel zárult, valamint a kezelés során idegrendszeri tünetek nem léptek fel (32).

HAJEK és mtsai leírása alapján metronidazol 65 mg/ttkg naponta egyszeri alkalmazása kutyában négy hét után idegrendszeri tüneteket eredményezett, mint tájékozódási zavarok, remegés, ataxia, elülső végtagon merevgörcs, hipermetria, kétoldali függőleges nisztagnus és erős midriázis. Infúziós kezelés és diazepam adásával ezek a tünetek megszüntethetőek voltak (19).

POTENCIÁLT SZULFONAMIDOK

A potenciált szulfonamidok a szulfonamidok és a diamino-pirimidinek kombinációi. Utóbbi csoport legfontosabb képviselője a trimetoprim. Széles spektrumú antibakteriális és protozoaellenes szerek, amelyeket több mint 50 éve használnak. Hatásmechanizmusuk a baktériumok folsavszintézisének gátlásán alapszik, ami a baktériumok szaporodásához elengedhetetlen. A mikrobák DNS-szintéziséhez szükséges aktív tetrahidrofolsav képződését két különböző lépésben gátolják a potenciált szulfonamidok (6. ábra). A szulfonamidok és a diamino-pirimidinek külön-külön bakteriosztatikus hatásmódúak, együtt alkalmazva pedig időfüggő baktericidek.

A kombináció alkalmazása során fellépő kifejezett hatásfokozódást potenciózó hatásnak, a kombinációt pedig „potenciózott szulfonamidoknak” nevezik. Jó farmakokinetikai tulajdonságúak. Felszívódásuk, megoszlásuk kedvező, a vérplazma fehérjéihez eltérő mértékben



6. ÁBRA. Az potenciált szulfonamidok hatásmechanizmusa (14)

FIGURE 6. The potential sulphonamides mechanism of action (14)

A szulfonamidok és a diamino-pirimidinek külön-külön bakteriosztatikus hatásmódúak, együtt alkalmazva pedig időfüggő baktericidok

Protozoellenes hatást fejtenek ki *Isospora*-fajokkal szemben

Mellékhatásként macskában krisztalluria, kutyák esetén száraz szembetegség alakulhat ki

A fluorokinolonok a DNS-szál újraegyesítésének gátlása révén koncentrációfüggő baktericid antibiotikumok

kötődnek. Nagy koncentrációt érnek el a különböző parenchymás szervekben és az extracelluláris folyadékterekben. Kis mértékben a speciális határfelületeken is átjutnak, megjelennek az agy- és gerincvelőfolyadékban, valamint az ízületi nedvben is. Képesek bejutni a sejtekbe, így intracelluláris baktériumok ellen is fellépnek. A májban történő acetilálás következtében kevésbé vízoldékony metabolitok keletkeznek, amelyek savas vizeletben kristályképződéssel kicsapódnak. Ez a metabolikus út főként macskára és emberre jellemző. Emiatt fontos a folyamatos ivóvízellátás, az itatás, valamint a vizeletsavanyítók (C-vitamin, metionin) adásának elkerülése a vesekárosodás megelőzése érdekében. Ürülése részben aktív formában, a vesén keresztül történik. Antibakteriális spektruma igen széles, Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok ellen is hatékonyak. Klinikai gyakorlatban kennel köhögés, nocardiosis, húgyúti és légúti fertőzések, prosztatagyulladás, idült vastagbélgyulladás esetében használatosak. Protozoellenes hatást fejtenek ki *Isospora*-fajokkal szemben, ezért macskák *Isospora felis* okozta hasmenésének kezelésére is gyakran igénybe vett szerek. A potenciált szulfonamidok átlagos adagja per os és parenterálisan egyaránt 30–60 mg/ttkg naponta egyszer alkalmazva. A rövid hatásidejű kombinációk esetében szájon át ezt az adagot két részre osztva (15–30 mg/ttkg naponta kétszer) adagolják, de im. alkalmazás esetén elegendő a napi egyszeri beadás (15).

Számos mellékhatásuk van, amelyek főként hosszú távú alkalmazásuk során jelentkeznek. Inkább macskára jellemző a korábban említett kristályképződéssel járó krisztalluria, kutyák esetén száraz szembetegség (KCS) alakulhat ki, amely csak kezdetben reverzibilis. Emiatt a potenciált szulfonamid alkalmazásának kezdetét követően 7–10 naponta javasolt ellenőrizni a könnytermelődést. További mellékhatásuként jelentkezhet autoimmun hemolitikus anaemia (AIHA), valamint pajzsmirigy-alulműködés (16). TREPAINER beszámolt két hetes szulfonamidkezelés során kialakult stranguriáról és pollakisuriáról, emelkedett alanin transzferáz (ALT), bilirubin-, kreatinin-szintről és neutrofil granulocytá számáról. A kialakult mellékhatások reverzibilisek, a gyógyszeralkalmazás felfüggesztésével megszűntek (38).

Dobermann kutyák kifejezetten érzékenyek a potenciált szulfonamidokra, mivel immunkomplex képződésével járó allergiás reakció játszódhat le a szervezetükben. Ez a reakció lázzal, AIHA-val, glomerulonephritisszel és ízületi gyulladással járhat. Hátterében a szulfonamidok hidroxilamin metabolitja áll, amely spontán oxidáció következtében szulfametoxazol-nitráttá alakul, ami kiváltja az allergiás folyamatokat (13). A számtalan lehetséges mellékhatásuk miatt a szulfonamidok használata csak megfelelő javallat mellett javasolt (15).

FLUOROKINOLONOK (GIRÁZGÁTLÓK)

A fluoratomot is tartalmazó fluorokinolonok széles antibakteriális spektrumuk, csekély toxicitásuk és kiváló farmakokinetikai tulajdonságaik miatt nélkülözhetetlen szerekké váltak a humán és állatgyógyászatban egyaránt. A kinolonszármazékok csoportjába tartozó hatóanyagokat kettős kinolongyűrű módosításával kémiai úton állították elő. A későbbi generációk fejlesztése során a spektrum további szélesítését tették lehetővé a gyűrűn végzett módosítások. Ennek következtében bizonyos generációk a Gram-negatív baktériumok mellett már a Gram-pozitív és anaerob baktériumok ellen is hatékonyává váltak. Kiváló penetrációjuknak köszönhetően sejten belüli kórokozókra is kiterjed aktivitásuk. Hatásmechanizmusuk során célpontjuk a DNS-topoizomeráz komplex. A DNS-szintézis során a topoizomeráz II és IV enzim által katalizált folyamatot a szálltörés állapotában tartják fent a fluorokinolonok, meggátolva a DNS-szál újraegyesítését. Ez a hatás koncentrációfüggő baktericid hatást alakít ki. A fluorokinolonok affinitása nagyobb a baktériumok topoizomeráz enzimeire, mint a gazdaszervezet sejtjeiben lévőkhöz. A Gram-negatív baktériumok elleni hatás

elsődlegesen a DNS-giráz (II. típusú topoizomeráz) enzim gátlásán keresztül zajlik. A Gram-pozitív baktériumok elleni aktivitás a topoizomeráz IV. működésének gátlásán alapul. A harmadik és a negyedik generációs fluorokinolonok egyforma mértékben gátolják a két enzimtípust, ennek köszönhető széles az antibakteriális spektrumuk. A fluorokinolonokat négy generációba sorolják (4. táblázat) (15).

4. TÁBLÁZAT. A fluorokinolonok csoportosítása

TABLE 4. Classification of fluoroquinolones

Generációk	Jellemző hatóanyagok	Antibakteriális spektrum
1. generációs kinolonok	nalidixsav, oxolinsav	Gram-negatív enterális baktériumok: mérsékelt
1. generációs fluorokinolonok	flumequin*	Gram-negatív enterális baktériumok: jó
2. generációs fluorokinolonok	norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, danofloxacin, difloxacin, enrofloxacin, ibafloxacin, marbofloxacin, orbifloxacin, sarafloxacin	Gram-negatívok: kifejezett <i>P. aeruginosa</i> : kifejezett (elsősorban ciprofloxacin) Gram-pozitív: mérsékelt Intracelluláris kórokozók: kifejezett
3. generációs fluorokinolonok	levofloxacin, sparfloxacin, temafloxacin	Gram-pozitív: jó, kifejezett Gram-negatív: jó, kifejezett <i>P. aeruginosa</i> : jó, kifejezett Intracelluláris kórokozók: kifejezett
4. generációs fluorokinolonok	gatifloxacin, gemifloxacin, moxifloxacin, trovafloxacin, pradofloxacin	Gram-pozitív: kifejezett Gram-negatív: jó, kifejezett <i>P. aeruginosa</i> : jó, kifejezett Anaerobok: jó, kifejezett Intracelluláris kórokozók: kifejezett

* A kizárólag állatgyógyászati célra használt hatóanyagok neve vastag betűvel kiemelve látható.

Az állatgyógyászatban leggyakrabban használt második generációs fluoro-kinolonok főként Gram-negatív aerob baktériumok ellen hatékonyak, mint pl. az *Enterobacteriaceae* család, *Mycoplasma* spp., *Chlamydomphila* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, ill. néhány Gram-pozitív nemzetség, mint a *Staphylococcus* fajok, valamint az enterococcusok is érzékenyek (bár ez utóbbi nemzetség gyakran rezisztens). Anaerobok ellen nem, streptococcusok ellen jóval kevésbé hatásosak, ez alól a harmadik és negyedik generációba tartozó hatóanyagok képeznek kivételt. Az utóbbi csoportba tartozó pradofloxacin minimális gátló koncentráció (MIC) értékeit SCHINK és mtsai meghatározták számos baktériumra és összehasonlították a harmadik generációs fluorokinolonokkal, aminek eredményképpen a pradofloxacin bizonyult a leghatékonyabbnak (31).

A fluorokinolonok felszívódása mind szájon át, mind injekció formájában is kiváló, megoszlásuk is jó

A fluorokinolonok felszívódása mind szájon át, mind injekció formájában is kiváló. Biológiai hasznosulásuk a legtöbb esetben meghaladja a 90%-ot. Kivételt képez a ciprofloxacin, amelynek felszívódása kutyáknál kérdéses, a biológiai hasznosulás értéke 42–97% között mozog. Mindezek miatt a humán, ciprofloxacin-tartalmú készítmények alkalmazása jelenlegi korlátozott ismereteink alapján nem javasolható rutinszerűen. A fluorokinolonokkal együtt adott táplálék gyakorlatilag nem befolyásolja jelentősen felszívódásukat. Jó megoszlással rendelke-

Fiatal korban porckárosító hatásúak

nek, a speciális határfelületeken (vér-agy-, vér-tej-, vér-prosztatagát) átjutnak, a sejtekben intracellulárisan megjelennek. Az iv. alkalmazás tovább növelheti a liquorban való megjelenést. Részben metabolizálódnak, majd kisebb hányadban az epével, nagyrészt a vizelettel aktívan ürülnek. Bizonyos vegyületek a májban még aktívabbá válhatnak egyes kórokozók ellen. Az enrofloxacin pl. részben a kissé hatékonyabb ciprofloxacinná metabolizálódik.

Mellékhatások a fluorokinolonok használatakor ritkán alakulnak ki. Fiatal korban porckárosító hatású, amely főként nagytestű kutyakölyköknél jelent problémát (9). Emiatt járóképes kutyakölyköknek nem ajánlott fluorokinolonokat adni, mert amennyiben a porcshöveten nyomás van, a hatóanyagok a porcsejtek apoptózisát idézik elő. Fu-Tao és mtsai ezt a jelenséget fiatal kutyákból nyert porcsejtekkel *in vitro* körülmények között igazolták ofloxacin-kezelés mellett (14). Abban az esetben, ha a kölykök a kéthetes kort még nem érték el, ez a jelenség kevésbé jelent veszélyt az ízületek terhelésének kiesése miatt, emiatt mind az újszülött kölykök, mind az anya kezelhető fluorokinolonokkal, de csak a kockázat-előny viszony értékelése mellett. Enrofloxacin adása esetében macskákban retinakárosodás alakulhat ki akár terápiás adag mellett is, hosszú távon alkalmazva (18). Továbbá a fluorokinolonok gyors iv. alkalmazása során idegrendszeri tünetek jelentkezhetnek, amely ataxia, remegés, görcsök formájában nyilvánul meg. Egyes esetekben gyomor-bélrendszeri panaszok is felléphetnek, különösen, ha a filmtabletták törésre, porításra kerülnek. Ilyen esetekben a nyálkahártya irritáció miatt hányás következhet be (15).

A fluorokinolonok értékes, ún. kritikusan fontos antibiotikumok a humán gyógyászat számára (is), emiatt csak érzékenységi vizsgálatot követően szabad igénybe venni ezeket a hatóanyagokat. Ez alól kivételt képezhetnek a súlyos, életet veszélyeztető fertőzések, valamint a prosztatagyulladásos esetek, ahol elsődlegesen választható szerek. Az enrofloxacin adagja kutyákban 5–20 mg/kg naponta egyszer, macskában 5 mg/kg naponta egyszer, a ciprofloxaciné 15–30 mg/kg naponta kétszer, míg a marbofloxaciné 4–6 mg/kg naponta egyszer. *P. aeruginosa* ellen az egyik leghatékonyabb gyógyszercsoport, azonban ezekben a fertőzésekben a nagyobb adagokat javasolt alkalmazni és a kezelés sikere így sem garantált (39).

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

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

IRODALOM

- ALBARELLOS, G. A. – LANDONI, M. F.: Current concepts on the use of antimicrobials in cats. *Vet. J.*, 2009. 180. 304–316.
- ALLEMANN, R. A.: Hemoparasites of dog and cat. *Small Anim. Cít.*, 2016. 217–220.
- ARUNVIKRAM, K. – MOHANTY, I. et al.: Adverse drug reaction and toxicity caused by commonly used antimicrobials in canine practise. *Vet. World.*, 2014. 7. 299–305.
- BAGI F. – VÖRÖS K. – TÚRI Á.: A kutyák szívférgessége megállapításának és komplex gyógykezelésének előzetes tapasztalatai 38 eset kapcsán. *Magy Állatorvosok Lapja*, 2017. 139. 203–213.
- BARTEL, L. C. – MONTALTO DE MECCA, M. et al.: Nitroreductive metabolic activation of some carcinogen nitro heterocyclic food contaminants in rat mammary tissue cellular fractions. *Food Chem. Toxicol.*, 2009. 47. 140–144.
- BAZZOCHI, C. – MORTARINO, M. et al.: Combined ivermectin and doxycyclin treatment has microfilaricidal and adulticidal activity against *Dirofilaria immitis* in experimentally infected dogs. *Int. J. Parasit.*, 2008. 38. 1401–1410.
- BEHERA, S. – MISHRA, R. et al.: Antibioqram of microbes associated with otitis in canines. *Intas. Polivet.*, 2016. 17. 280–282.
- BROOK, I. – LEWIS, M. A. O. et al.: Clindamicin in dentistry: More than just effective prophylaxis for endocarditis? *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 2005. 100. 550–558.
- BURKHARDT, J. E. – HILL, M. A., et al.: Ultrastructural changes in articular cartilages of immature beagle dogs dosed with difloxacin, a fluoroquinolone. *Vet. Pathol.* 1992. 29. 230–238.
- CHIRAYATH, D. – RATHISH, R. L.: Clindamicin for management of Staphylococcal deep pyoderma- A clinical study of 12 dogs. *Intas. Polivet.*, 2015. 16. 321–322.
- CIOCAN, O. A. – CARP-CARARE, M. et al.: The incidence of dog recurrent otitis caused by strains of multidrog (mdr) *Pseudomonas aeruginosa*. *Lucrari Stiintifice Med. Vet.*, 2015. 48. 26–31.
- EGBERINK, H. – ADDIE, D. et al.: Bordetella bronchiseptica infection in cats. *J. Feline Med. Surg.*, 2009. 11. 610–614.

13. FUNK-KEENAN, J. – SACCO, J. et al.: Evaluation of polymorphisms in the sulfonamide detoxification genes CYB5A and CYB5R3 in dogs with sulfonamide hypersensitivity. *Vet. Intern. Med.*, 2012. 26. 1126–1133.
14. FU-TAO, Z. – YI, D. et al.: TNF/TNFR₁ pathway and endoplasmic reticulum stress are involved in ofloxacin induced apoptosis of juvenile canine chondrocytes. *Toxicol. Appl. Pharm.*, 2014. 276. 121–128.
15. GÁLFI P. – CSIKÓ GY. – JERZSELE Á.: Állatorvosi gyógyszerteran III. Budapest, Biró Family Nyomda és Könyvkiadó, 2015.
16. GELATT, K. N.: Keratoconjunctivitis sicca in dogs and cats. *Small Anim. Ophthalmol.*, 2003. 701–703.
17. GERMAN, A. J. – CANNON, M. J. et al.: Oesophageal strictures in cats associated with doxycycline therapy. *J. Feline Med. Surg.*, 2005. 7. 33–41.
18. GLAZE, M. B.: Loss of vision in cats. *Small Anim. Ophthalmol.*, 2011. 944–946.
19. HAJEK, I. – SIMERDOVA, V. et al.: Toxic encephalopathy associated with high-dose metronidazole therapy in a dog: a case report. *Vet. Med.*, 2017. 62. 105–110.
20. KALLA H. – LAJOS Z. – DUNAY M. P.: A kutyák fogágygyulladásának kórfelújulásában szerepet játszó legfontosabb anaerob baktériumok vizsgálata. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2018. 140. 621–633.
21. KENT, M.: The cat with neurological manifestations of systemic disease. *J. Feline Med. Surg.*, 2009. 11. 395–407.
22. KOMPARE, B. – LITSTER, A. L. et al.: Randomized masked controlled clinical trial compare 7 days and 14-day course length of doxycycline in the treatment of *Mycoplasma felis* infection in shelter cats. *Comp. Immun., Microb. Inf. Diseases*, 2013. 36. 129–135.
23. KOROU, L. M. – TASIUSDJ, K. E. et al.: Evaluation of the first oral rabies vaccination campaign of the red foxes in Greece. *Vaccine*, 2016. 34. 41–48.
24. LAZOU, T. – FRAGKOU, F. et al.: Prevalence, antimicrobial resistance and risk factors for *Campylobacter* colonising dogs and cats in Greece. *Bulg. J. Vet. Med.*, 2017. 20. 244–254.
25. LEIGUE, L. – MONTIANA-FERREIRA, F. et al.: Antimicrobial susceptibility and minimal inhibitory concentration of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from septic ocular surface disease in different animal species. *Open Vet. J.*, 2016. 6. 215–222.
26. MALMASI, A. – MOSALLANEJAD, B. et al.: Prevention of shedding and re-shedding of *Toxoplasma gondii* oocysts in experimentally infected cats treated with oral clindamycin: A preliminary study. *Zoonoses Pub. Health*, 2009. 56. 102–104.
27. MONTEIRO, A. F. et al.: Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. *Clinics of Derm.*, 2016. 34. 571–581.
28. OLSON, E. J. – MORALES, S. C. et al.: Putative metronidazole neurotoxicosis in a cat. *Vet. Pathol.*, 2005. 42. 665–669.
29. OWEN, W. M. A. – STURGESS, C. P. et al.: Efficacy of azithromycin for the treatment of feline chlamydiosis. *J. Feline Med. Surg.*, 2003. 5. 305–311.
30. PATERSON, S.: Therapy of Gram negative otitis externa. *The North Veterinary Conference*, 2006.
31. SCHINK, A. K. – KADLEC, K. et al.: Susceptibility of canine and feline bacterial pathogens to pradofloxacin and companion animals. *Vet. Microbiol.*, 2013. 162. 119–126.
32. SCORZA, V. A. – LAPPIN, M. R.: Metronidazole for the treatment of feline giardiasis. *J. Feline Med. Surg.*, 2004. 6. 157–160.
33. COLLINS, S. P. – LABELLE, A. L. et al.: Tear film concentrations of doxycycline following oral administration in ophthalmologically normal dogs. *J. Am. Vet. Med. A.*, 2016. 249. 508–514.
34. SHAIKH, A. A. – SOOMRO, U. A. et al.: Ascorbic acid, renoprotective effects in gentamicin induced renal injury in rats. *The Professional Medical Journal*, 2017. 24. 1495–1500.
35. SOLANO-GALLEGO, L. – BANETH, G.: Babesiosis in dogs and cats – Expanding parasitological and clinical spectra. *Vet. Parasitol.*, 2011. 181. 48–60.
36. SUNYÁL O. – KARANCSI Z. – VERES A. M. JERZSELE Á.: Antibakteriális szerek használata a társállatgyógyászatban I. Az antibiotikumok általános bemutatása, kombinációs lehetőségek Penicillinek, cefalosporinok, laktamáz-inhibitorok Irodalmi összefoglaló. *Magy. Állatorvosok Lapja*, 2018. 140. 361–374.
37. SYKES, J. E.: Feline Chlamydiosis. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*, 2005. 20. 129–134.
38. TREPAINER, L. A.: Drugs gone bad: Potential Sulfonamides. NAVC Conference, 2015.
39. YUKAWA, S. – TSUYUKI, Y. et al.: Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from dogs and cats in Primary Veterinary Hospitals in Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 2017. 70. 461–463.
40. ZUORRO, A. – FIDALEO, M. et al.: Degradation antibiotic activity reduction of chloramphenicol in aqueous solution by UV/H₂O₂ process. *J. Environ. Manage.*, 2014. 133. 302–308.

Közlésre érkező: 2018. jan. 10.