



FARMAKOLOGIA KLINICZNA MAŁYCH ZWIERZĄT

WYBRANE ZAGADNIENIA



TOMASZ MAŚLANKA

FARMAKOLOGIA KLINICZNA
MAŁYCH ZWIERZĄT
Wybrane zagadnienia



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



Publikacja współfinansowana przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego

„Wzmocnienie potencjału dydaktycznego UWM w Olsztynie”

Publikacja bezpłatna



**FARMAKOLOGIA KLINICZNA
MAŁYCH ZWIERZĄT
Wybrane zagadnienia**

Skrypt dla studentów weterynarii

Tomasz Maślanka

Olsztyn 2014

Recenzent:

prof. dr hab. Jerzy Jaroszewski

ISBN: 978-83-63503-17-8

Skład, druk i oprawa

druk-24h.com.pl
DRUKARNIA CYFROWA

Białystok, ul. Zwycięstwa 10

tel. 85 653-78-04

e-mail: biuro@partnerpoligrafia.pl



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



Publikacja współfinansowana przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego

Uwaga

Ciągle wprowadza się modyfikacje schematów leczenia poszczególnych chorób oraz zmiany dawkowania leków. Autor nie może wziąć odpowiedzialności, bezpośredniej ani pośredniej, za prawidłowość cytowanych w tej książce dawek leków oraz zaleceń dotyczących doboru leków do farmakoterapii omawianych chorób. Lekarz musi na bieżąco sprawdzać aktualne zalecenia dotyczące terapii poszczególnych chorób oraz informacje na temat stosowanych produktów leczniczych, w tym obowiązujące procedury kliniczne dotyczące ich używania u zwierząt.

Spis treści

ANTYBIOTYKOTERAPIA PRAKTYCZNA

Antybiotykoterapia praktyczna – część ogólna	17
• Wprowadzenie	17
• Klasyfikacja antybiotyków i chemioterapeutyków syntetycznych w oparciu o mechanizm działania i efekt przeciwbakteryjny	19
• Klasyfikacja antybiotyków i chemioterapeutyków w oparciu o budowę chemiczną	20
• Antybiotyki i inne chemioterapeutyki przeciwbakteryjne zarejestrowane do stosowania u psów i kotów na terenie Polski	23
• Klasyfikacja ważniejszych czynników etiologicznych zakażeń u małych zwierząt ..	28
• Proponowany podział leków przeciwbakteryjnych pod względem zakresu działania	29
• Wrażliwość poszczególnych grup drobnoustrojów na najważniejsze antybiotyki i chemioterapeutyki syntetyczne	30
• Dystrybucja leków przeciwbakteryjnych w obrębie wybranych przestrzeni organizmu	34
• Leczenie skojarzone	40
• Toksyczność narządowa leków przeciwbakteryjnych	43
• Wybór leku przeciwbakteryjnego	47
• Sugerowane dawkowanie najważniejszych leków przeciwbakteryjnych	56
Antybiotykoterapia praktyczna – część szczegółowa	63
• Zakażenia wywołane bakteriami beztlenowymi	64
• Wybrane zakażenia wewnątrzkomórkowe	68
• Ropne zapalenie skóry	71
• Ropnie podskórne i rany kłusane u kotów zadane przez inne koty	73
• Zakażenia układu moczowego	74
• Zapalenie gruczołu krokowego u psów	77
• Zapalenie gruczołu mlekowego	78
• Zakażenia układu oddechowego	78
√ Zakaźne zapalenie tchawicy i oskrzeli psów	79
√ Zapalenie płuc	80
√ Ropne zapalenie opłucnej	83
• Septyczne zapalenie stawów	85
• Zapalenie kości i szpiku	86
• Zapalenie przyzębia i dziąseł	88
• Bakteryjne zapalenia ośrodkowego układu nerwowego	89
• Posocznica	91

STEROIDOWE LEKI PRZECIWZAPALNE (SLPZ)

Wprowadzenie	97
Mechanizmy przeciwzapalnego, przeciwalergicznego i immunosupresyjnego działania SLPZ.....	99
Siła i czas działania przeciwzapalnego SLPZ oraz ich dawki równoważne.....	100
Związki w jakich występują SLPZ a szybkość i czas ich działania	101
Preparaty weterynaryjne zawierające SLPZ zarejestrowane do stosowania u małych zwierząt.....	104
Preparaty zawierające SLPZ zarejestrowane do stosowania u ludzi	105
Zastosowanie kliniczne SLPZ – część ogólna	109
• Wprowadzenie	109
• Krótkoterminowa terapia z zastosowaniem wysokich dawek SLPZ.....	111
• Stosowanie SLPZ we wstrząsie septycznym	112
• Krótkoterminowa terapia z zastosowaniem przeciwzapalnych dawek SLPZ	113
• Długoterminowe leczenie przeciwzapalne i przeciwalergiczne	114
• Długoterminowe leczenie immunosupresyjne	115
• Zakres dawkowania wybranych SLPZ w kontekście działania przeciwzapalnego i immunosupresyjnego w ujęciu ogólnym	116
Zastosowanie kliniczne SLPZ – część szczegółowa	119
Główne działania niepożądane SLPZ	123
Przeciwwskazania bezwzględne do stosowania SLPZ oraz choroby wymagające zachowania szczególnej ostrożności przy stosowaniu tych środków	126

FARMAKOTERAPIA ASTMY OSKRZELOWEJ (AO) KOTÓW

Miejsce i rola SLPZ w terapii astmy oskrzelowej kotów	129
Selektywni β_2 -agoniści.....	134
Zastosowanie cyproheptadyny w AO kotów	134
Algorytmy leczenia AO u kotów	137
Zestawienie leków znajdujących/mogących znaleźć zastosowanie w AO kotów	139

FARMAKOLOGIA OKULISTYCZNA

Farmakologia okulistyczna – część ogólna.....	147
• Farmakoterapia zakażeń bakteryjnych narządu wzroku	147
• Leki stosowane w terapii herpeswirusowego zapalenia spojówek i rogówki u kotów.....	165
• Steroidowe leki przeciwzapalne	167
• Niesteroidowe leki przeciwzapalne	173

• Leki immunosupresyjne	176
• Inhibitory metaloproteinaz	178
• Środki substytucyjne stosowane w „zespole suchego oka”	179
• Leki wspomagające regenerację i reperację tkanek oka	181
• Leki hiperosmotyczne do stosowania miejscowego	182
• Leki rozszerzające źrenicę i porażające mięsień rzęskowy	182
• Leki obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe	184
• Neuroprotekcja w jaskrze	199
Farmakologia okulistyczna – część szczegółowa	101
• Algorytm postępowania w zakażeniach bakteryjnych narządu wzroku	101
• Zakażenia powiek	203
• Zapalenie spojówek: bakteryjne zapalenie spojówek u psów i chlamydowe zapalenie spojówek u kotów	204
• Wrzodziejące zapalenie rogówki	205
• Ropień pozagałkowy i ropne zapalenie tkanki łącznej oczodołu	207
• Bakteryjne zapalenie wnętrza gałki ocznej	207
• Zapalenie rogówki u kotów spowodowane zakażeniem herpeswirusem typu 1	207
• Suche zapalenie rogówki i spojówek u psów	208
• Przewlekłe powierzchowne zapalenie rogówki	210
• Zapalenie błony naczyniowej oka	211
• Ostry atak jaskry pierwotnej z zamkniętym kątem przesączania	213
• Jaskra wtórna do zapalenia błony naczyniowej	213

FARMAKOTERAPIA WYBRANYCH CHOROÓB UKŁADU KRAŻENIA

Sercowo-naczyniowe efekty farmakologiczne leków znajdujących zastosowanie w terapii niewydolności serca i nadciśnienia tętniczego	219
Farmakoterapia niewydolności serca	223
• Cele, kierunki i sposoby leczenia niewydolności serca	224
• Wytyczne w zakresie leczenia przewlekłej choroby zastawek u psów	225
• Schemat leczenia kardiomiopatii rozstrzeniowej u psów	228
• Leczenie zaburzeń rytmu serca u psów z zastoinową niewydolnością serca	229
• Leczenie kardiomiopatii przerostowej u kotów	231
Farmakoterapia nadciśnienia tętniczego	235
• Główne kierunki działania leków przeciwnadciśnieniowych	236
• Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym u małych zwierząt - ogólne wytyczne	236
• Algorytm doboru leków do terapii nadciśnienia u kotów	237
• Algorytm doboru leków do terapii nadciśnienia u psów	238
Skuteczność leków przeciwarytmicznych w terapii różnych zaburzeń rytmu serca u psów	240

Główne leki stosowane w chorobach układu krążenia małych zwierząt – zestawienie w oparciu o podstawowy kierunek działania w jego powiązaniu z zastosowaniem klinicznym	241
--	-----

LEKI STOSOWANE W ZABURZENIACH BEHAWIORALNYCH

Charakterystyka głównych grup leków stosowanych w terapii zaburzeń behawioralnych małych zwierząt	247
• Leki przeciwdepresyjne	247
• Leki neuroleptyczne	250
• Leki przeciwłękowe	251
Farmakoterapia wybranych zaburzenia behawioralnych	255
• Farmakoterapia zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych	256
• Farmakoterapia lęku separacyjnego u psów	256
• Farmakoterapia agresji dominacyjnej u psów	257

Wykaz częściej używanych skrótów

APG	analogi $\text{PGF}_2\alpha$
BZD	benzodiazepiny
CHF	(congestive cardiac failure) zastoinowa niewydolność serca
CVHD	(chronic valvular heart disease) przewlekła choroba zastawek
DCM	(dilated cardiomyopathy) kardiomiopatia rozstrzeniowa
HCM	(hypertrophic cardiomyopathy) kardiomiopatia przerostowa
HF	(cardiac failure) niewydolność serca
IAW	inhibitory anhidrazy węglanowej
i.m.	domięśniowo
IOP	(intraocular pressure) ciśnienie wewnątrzgałkowe
i.v.	dożylnie
JPOK	jaskra pierwotna otwartego kąta
JPZK	jaskra pierwotna zamkniętego kąta
JWOK	jaskra wtórna otwartego kąta
JWZK	jaskra wtórna zamkniętego kąta
LPD	leki przeciwdepresyjne
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
PG	prostaglandyny
p.o.	doustnie
s.c.	podskórnice
SLPZ	steroidowe leki przeciwzapalne
SSRI	(selective serotonin reuptake inhibitors) selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny
TLPD	trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Przedmowa

Niniejsze opracowanie jest przeznaczone dla studentów kierunku weterynaria. Publikacja ta ma charakter dydaktyczny i stanowi materiał pomocniczy do zajęć z farmakologii klinicznej. Głównym zamiarem autora było zebranie i przedstawienie bieżących zaleceń/schematów postępowania w zakresie farmakoterapii wybranych chorób małych zwierząt. Aby ułatwić zrozumienie przesłanek warunkujących dobór leków do terapii tych chorób, za celowo uznano wprowadzenie szeregu dodatkowych informacji. Dane te dotyczą właściwości farmakologicznych, które determinują rolę i miejsce poszczególnych leków w terapii omawianych jednostek chorobowych, a także dotyczą etiopatogenezy tych chorób. Odmiennym od reszty rozdziałem jest ten, który został poświęcony steroidowym lekom przeciwzapalnym (SLPZ). Leki te, obok antybiotyków i fluorochinolonów, stanowią najczęściej stosowaną grupę środków w weterynarii. Wobec braku aktualnego kompleksowego opracowania dotyczącego SLPZ w kontekście ich zastosowania w weterynarii, autor uznał za celowe przygotowanie rozdziału poświęconego temu zagadnieniu. Skupiono się w nim przede wszystkim na aspektach związanych z praktycznym zastosowaniem tych leków.

Dr n. wet. Tomasz Maślanka

**ANTYBIOTYKOTERAPIA
PRAKTYCZNA**

ANTYBIOTYKOTERAPIA PRAKTYCZNA

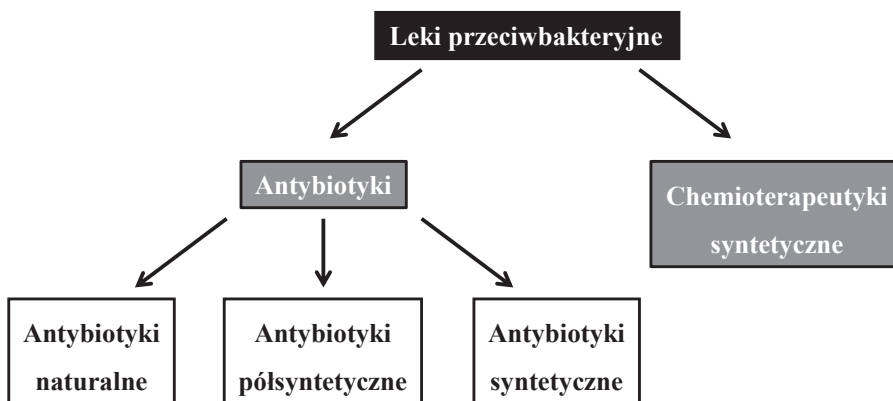
CZEŚĆ OGÓLNA

Wprowadzenie

Istnieje wiele podziałów leków przeciwbakteryjnych, gdyż przy ich klasyfikacji można brać pod uwagę bardzo różne kryteria. W zależności od tego, czy zostały odkryte, czy wynalezione, wyróżnia się dwie podstawowe grupy tych leków: antybiotyki i chemioterapeutyki syntetyczne.

- Mówiąc o antybiotykach mamy na myśli substancje naturalnie występujące w przyrodzie (najczęściej pochodzenia drobnoustrojowego) oraz ich półsyntetyczne modyfikacje i syntetyczne analogi, które oddziałując w małym stężeniu wybiórczo na struktury i procesy biologiczne hamują wzrost, rozmnażanie (działanie bakteriostatyczne) lub powodują śmierć drobnoustrojów (działanie bakteriobójcze).
- Chemioterapeutyki syntetyczne, nazywane tradycyjnie chemioterapeutykami, to leki o działaniu przeciwbakteryjnym (bakteriostatycznym lub bakteriobójczym), które nie posiadają swojego odpowiednika (naturalnego wzorca) w przyrodzie. Są dziełem człowieka.

Ogólny podział leków przeciwbakteryjnych



Pod względem sposobu pozyskiwania antybiotyków oraz ingerencji w ich naturalną strukturę, wyróżnia się wśród tych leków trzy grupy:

- Antybiotyki naturalne** stanowią produkt metabolizmu drobnoustrojów, a więc są substancjami wytwarzanymi naturalnie, o zachowanej naturalnej strukturze. Należą tu m.in.: penicylina benzylowa, fenoksymetylowa, a ponadto glikopeptydy

i niektóre makrolidy (np. erytromycyna). Antybiotyki naturalne są wytwarzane przez bakterie, promieniowce, grzyby niedoskonałe, rzadziej przez podstawczaki i porosty. Największe znaczenie praktyczne mają promieniowce, zwłaszcza z rodzaju *Streptomyces* oraz grzyby niedoskonałe z rodzajów *Penicillium*, *Aspergillus*, *Cephalosporium* i *Fusarium*, które dostarczają najczęściej stosowanych antybiotyków.

- b) **Antybiotyki półsyntetyczne** są pochodnymi antybiotyków naturalnych, a dokładniej rzecz ujmując, są to naturalne antybiotyki, które zostały zmodyfikowane chemicznie. Należą tu m.in. penicyliny półsyntetyczne, cefalosporyny i niektóre makrolidy (np. azytromycyna).
- c) **Antybiotyki syntetyczne** stanowią syntetyczne analogi antybiotyków naturalnych. Powstają w wyniku pełnej syntezy i odtworzenia naturalnej struktury antybiotyku. Należy tutaj m.in. chloramfenikol, który naturalnie jest wytwarzany przez promieniowce z rodzaju *Streptomyces venezuelae*, ale dla celów medycznych jest pozyskiwany wyłącznie syntetycznie.

Określenia „chemioterapia zakażeń” i „chemioterapeutyk” dawniej używano tylko w stosunku do chemioterapeutyków syntetycznych, lecz obecnie pojęcia te uległy rozszerzeniu. Nazwa chemioterapeutyk obejmuje obecnie wszystkie leki, które znajdują zastosowanie w leczeniu zakażeń bakteryjnych, łącznie z antybiotykami naturalnymi, półsyntetycznymi i syntetycznymi. Określenie więc leczenia antybiotykami mianem chemioterapii przeciwbakteryjnej jest prawidłowe. Należy dodać, że nazywanie leczenia chemioterapeutykiem syntetycznym antybiotykoterapią jest również akceptowalne.

Klasyfikacja antybiotyków i chemioterapeutyków syntetycznych w oparciu o mechanizm działania i efekt przeciwbakteryjny

Efekt bakteriobójczy	Blokowanie biosyntezy ściany komórkowej	<ul style="list-style-type: none"> • β-laktamy: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Penicyliny ❖ Cefalosporyny ❖ Karbapenemy ❖ Monobaktamy • Bacyltracyna • Glikopeptydy • Fosfomycyna 	<ul style="list-style-type: none"> • Glicylocykliny • Fenikole • Fusydyny • Linkozamidy • Makrolidy • Oksazolidynony • Streptograminy • Tetracykliny 	Blokowanie syntezy białka	Efekt bakteriostatyczny
	Uszkodzenie błony cytoplazmatycznej	<ul style="list-style-type: none"> • Aminoglikozydy • Polimyksyny 	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfonamidy • Kotrimoksazol* 	Blokowanie syntezy DNA	
	Blokowanie syntezy DNA	<ul style="list-style-type: none"> • Ansamycyny • Chinolony • Nitroimidazole • Nitrofurany 			
	Blokowanie syntezy białka	<ul style="list-style-type: none"> • Aminoglikozydy • Ketolidy 			

* Niektórzy badacze zaliczają kotrimoksazol do leków bakteriobójczych

Klasyfikacja antybiotyków i chemioterapeutyków w oparciu o budowę chemiczną:

Antybiotyki β -laktamowe

Penicyliny

1. **Penicyliny o wąskim zakresie działania, aktywne wobec bakterii Gram (+) / penicyliny naturalne:**
 - benzylopenicylina (penicylina G/krystaliczna)
 - penicylina prokainowa
 - fenoksymetylopenicylina (penicylina V)
 - benzylopenicylina benzatynowa
2. **Penicyliny o wąskim zakresie działania, aktywne wobec bakterii Gram (-) / amidopenicyliny:**
 - mecylinam
3. **Penicyliny o wąskim zakresie działania, aktywne wobec bakterii Gram (+), niewrażliwe na działanie penicylinazy wytwarzanej przez gronkowce (tzw. „penicylinazooporne” lub „przeciwgronkowcowe”):**
 - oksacylina
 - kloksacylina
 - dikloksacylina
 - flukloksacylina
 - metycylina
 - nafcylina
4. **Penicyliny półsyntetyczne o poszerzonym zakresie działania, czyli aminopenicyliny:**
 - amoksylicyna
 - ampicylina
 - estry ampicyliny: piwampicylina, bakampicylina i talampicylina
5. **Penicyliny o szerokim zakresie działania, aktywne wobec *Pseudomonas aeruginosa* (tzw. penicyliny „antypseudomonalne”):**
 - a) Karboksypenicyliny:
 - karbenicylina
 - karindacylina
 - karfecylina
 - tykarcylina
 - b) Ureidopenicyliny:
 - azlocylina
 - mezlocylina
 - c) Piperazylopenicyliny:
 - piperacylina
6. **Penicyliny o szerokim zakresie działania, niewrażliwe na β -laktamazy wytwarzane przez bakterie Gram (-):**
 - temocylina
 - formidacylina
7. **Penicyliny półsyntetyczne skojarzone z inhibitorami β -laktamaz, czyli tzw. penicyliny potencjonowane:**
 - amoksylicyna + kwas klawulanowy
 - ampicylina + sulbaktam
 - tykarcylina + kwas klawulanowy
 - piperacylina + tazobaktam

* lek stosowany wyłącznie w weterynarii

Cefalosporyny

1. **Cefalosporyny I generacji:**
 - a) Do stosowania doustnego:
 - cefaleksyna
 - cefradyna
 - cefadroksyl
 - b) Do stosowania parenteralnego:
 - cefazolina
 - cefradyna
2. **Cefalosporyny II generacji:**
 - a) Do stosowania doustnego:
 - cefaklor
 - cefuroksym
 - cefprozil
 - b) Do stosowania parenteralnego:
 - cefamandol
 - cefuroksym
 - cefoksytyna
 - cefotetan
3. **Cefalosporyny III generacji:**
 - a) Do stosowania doustnego:
 - cefpodoxym
 - cefiksym
 - ceftibuten
 - b) Do stosowania pozajelitowego:
 - cefoperazon
 - cefotaksym
 - ceftriaksom
 - ceftazydym
 - ceftyzoksym
 - ceftiofur*
 - cefowecyna*
 - cefkwinom*
4. **Cefalosporyny IV generacji:**
 - cefepim
 - cefpirom
5. **Cefalosporyny skojarzone z inhibitorami β -laktamaz:**
 - cefoperazon + sulbaktam

Karbapenemy

- imipenem
- meropenem
- ertapenem

Monobaktamy

- aztreonam
- karumonam
- tigemonam

Pozostałe antybiotyki

Aminoglikozydy**1. Aminoglikozydy I generacji:**

- streptomycyna
- neomycyna
- kanamycyna

2. Aminoglikozydy II generacji:

a) Naturalne:

- gentamycyna
- spektynomycyna
- tobramycyna

b) Półsyntetyczne:

- amikacyna
- netilmycyna

Makrolidy

- erytromycyna
- spiramycyna
- roksytromycyna
- klarytromycyna
- azytromycyna
- tylozyna*
- gamytromycyna*
- tulatromycyna*
- tylmykozyna*

Ketolidy

- telitromycyna

Tetracykliny**1. Tetracykliny naturalne:**

- tetracyklina
- chlorotetracyklina
- oksytetracyklina

2. Tetracykliny modyfikowane:

- metacyklina
- doksycyklina
- minocyklina
- demeklocyklina

Glicylocykliny

- tygecyklina

* lek stosowany wyłącznie w weterynarii

Linkozamidy

- linkomycyna
- klindamycyna

Fenikole

- chloramfenikol
- florfenikol*

Polipeptydy

1. Polimyksyny:

- polimyksyna B
- kolistyna (polimyksyna E)

2. bacytracyna

Glikopeptydy

- wankomycyna
- teikoplanina

Ansamycyny

- ryfampicyna

Fusydyny

- kwas fusydowy

Streptograminy

- chinupristyna
- dalfopristyna

Inne antybiotyki

- fosfomycyna
- mupirocyna

Chemioterapeutyki syntetyczne

Sulfonamidy

I. Sulfonamidy wchłaniające się z przewodu pokarmowego:

1. Sulfonamidy krótko działające:

- sulfafurazol
- sulfakarbamid

2. Sulfonamidy o średnim czasie działania:

- sulfametoksazol
- + trimetoprim = kotrimoksazol

3. Sulfonamidy o długim czasie działania:

- sulfametoksypirazylna
- sulfafenazol
- sulfadimetoksyna
- sulfaproksylina
- sulfametoksydiazyna

II. Sulfonamidy nie wchłaniające się z przewodu pokarmowego:

- ftalilosulfatiazol
- sukcyntylosulfatiazol
- sulfaguanidyna
- sulfasalazyna

III. Sulfonamidy do stosowania miejscowego:

- sulfacetamid
- sulfadikramid
- sulfatiazol

Nitrofurany

1. Nitrofurany wchłaniające się z przewodu pokarmowego:

- furagina
- nitrofurantoina

2. Nitrofurany nie wchłaniające się z przewodu pokarmowego:

- furazolidon
- nifuroksazyd

3. Nitrofurany do stosowania zewnętrznego:

- nitrofurantol (nitrofurazon)

* lek stosowany wyłącznie w weterynarii

Nitroimidazole

- metronidazol
- tynidazol
- ornidazol

Chinolony

Chinolony niefluorowane

1. Chinolony I generacji:

- kwas nalidyksowy
- kwas oksolinowy
- kwas pipemidowy

Fluorochinolony

2. Chinolony II generacji:

- ciprofloksacyna
- norfloksacyna
- pefloksacyna
- ofloksacyna
- enrofloksacyna*
- marbofloksacyna*
- danofloksacyna*
- difloksacyna*
- sarafloksacyna*
- orbifloksacyna*

3. Chinolony III generacji:

- lewofloksacyna
- pazufloksacyna
- sparfloksacyna
- balofloksacyna

4. Chinolony IV generacji:

- gemifloksacyna
- moksyfloksacyna
- pradofloksacyna*

Oksazolidyny

- linezolid

Antybiotyki i inne chemioterapeutyki przeciwbakteryjne zarejestrowane do stosowania u psów i kotów na terenie Polski

1. PENICYLINY:	
a) Preparaty zawierające wyłącznie antybiotyk/i z grupy penicylin:	
Amoksycylina	
• Preparaty do podawania doustnego:	
Amotaks Wet. Tabletki 40 mg dla psów i kotów	P/K
Amotaks Wet. Tabletki 200 mg dla psów	P
Klavuxil 50 mg tablets	P/K
Tamox 200 mg tabletki dla psów	P
• Preparaty do podawania pozajelitowego:	
Amoxinject 15% 150 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła, świń, psów i kotów	P/K
Amoxycylina 20% LA zawiesina do wstrzykiwań dla bydła, świń, psów i kotów	P/K
Betamox L.A. 150 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań	P/K
Hostamox LA 150 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla psów, bydła, owiec i świń	P
Klavuxil Injection	P/K
Amoksycylina + kwas klawulanowy	
• Preparaty do podawania doustnego:	
Clavaseptin 50 mg smaczne tabletki dla psów i kotów	P/K
Clavaseptin 250 mg smaczne tabletki dla psów	P
Clavaseptin 500 mg smaczne tabletki dla psów	P
Clavubactin 50/12,5 mg tabletki dla kotów i psów	P/K
Clavubactin 250/62,5 mg tabletki psów	P
Clavubactin 500/125 mg tabletki dla psów	P
Nicilan 40 mg/ 10 mg tabletki dla kotów i psów	P/K
Nicilan 200 mg/ 50 mg tabletki dla psów	P
Nicilan 400 mg/ 100 mg tabletki dla psów	P
Synergial tabl. 50 mg (40 + 10) mg/tabletkę; tabletki dla psów i kotów	P/K
Synergial tabl. 250 mg (200 + 50) mg/tabletkę; tabletki dla psów i kotów	P/K
Synergial Tabl. 500 mg; (400+100) mg / tabletkę; tabletki dla psów	P
Synulox proszek (40 + 10) mg/ml; proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej dla psów i kotów	P/K
Synulox Tabletki 50 mg (40 + 10) mg/tabletkę; tabletki dla psów i kotów	P/K
Synulox Tabletki 250 mg (200 + 50) mg/tabletkę; tabletki dla psów	P
Synulox Tabletki 500 mg (400 + 100) mg/ tabletkę; tabletki dla psów	P
• Preparaty do podawania pozajelitowego:	
Synergial inj., (140 + 35) mg/ml; zawiesina do wstrzykiwań dla psów, kotów i bydła	P/K
Synulox iniekcja (140 + 35)mg/ ml; zawiesina do wstrzykiwań dla psów, kotów, bydła i świń	P/K

Ampicylina	
Albipen LA 100 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła, owiec, świń, psów i kotów	P/K
Ampicillin 20%, 200 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań dla bydła, świń i psów	P
Benzylopenicylina prokainowa	
Penillin 30%; 300 mg/ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła, koni, świń, owiec, kóz, psów i kotów	P/K
Benzylopenicylina prokainowa + benzylopenicylina benzatynowa	
Penicillin L.A. (150,0 mg + 112,5 mg)/ml zawiesina do wstrzykiwań dla koni, bydła, owiec, świń, psów i kotów	
b) Preparaty złożone, zawierające antybiotyki z grupy penicylin i aminoglikozydów:	
Benzylopenicylina prokainowa + dihydrostreptomycyna	
Depomycin (200 mg + 200 mg)/ ml zawiesina do wstrzykiwań dla koni, bydła, świń, owiec, psów i kotów	P/K
Combi-Ject (200 000 j.m. + 200 mg)/ml, zawiesina do wstrzykiwań dla psów, koni, bydła i świń	P
Pen-Strep (200 mg + 250 mg)/ ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła, koni, świń, owiec, kóz, psów i kotów	P/K
Depomycin (200 mg + 200 mg)/ ml zawiesina do wstrzykiwań dla koni, bydła, świń, owiec, psów i kotów	P/K
Benzylopenicylina prokainowa + neomycyna	
Neopen (200 mg + 100 mg)/ ml zawiesina do wstrzykiwań dla psów i kotów	P/K
2. CEFALOSPORINY	
Cefaleksyna	
• Preparaty do podawania doustnego:	
Kefavet vet. 250 mg tabletki powlekane	P
Kefavet vet. 500 mg tabletki powlekane	P
Rilexine 200 mg/g pasta doustna	P
Rilexine 75 mg smaczne tabletki	P/K
Rilexine 300 mg smaczne tabletki	P
Rilexine 600 mg smaczne tabletki	P
Rilexine 75 mg tabletki dla kotów i psów	P/K
Rilexine 300 mg smaczne tabletki dla psów	P
Rilexine 600 mg smaczne tabletki dla psów	P
Tarcefal 50 tabletki powlekane dla psów i kotów	P/K
Tarcefal 250 tabletki powlekane dla psów	P
Therios 75 mg tabletki do rozgryzania i żucia dla kotów	K
Therios 300 mg smaczne tabletki dla psów	P
Therios 750 mg smaczne tabletki dla psów	P
• Preparaty do podawania pozajelitowego:	
Cefalexim 18% zawiesina do wstrzykiwań dla bydła, psów i kotów	P/K
Ceporex, cefaleksyna 180 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań dla bydła, psów i kotów	P/K

Cefowecyna	
Convenia 80 mg/ml proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dla psów i kotów	P/K
3. AMINOGLIKOZYDY	
a) Preparaty zawierające wyłącznie antybiotyk/i z grupy aminoglikozydów:	
Gentamycyna	
Gentamycyna 5% inj. 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla psów i kotów	P/K
Streptomycyna	
Strepto 25% streptomycyny siarczan 250 mg/ 1 ml roztworu do wstrzykiwań dla bydła, koni, świń, owiec i psów	
Streptomycyna + dihydrostreptomycyna	
Strepto Forte, roztwór do wstrzykiwań dla bydła, koni, świń, owiec i psów	P
b) Preparaty złożone, zawierające antybiotyki z grupy aminoglikozydów i penicylin:	
Dihydrostreptomycyna + benzylopenicylina prokainowa	
Depomycin (200 mg + 200 mg)/ ml zawiesina do wstrzykiwań dla koni, bydła, świń, owiec, psów i kotów	P/K
Combi-Ject (200 000 j.m. + 200 mg)/ml, zawiesina do wstrzykiwań dla psów, koni, bydła i świń	P
Pen-Strep (200 mg + 250 mg)/ ml zawiesina do wstrzykiwań dla bydła, koni, świń, owiec, kóz, psów i kotów	P/K
Neomycyna + benzylopenicylina prokainowa	
Neopen (200 mg + 100 mg)/ ml zawiesina do wstrzykiwań dla psów i kotów	P/K
c) Preparaty złożone, zawierające antybiotyki z grupy aminoglikozydów i linkozamidów:	
Spektynomycyna + linkomycyna	
Linco-Spectin (50 mg + 100 mg)/1 ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła, świń, psów, kotów, kur i indyków	P/K
4. MAKROLIDY	
• Preparaty do podawania doustnego (brak monopreparatów):	
Spiramycyna + metronidazol	
Stomorgyl 20 (1500000 j.m. + 250 mg)/ tabletki powlekane dla psów	P
• Preparaty do podawania pozajelitowego:	
Tylozyna	
Biotyl 50, 5 g/ 100 ml, roztwór do wstrzykiwań dla bydła, świń, psów i kotów	P/K
5. LINKOZAMIDY	
• Preparaty do podawania doustnego:	
Klindamycyna	
Aniclindan 75 tabletki dla psów	P
• Preparaty do podawania pozajelitowego (brak monopreparatów):	
Linkomycyna + spektynomycyna	
Linco-Spectin (50 mg + 100 mg)/1 ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła, świń, psów, kotów, kur i indyków	P/K

6. FLUOROCHINOLONY	
Enrofloksacyna	
• Preparaty do podawania doustnego:	
Baytril flavour 15 mg Tabletki dla psów i kotów	P/K
Enflocyna Sol, 50 mg/ml, roztwór doustny dla bydła, świń, psów, kur, indyków i gołębi	P
Enrobiofloxx 10 %, 100 mg/ml, roztwór doustny dla kur, bydła, świń, psów, kotów i gołębi	P/K
Enrobiofloxx 50 mg tabletki	P/K
Enrotab 15 mg tabletki dla kotów i psów	P/K
Enrotab 50 mg tabletki dla psów	P
Enrotab 150 mg tabletki dla psów	P
Enrotron Flavour 50 mg tabletki dla psów	P
Enrotron Flavour 150 mg tabletki dla psów	P
Enroxil 15, enrofloksacyna 15 mg/tabletkę, tabletki dla psów i kotów	P/K
Enroxil 150, enrofloksacyna 150 mg/ tabletkę, tabletki dla psów	P
Enroxil Flavour 15 mg tabletki dla psów i kotów	P/K
Enroxil Flavour 50 mg tabletki dla psów	P
Enroxil Flavour 150 mg tabletki dla psów	P
Floxabactin 15 mg tabletki dla kotów i psów	P/K
Floxabactin 50 mg tabletki dla psów	P
Floxabactin 150 mg tabletki dla psów	P
Xeden 15 mg tabletki dla kotów	K
Xeden 50 mg tabletki dla psów	P
Xeden 150 mg tabletki dla psów	P
Xeden 200 mg tabletki dla psów	P
Zobuxa 15 mg tabletki dla kotów i małych psów	P/K
Zobuxa 50 mg tabletki dla kotów i psów	P/K
Zobuxa 100 mg tabletki dla psów	P
Zobuxa 150 mg tabletki dla psów	P
• Preparaty do podawania pozajelitowego:	
Baytril 2,5% inj., 25 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań dla psów i kotów	P/K
Enflocyna inj., 100 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań dla bydła, świń, psów i kotów	P/K
Enrobiofloxx 5% Injectio, 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla świń, bydła i psów	P
Enrofloxacyna 5% iniekcja, enrofloksacyna 5g/ 100 ml, roztwór do wstrzykiwań dla bydła, świń, psów i kotów	P/K
Enrofloxacyna 10% iniekcja, enrofloksacyna 10 g/ 100 ml, roztwór do wstrzykiwań dla bydła, świń, psów i kotów	P/K
Enrogal 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań	P
Enroxil 5%, enrofloksacyna 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań dla bydła, świń i psów	P

Difloksacyna	
• Preparaty do podawania doustnego:	
Dicural 15 mg tabletki powlekane dla psów	P
Dicural 50 mg tabletki powlekane dla psów	P
Dicural 100 mg tabletki powlekane dla psów	P
Dicural 150 mg tabletki powlekane dla psów	P
• Preparaty do podawania pozajelitowego:	
Dicural 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła i psów	P
Marbifloksacyna	
Marbocyl P 5 mg tabletki dla psów i kotów	P/K
Marbocyl P 20 mg tabletki dla psów	P
Marbocyl P 80 mg tabletki dla psów	P
Orbifloksacyna	
Orbax Flavoured zawiesina doustna 30 mg/ml dla psów i kotów	P/K
Pradofloksacyna	
Veraflox 15 mg tabletki dla psów i kotów	P/K
Veraflox 60 mg tabletki dla psów	P
Veraflox 120 mg tabletki dla psów	P
Veraflox 25 mg/ml zawiesina doustna dla kotów	K
7. NITROIMIDAZOLE (brak monopreparatów):	
Metronidazol + spiramycyna	
Stomorgyl 20 (1500000 j.m. + 250 mg)/ tabletki powlekane dla psów	P
8. SULFONAMIDY i TRIMETOPRIM	
Sulfadiazyna + trimetoprim	
Ditriwet 120 (100 mg + 20 mg)/ tabletki dla bydła, owiec, świń, koni, psów, kotów, lisów, nutrii i norek	P/K
Ditriwet 480 (400 mg + 80 mg) tabletki dla bydła, owiec, świń, koni, psów, lisów i nutrii	P
Sul-Tridin 24% (200 mg + 40 mg)/ml roztwór do wstrzykiwań	P/K
Sulfadymidyna + sulfacetamid + sulfatiazol	
Polisulfamid roztwór do wstrzykiwań dla koni, bydła, świń, owiec i psów	P
P: preparat zarejestrowany do stosowania u psów K: preparat zarejestrowany do stosowania u kotów	

Klasyfikacja ważniejszych czynników etiologicznych zakażeń u małych zwierząt

Bakterie tlenowe		Beztlenowce bezwzględne		Drobnoustroje atypowe
Gram (+)	Gram (-)	Gram (+)	Gram (-)	
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus spp.</i> • <i>Streptococcus spp.</i> • <i>Bacillus spp.</i> • <i>Nocardia spp.</i> • <i>Corynebacterium spp.</i> • <i>Enterococcus spp.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acinetobacter spp.</i> • <i>Bordetella spp.</i> • <i>Haemophilus spp.</i> • <i>Pasteurella spp.</i> • <i>Pseudomonas spp.</i> <p>Rodz. <i>Enterobacteriaceae</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Salmonella spp.</i> • <i>Shigella spp.</i> • <i>Yersinia spp.</i> • <i>Klebsiella spp.</i> • <i>Enterobacter spp.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Actinomyces spp.</i> • <i>Clostridium spp.</i> • <i>Peptococcus spp.</i> • <i>Peptostreptococcus spp.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Bacteroides spp.</i> • <i>Fusobacterium spp.</i> • <i>Prevotella spp.</i> • <i>Porphyromonas spp.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Chlamydophila spp.</i> • <i>Chlamydia spp.</i> • <i>Mycoplasma spp.</i>

Proponowany podział leków przeciwbakteryjnych pod względem zakresu działania

Leki o bardzo wąskim zakresie działania	Leki o wąskim zakresie działania	Leki o pośrednim zakresie działania		Leki o szerokim zakresie działania	Leki o bardzo szerokim zakresie działania
<p>Leki aktywne wobec bakterii Gram (-) tlenowych</p>	<p>Leki aktywne wobec bakterii Gram (+) tlenowych i wielu lub większości patogenów Gram (+) beztlenowych</p>	<p>Leki aktywne wobec bakterii Gram (-) tlenowych oraz niektórych patogenów Gram (+) tlenowych</p>	<p>Leki aktywne wobec bakterii Gram (+) tlenowych oraz beztlenowych Gram (+) i Gram (-)</p>	<p>Leki aktywne wobec większości bakterii i (-) tlenowych</p>	<p>Leki aktywne wobec większości bakterii Gram (+) i (-) tlenowych i beztlenowych</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Chinolony I generacji • Merylinam • Monobaktamy • Streptomycyna 	<ul style="list-style-type: none"> • Bacyltracyna • Glikopeptydy • Linezolid • Kwas fusydowy • Penicyliny naturalne • Penicyliny przeciwgronkowcowe • Makrolidy 	<ul style="list-style-type: none"> • Aminopenicyliny • Cefalosporyny I generacji • Kotrimoksazol 	<ul style="list-style-type: none"> • Linkozamidy • Rifampicyna 	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporyny II generacji • Cefalosporyny III generacji do podawania parenteralnego • Chinolony II generacji • Piperacylina • Ureidopenicyliny • Tetracykliny 	<ul style="list-style-type: none"> • Chinolony III i IV generacji • Chloramfenikol • Karbapenemy • Cefalosporyny IV generacji • Cefamycyny • Penicyliny potencjalizowane inhibitorem β-laktamaz

Wrażliwość poszczególnych grup drobnoustrojów na najważniejsze antybiotyki i chemioterapeutyki syntetyczne

Substancja czynna lub grupa/podgrupa antybiotyków, bądź chemioterapeutyków syntetycznych	Bakterie tlenowe				Beztlenowce bezwzględne	
	Gram (+)		Gram (-)		Gram (+)	Gram (-)
	Bakterie z rodz. <i>Staphylococcus</i> wytwarzające penicylinazę	Pozostałe bakterie Gram (+)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pozostałe bakterie Gram (-)		
Penicyliny naturalne	-	+++ ¹	-	-	++	+ ²
Penicyliny o wąskim zakresie działania, odporne na penicylinazę gronkowcową (tzw. antygronkowcowe)	+++*	++	-	-	++	-
Penicyliny o poszerzonym zakresie działania, czyli aminopenicyliny (bez inhibitora β-laktamaz)	-	+++	-	+++	++	+
Penicyliny o szerokim zakresie działania, aktywne wobec <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	+	+++	++	+	+
Piperazyńlopenicyliny: • Piperacylina	+++*	++	+++	++	++	+
Amoksycylina + kwas klawulanowy	+++*	+++	-	++	+++	++
Penicyliny potencjalizowane inhibitorem β-laktamaz	+++*	+	+++	+++	++	++
Piperacylina + tazobaktam	+++*	+++	+++	+++	+++	+++

Penicyliny

Substancja czynna lub grupa/podgrupa antybiotyków, bądź chemioterapeutyków syntetycznych	Bakterie tlenowe						Beztlenowce bezwzględne	
	Gram (+)			Gram (-)			Gram (+)	Gram (-)
	Bakterie z rodz. <i>Staphylococcus</i> wytwarzające penicylinazę	Pozostałe bakterie Gram (+)	<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>	Gram (-)				
				<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>	Pozostałe bakterie Gram (-)			
Cefalosporyny	Cefalosporyny I generacji	+++*	+++	-	+	+	+	
	Cefalosporyny II generacji: cefaklor, cefprozil, cefamandol, cefuroksym	+++*	++	-	++	++	-	
	Pozostałe cefalosporyny II generacji, klasyfikowane również jako cefamycyny: cefoksytyna i cefotetan	+++*	++	-	++	++	++	
	Cefalosporyny III generacji do podawania doustnego	- ⁵	+ ⁵	-	+++	-	-	
	Cefalosporyny III generacji do podawania pozajelitowego	+++*	+++ ⁶	-/+ ⁷	+++	+++	- ⁸	
	Cefalosporyny IV generacji	+++*	+++ ⁹	+++	+++	+++	+++ ¹⁰	
Karbapenemy	+++*	+++	+++	+++	+++	+++		
Monobaktamy	-	-	+++	+++	+++ ¹¹	-		
Aminoglikozydy	++	+ ¹²	+++ ¹³	+++	+++	-		
Tetracykliny	+++ ¹⁴	+++ ¹⁴	-	++	++	+		
Makrolidy	++	+++	-	+ ¹⁵	++	-		
Linkozamidy	++	+++ ¹⁶	-	-	+++ ¹⁷	+++		
Chloramfenikol	++	++	-	++	+++	+++		
Polimyksyna B	-	-	+++	+++	+++	+		
Glikopeptydy	+++ ¹⁸	+++	-	-	+++ ¹⁹	-		
Ryfampicyna	+++ ²⁰	+++	-	+	++	++		
Chinolony I generacji	-	-	-	++	++	-		
Chinolony II generacji, w tym „weterynaryjne”	+++ ²⁰	+++ ²¹	+++ ²²	+++	+++	-		

Substancja czynna lub grupa/podgrupa antybiotyków, bądź chemioterapeutyków syntetycznych	Bakterie tlenowe					Beztlenowce bezwzględne	
	Gram (+)		Gram (-)		Gram (+)	Gram (-)	
	Bakterie z rodz. <i>Staphylococcus</i> wytwarzające penicylinazę	Pozostałe bakterie Gram (+)	<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>	Pozostałe bakterie Gram (-)			
Chinolony III generacji	+++ ²⁰	+++ ²³	++	+++ ²⁴	++	++	
Chinolony IV generacji	+++ ²⁰	+++ ²³	+/ ⁺ +++ ²⁵	+++	++	++	
Nitroimidazole	-	-	-	-	+++	+++	
Kotrimoksazol (trimetoprim + sulfametoksazol)	++	++ ²⁶	-	++	-	-	
Linezolid	+++ ¹⁸	+++	-	-	++	-	
+++	bardzo dobra aktywność; leki są aktywne wobec większości, chociaż niekoniecznie wszystkich, zarasków przynależnych do grupy						
++	dobra/umiarkowana aktywność; leki są aktywne wobec licznych zarasków z tej grupy, choć niektóre ważne patogeny mogą być niewrażliwe						
+	niska aktywność; leki są nieaktywne wobec większości patogenów przynależnych do grupy, choć niektóre z nich mogą wykazywać znaczącą wrażliwość na działanie tych środków						
-	brak aktywności; leki są nieaktywne wobec zarasków przynależnych do grupy (choć mogą istnieć od tego wyjątki dotyczące poszczególnych leków, czy też indywidualnych rodzajów/gatunków drobnoustrojów)						
*	Niewrażliwe są metycylinooporne szczepy <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)						
1	Ok. 90-95 % szczepów gronkowców jest opornych na penicylinę (wytwarzają penicylinazę).						
2	Niewrażliwe są: <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Prevotella bivia</i> i <i>Prevotella distens</i> .						
3	Wysoki odsetek szczepów opornych wśród bakterii z rodziny <i>Enterobacteriaceae</i> .						
4	Dobra (++) aktywność wobec bakterii z rodziny <i>Enterobacteriaceae</i> .						
5	Z wyjątkiem cefpodoxymu, doustne cefalosporyny III generacji nie wykazują aktywności wobec gronkowców; szczepy MRSA nie są wrażliwe na cefpodoxym. Bakterie z rodz. <i>Enterococcus</i> również nie są wrażliwe na działanie doustnych cefalosporyn III generacji. Leki te są aktywne wobec niektórych bakterii z rodz. <i>Streptococcus</i> .						
6	Nieaktywne wobec bakterii z rodz. <i>Enterococcus</i> ; aktywność wobec bakterii z rodz. <i>Staphylococcus</i> jest umiarkowanie dobra.						
7	Dotyczy tylko cefoperazonu, ceftazydymu i ceftulodynu; reszta cefalosporyn III generacji jest nieaktywna wobec <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .						

- 8 Wyjątki: ceftiofur wykazuje aktywność wobec *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium necrophorum* i *Prevotella spp.* Bakterie z rodz. *Bacteroides* wykazują umiarkowaną wrażliwość na cefotaksym. Aktywność cefowecyny wobec bakterii beztlenowych nie jest jeszcze dobrze ustalona, ale wiadomo, że lek jest skuteczny w leczeniu zakażeń w małych zwierząt wywołanych przez Gram-ujemne beztlenowce (*Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Bacteroides spp.* i *Fusobacterium spp.*).
- 9 Nieaktywne wobec bakterii z rodz. *Enterococcus*; w przeciwnieństwie do I, II i III generacji, leki te są aktywne wobec szczepów wytwarzających cefalosporyny.
- 10 Dotyczy tylko cefepimu (dobra aktywność wobec *Bacteroides spp.* i *Fusobacterium spp.*).
- 11 Nieaktywne wobec bakterii z rodz. *Acinetobacter*.
- 12 Dobra (++); szczególnie gentamycyna i amikacyna) aktywność wobec gronkowców (w tym MRSA), ale niewielka (+) wobec zaraków z rodz. *Enterococcus* i *Streptococcus*.
- 13 Wysoka aktywność wobec *Pseudomonas aeruginosa* dotyczy przede wszystkim amikacyny, gentamycyny i tobramycyny; wrażliwość tej bakterii na streptomycynę jest bardzo niska (+).
- 14 Wśród ziarenkowców *Staphylococcus* i *Streptococcus* występują bardzo wysokie odsetki szczepów opornych; tym niemniej niektóre szczepy MRSA zachowują wrażliwość na doksycylinę i tetracyklinę.
- 15 Makrolidy są nieaktywne wobec bakterii z rodziny *Enterobacteriaceae*.
- 16 Nieaktywne wobec bakterii z rodz. *Enterococcus*.
- 17 Nieaktywne wobec *Clostridium difficile*.
- 18 MRSA są wrażliwe.
- 19 Aktywne wobec *Clostridium difficile*.
- 20 MRSA mogą być wrażliwe.
- 21 Niska aktywność wobec bakterii z rodz. *Streptococcus* i *Enterococcus*.
- 22 Najwyższa aktywność wobec *Pseudomonas aeruginosa* charakteryzuje cyprofloksacynę (+++); słabszą, lecz nadal dobrą (++) aktywność wobec tego zarazka wykazują enrofloksacyna, marbofloksacyna i pefloksacyna; nieco mniejsza aktywność prawdopodobnie dotyczy difloksacyny i orbifloksacyny.
- 23 W porównaniu do II generacji leki są znacznie aktywniejsze wobec bakterii Gram-dodatnich, w tym z rodz. *Streptococcus*.
- 24 W porównaniu do II generacji słabsza aktywność wobec bakterii Gram-ujemnych.
- 25 Moksyfloksacyna wykazuje bardzo niską aktywność wobec *Pseudomonas aeruginosa*, podczas gdy aktywność gemifloksacyny wobec tego zarazka jest dobra, choć nie tak wysoka, jak w przypadku cyprofloksacyny.
- 26 Niska (+) aktywność wobec bakterii z rodz. *Enterococcus*.

Dystrybucja leków przeciwbakteryjnych w obrębie wybranych przestrzeni organizmu

Leki mogące osiągać stężenia terapeutyczne w OUN ¹	Leki szczególnie dobrze penetrujące do kości ⁵ :
1. Leki dobrze penetrujące do OUN: <ul style="list-style-type: none"> • Chloramfenikol • Kotrimoksazol • Linezolid • Metronidazol • Pefloksacyna² • Ryfampicyna 2. Leki dobrze penetrujące do OUN tylko w obecności zapalenia (<i>meningitis, encephalitis i meningoencephalitis</i>): <ul style="list-style-type: none"> • Ampicylina i amoksycylina • Aztreonam • Cefotaksym, ceftriakson, ceftazydym i ceftyzoksym • Cyprofloksacyna², ofloksacyna² i moksyfloksacyna • Fosfomicyna • Karbapenemy³ • Wankomycyna 	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporyny III generacji • Fluorochinolony • Kwas fusydowy • Linkozamidy (doskonała penetracja) • Metronidazol
	Leki, które przenikają przez barierę krew-gruczoł krokowy⁶:
	<ul style="list-style-type: none"> • Fluorochinolony (dobrze potwierdzone dla enrofloksacyny i cyprofloksacyny) • Kotrimoksazol • Klindamycyna • Doksycyklina • Erytromycyna
	Leki osiągające wysokie stężenia w moczu⁷:
	<ul style="list-style-type: none"> • Aminoglikozydy • Cefalosporyny • Fluorochinolony • Kotrimoksazol • Penicyliny
Leki mogące osiągać stężenia terapeutyczne w cieczy wodnistej oka (po podaniu systemowym) ¹ :	Leki ulegające akumulacji w komórkach fagocytarnych ⁸ :
<ul style="list-style-type: none"> • Ampicylina (i.v.) • Azlocylina, piperacylina, mezlocylina • Chloramfenikol • Cefoksytyna • Cefotaksym, ceftriakson, ceftazydym i ceftyzoksym⁴ • Fosfomicyna • Imipenem • Linezolid • Enrofloksacyna, lewofloksacyna, marbofloksacyna, moksyfloksacyna i pefloksacyna⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • Fluorochinolony • Klindamycyna • Makrolidy • Ryfampicyna • Telitromycyna • Tetracykliny
<p>¹ Zagadnienie przenikania leków przeciwbakteryjnych do płynu mózgowo-rdzeniowego i cieczy wodnistej oka oraz ich skuteczności w leczeniu infekcji bakteryjnych OUN i wewnątrzgałkowych są bardzo słabo poznane. Stężenia leków osiągane w płynie mózgowo-rdzeniowym i cieczy wodnistej oka są znacząco mniejsze od stężeń uzyskiwanych obwodowo. Dlatego też aktywność tych leków wobec określonych zarazków wywołujących zakażenie zlokalizowane poza OUN i zewnątrzgałkowo nie oznacza, że będą one skutecznie zwalczać te patogeny na terenie OUN i wewnątrzgałkowo. Należy dodać, że nie jest wykluczone, iż inne (niż wymienione) leki również mogą osiągać stężenia terapeutyczne w OUN i cieczy wodnistej oka. Przykładowo, większość autorów jest zdania, że tetracykliny nie osiągają stężeń terapeutycznych w OUN. Najwyraźniej jednak stężenia takie uzyskują wobec bakterii z rodz. <i>Borrelia</i> i <i>Brucella</i>, gdyż udokumentowano skuteczność doksycykliny w leczeniu neuroboreliozy i neurobrucelozoy u ludzi.</p>	

- ² Skuteczne w leczeniu infekcji OUN wywołanych przez bakterie Gram-ujemne tlenowe; stężenia prawdopodobnie za niskie, aby skutecznie leczyć *meningitis* wywołane przez bakterie z rodz. *Streptococcus*.
- ³ Mimo że imipenem osiąga stężenia terapeutyczne w płynie mózgowo-rdzeniowym, to stosowanie tego leku nie jest zalecane w zakażeniach OUN z uwagi na jego działanie neurotoksyczne (drgawki).
- ⁴ Wykazano, że ceftriakson i ceftazydim oraz niektóre fluorochinolony (cyprofloksacyna i ofloksacyna) po podaniu ogólnym uzyskują stężenia terapeutyczne wobec wielu zarazków nie tylko w cieczy wodnistej, ale także w ciele szklistym, co ma duże znaczenie w doborze leków do terapii i profilaktyki *endophthalmitis*.
- ⁵ Inne, niż wymienione, leki przeciwbakteryjne również znajdują zastosowanie w leczeniu zakażeń bakteryjnych kości (przede wszystkim kloksacylina, cefuroksym i cefazolina), choć ich penetracja do kości nie jest zbyt duża. Do kości nie penetrują w stopniu zapewniającym uzyskanie stężenia terapeutycznego: benzylopenicylina, tetracykliny i aminoglikozydy.
- ⁶ Znajomość leków, które pokonują barierę krew-gruczoł krokowy ma znaczenie w doborze właściwego leczenia przewlekłego zapalenia tego gruczołu, ponieważ obecność tej bariery uniemożliwia przenikanie większości leków przeciwbakteryjnych do prostaty. Stężenia enrofloksacyny, cyprofloksacyny, erytromycyny i klindamycyny w gruczole krokowym są wyższe niż w surowicy; doksycyklina osiąga tam ok. 60% stężenia uzyskiwanego w surowicy.
- ⁷ Znajomość leków osiągających wysokie stężenia w moczu jest ważna dla właściwego doboru terapii zakażeń bakteryjnych dróg moczowych.
- ⁸ Akumulacja w komórkach fagocytarnych ułatwia transport leku do miejsca zakażenia; zjawisko to w największej mierze dotyczy makrolidów i klindamycyny.

Dystrybucja leków przeciwbakteryjnych w dolnych drogach oddechowych

Stężenia leków w miejscu infekcji muszą co najmniej odpowiadać wartościom MIC (minimalne stężenie hamujące, czyli najmniejsza ilość leku potrzebna do zahamowania wzrostu i wstrzymania procesów życiowych bakterii). Skuteczność przeciwbakteryjna będzie większa, jeżeli stężenia leków w miejscu zakażenia będą znacznie przewyższać MIC. Trzeba zauważyć, że wyniki badań antybiotyko-wrażliwości mogą wprowadzać w błąd. Główną przyczyną ich nadinterpretacji jest to, że wartości MIC oparte są na stężeniach leku w osoczu, podczas gdy tylko niektóre leki osiągają w wydzielinie oskrzeli i tkankach płuc stężenia porównywalne do osoczkowych lub wyższe. Stąd uzyskiwanie stężeń nie wyższych niż MIC w osoczu może kończyć się niepowodzeniem terapeutycznym, jeżeli leczenie dotyczy zakażenia dolnych dróg oddechowych. Ograniczenia w dystrybucji tkankowej leków są przede wszystkim wynikiem istnienia barier utrudniających ich przenikanie. W układzie oddechowym główną barierą, która może redukować penetrację niektórych leków (np. penicylin i cefalosporyn) stanowi bariera: krew-nabłonek oskrzelowy i pęcherzykowy. Bariera krew-drzewo oskrzelowe bez wątplenia ogranicza znacząco penetrację niektórych antybiotyków do wydzielin oskrzeli (co ma kliniczne implikacje przy doborze leków do terapii zakażeń oskrzeli), jednakże wydaje się, że u pacjentów z zapaleniem płuc nie jest to aż taki problem, ponieważ większość chemioterapeutyków przeciwbakteryjnych łatwo przenika do pęcherzyków płucnych, szczególnie kiedy objęte są stanem zapalnym.

Przechodzenie leków do wydzielin oskrzeli odbywa się głównie drogą biernej dyfuzji; leki cechujące się wysoką lipofilnością i niskim ciężarem właściwym są zazwyczaj bardziej skuteczne od środków o przeciwnych właściwościach fizykochemicznych, gdyż ich dystrybucja do wydzieliny oskrzeli jest większa. W optymalizacji doboru leków do terapii infekcji dolnych dróg oddechowych bardzo pomocnymi parametrami są wskaźniki przedstawiające:

- średnie stężenie leku w śluzie oskrzelowym wyrażone jako % stężenia leku w osoczu,
- średnie stężenie leku w błonie śluzowej oskrzeli wyrażone jako % stężenia leku w osoczu,
- średnie stężenie leku w mięszu płuc wyrażone jako % stężenia leku w osoczu.

W związku z brakiem wyników badań nad penetracją leków przeciwbakteryjnych do wydzielin i błony śluzowej oskrzeli oraz mięszu płuc u małych zwierząt, przedstawiono dane w tym zakresie, które dotyczą człowieka. Dystrybucja tkankowa leków u ssaków jest bardzo zbliżona, stąd wydaje się, że w dużym zakresie można ekstrapolować przytaczane wyniki na małe zwierzęta.

Pośród leków przeciwbakteryjnych najgorszą przenikalnością do śluzu oskrzelowego cechują się penicyliny. Cefalosporyny penetrują lepiej niż penicyliny do wydzieliny oskrzeli, chociaż uzyskiwane tam stężenia są relatywnie niskie. Aminoglikozydy, tetracykliny, a szczególnie makrolidy, fluorochinolony i metronidazol przechodzą lepiej do śluzu oskrzelowego. Przeciętne stężenia makrolidów i fluorochinolonów stanowią tam odpowiednio 46 i 70%, przy czym na szczególną uwagę zasługuje azytromycyna, której stężenia w wydzielinie oskrzeli są prawie 17 razy wyższe, niż stężenia osoczowe. Klindamycyna i metronidazol również bardzo dobrze penetrują do wydzielin oskrzeli, lecz ma to małe znaczenie praktyczne, gdyż leki te w przeciwieństwie do fluorochinolonów, makrolidów i tetracyklin, nie pokrywają swoim zakresem działania najczęstszych czynników etiologicznych zakażeń bakteryjnych oskrzeli u małych zwierząt. W świetle powyższego jasne staje się, że pod względem profilu dystrybucyjnego fluorochinolony, makrolidy i doksycyklina są lekami szczególnie wskazanymi do terapii zapaleń oskrzeli, gdyż w przypadku tej choroby osiągnięcie wysokich stężeń w wydzielinie oskrzeli jest niezwykle cenne i pożądane. Należy jednak dodać, że obecność zapalenia (oskrzeli i płuc) podwyższa stężenia niektórych antybiotyków (dotyczy to m.in. β -laktamów i aminoglikozydów) w wydzielinach oskrzeli, co spowodowane jest miejscowym rozszerzeniem naczyń i wzrostem ich przepuszczalności (jako elementów reakcji zapalnej). Z drugiej jednak strony bardzo mocno wyrażony stan zapalny może wywierać efekt przeciwny, tj. znacząco upośledzać dystrybucję leków do śluzu oskrzelowego.

Wyniki badań dotyczących penetracji różnych leków przeciwbakteryjnych do wydzielin oskrzelowych człowieka [zestawienie w oparciu o dane zebrane przez Braga (1991) i Cazzola i wsp. (2004)]

Grupa leków/lek	Średnie stężenia leku w śluzie oskrzelowym wyrażone jako % stężenia leku w osoczu
Penicyliny – wartość średnia dla grupy	9
• Amoksylicyna	7,5-23*
• Karbenicylina	12
• Piperacylina	6
Cefalosporyny – wartość średnia dla grupy	15
• Cefaklor	17
• Cefuroksym	18
• Cefotaksym	4
• Ceftazydym	17
Tetracykliny – wartość średnia dla grupy	24
• Doksycyklina	38
Aminoglikozydy – wartość średnia dla grupy	30
• Amikacyna	33
• Gentamycyna	30
Makrolidy – wartość średnia dla grupy	46
• Erytromycyna	43
• Roksytromycyna	50
• Azytromycyna	1692
• Klindamycyna	61
Fluorochinolony – wartość średnia dla grupy	70
• Cyprofloksacyna	26-89
• Lewofloksacyna	188
• Ofloksacyna	60
• Metronidazol	100.0
* Istnieją bardzo rozbieżne dane na temat wielkości osiągniętych stężeń przez amoksylicynę w śluzie oskrzelowym; niektórzy badacze są zdania, że stężenia te są znacznie mniejsze niż podane wyżej.	

Określenie przenikania chemioterapeutyków przeciwbakteryjnych do błony śluzowej oskrzeli ma być bardziej precyzyjne i miarodajne w porównaniu do pomiaru stężenia leku w wydzielinach oskrzelowych. Dlatego też niektórzy autorzy wskazują, że stopień penetracji chemioterapeutyków przeciwbakteryjnych do błony śluzowej oskrzeli jest bardziej wiarygodnym wskaźnikiem śródplucnej dystrybucji leku, w porównaniu do wskaźnika określającego stopień przenikania leku do śluzu oskrzelowego. Stężenia antybiotyków β -laktamowych w śluzówce oskrzeli stanowią od 25 do 60% stężeń uzyskiwanych w osoczu. Należy dodać, że uważa się, iż w stanie zapalnym oskrzeli przenikanie antybiotyków β -laktamowych do ich śluzówki ulega znacznemu zwiększeniu. Zdecydowanie lepszą penetrację błony śluzowej oskrzeli wykazują fluorochinolony i makrolidy, gdyż przeciętnie leki te osiągają w śluzówce oskrzeli stężenia 1,5-3 razy wyższe niż w osoczu. Na uwagę zasługuje azytromycyna

na, która ma szczególnie duże predyspozycje do kumulowania się w błonie śluzowej oskrzeli; utrzymuje tam wysokie stężenia jeszcze w 72-96 godz. po zaprzestaniu podawania leku, przy jednocześnie bardzo niskiej koncentracji lub nawet niewykrywalnej obecności leku w osoczu.

**Wyniki badań dotyczących penetracji różnych leków przeciwbakteryjnych
do błony śluzowej oskrzeli człowieka
[zestawienie w oparciu o dane zebrane przez Cazzola i wsp. (2004)]**

Grupa leków/lek	Dawka i droga podania	Średnie stężenie leku w błonie śluzowej oskrzeli wyrażone jako % stężenia leku w osoczu
Amoksycylina	500 mg p.o. LD	15
Amoksycylina	1 g i.v.	248
Kwas klawulanowy	200 mg i.v.	133
Piperacylina	4 g i.v. LD	28
Aksetyl cefuroksymu	500 mg p.o.	44-85
Ceftriakson	1 g i.v.	25
Ceftazydym	1 g i.v.	23
Erytromycyna	500 mg p.o. LD	160
Roksytromycyna	150 mg p.o. LD	90
Klarytromycyna	500 mg p.o. LD	430
Azytromycyna	500 mg p.o.	972-1945
Spiramycyna	2-3 g	30-50
Cyprofloksacyna	500 mg p.o.	260
Ofloksacyna	200 mg p.o. DD	250-921
Moksyfloksacyna	400 mg p.o.	169
LD: liczne dawki DD: dwie dawki W pozostałych przypadkach wynik odnosi się do jednorazowego podania leku.		

Pod względem stopnia przenikania poszczególnych grup leków do mięszu płuc występuje podobny trend jak w przypadku ich dystrybucji do oskrzeli: do mięszu płuc doskonale penetrują fluorochinolony i makrolidy, dobrze lub stosunkowo dobrze doksycyklina i klindamycyna, a zdecydowanie słabiej antybiotyki β -laktamowe (przy czym stopień przenikliwości jest zależny od dawki, liczby dawek i drogi podania leku). Należy jednak zauważyć, że penicyliny i cefalosporyny w większym stopniu penetrują do mięszu płuc niż do śluzu i śluzówki oskrzeli, a stężenia tam uzyskiwane są na tyle wysokie, że leki te, a szczególnie amoksycylina z kwasem klawulanowym, są z powodzeniem stosowane w terapii bakteryjnych zapaleń płuc.

**Wyniki badań dotyczących penetracji różnych leków przeciwbakteryjnych
do mięszu płuc człowieka**

[zestawienie w oparciu o dane zebrane przez Cazzola i wsp. (2004)]

Lek	Dawka i droga podania	Średnie stężenie leku w mięszu płuc wyrażone jako % stężenia leku w osoczu
Amoksycylina	1 g p.o.	43
Amoksycylina	1 g i.v.	60-80
Piperacylina	1 g i.v.	44
Karbenicylina	20 g i.v.	35-58
Cefuroksym	750 i.v.	35
Cefuroksym	750 i.v. TD	89
Cefotaksym	2 g i.v.	12-30
Ceftazydym	2 g i.v.	37
Gentamycyna	5 mg/kg LD	120
Amikacyna	500 mg i.v.	45-54
Tobramycyna	1,7 mg/kg	100-150
Erytromycyna	1 g p.o. DD	300
Klarytromycyna	500 mg p.o. LD	690
Azytromycyna	500 mg LD	200-2000
Spiramycyna	2-3 g p.o.	802
Cyprofloksacyna	750 mg p.o.	275
Cyprofloksacyna	200 mg i.v.	600
Ofloksacyna	200 mg p.o. LD	2350
Doksycyklina	100 mg p.o. TD	190-840
Klindamycyna	500 mg p.o.	100

LD: liczne dawki
DD: dwie dawki
TD: trzy dawki
W pozostałych przypadkach wynik odnosi się do jednorazowego podania leku.

Leczenie skojarzone

Cele leczenia skojarzonego

1. Spotęgowanie efektu bakteriobójczego wobec określonych/ego zarazków/a; przykłady:

Kojarzone leki		Spotęgowanie efektu wobec:
Antybiotyki β -laktamowe*	Aminoglikozyd*	Gram-dodatnie tlenowe ziarenkowce (np. <i>Staphylococcus spp.</i>)
Wankomycyna	Imipenem	<i>Staphylococcus aureus</i> (w tym MRSA)
	Aminoglikozyd	
Penicylina antypseudomonalna	Aminoglikozyd	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Cyprofloksacyna	Aminoglikozyd	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Ampicylina	Cefotaksym	<i>Listeria monocytogenes</i>
	Gentamycyna	
Metronidazol	Klarytromycyna	<i>Helicobacter pylori</i>
	Amoksycylina	

* Antybiotyk β -laktamowy + aminoglikozyd – taka kombinacja skutkuje synergizmem w bakteriobójczym działaniu względem wielu zarazków. Synergizm ten wynika z ułatwionej dyfuzji aminoglikozydu do komórki bakteryjnej, której ściana została uszkodzona przez antybiotyk β -laktamowy.

Zasadniczo w przypadku stosowania leczenia skojarzonego w celu spotęgowania efektu bakteriobójczego, patogen, wobec którego skierowana jest terapia z natury rzeczy znajduje się w obrębie spektrum działania obu stosowanych leków. Tym niemniej znane są przypadki potencjalizacji aktywności antybiotyku lub chemioterapeutyku syntetycznego wobec określonego zarazka przez lek, którego zakres działania nie obejmuje tego drobnoustroju, np.:

Leki	Bakterie tlenowe		Beztlenowce bezwzględne	
	Gram (+)	Gram (-)	Gram (+)	Gram (-)
Spiramycyna				
Metronidazol				

Wykazano synergizm spiramycyny z metronidazolem (*Stomorgyl*) m.in. wobec:

- *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes* [bakterie tlenowe Gram (+), czyli patogeny niewrażliwe na metronidazol, kiedy jest stosowany samodzielnie],
- *Bacteroides spp.* i *Fusobacterium spp.* [bakterie beztlenowe Gram (-), czyli patogeny niewrażliwe na spiramycynę, kiedy jest stosowana samodzielnie].

Wysoka aktywność Brak aktywności

2. Poszerzenie spektrum działania (najczęściej o beztlenowce); przykłady:

Leki	Bakterie tlenowe		Beztlenowce bezwzględne	
	Gram (+)	Gram (-)	Gram (+)	Gram (-)
Spektrum działania pojedynczych leków				
Fluorochinolony				
Aminoglikozydy ¹				
Streptomycyna				
Benzylopenicylina ²				
Spiramycyna				
Linkozamidy				
Metronidazol				
Spektrum działania po skojarzeniu leków				
Fluorochinolon lub aminoglikozyd + metronidazol lub linkozamid				
Streptomycyna + benzylopenicylina				
Spiramycyna + metronidazol				
 Wysoka aktywność Umiarkowana aktywność Brak aktywności				
¹ Z wyłączeniem streptomycyny				
² Nie dotyczy gronkowców				

3. Zmniejszenie ryzyka selekcji szczepów opornych.

Sytuacje, w których stosuje się leczenie skojarzone u małych zwierząt

- posocznica,
- zakażenia ośrodkowego układu nerwowego,
- inne zakażenie zagrażające bezpośrednio życiu (tzw. terapia interwencyjna),
- zakażenia mieszane (tlenowcowo-beztlenowcowe, zakażenia z udziałem MRSA),
- brucelloza psów.

Toksyczność narządowa leków przeciwbakteryjnych

Hepatotoksyczność	Uszkodzenia cholestazyjne	Amoksycylina + kwas klawulanowy, flukloksacylina, erytromycyna, klindamycyna i kotrimoksazol
	Stłuszczenie wątroby	Tetracykliny (stłuszczenie drobnokropelkowe) i kotrimoksazol (fosfolipidoza)
Neurotoksyczność: OUN	Działanie drgawkogenne	Penicyliny, cefalosporyny, imipenem, metronidazol i fluorochinolony
	Pobudzenie, euforia, bezsenność	Fluorochinolony
	Reakcje encefaliczne	Benzylopenicylina (po stosowaniu wysokich dawek)
Neurotoksyczność: obwodowy układ nerwowy	Hamowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego (działanie „kuraryzujące”)	Aminoglikozydy, linkozamidy, polimyksyny i tetracykliny
	Obwodowa neuropatia	Linezolid, metronidazol i nitrofurantoina
Hematotoksyczność	Odwracalna supresja szpiku kostnego	Chloramfenikol i florfenikol
	Neutropenia i małopłytkowość	Linezolid i sulfonamidy
Nefrotoksyczność	Penicyliny (rzadko śródmiąższowe zapalenie nerek), aminoglikozydy, polimyksyny, wankomycyna, polimyksyny, tetracykliny (za wyjątkiem doksycykliny) i sulfonamidy	
Ototoksyczność	Aminoglikozydy, wankomycyna i polimyksyny (dotyczy to również leków stosowanych w postaci kropli do ucha)	
Zwyrodnienie siatkówki	Enrofloksacylina (dotyczy tylko kotów)	
Kardiotoksyczność (wydłużenie odstępu QT)	Makrolidy i fluorochinolony	
Fotosensybilizacja	Tetracykliny i chinolony	
Zapalenie trzustki	Tygecyklina	
Owrzodzenia przelyku	Doksycyklina (dotyczy tylko kotów)	
Przebarwienia zębów i prawdopodobnie niedorozwój szkliwa	Tetracykliny* (w przypadku stosowania w okresie odontogenezy); prawdopodobnie działanie to nie dotyczy doksycykliny	
Negatywny wpływ na rozwój kośćca	Tetracykliny i chinolony	
Chondrotoksyczność względem chrząstek stawowych	Chinolony (w przypadku stosowania u zwierząt rosnących)	
Tendinopatie	Fluorochinolony	
* Tetracykliny reagują z jonami wapnia, tworząc nierozpuszczalne kompleksy; przypuszcza się, że w czasie procesu uwapnienia zębów takie kompleksy są wbudowywane w strukturę tkanek zęba. Przebarwienie zęba jest wynikiem złożonej reakcji fotochemicznej związanej z oddziaływaniem światła słonecznego na wbudowany lek.		

Toksyczność narządowa – wybrane zagadnienia

Aminoglikozydy: ototoksyczność i nefrotoksyczność

Ototoksyczność

Objawy ototoksyczne wywołane aminoglikozydami mogą wystąpić na początku leczenia lub wiele tygodni po jego zakończeniu i są wynikiem uszkodzenia ślimaka, bądź narządu równowagi.

- Toksyczne uszkodzenie ślimaka objawia się głównie szumami usznymi i pogorszeniem słuchu, które jest zwykle obustronne i symetryczne. Upośledzenie słuchu początkowo dotyczy tonów wysokich (powyżej 8 kHz), obejmując w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu także niższe częstotliwości.
- Objawy uszkodzenia narządu równowagi (nudności, wymioty, zawroty głowy, ataksja, oczopląs) utrzymują się zwykle przez pierwsze dwa tygodnie po zakończeniu leczenia i mogą być odwracalne.

Ototoksyczność a dawka

- Przyjmuje się, że ototoksyczność aminoglikozydów jest proporcjonalna do wielkości dawki i czasu trwania kuracji.
- Część badaczy nie wiąże jednak natężenia ototoksycznego działania aminoglikozydów z wielkością dawek tych leków, gdyż wykazano występowanie poważnych uszkodzeń narządu słuchu po stosowaniu małych dawek aminoglikozydów.

Rodzaj aminoglikozydu a lokalizacja uszkodzeń w uchu wewnętrznym

Nie wiadomo, dlaczego jedne aminoglikozydy uszkadzają głównie ślimak, a inne narząd równowagi. Analizując zmiany stwierdzone w komórkach zmysłowych narządów słuchu i równowagi pod wpływem aminoglikozydów, stwierdzono, że:

- amikacyna i kanamycyna głównie uszkadzają słuch,
- netylmycyna wykazuje wyższą toksyczność względem narządu równowagi niż narządu słuchu,
- tobramycyna i gentamycyna w podobnym stopniu uszkadzają oba narządy zmysłów.

Rokowanie

- Rokowanie w uszkodzeniach powstałych w następstwie stosowania aminoglikozydów jest złe, a zmiany zwyrodnieniowe komórek zmysłowych (zwłaszcza słuchowych) zwykle nieodwracalne.
- Odbiorcze upośledzenie słuchu może manifestować się nawet całkowitą głuchotą.
- Upośledzenie czynności narządu przedsionkowego zwykle nie ulega całkowitej kompensacji.

- Koty są bardziej wrażliwe na ototoksyczne działanie aminoglikozydów niż psy.

Zapobieganie

W sferze zaawansowanych badań doświadczalnych są prace nad wykorzystaniem cytoprotekcyjnych działań niektórych substancji w stosunku do ototoksycznego oddziaływania aminoglikozydów. Do substancji, które mają wykazywać takie oddziaływanie należą m.in.:

- antyoksydanty, np. glutation i N-acetylocysteina,
- antagoniści receptorów NMDA, np. memantyna, dizocylpina i ifenprodil,¹
- związki chelatujące żelazo, np. deferoksamina (ponieważ aminoglikozydy tworzą z żelazem kompleksy katalizujące reakcje tworzenia wolnych rodników²),
- glejowy czynnik neurotropowy (GDNF, *glial cell linederived neurotrophic factor*); prawdopodobnie wynik protekcyjnego działania na nerw słuchowy.

Nefrotoksyczność

- Nefrotoksyczne oddziaływanie aminoglikozydów ma zazwyczaj charakter odwracalny; po odstawieniu leku następuje regeneracja komórek nabłonka kanalika nerkowego.
- Ze względu na różny stopień gromadzenia się aminoglikozydów w nerkach, ich siła toksycznego działania jest różna.
- Nefrotoksyczność aminoglikozydów wg kolejności malejącej przedstawia się następująco: neomycyna > paramomycyna > gentamycyna > amikacyna = kanamycyna > tobramycyna > netylmycyna; streptomycyna bardzo rzadko powoduje uszkodzenie nerek.

Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia nefrotoksyczności aminoglikozydów

- choroby nerek,
- wiek (młode zwierzęta są bardziej narażone),
- odwodnienie,
- częste stosowanie leku,
- równoczesne stosowanie innych leków o nefrotoksycznym oddziaływaniu; szczególnie dotyczy to NLPZ, amfoterycyny B i diuretyków pętlowych (np. furosemidu).

Zapobieganie

- Stosowanie aminoglikozydów o najmniejszym potencjale nefrotoksyczności.

¹ Odkrycie w ostatnich latach pobudzającego oddziaływania aminoglikozydów na receptory NMDA pozwoliło sformułować teorię, że jest to jeden z mechanizmów odpowiedzialnych za degenerację nerwu ślimakowego, a być może i komórek rzęsatych.

² Jednym z mechanizmów zaangażowanych w patogenezę ototoksyczności aminoglikozydów ma być nadmierne tworzenie reaktywnych form tlenu.

- Niektórzy zalecają podawanie aminoglikozydu jeden raz dziennie (co ma znacząco zmniejszyć ryzyko wystąpienia nefrotoksycznego oddziaływania), opierając się na wynikach badań, w których stwierdzano, że dawkowanie antybiotyków aminoglikozydowych jeden raz na dobę jest tak samo skuteczne (z uwagi na efekt poantybiotykowy), jak dawkowanie konwencjonalne, tj. 2-3 razy dziennie. Jednakże do chwili obecnej nie ma pełnej zgody w kwestii częstotliwości dawkowania aminoglikozydów.
- Wykazano, że podawanie aminoguanidyny wraz z antybiotykami aminoglikozydowymi zmniejsza ich nefrotoksyczność.
- Stosowanie antagonistów megaliny³ ma zapobiegać nefrotoksyczności aminoglikozydów.

Supresja szpiku kostnego związana ze stosowaniem chloramfenikolu

Najgroźniejszym powikłaniem związanym ze stosowaniem chloramfenikolu jest mielosupresja, jakkolwiek problem ten wydaje się być znacząco groźniejszy dla człowieka, niż dla małych zwierząt. Istnieją dwie formy supresji szpiku wywołane stosowaniem tego leku:

1. Postać odwracalna:

- zaburzenie często występujące i dobrze rokujące,
- stanowi efekt zależnego od dawki upośledzenia erytropoezy,
- występuje zwykle, gdy lek jest stosowany przez co najmniej 7 dni,
- postać ta występuje u małych zwierząt; u kotów notowano ją po 7 dniach domięśniowego stosowania leku w dawce 50 mg/kg.

2. Postać nieodwracalna:

- rzadko występuje (1:20 000 – 1:40 000), ale jest nieodwracalna i źle rokuje,
- nie jest zależna od dawki; prawdopodobnie ma charakter idiosynkrazji,
- może się pojawić po zakończeniu leczenia, nawet po kilkumiesięcznym okresie utajenia,
- brak jest doniesień na temat występowania tego zaburzenia u małych zwierząt.

Chinolony: chondrotoksyczność, retinopatia kotów i neurotoksyczność

Chondrotoksyczność

Chinolony stosowane u rosnących zwierząt mogą powodować nieodwracalne uszkodzenia chrząstki stawowej (określane jako artropatie).

- By wyeliminować lub obniżyć do minimum ryzyko wystąpienia tego działania przyjęto, że leki te nie powinny być stosowane u psów ras małych do 8 miesiąca życia, u ras średnich do 1 roku życia, a u bardzo dużych (np. dog niemiecki, owczarek berneński) do 18 miesiąca życia.

³ Megalina należy do rodziny receptorów LDL i bierze udział w przenikaniu aminoglikozydów do komórek nabłonka kanalika nerkowego.

- W przypadku kotów kwestia wieku, w jakim można bezpiecznie stosować te leki jest niejasna; informacje na ten temat są bardzo rozbieżne. W ulotce preparatu *Marbocyl P*, zawierającego marbofloksacynę, producent wskazuje, że stosowanie leku jest przeciwwskazane u kotów poniżej 16 tygodnia życia, podczas gdy w ulotce innego preparatu (*Zeniquin*), zawierającego również marbofloksacynę, podano, że może być on stosowany po ukończeniu 12 miesiąca życia. Producenci niektórych preparatów zawierających chinolony przeznaczone do stosowania u kotów nie dostarczają informacji na temat wieku, w jakim leki te mogą zostać bezpiecznie użyte. Wydaje się, że w takiej sytuacji najbezpieczniej jest nie stosować tych chemioterapeutyków u kotów poniżej 8-mego (a może nawet 12-tego) miesiąca życia.

Retinopatie kotów związane ze stosowaniem enrofloksacyny

W literaturze spotykamy się z dobrze udokumentowanymi przypadkami zwyrodnień siatkówki po stosowaniu enrofloksacyny u kotów. Wszystko wskazuje na to, że zaburzenie to nie jest reakcją o charakterze idiosynkrazji, lecz stanowi zależne od dawki i wieku działanie niepożądane. Starszy wiek, wysoka dawka, choroby wątroby oraz nerek i prawdopodobnie dożylna droga podania uważane są za czynniki predysponujące do wywołania tego zaburzenia. Aby zmniejszyć ryzyko jego wystąpienia przyjęto, że enrofloksacyna nie powinna być stosowana u kotów w dawce wyższej niż 5 mg/kg (z wyjątkiem sytuacji, kiedy spodziewane korzyści związane z zastosowaniem leku w wyższej dawce przeważają nad ryzykiem). Podejrzewa się, że patogenezą tego zaburzenia ma związek z fototoksycznym oddziaływaniem fluorochinolonów, stąd za celowe uznaje się ograniczanie ekspozycji na światło kotów przyjmujących enrofloksacynę.

Neurotoksyczność

Fluorochinolony mogą powodować bezsenność, euforię, zwiększenie aktywności psychomotorycznej, a nawet drgawki, choć na to ostatnie działanie narażeni są przede wszystkim pacjenci cierpiący na padaczkę. Zaburzenia te stanowią następstwo osłabienia procesów hamowania w OUN, wynikające z antagonistycznego oddziaływania fluorochinolonów na układ GABA-ergiczny. Czynniki zwiększającymi ryzyko wystąpienia tych działań są: wysoka dawka leku, padaczka/skłonność do drgawek i jednoczesne stosowanie NLPZ. W związku z powyższym nie zaleca się stosowania fluorochinolonów u pacjentów cierpiących na padaczkę oraz łączenia tych środków z NLPZ.

Wybór leku przeciwbakteryjnego

Aby chemioterapia przeciwbakteryjna była skuteczna, zastosowany lek musi spełniać dwa podstawowe warunki:

- wykazywać aktywność przeciwbakteryjną wobec zarazka wywołującego zakażenie,
- osiągać stężenia terapeutyczne wobec tego patogenu w miejscu, gdzie toczy się zakażenie.

1. Wybór leku a czynnik etiologiczny

Istnieją dwie drogi doboru leku pod kątem jego aktywności wobec czynnika etiologicznego odpowiedzialnego za zakażenie:

- **Antybiotykoterapia celowana:** wybór leku opiera się o wynik badania mikrobiologicznego (bakteriologicznego), które:
 - identyfikuje czynnik etiologiczny zakażenia,
 - określa wrażliwość zarazka na leki przeciwbakteryjne (antybiogram).
- **Antybiotykoterapia empiryczna:** oparta jest o domniemanie najbardziej prawdopodobnego czynnika etiologicznego. W leczeniu zakażeń małych zwierząt podstawą wyboru leku jest lokalizacja zakażenia, gdyż w oparciu o nią można określić najbardziej prawdopodobny/e czynnik/i odpowiedzialne za wywołanie infekcji. Dlatego tak ważna jest znajomość przez lekarza:
 - najczęstszych czynników etiologicznych odpowiedzialnych za wywoływanie zakażeń poszczególnych tkanek, narządów i układów,
 - wrażliwości tych patogenów na leki przeciwbakteryjne,
 - spektrum działania przeciwbakteryjnego poszczególnych grup antybiotyków i chemioterapeutyków syntetycznych.

Antybiotykoterapia celowana jest bardziej optymalną formą leczenia przeciwbakteryjnego

W medycynie człowieka wybór leku do antybiotykoterapii empirycznej jest ułatwiony, gdyż regulują to w dużej mierze stosowne wytyczne zamieszczane w regularnie ukazujących się przewodnikach antybiotykoterapii. Publikacje te, opracowane przez zespół ekspertów, przedstawiają czynniki etiologiczne najczęstszych zakażeń oraz schematy doboru leków I i II rzutu do ich farmakoterapii. Brak jest tak kompleksowego opracowania dotyczącego leczenia zakażeń u małych zwierząt. Skąd zatem czerpać wiedzę o ich etiologii? Przede wszystkim należy śledzić dane epidemiologiczne dotyczące najczęstszych czynników etiologicznych (w tym ich antybiotykoworaźliwości) zakażeń narządowych i układowych u małych zwierząt.

Lek I rzutu (Lek z wyboru) / Lek II rzutu / Lek alternatywny

Mówiąc o lekach I i II rzutu ma się na myśli środki, które według wiarygodnych rekomendacji (w weterynarii za takie należy uznać przede wszystkim: zalecenia zamieszczane w uznanych publikacjach naukowych i podręcznikowych, opinie eks-

pertów i towarzystw naukowych oraz informacje zamieszczone przez producentów leków) należy zastosować:

- w pierwszej kolejności (lek I rzutu) w terapii danej choroby zakaźnej, bądź zakażenia o określonej lokalizacji,
- w drugiej kolejności (lek II rzutu) w terapii danej choroby zakaźnej, bądź zakażenia o określonej lokalizacji, jeżeli nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi (wyraźna poprawa kliniczna) na terapię lekiem I rzutu.

Należy wyjaśnić, że chociaż pojęcia „lek I rzutu” i „lek II” rzutu” odnoszą się przede wszystkim do antybiotykoterapii empirycznej, to także pozostają one w związku z terapią celowaną i w pewnym zakresie się do niej stosują. Jeżeli wynik antybiogramu wskazuje, że zidentyfikowany zarazek jest wrażliwy na liczne leki przeciwbakteryjne, to wytyczne w zakresie doboru leków I i II rzutu do zwalczania zakażenia będącego przedmiotem leczenia stanowią podstawę wyboru leku.

Z natury rzeczy zakres leku I i II rzutu musi obejmować najbardziej prawdopodobny czynnik etiologiczny choroby lub zakażenia, do których leczenia jest rekomendowany oraz osiągać wobec niego stężenia terapeutyczne w miejscu, gdzie toczy się infekcja. Lek II rzutu powinien:

- wykazywać aktywność wobec tych szczepów danego drobnoustroju (ma się tu na myśli najbardziej prawdopodobny czynnik etiologiczny danej choroby), które są niewrażliwe na działanie leku I rzutu i/lub (w zależności od rodzaju zakażenia)
- pokrywać swoim zakresem działania inne prawdopodobne czynniki etiologiczne zakażenia, wobec których lek I rzutu nie wykazywał aktywności przeciwbakteryjnej; w związku z tym leki II rzutu zwykle mają szerszy zakres działania przeciwbakteryjnego w porównaniu do leków I rzutu, lub ewentualnie jest on „przesunięty”.

Rekomendacje dotyczące doboru leku I i II rzutu są (a przynajmniej powinny być) poparte wynikami badań, w których potwierdzono skuteczność tych chemioterapeutyków w terapii zakażenia, do którego leczenia są przypisane. Przy ustalaniu tych zaleceń, tak jak i przy indywidualnym doborze leku przez lekarza, bierze się pod uwagę nie tylko jego skuteczność, ale także i bezpieczeństwo. Lek I rzutu powinien łączyć w sobie wysoką skuteczność i bezpieczeństwo stosowania, przez co rozumie się przede wszystkim brak lub nieznaczną toksyczność narządową. Wybór leku I rzutu stanowi tylko w pewnym zakresie kompromis skuteczności z bezpieczeństwem, gdyż stosowanie środków o najwyższej aktywności wobec określonego/ych zarazka/ów powinno być zarezerwowane tylko dla szczególnych okoliczności, do których należą:

- ciężkie zakażenia, szczególnie bezpośrednio zagrażające życiu (w tych sytuacjach może nie być możliwości skorygowania nietrafionego doboru leku),
- zakażenia nie poddające się terapii z użyciem leków I rzutu lub I i II rzutu (w zależności od rodzaju zakażenia i leku),

- sytuacje, kiedy jest to podyktowane wynikiem antybiogramu (bakteria oporna na leki I rzutu lub I i II rzutu, w zależności od rodzaju zarazka i leku).

Antybiotykoterapia empiryczna łagodnie przebiegających zakażeń z zastosowaniem cefalosporyn i chinolonów III i IV generacji, fenikoli, glikopeptydów, karbapenemów, piperacyliny i ureidopenicylin potencjalizowanych inhibitorem β -laktamaz jest całkowicie nieuzasadniona i stanowi poważny błąd w sztuce lekarskiej. Również chinolony II generacji w większości zakażeń u małych zwierząt powinny być stosowane jako leki II, a nie I rzutu, nie tylko z uwagi na wyższą toksyczność narządową w porównaniu do antybiotyków β -laktamowych, ale także, a może przede wszystkim, z powodu szybko narastającej oporności na te leki. Oporność bakterii na fluorochinolony jest wynikiem mutacji chromosomowych, a nie nabywania genów od innych gatunków. Stąd występowanie oporności na te leki jest uzależnione od częstości ich stosowania. Należy też dodać, że oporność ma charakter krzyżowy w obrębie grupy. Spośród leków przeciwbakteryjnych zarejestrowanych do stosowania u zwierząt, fluorochinolony stanowią najskuteczniejsze środki przeciwko większości bakterii tlenowych (szczególnie dotyczy to *Pseudomonas spp.* i *Staphylococcus spp.*). Należy chronić te leki przed opornością, stosując je tylko w uzasadnionych przypadkach.

Brakuje nowych leków przeciwbakteryjnych omijających nabyte przez drobnoustroje mechanizmy oporności

Antybiotyk/chemioterapeutyk alternatywny jest to lek I rzutu, przeznaczony do stosowania w sytuacjach, w których typowy/e lek/leki z wyboru jest/są z jakichś względów przeciwwskazany/e (nadwrażliwość, wiek, ciąża itp.) lub istnieje inna przyczyna uniemożliwiająca jego/ich zastosowanie. Należy być przygotowanym, że w publikacjach anglojęzycznych niektórzy autorzy używają pojęcia „lek alternatywny” w znaczeniu „leku II rzutu”.

Modyfikowanie antybiotykoterapii empirycznej w trakcie leczenia

Prawdopodobieństwo skuteczności leczenia w przypadku terapii empirycznej jest z natury rzeczy mniejsze, niż w przypadku terapii celowanej, dlatego jeśli to możliwe należy dobierać antybiotyk w oparciu o badanie mikrobiologiczne. Jednak w praktyce dobór antybiotyku do leczenia zakażeń u małych zwierząt ma najczęściej charakter empiryczny. W wielu, o ile nie większości, sytuacji klinicznych nie ma możliwości wdrożenia leczenia celowanego, gdyż istnieje konieczność niezwłocznego zastosowania antybiotykoterapii z uwagi na ciężki charakter zakażenia/stan pacjenta (ogólnoustrojowe objawy związane z zakażeniem: podwyższona temperatura wewnętrzna, leukocytoza, zły stan ogólny pacjenta itd.). Zaleca się, aby w tych przypadkach przed podaniem leku pobrać materiał do badania mikrobiologicznego. Dlaczego?

- w przypadku niepowodzenia terapeutycznego po zastosowaniu leku I rzutu, wyniki tego badania zoptymalizują korektę leczenia,

- umożliwi to przeprowadzenie terapii deeskalacyjnej.

Leczenie skorygowane (korekta antybiotykoterapii)

Leczenie skorygowane oznacza zamianę stosowanego leku przeciwbakteryjnego na inny. Korektę wprowadza się w przypadku:

- niepowodzenia terapeutycznego (rozumianego jako brak wyraźnej poprawy klinicznej lub pogorszenie stanu pacjenta) po zastosowaniu leku I rzutu,
- wystąpienia nadwrażliwości, bądź innego tła nietolerancji leku I rzutu.

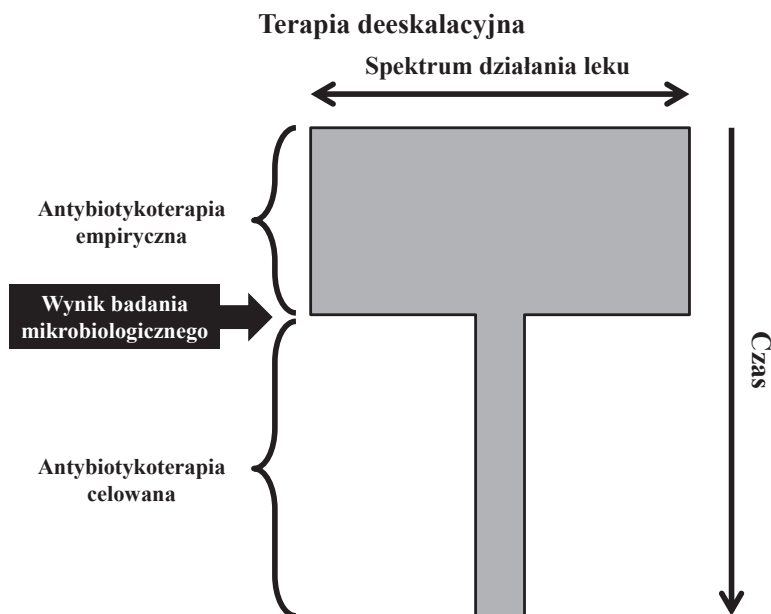
Istnieją dwie drogi postępowania:

- jeżeli przeprowadzono badanie mikrobiologiczne, wybór leku opiera się o jego wynik,
- jeżeli nie przeprowadzono badania mikrobiologicznego, wybór leku II rzutu opiera się na stosownych wytycznych.

Pozytywna odpowiedź na terapię empiryczną a wynik badania mikrobiologicznego

Jeżeli w trakcie terapii empirycznej uzyska się wynik badania mikrobiologicznego, a wdrożone leczenie okazało się skuteczne (tj. nastąpiła wyraźna poprawa kliniczna), to istnieją dwie drogi postępowania:

- można kontynuować terapię (zwykle tak się postępuje),
- można zastosować terapię deeskalacyjną („zawężenie” leczenia), przez co rozumie się zamianę leku na środek o możliwie najwęższym zakresie działania (z uwzględnieniem najmniejszej toksyczności), który według antybiogramu wykazuje wysoką aktywność wobec zidentyfikowanego patogenu. Tak postępuje się zwykle wtedy, gdy z uwagi na ciężki charakter zakażenia zastosowano lek o bardzo szerokim zakresie działania lub leczenie skojarzone, podczas gdy w świetle wyników badania mikrobiologicznego taka szerokozakresowa terapia nie jest potrzebna. Kontynuacja leczenia antybiotykiem o możliwie najwęższym zakresie działania jest ważna z punktu widzenia zminimalizowania szkód, które szerokowachlarzowa terapia czyni w obrębie fizjologicznej flory pacjenta.



Polega na rozpoczęciu terapii lekiem podawanym parenteralnie, a po uzyskaniu poprawy stanu klinicznego zmianie leczenia na preparat podawany doustnie. Leki przeciwbakteryjne do stosowania u małych zwierząt, które występują zarówno w preparatach do podawania parenteralnego, jak i doustnego to: amoksylicyna, amoksylicyna + kwas klawulanowy, cefaleksyna, enrofloksacyna i difloksacyna (tylko psy). Inne chemioterapeutyki dostępne w Polsce w obu formach to m.in. cefuroksym, klindamycyna, klarytromycyna, cyprofloksacyna, pefloksacyna i metronidazol.

2. Wybór leku a jego dystrybucja

To, że lek wykazuje wysoką aktywność wobec określonego zarazka, wcale nie gwarantuje, że będzie on skutecznie zwalczał każde zakażenie wywołane przez ten patogen. Podstawą sukcesu terapeutycznego jest osiągnięcie przez chemioterapeutyk stężenia terapeutycznego (czyli stężenia powyżej wartości MIC) w ognisku zakażenia i odpowiedni czas utrzymywania się tego stężenia. W przypadku zakażeń tkanek, narządów i układów dobrze ukrwionych i nie odgradzonych od krwi żadnymi barierami (np. mięśnie, wątroba, przewód pokarmowy), większość leków z łatwością osiąga w ich obrębie stężenia terapeutyczne wobec wrażliwych na nie zarazków. Jednakże w sytuacji, kiedy infekcja jest zlokalizowana w obrębie tkanek i narządów nieukrwionych (chrząstka stawowa dorosłych organizmów), słabo ukrwionych (kości), lub które są odgraniczone od krwi barierami (OUN, wewnątrz gałki ocznej i gruczoł krokowy) przy wyborze antybiotyku należy brać pod uwagę jego zdolności dystrybucyjne. Aby skutecznie leczyć zakażenia dolnych dróg moczowych, należy dobierać

leki osiągające wysokie stężenia w moczu, podczas gdy w przypadku infekcji nerek optymalne jest stosowanie leków kumulujących się w rdzeniu nerek. Stąd konieczne jest, aby lekarz znał zdolności penetracyjne i kumulacyjne poszczególnych leków przeciwbakteryjnych.

3. Inne czynniki, które należy brać pod uwagę przy wyborze leku: Obecność współistniejących chorób

Aby nie pogłębiać (lub indukować wystąpienia objawów) współistniejących chorób, konieczna jest znajomość leków, których nie należy stosować, lub których stosowania należy unikać u pacjentów z tymi chorobami.

Zaburzenie	Zalecenie	
Niewydolność nerek (NN)	Unikać stosowania aminoglikozydów, polimyksyn, wankomycyny, sulfonamidów (w tym kotrimoksazolu) i nitrofurantoiny.	Głównym lekiem do terapii zakażeń u psów z NN jest doksycyklina ¹ ; nie dotyczy to innych tetracyklin.
Niewydolność wątroby	Unikać lub zachować ostrożność przy stosowaniu linkozamidów (klindamycyna jest metabolizowana w wątrobie w 80-90%), norfloksacyny, pefloksacyny, sulfonamidów, tetracyklin i makrolidów.	
Padaczka	Nie stosować fluorochinolonów i imipenemu. ² Zachować ostrożność przy stosowaniu penicylin, cefalosporyn i metronidazolu.	
Pacjenci z wydłużeniem odstępu QT	Zachować ostrożność przy stosowaniu makrolidów i fluorochinolonów.	
KCS (suche zapalenie rogówki i spojówek)	Unikać sulfonamidów.	

¹ Brak nefrotoksyczności doksycykliny wynika z tego, że u pacjentów z NN wydalana jest z kałem.
² Z wyjątkiem sytuacji, kiedy spodziewane korzyści wynikające z zastosowania leku przeważają nad konsekwencjami związanymi z dużym ryzykiem wystąpienia napadu padaczkowego.

Leki przeciwbakteryjne, których dawki należy redukować w niewydolności nerek u człowieka (Dzierżanowska, 2009); brak adekwatnych danych dotyczących małych zwierząt

Niewielka modyfikacja	Znaczna modyfikacja
<ul style="list-style-type: none"> • Penicylina benzylova • Ampicylina i amoksycylina • Klindamycyna • Linkomycyna • Cefalosporyny (z wyłączeniem cefalosporyn wymienionych obok) • Metronidazol 	<ul style="list-style-type: none"> • Aminoglikozydy • Tykarecylina i piperacylina • Karbapenemy • Aztreonam • Cefepim, ceftazydym i cefuroksym • Teikoplanina • Cyprofloksacyna i lewofloksacyna

Młody wiek, ciąża i inne okoliczności

Czynnik ryzyka	Zalecenie	
Okres wzrostu i rozwoju	Nie stosować fluorochinolonów. Nie stosować, a przynajmniej unikać podawania tetracyklin. ¹	
Ciąża (z uwagi na negatywny wpływ na płód)	Nie stosować: fluorochinolonów, aminoglikozydów, tetracyklin, tygecykliny, chloramfenikolu i klarytromycyny.	Można stosować penicyliny, cefazolinę, cefaleksynę, cefuroksym, erytromycynę i kotrimoksazol.
Psy sportowe w okresie intensywnego treningu	Nie stosować fluorochinolonów. ²	
Psy przewodnicy	Unikać stosowania aminoglikozydów. ³	

¹ Brak jest jednoznacznego stanowiska i wytycznych w kwestii bezpieczeństwa i legalności stosowania tetracyklin u małych zwierząt w okresie wzrostu i rozwoju. W medycynie człowieka leki te są przeciwwskazane do stosowania u dzieci do 12 roku życia.

² Z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia tendinopatii.

³ Z uwagi na znaczące ryzyko nieodwracalnego pogorszenia słuchu.

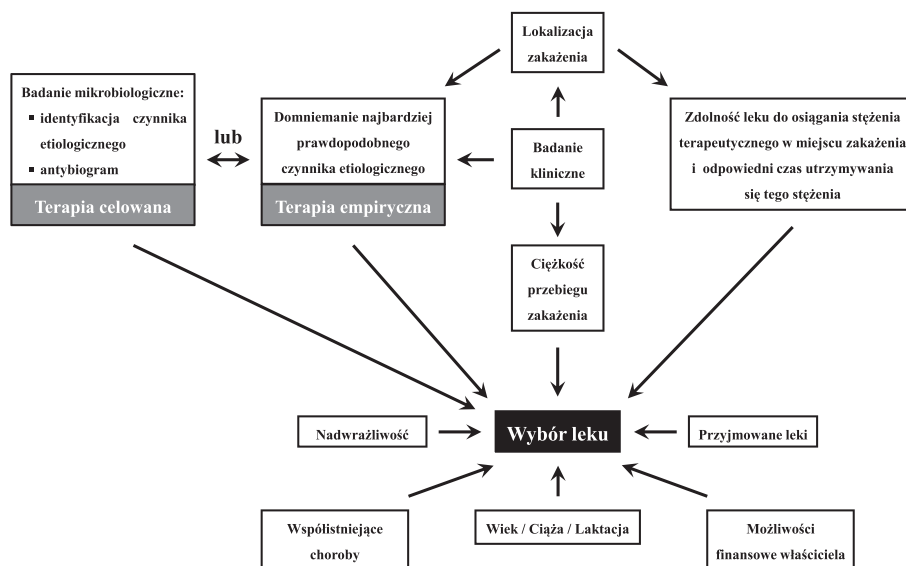
Interakcje chemioterapeutyków przeciwbakteryjnych z lekami o innym działaniu

Ważniejsze interakcje leków przeciwbakteryjnych z lekami o innym działaniu		
Lek/i przeciwbakteryjny/e	Lek/i o innym działaniu	Skutek interakcji
Aminoglikozydy	Diuretyki pętłowe (furosemid)	Zwiększenie ryzyka/skali ototoksyczności i nefrotoksyczności
Aminoglikozydy	NLPZ	Zwiększenie ryzyka/skali nefrotoksyczności
Aminoglikozydy, linkozamidy i polipeptydy	Leki zwiotczające mięśnie	Nasilenie blokady nerwowo-mięśniowej (możliwość wystąpienia bezdechu)
Makrolidy	Karbamazepina	Nasilenie toksyczności karbamazepiny, czyli możliwość wystąpienia groźnych powikłań ze strony OUN
Tetracykliny	Doustne leki antykoncepcyjne	Zmniejszenie skuteczności antykoncepcji
Fluorochinolony i tetracykliny	Doustne preparaty zawierające magnez, glin, cynk, wapń i żelazo	Zmniejszone wchłanianie fluorochinolonów i tetracyklin
Fluorochinolony i makrolidy	Leki powodujące wydłużenie odcinka QT	Zwiększone ryzyko wystąpienia groźnych arytmii
Fluorochinolony i klarytromycyna	Teofilina	Nasilenie działań niepożądanych teofiliny, jak np. tachykardia i zwiększenie pobudliwości
Fluorochinolony	Glikokortykosteroidy	Zwiększone ryzyko wystąpienia tendinopatii
Fluorochinolony	NLPZ	Zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek i innych objawów związanych z pobudzeniem OUN
Kotrimoksazol	Leki moczopędne, zwłaszcza tiazydowe	Skaza krwotoczna w wyniku trombocytopenii

Biorąc pod uwagę mnogość czynników wpływających na wybór chemioterapeutyku przeciwbakteryjnego, jasne staje się, że wynik antybiogramu wcale nie mówi jakie leki mogą zostać zastosowane, lecz tylko wskazuje te, których użycie:

- nie powinno być brane pod uwagę
- powinno być brane pod uwagę

Czynniki determinujące wybór leku przeciwbakteryjnego



Najczęstsze błędy w antybiotykoterapii

1. Stosowanie leku niepokrywającego zakresem działania najbardziej prawdopodobnego czynnika etiologicznego zakażenia, będącego przedmiotem leczenia.
2. Stosowanie leków o zbyt szerokim zakresie działania.
3. Stosowanie leków, które nie osiągają stężeń terapeutycznych w miejscu zakażenia.
4. Zbyt mała dawka leku (selekcja szczepów opornych).
5. Zła droga podania leku (doustne, zamiast parenteralne, podawanie leku w ciężkich infekcjach).
6. Zbyt długie odstępy pomiędzy indywidualnymi dawkami.
7. Zbyt krótki czas terapii (brak eradykacji zakażenia).
8. Zbyt długi czas terapii.
9. Stosowanie fluorochinolonów u zwierząt rosnących.
10. Nadużywanie fluorochinolonów.
11. Brak uwzględnienia niewydolności nerek i wątroby przy wyborze leku i ustalaniu dawkowania.

12. Niewłaściwe kojarzenie leków przeciwbakteryjnych.
13. Nieznajomość interakcji leków przeciwbakteryjnych.
14. Niepotrzebne stosowanie leków przeciwbakteryjnych.

„Check lista” przed zastosowaniem terapii empirycznej

1. Czy wybrany lek pokrywa swoim zakresem działania najczęstsze czynniki etiologiczne odpowiedzialne za zakażenie będą przedmiotem leczenia? np:
 - ropne zapalenie skóry u psów → podejrzewaj zakażenie wywołane przez *Staphylococcus intermedius*.
 - *osteomyelitis* → podejrzewaj zakażenie wywołane przez bakterie z rodz. *Staphylococcus* z dużym prawdopodobieństwem udziału bakterii beztlenowych.
 - infekcje dolnych dróg moczowych i prostaty → podejrzewaj zakażenie wywołane przez *Escherichia coli*.
 - zapalenie przyzębia i dziąseł → podejrzewaj infekcję mieszaną tlenowcowo-beztlenowcową: Gram-ujemne beztlenowce (*Porphyromonas spp.* i *Prevotella spp.*) + Gram-dodatnie ziarenkowce tlenowe (*Staphylococcus spp.* i *Streptococcus spp.*).
 - zakażenie spojówek u psów → podejrzewaj bakterie z rodz. *Staphylococcus* i *Streptococcus*.
 - zakażenie spojówek u kotów → bierz pod uwagę etiologię wirusową (Herpeswirus typu 1) lub zakażenie *Chlamydomphila felis*.
2. Czy wybrany lek osiąga stężenia terapeutyczne w miejscu, gdzie zlokalizowane jest zakażenie? np:
 - przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego u psów → czy lek pokonuje barierę krew gruczoł krokowy?
 - zakażenia OUN → czy lek dobrze penetruje do OUN?
 - *osteomyelitis* → czy lek osiąga zadowalające stężenia w kościach?
 - zapalenie oskrzeli → czy lek w zadowalającym stopniu przenika do wydzielin oskrzeli i ich błony śluzowej?
 - zakażenia wewnątrzgałkowe przedniego odcinka oka i ich profilaktyka przedoperacyjna → czy lek osiąga stężenia terapeutyczne w cieczy wodnistej oka?
 - zakażenia dolnych dróg moczowych → czy lek osiąga odpowiednio wysokie stężenia w moczu?
3. Czy wybrany lek może zostać zastosowany bezpiecznie u danego pacjenta, zważywszy na jego wiek, stan fizjologiczny, współistniejące choroby i nadwrażliwość na leki? np.:
 - pacjent w okresie wzrostu i rozwoju → nie stosuj fluorochinolonów; unikaj aminoglikozydów,
 - pacjent z niewydolnością lub poważną chorobą nerek → unikaj leków nefrotoksycznych,

- pacjent z niewydolnością lub poważną chorobą wątroby → unikaj leków hepatotoksycznych,
 - pacjent z padaczką w wywiadzie, bądź podatny na występowanie drgawek → nie stosuj fluorochinolonów, unikaj podawania penicylin, cefalosporyn i metronidazolu,
 - kot → nie stosuj enrofloksacyny w dawce wyższej niż 5 mg/kg.
4. Czy wybrany lek nie wchodzi w znaczące klinicznie interakcje z innym lekiem stosowanym u pacjenta? np.:
- pacjenci przyjmujący diuretyki pętlowe → nie stosuj aminoglikozydów,
 - pacjenci przyjmujący glikokortykosteroidy i/lub NLPZ → unikaj stosowania fluorochinolonów,
 - pacjenci przyjmujący teofilinę → unikaj stosowania klarytromycyny i fluorochinolonów.
5. Czy wybrany lek zachowuje właściwą aktywność w środowisku, gdzie toczy się zakażenie → obecność wysięku ropnego lub martwych tkanek w miejscu zakażenia zmniejsza aktywność aminoglikozydów i potencjonowanych sulfonamidów, podczas gdy nie ma to wpływu na aktywność przeciwbakteryjną linkozamidów.

Sugerowane dawkowanie najważniejszych leków przeciwbakteryjnych u psów i kotów [Boothe (2012), Hsu (2008), Maddison i wsp. (2008)]

Lek	Dawka	Droga podania	Odstępy między poszczególnymi dawkami	Uwagi
1. Penicyliny:				
a) Naturalne, tj. o wąskim zakresie działania:				
Benzylopenicylina (Penicylina G; sól sodowa lub potasowa)	20 000-40 000 j.m./kg	i.v., i.m., s.c.	co 6-8 godz.	
Benzylopenicylina prokainowa	psy: 20 000-40 000 j.m./kg	i.m.	co 12-24 godz.	
	koty: 20 000 j.m./kg	i.m., s.c.	co 12-24 godz.	
Benzylopenicylina benzatynowa (Penicylina G benzatynowa)	40 000 j.m./kg	i.m.	co 3-5 dni	
Fenoksymetylopenicylina (Penicylina V)	5,5-11 mg/kg	p.o.	co 6-8 godz.	
b) Penicyliny o wąskim zakresie działania, odporne na penicylinazę gronkowcową (tzw. antygronkowcowe):				
Kloksacylina, flukloksacylina	10-40 mg/kg	p.o.	co 6-8 godz.	
Dikloksacylina	10-40 mg/kg	p.o.	co 8 godz.	
Nafcylicyna	10 mg/kg	i.m.	co 6 godz.	

Lek	Dawka	Droga podania	Odstępy między poszczególnymi dawkami	Uwagi
c) Penicyliny o poszerzonym zakresie działania, nieaktywne wobec <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, czyli aminopenicyliny:				
Ampicylina	10-30 mg/kg	i.v., i.m., s.c.	co 6-8 godz.	
Ampicylina	20-40 mg/kg	p.o.	co 8 godz.	
Ampicylina + sulbaktam	50 mg/kg	i.v.	co 8 godz.	
Amoksycylina	10-20 mg/kg	p.o.	co 8-12 godz.	1
Amoksycylina + kwas klawulanowy	12,5-25 mg/kg	p.o., i.m., s.c.	co 8-12 godz.	1
d) Penicyliny o szerokim zakresie działania, aktywne wobec <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (tzw. penicyliny antypseudomonalne):				
• Karboksypenicyliny:				
Karbenicylina	50 mg/kg	i.v., i.m., s.c.	co 6-8 godz.	
Tykarcylina	50-75 mg/kg	i.v., i.m., s.c.	co 6-8 godz.; wlew dożylny: 15-25 mg/kg zastosować w czasie 15 min, a następnie podawać lek we wlewie ze stałą prędkością 7,5-15 mg/kg/godz.	
Tykarcylina + kwas klawulanowy	psy: 40-110 mg/kg	i.v., i.m.	co 6-8 godz.	
	koty: 40-75 mg/kg	i.v.	co 6-8 godz.	
• Ureidopenicyliny:				
Piperacylina	25-50 mg/kg	i.v., i.m., s.c.	co 8-12 godz.	
2. Cefalosporyny i cefamycyny (przez niektórych autorów cefoksytyna i cefotetan są wyłączone z cefalosporyn i klasyfikowane jako cefamycyny):				
a) Cefalosporyny I generacji:				
Cefadroksyl	10-30 mg/kg	p.o.	co 8-12 godz.	
Cefaleksyna	psy: 20-40 mg/kg koty: 22-50 mg/kg	p.o.	co 8-12 godz.	
	10 mg/kg	i.v., i.m.	co 24 godz.	2
Cefazolina (jako sól sodowa)	10-30 mg/kg	i.v., i.m., s.c.	co 4-8 godz.	
b) Cefalosporyny II generacji:				
• występujące w postaciach do podawania doustnego:				
Cefaklor	10-25 mg/kg	p.o.	co 8-12 godz.	
• występujące w postaciach do podawania doustnego i iniekcyjnego:				
Cefuroksym (jako aksetyl cefuroksymu lub sól sodowa cefuroksymu)	10-30 mg/kg	i.v., p.o. (z jedzeniem)	co 8-12 godz.	
• występujące w postaciach do podawania iniekcyjnego:				
Cefamandol	6-40 mg/kg	i.v., i.m.	co 6-8 godz.	
Cefoksytyna (jako sól sodowa)	10-30 mg/kg	i.v., i.m., s.c.	co 6-8 godz.	
Cefotetan (jako sól dwusodowa)	30 mg/kg	i.v., s.c.	co 6-8 godz.	

Lek	Dawka	Droga podania	Odstępy między poszczególnymi dawkami	Uwagi
c) Cefalosporyny III generacji:				
• występujące w postaciach do podawania doustnego:				
Cefiksym	psy: 5-12,5 mg/kg	p.o.	co 12-24 godz.	
	koty: 5-12,5 mg/kg	p.o.	co 12 godz.	
Cefpodoksym (jako proaksetyl)	5-10 mg/kg	p.o.	co 12-24 godz.	
• występujące w postaciach do podawania iniekcyjnego:				
Cefotaksym (sól sodowa)	20-80 mg/kg	i.v., i.m., s.c.	co 6-8 godz.	
Ceftriakson	15-50 mg/kg	i.v., i.m.	co 12-24 godz.	
Ceftiofur #	2,2-4,4 mg/kg	s.c.	co 12-24 godz.	
Cefowecyna#	8 mg/kg	s.c.	jednorazowo lub co 14 dni, w zależności od wskazań	
• o wysokiej aktywności wobec <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (tzw. cefalosporyny antypseudomonalne):				
Cefoperazon	22 mg/kg	i.v., i.m.	co 6-12 godz.	
Ceftazydym	15-30 mg/kg	i.v., i.m.	co 6-12 godz.	
3. Karbapenemy:				
Imipenem + cylastyna	3-10 mg/kg	i.v., i.m.	co 6-8 godz.	
Meropenem	12 mg/kg	s.c.	co 8 godz.	
	24-40 mg/kg	i.v.	co 24 godz.	
4. Monobaktamy:				
Aztreonam	psy: 12-25 mg/kg	i.v., i.m.	co 8-12 godz.	
5. Aminoglikozydy:				
Amikacyna	psy: 15-30 mg/kg	i.v., i.m., s.c.	co 24 godz.	
	koty: 10-20 mg/kg			
Gentamycyna	psy: 2-4 mg/kg	i.v., i.m., s.c.	co 8-12 godz.	
	psy: 6 mg/kg		co 24 godz.	
	koty: 3 mg/kg		co 8 godz.	
Streptomycyna	10-20 mg/kg	i.m.	co 12 godz.	
Tobramycyna	1-2 mg/kg	i.v., i.m., s.c.	co 8 godz.	
6. Tetracykliny:				
Chlortetracyklina	25 mg/kg	p.o.	co 6-8 godz.	†
Doksycyklina	psy: 5-10 mg/kg	i.v., p.o.	co 12-24 godz.	†
	koty: 5 mg/kg	i.v., p.o.	co 12-24 godz.	†
Minocyklina	psy: 12,5-25 mg/kg	p.o.	co 12 godz.	†
	psy: 5-12,5 mg/kg	i.v.	co 12 godz.	†
	koty: 5-15 mg/kg	p.o.	co 12 godz.	†
Oksytetracyklina	20 mg/kg	p.o.	co 8 godz.	†
	7-12 mg/kg	i.v., i.m.	co 12 godz.	†
Tetracyklina	15-22 mg/kg	p.o.	co 8 godz.	†
	4,4-11 mg/kg	i.v., i.m.	co 8-12 godz.	†

Lek	Dawka	Droga podania	Odstępy między poszczególnymi dawkami	Uwagi
7. Makrolidy:				
Azytromycyna	Psy: 5-10 mg/kg	p.o.	co 24 godz.	
	Koty: 5-10 mg/kg; dawka wstępna (uderzeniowa): 15 mg/kg	p.o.	co 24-48 godz.	
Erytromycyna	10-20 mg/kg	p.o.	co 8-12 godz.	
Klarytromycyna	5-10 mg/kg	p.o.	co 12 godz.	
Roksytromycyna	15 mg/kg	p.o.	co 24 godz.	
Spiramycyna	12,5-23,4 mg/kg	p.o.	co 24 godz.	
Tylozyna	10-40 mg/kg	p.o.	co 12 godz.	
8. Linkozamidy:				
Klindamycyna	5-20 mg/kg	p.o.	co 12 godz.	3
Linkomycyna	10-20 mg/kg	p.o.	co 8-12 godz.	
	10 mg/kg	i.v., i.m.	co 12 godz.	
9. Fenikole:				
Chloramfenikol	psy: 30-50 mg/kg	i.v., i.m., p.o.	co 6-8 godz.	4
	koty: 30-50 mg/kota	i.v., i.m., p.o.	co 12 godz.	
Florfenikol	psy: 25-50 mg/kg	i.m., s.c.	co 8 godz.	#
	koty: 25-50 mg/kg	i.m., s.c.	co 12 godz.	
10. Polipeptydy:				
Polimyksyna B	15 000-25 000 j.m./kg	w ciągłym wlewie dożylnym z 5% roztworem dekstrozy	co 12 godz.	
	30 000 j.m./kg	i.m. (z chlorowodorkiem prokainy)	co 24 godz.	
11. Glikopeptydy:				
Wankomycyna	15 mg/kg	podawać we wlewie dożylnym przez 30-60 min.	co 6 godz.	
	psy: 10-20 mg/kg	p.o.	co 6 godz.	5
12. Ansamycyny:				
Ryfampicyna	psy: 10-20 mg/kg (maksymalnie 600 mg/dzień)	i.v., i.m., p.o.	co 8-12 godz.	
	koty: 10-20 mg/kg	i.v., i.m., p.o.	co 24 godz.	
13. Fluorochinolony:				
a) niewykazujące aktywności wobec bakterii beztlenowych:				
Cyprofloksacyna	psy: 20-25 mg/kg	p.o.	co 24 godz.	*
	psy: 10-15 mg/kg	i.v.	co 24 godz.	*
	koty: 20 mg/kg	p.o.	co 24 godz.	*
	koty: 10 mg/kg	i.v.	co 24 godz.	*

Lek	Dawka	Droga podania	Odstępy między poszczególnymi dawkami	Uwagi
Difloksacyna	5-10 mg/kg	p.o.	co 24 godz.	#*
Enrofloksacyna	psy: 2,5-20 mg/kg	i.v., i.m., s.c., p.o.	co 12-24 godz.	6##*
	koty: 2,5-5 mg/kg	i.m., s.c., p.o.	co 12-24 godz.	*#
Norfloksacyna	5-20 mg/kg	p.o.	co 12 godz.	*
Marbofloksacyna	2,75-5,5 mg/kg	p.o.	co 24 godz.	6##*
Orbifloksacyna	2,5-7,5 mg/kg	p.o.	co 24 godz.	6##*
b) wykazujące aktywność wobec bakterii beztlenowych:				
Moksyflokscacyna	10 mg/kg	p.o.	co 24 godz.	*
Pradofloksacyna	3-5 mg/kg (tabletki)	p.o.	co 24 godz.	*#
	koty: 5-10 mg/kg (zawiesina)	p.o.	co 24 godz.	*#
14. Nitroimidazole:				
Metronidazol	10-15 mg/kg	p.o.	co 8-12 godz.	7
15. Nitrofurany:				
Furazolidon	2,2-4 mg/kg	p.o.	co 12 godz.	
Nitrofurantoina	4 mg/kg	p.o.	co 6-8 godz.	
16. Sulfonamidy:				
Trimetoprim + sulfametoksazol = kotrimoksazol	psy: 15-30 mg/kg	p.o., i.v.	co 12 godz.	8
	koty: 15-30 mg/kg	p.o., s.c.	co 12-24 godz.	8
Trimetoprim + sulfadiazyna	psy: 15-30 mg/kg	p.o., i.v.	co 12 godz.	8
	koty: 15-30 mg/kg	p.o., s.c.	co 12-24 godz.	8
17. Oksazolidynony:				
Linezolid	10 mg/kg	i.v., p.o.	co 8-12 godz.	9
<p># Lek stosowany wyłącznie w medycynie weterynaryjnej.</p> <p>* Nie stosować u zwierząt: w okresie wzrostu, karmiących i ciężarnych z uwagi na ryzyko uszkodzenia chrząstek stawowych (z wyjątkiem sytuacji, kiedy spodziewane korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem, np. zwalczanie zakażeń zagrażających życiu).</p> <p>† Należy unikać, a najlepiej nie stosować tetracyklin u zwierząt w pierwszych miesiącach życia (a optymalnie do czasu zakończenia wzrostu) z uwagi na możliwość negatywnego wpływu na rozwój kośćca rosnącego organizmu (z wyjątkiem sytuacji, kiedy spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem). Ponadto stosowanie tetracyklin w okresie odontogenezy prowadzi do przebarwień zębów i prawdopodobnie niedorozwoju szkliwa.</p> <p>¹ Podane odstępy między indywidualnymi dawkami dotyczą postaci do podawania doustnego; dla preparatów iniekcyjnych o przedłużonym czasie działania (np. <i>Betamox</i>), należy stosować odstępy według zaleceń producenta.</p> <p>² Dawkowanie dotyczy preparatów weterynaryjnych: <i>Cefalexim 18%</i> i <i>Ceporex injection</i> (według zaleceń producenta).</p> <p>³ W przypadku leczenia zakażeń nawracających i toksoplazmozy zaleca się stosowanie klindamycyny w wyższych dawkach niż podane. Zakażenia nawracające: do 33 mg/kg co 12 (psy) lub co 24 (koty) godz.; toksoplazmoza u psów: 10-40 mg/kg, co 24 godz.; toksoplazmoza u kotów: 25-50 mg/kg, co 24 godz.</p> <p>⁴ U kotów nie stosować dłużej niż 14 dni.</p>				

- ⁵ Lek jest podawany p.o. wyłącznie w leczeniu infekcji przewodu pokarmowego (wankomycyna nie wchłania się po podaniu doustnym).
- ⁶ W przypadku leczenia zakażeń wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* należy stosować wyższe dawki enrofloksacyny (10-20 mg/kg). Generalnie, leczenie zakażeń *Pseudomonas aeruginosa* z zastosowaniem fluorochinolonów wymaga stosowania tych leków w wysokich dawkach (sugerowane dawkowanie orbifloksacyny to 5-12,5 mg/kg/dzień, a marbofloksacyny 5,5 mg/kg/dzień).
- ⁷ W przypadku użycia metronidazolu do leczenia giardiozy lek stosuje się w innych dawkach niż podano, tj. w dawce 12-15 mg/kg/dzień u psów i 17 mg/kg/dzień u kotów.
- ⁸ Dawki podano w przeliczeniu na sumę trimetoprimu i sulfadiazyny (połączenie trimetoprimu i sulfonamidu występuje w stosunku 1:5).
- ⁹ Obecnie stosowanie linezolidu u małych zwierząt powinno być ograniczone wyłącznie do leczenia zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-dodatnie odporne na inne leki [metrycylinooporne (MRSA, MRSP) i oksacyliinooporne szczepy bakterii z rodzaju *Staphylococcus*; lekooporne szczepy bakterii z rodzaju *Enterococcus* i *Streptococcus*].

ANTYBIOTYKOTERAPIA PRAKTYCZNA CZĘŚĆ SZCZEGÓŁOWA

W medycynie człowieka regularnie publikowane są przewodniki antybiotykoterapii opracowane przez ekspertów, w których jasno przedstawia się wytyczne dotyczące doboru leków I i II, a czasem i III rzutu (z uwzględnieniem leków alternatywnych oraz różnych grup wiekowych pacjentów) do terapii najczęściej występujących zakażeń. Niestety, brak jest tak kompleksowego opracowania dotyczącego małych zwierząt. Tym niemniej w literaturze znajduje się wiele wiarygodnych publikacji, które przedstawiają zalecenia dotyczące leczenia zakażeń różnych narządów i układów, a także chorób zakaźnych u psów i kotów. Są to wytyczne wydane pod patronatem towarzystw naukowych (The British Small Animal Veterinary Association, The International Society for Companion Animal Infectious i The Australasian Infectious Diseases Advisory Panel) lub prace autorów będących ekspertami/autorytetami w dziedzinie farmakoterapii zakażeń u zwierząt (jak chociażby profesorzy Dawn M. Boothe i Mark G. Papich). W dalszej części niniejszego podręcznika autor podjął próbę zebrania zalecanych schematów doboru leków przeciwbakteryjnych dotyczących leczenia najczęstszych zakażeń u małych zwierząt. W przypadkach niektórych zakażeń autor zamieścił własne sugestie co do ich leczenia, co zostało zasygnalizowane w tekście. Autor uprzedza, że zamieszczone treści mają charakter orientacyjny i powinny być traktowane przede wszystkim w kategoriach sugestii, rad i propozycji. Do leczenia poszczególnych zakażeń przypisanych jest zwykle kilka leków I i/lub II rzutu, co należy interpretować jako możliwe opcje do wyboru.

Zakażenia wywołane bakteriami beztlenowymi

Sugerowany dobór leków przeciwbakteryjnych do leczenia zakażeń wywołanych bakteriami beztlenowymi

	Rodzaj lub gatunek	Leki podstawowe, tj. najczęściej zalecane	Leki rzadziej stosowane/zalecane
Bakterie Gram (+)	<i>Clostridium difficile</i> ¹	• Metronidazol	• Wankomycyna
	<i>Clostridium tetani</i> (tężec) ²	• Benzylpenicylina ³ • Metronidazol	• Tetracykliny
	<i>Clostridium perfringens</i> ⁴	• Amoksylicyna + kwas klawulanowy • Ampicylina • Metronidazol	• Erytromycyna • Klindamycyna • Tetracyklina ⁵ • Tylozyna
	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	• Amoksylicyna + kwas klawulanowy • Ampicylina • Klindamycyna • Metronidazol	• Cefoksytyna • Chloramfenikol • Wankomycyna
Bakterie Gram (-)	<i>Bacteroides spp.</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Prevotella spp.</i> <i>Porphyromonas spp.</i>	• Amoksylicyna + kwas klawulanowy ⁶ • Klindamycyna • Metronidazol • Cefowecyna	• Pradofloksacyna • Karbapenemy • Piperacylina • Cefoksytyna • Chloramfenikol

¹ U ludzi infekcje *Clostridium difficile* zwykle stanowią powikłanie poantybiotykowe, znane jako zespół zmian związanych z zakażeniem *Clostridium difficile* (CDAD; Clostridium difficile associated disease); jego ciężką postacią jest rzekomoblioniaste zapalenie okrężnicy. U psów również występuje CDAD (wzrasta liczba doniesień na ten temat), jakkolwiek w odróżnieniu od człowieka, choroba ta nie stanowi powikłania antybiotykoterapii, lecz występuje niezależnie od niej. CDAD u psów może przybierać różne formy kliniczne: od bezobjawowego nosicielstwa do krwotocznego zapalenia jelit o bardzo ciężkim przebiegu.

² Należy podkreślić, że oprócz stosowania leków przeciwbakteryjnych, kluczowe jest podanie antytoksyny tężcowej oraz łagodzenie objawów choroby związanych ze wzmoczeniem pobudliwości (oddechowej) nerwowo-mięśniowej, takich jak: spastyczność, drgawki i szczykocisk [stosuje się: pochodne benzodiazepin (diazepam), pochodne fenotiazyny (chlorpromazyna lub acepromazyna) + krótko działający barbituran (fenobarbital); środki traktowane jako leki dodatkowe i/lub alternatywne to: baklofen, dantrolen i metokarbamol].

³ Z punktu widzenia wpływu na wzmoczoną pobudliwość odruchową korzystniejszy jest wybór metronidazolu; penicyliny wywierają hamujące działanie na przekąźnictwo GABA-ergiczne (układ GABA-ergiczny jest najważniejszym układem hamującym w OUN), co może dodatkowo nasilać wzmoczone chorobą przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

⁴ *Clostridium perfringens* wywołuje u psów enterotoksykozę, niekiedy o ciężkim przebiegu.

⁵ Wysoki odsetek szczepów opornych.

⁶ Pamiętaj: bakterie z rodzajów *Bacteroides* (wszystkie gatunki), *Prevotella*, *Fusobacterium* i *Porphyromonas* są zdolne do wytwarzania β-laktamaz (w przypadku *Bacteroides fragilis* dotyczy to aż 90% szczepów), stąd konieczność stosowania amoksylicyny z inhibitorem β-laktamaz.

Badania nad etiologią zakażeń z udziałem beztlenowców u małych zwierząt wskazują, że za wywoływanie tego typu infekcji najczęściej odpowiedzialne są bakterie Gram-ujemne z rodz. *Bacteroides*, *Porphyromonas* i *Fusobacterium*, a po-

nadto drobnoustroje z rodz. *Peptostreptococcus* (bakterie Gram-dodatnie). Te patogeny stanowiły ok 70% ogółu izolatów (w odniesieniu do bakterii beztlenowych) pozyskanych od psów i kotów z zakażeniami różnych tkanek i narządów. Rzadziej czynnikami etiologicznymi zakażeń beztlenowcowych u małych zwierząt są bakterie z rodz. *Clostridium*, *Actinomyces*, *Peptococcus* (bakterie Gram-dodatnie) i *Prevotella* (bakterie Gram-ujemne). Diagnostyka zakażeń, o których mowa, nie jest łatwa. Należy być świadomym, że zwykłe badanie bakteriologiczne nie wykaże obecności beztlenowców, ponieważ ich hodowla wymaga specjalnych warunków, a ponadto właściwego pobrania i transportu materiału do badań. Jeżeli chce się ustalić kwestię udziału bakterii beztlenowych w etiologii zakażenia, należy:

a) właściwie pobrać materiał:

- aby uniknąć kontaminacji bakteriami beztlenowymi wchodzącymi w skład flory fizjologicznej, materiał do badań należy pobrać z ogniska zakażenia,
- materiał do badań stanowić mogą: krew, płyn mózgowo-rdzeniowy, inne płyny z jam ciała, materiał ropny, w tym zawartość ropni, ropniaków i torbieli (jako punktaty, aspiraty itp.), a sporadycznie kał (głównie w przypadku podejrzenia CDAD).

b) zabezpieczyć próbki materiału na czas transportu do ośrodka wykonującego badania mikrobiologiczne (unikanie ekspozycji na tlen).

c) zlecić posiew w kierunku bakterii beztlenowych.

W praktyce jednak rzadko wykonuje się takie badanie. Najczęściej lekarz jest zdany na własną wiedzę i doświadczenie, na podstawie których diagnozuje, a w zasadzie stawia podejrzenie, co do udziału bakterii beztlenowych w etiologii infekcji, stanowiącej przedmiot rozpoznania i leczenia. Ponadto większość, a przynajmniej duża część sytuacji klinicznych wymaga natychmiastowego wdrożenia leczenia przeciwbakteryjnego, stąd leczenie I rzutu z zasady ma charakter empiryczny, a nie celowany. Obecność zakażenia beztlenowcowego należy brać pod uwagę przy stwierdzeniu przynajmniej jednego z następujących objawów: gnilny zapach wysięku, obecność pęcherzyków gazu, martwicy i/lub zgorzeli (tj. kiedy zapalenie towarzyszące infekcji ma charakter nekrotyczny albo zgorzelinowy), ropiejących przetok, „ziaren siarkowych” (cecha charakterystyczna dla infekcji promieniowca promienicy) oraz leukocytozy z towarzyszącą wysoką gorączką. Również lokalizacja zakażenia oraz okoliczności w jakich do niego doszło mogą wskazywać na obecność zakażenia beztlenowcami. Udziału tych bakterii należy oczekiwać w przypadkach:

- kiedy zakażenie jest zlokalizowane w zamkniętych przestrzeniach organizmu (ropniak opłucnej, ropomacicze, zapalenie pochwy),
- ropnia/ropni (wątroby, mózgu i płuc),
- zachyłkowego zapalenia płuc,
- zakażeń stomatologicznych,
- zakażeń w obrębie jamy brzusznej i otrzewnej,
- *osteomyelitis* (szczególnie pozostającego w związku z otwartym złamaniem),

- ran kąsanych,
- ran/urazów penetrujących (ciała obce).

Należy zaznaczyć, że zakażenia wymienione wyżej są zwykle mieszane, z udziałem bakterii tlenowych i beztlenowych, zatem w takiej sytuacji zachodzi konieczność:

1. Stosowania leku o zakresie działania pokrywającym zarówno te bakterie tlenowe, które stanowią najczęstszy czynnik etiologiczny danego zakażenia (mając na myśli jego lokalizację), jak i bakterie beztlenowe (szczególnie Gram-ujemne).

Należą tu:

- Penicyliny potencjalizowane inhibitorem β -laktamaz:
 - Amoksycyлина + kwas klawulanowy
 - Tykarcyлина + kwas klawulanowy
 - Piperacylina + tazobaktam
- Cefoksytyna
- Karbapenemy
- Chloramfenikol

Wysoka cena i utrudniona dostępność karbapenemów, cefoksytyny oraz kombinacji tykarcyliny, bądź piperacyliny z inhibitorem β -laktamaz, znacząco ograniczają możliwość zastosowania tych leków u zwierząt. Chloramfenikol nie jest dostępny w kraju, a ponadto z uwagi na toksyczność, stosowanie tego leku powinno być raczej zarezerwowane do terapii ciężkich zakażeń, opornych na inne chemioterapeutyki (zwykle w trybie „*ultimum refugium*” / „ostatnia deska ratunku”) oraz do leczenia zakażeń centralnego układu nerwowego (w tym ropnia mózgu). Spośród powyższych w lecznictwie weterynaryjnym praktyczne zastosowanie znajduje wyłącznie kombinacja amoksycyliny z kwasem klawulanowym, co jest uwarunkowane łatwą dostępnością (szereg preparatów zarejestrowanych do stosowania u małych zwierząt), dużą skutecznością, przystępną ceną oraz nieznaczną toksycznością tego leku. W przypadkach zakażeń tlenowcowo-beztlenowcowych, w których „komponentę tlenowcową” stanowią zwykle bakterie Gram-dodatnie (przede wszystkim dotyczy to zakażeń stomatologicznych i *osteomyelitis*) stosuje się rutynowo klindamycynę (należy pamiętać jednak, że spektrum działania tego antybiotyku nie pokrywa bakterii Gram-ujemnych tlenowych).

2. Stosowania leczenia skojarzonego, czyli kombinacji leku aktywnego wobec bakterii tlenowych z lekiem działającym na bakterie beztlenowe (szczególnie Gram-ujemne).

Główne kombinacje leków przeciwbakteryjnych (stosowane u małych zwierząt), których zakres działania pokrywa większość bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, zarówno tlenowych, jak i beztlenowych

Lek aktywny wobec bakterii tlenowych	Lek aktywny wobec bakterii beztlenowych	Bakterie tlenowe		Bezwzględne beztlenowce	
		Gram (+)	Gram (-)	Gram (+)	Gram (-)
Fluorochinolony	+ metronidazol	++	+++	+++	+++
	+ klindamycyna	+++	+++	+++	+++
Gentamycyna lub amikacyna lub tobramycyna	+ metronidazol	++	+++	+++	+++
	+ klindamycyna	+++	+++	+++	+++
	+ cefoksytyna	++	+++	++	++
Spektynomycyna	+ linkomycyna (<i>Linco-Spectin</i>)	+++	+++	+++	+++
Cefazolina	+ metronidazol	+++	+	+++	+++
Cefuroksym	+ metronidazol	++	++	+++	+++
Ceftriakson	+ klindamycyna	+++	+++	+++	+++
Ceftazydym	+ klindamycyna	+++	+++	+++	+++
Spiramycyna*	+ metronidazol (<i>Stomorgyl</i>)	+++	-	+++	+++

* Kombinacja spiramycyny i metronidazolu nie pokrywa swoim zakresem działania bakterii Gram-ujemnych tlenowych, stąd też nie nadaje się m.in. do leczenia posocznicy oraz zakażeń zlokalizowanych na terenie jamy brzusznej i miednicznej. Takie połączenie może być stosowane w leczeniu infekcji wywołanych przez Gram-dodatnie ziarenkowce i beztlenowce, o ile lokalizacja zakażenia nie wymaga dużych zdolności penetracyjnych leku (dotyczy to przede wszystkim zakażeń stomatologicznych i ropnego zapalenia skóry).

Wybrane zakażenia wewnętrzkomórkowe

Sugerowany dobór i dawkowanie leków przeciwbakteryjnych do terapii wybranych zakażeń wewnętrzkomórkowych u małych zwierząt

Choroba	Czynnik etiologiczny	Leki I rzutu	Leki II rzutu / leki alternatywne	Inne leki o udowodnionej lub przypuszczalnej skuteczności
Borelioza / Choroba z Lyme	<i>Borrelia burgdorferi</i>	<ul style="list-style-type: none"> Doksycyklina* 10 mg/kg p.o. co 24 godz. przez 4 tyg., lub dłużej, jeżeli objawy nadal się utrzymują. 	<ul style="list-style-type: none"> Amoksycylina 20 mg/kg p.o. co 8 godz. przez 4 tyg., lub dłużej, jeżeli objawy nadal się utrzymują. 	<ul style="list-style-type: none"> Cefalosporyny III generacji (szczególnie zalecany ceftriakson: 25 mg/kg i.v. co 24 godz.)¹. Makrolidy: azytromycyna (25 mg/kg p.o. co 24 godz.)¹, erytromycyna i klarytromycyna.
Eritchioza monocytarna psów	<i>Ehrlichia canis</i>	<ul style="list-style-type: none"> Doksycyklina*² 5-10 mg/kg p.o. co 24 godz. przez 10-21 dni; subkliniczne postaci mogą wymagać dłuższej terapii (ok. 40 dni). 	<ul style="list-style-type: none"> Diproptionian imidokarbu 6,6 mg/kg i.m. 2-krotnie w odstępie 14 -dniowym. Chloramfenikol 50 mg/kg p.o. co 8 godz. przez 2 tyg. 	
Eritchioza granulocytna psów	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	<ul style="list-style-type: none"> alternatywnie Tetracyklina* 22 mg/kg p.o. co 8 godz. przynajmniej przez 2 tyg. w przypadkach ostrych, a w przypadkach przewlekłych przez 1-2 miesiące. 		
Gorączka plamista Gór Skalistych	<i>Rickettsia rickettsii</i>	<ul style="list-style-type: none"> Doksycyklina*² 5-10 mg/kg p.o. co 24 godz. przez 10-21 dni. alternatywnie: Tetracyklina* 22 mg/kg p.o. co 8 godz. przez 2 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> Chloramfenikol 15-20 mg/kg p.o. co 8 godz. przez 14-21 dni. 	<ul style="list-style-type: none"> Enrofloksacyna³

Choroba	Czynnik etiologiczny	Leki I rzutu	Leki II rzutu / leki alternatywne	Inne leki o udowodnionej lub przypuszczalnej skuteczności
Chlamydiaza kotów	<i>Chlamydia felis</i>	<ul style="list-style-type: none"> Doksycyklina* 10 mg/kg p.o. co 24 godz. (lub 5 mg/kg co 12 godz.) przez 4 tygodnie, lub co najmniej przez 2 tyg. po pełnym ustąpieniu objawów klinicznych. 	<ul style="list-style-type: none"> Azytromycyna⁴ 7-10 mg/kg p.o. co 24 godz. przez 2 tyg., a następnie 5 mg/kg p.o. co 24 godz. przez 1 tydz., po czym terapię kontynuować stosując lek w dawce 5 mg/kg p.o. co 48 godz. przez 2 tyg.⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> Enrofloksacyna⁴ 5 mg/kg p.o. co 24 godz. Pradofloksacyna⁴ 5 mg/kg p.o. co 24 godz. Amoksycylina + kwas klawulanowy⁴ 12,5-25 mg/kg, p.o. co 12 godz. przez 3 tyg.; jeżeli nastąpi nawrót, leczenie należy prowadzić przez 4-5 tyg.
Brucelozja psów ⁶	<i>Bruceella canis</i>	<p>Poniżej przedstawiono dobór leków wraz z dawkowaniem, które z dobrym skutkiem stosowano w leczeniu brucelozy psów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tetracyklina 30 mg/kg p.o. co 8 godz. przez 30 dni + streptomycyna 10 mg/kg i.m. co 12 godz. w czasie pierwszego i ostatniego tygodnia leczenia (czyli w okresie od 1 do 7 i od 24 do 30 dnia terapii). Tetracyklina 30 mg/kg p.o. co 12 godz. przez 28 dni + streptomycyna 20 mg/kg i.v. co 24 godz. przez pierwsze 14 dni terapii. Minocyklina 25 mg/kg co 24 godz. p.o. przez 14 dni + dihydrostreptomycyna 5 mg/kg i.m. przez pierwszych 7 dni. 	<ul style="list-style-type: none"> Tetracyklina 25 mg/kg p.o. co 8 godz. przez 30 dni + gentamycyna⁷ 2,5 mg/kg i.m. co 8 godz. w czasie pierwszego i ostatniego tygodnia leczenia (czyli w czasie 1-7 i 24-30 dni terapii). Enrofloksacyna⁸ 5 mg/kg p.o. co 12 godz. przez 4 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> Tetracyklina 25 mg/kg p.o. co 8 godz. przez 30 dni + gentamycyna⁷ 2,5 mg/kg i.m. co 8 godz. w czasie pierwszego i ostatniego tygodnia leczenia (czyli w czasie 1-7 i 24-30 dni terapii). Enrofloksacyna⁸ 5 mg/kg p.o. co 12 godz. przez 4 tyg.

* Nie powinno się stosować tetracyklin (a przynajmniej należy tego unikać) u małych zwierząt w pierwszych miesiącach życia (a najlepiej do czasu zakończenia wzrostu) z uwagi na możliwość negatywnego wpływu na rozwój kościca rosnącego organizmu (z wyjątkiem sytuacji, kiedy spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem). Ponadto stosowanie tetracyklin w okresie odontogenezy prowadzi do przebarwień zębów i prawdopodobnie niedorozwoju szklivi zębowego.

- Dawki używane u eksperymentalnie zakażanych psów; skuteczność niepotwierdzona klinicznie.
- Korzystniej jest zastosować doksycylinę, gdyż cechuje się lepszym przechodzeniem do wnętrza zakażonych komórek.
- Wykazano skuteczność enrofloksacyny w leczeniu eksperymentalnie wywołanej gorączki plamistej Gór Skalistych u psów, ale nie ustalono klinicznej skuteczności leku.
- Azytromycyna, amoksycylina/kwas klawulanowy, enrofloksacyna i pradofloksacyna nie powinny być traktowane jako leki z wyboru do terapii chlamydiozy u kotów, ponieważ ich skuteczność kliniczna w zwalczaniu zakażeń *Chlamydia felis* jest słabo udokumentowana, a ponadto wiele wskazuje na to, że jest mniejsza niż doksycykliny. Na dzień dzisiejszy w literaturze znajdują się zaledwie pojedyncze doniesienia wskazujące na potencjalną skuteczność tych leków w terapii chlamydiozy u kotów. Należy też dodać, że wyniki pewnych badań wskazują na znaczną przewagę stosowania doksycykliny nad azytromycyną i pradofloksacyną w zwalczaniu *Chlamydia felis* (stosowanie tych leków może nie prowadzić do pełnej eradykacji zakażenia u części pacjentów).

5. Jest to tylko jedno z kilku sugerowanych dawkowań azytromycyny w leczeniu chlamydiozy kotów; znane są również inne propozycje, np. 10-15 mg/kg p.o. co 24 godz. przez 3-5, a następnie dwa razy w tyg. przez 3 tyg.
6. Farmakoterapia brucelozy u psów nie prowadzi do całkowitej eradykacji zarazka z organizmu, lecz ma na celu: a) złagodzenie objawów choroby i skrócenie czasu ich trwania; b) zapobieganie nawrotom objawów choroby; c) zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań (np. *uveitis*). Najlepsze wyniki osiąga się stosując leczenie skojarzone w wysokich dawkach przez co najmniej miesiąc; przynajmniej jeden z leków powinien przeniknąć do kompartmentu wewnątrzkomórkowego. Zalecana kombinacja leków obejmuje łączne stosowanie antybiotyku z grupy tetracyklin (działa na pałeczki *Bruella* zlokalizowane zewnątrz- i wewnątrzkomórkowo) ze streptomycyną, lub ewentualnie z gentamycyną (aminoglikozydy działają tylko na bakterie zlokalizowane zewnątrzkomórkowo).
7. Chociaż gentamycyna jest stosowana z powodzeniem w leczeniu brucelozy u ludzi, to brak jest wiarygodnych danych na temat jej skuteczności w leczeniu tej choroby u psów.
8. W jednym badaniu uzyskano pozytywną odpowiedź na enrofloksacynę u psów z brucelozą, brak jest jednak innych danych na temat skuteczności fluorochinolonów w terapii tej choroby. Uważa się, że leki te nie mogą być stosowane samodzielnie w leczeniu brucelozy psów, choć sugeruje się, że celowe może być ich kojarzenie z aminoglikozydami. Brak jest danych oceniających skuteczność takiej kombinacji w zwalczaniu *Bruella canis*.

Ropne zapalenie skóry

<ul style="list-style-type: none"> Najbardziej prawdopodobny czynnik etiologiczny: <i>Staphylococcus pseudintermedius</i>, powyżej 90% przypadków (znany też jako <i>Staphylococcus intermedius</i>). Inne bakterie mogące mieć udział w etiologii: <i>E. coli</i>, <i>Proteus mirabilis</i> i <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. Ropne zapalenie skóry u psów (szczególnie powierzchowne) jest najczęściej chorobą wtórną, u przyczyny której mogą leżeć alergia, inwazja ektopasożytów, zaburzenia endokrynologiczne i in. 		
Dobór leków sugerowany przez Beco i wsp. (2013); dotyczy psów i kotów i odnosi się zarówno do zapalenia powierzchownego, jak i głębokiego¹		
Leki I rzutu	Leki II rzutu	Leki III rzutu
<ul style="list-style-type: none"> Amoksycylina + kw. klawulanowy Cefaleksyna / cefadroksyl Kloksacylina / oksacylina / dikloksacylina² Klindamycyna 	<ul style="list-style-type: none"> Enrofloksacyna / marbofloksacyna / pradofloksacyna Cefowecyna / cefpodoksym 	<ul style="list-style-type: none"> Azytromycyna / klarytromycyna Piperacylina Tykarcylina Aminoglikozydy³ Ryfampicyna Ceftazydym Fenikole
Dobór leków sugerowany przez The Danish Small Animal Veterinary Association (DSA); Spohr i wsp., 2012); dotyczy psów i kotów i odnosi się zarówno do zapalenia powierzchownego, jak i głębokiego		
Leki I rzutu	Leki II rzutu	Leki III rzutu
<ul style="list-style-type: none"> Klindamycyna 	<ul style="list-style-type: none"> Amoksycylina + kw. klawulanowy Cefaleksyna / cefadroksyl Sulfonamid + trimetoprim Doksycyklina 	<ul style="list-style-type: none"> Enrofloksacyna / marbofloksacyna / pradofloksacyna Cefowecyna
Sugerowany przez Guardabassi i wsp. (2008) dobór leków przeciwbakteryjnych do terapii pierwszego epizodu powierzchownego ropnego zapalenia skóry u małych zwierząt		
Leki I rzutu	Leki II rzutu	Leki III rzutu
<ul style="list-style-type: none"> Klindamycyna / linkomycyna i/lub szampony zawierające środki antyseptyczne (chlorheksydyne, nadtlenek benzoilu, mleczan etylu) 	<p>Autorzy zalecają, aby wybór leków II rzutu opierał się na wynikach antybiogramu; należy wybrać spośród poniższych, o ile zostanie potwierdzona lekowrażliwość zarazka.</p> <ul style="list-style-type: none"> Amoksycylina Amoksycylina + kw. klawulanowy Cefaleksyna / cefadroksyl Doksycyklina Sulfonamid + trimetoprim 	<ul style="list-style-type: none"> Enrofloksacyna / marbofloksacyna / orbifloksacyna / difloksacyna

Sugerowany przez Guardabassi i wsp. (2008) dobór leków przeciwbakteryjnych do terapii:		
<ul style="list-style-type: none"> • nawracającego powierzchownego ropnego zapalenia skóry u małych zwierząt • głębokiego ropnego zapalenia skóry u małych zwierząt 		
Leki I rzutu	Leki II rzutu	Leki III rzutu
<ul style="list-style-type: none"> • Amoksycylina + kwas klawulanowy • Cefaleksyna / cefadroksyl 	<p>Autorzy zalecają, aby wybór leków II rzutu opierał się na wynikach antybiogramu; należy wybrać spośród poniższych, o ile zostanie potwierdzona lekowrażliwość zarazka.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klindamycyna / linkomycyna • Amoksycylina • Sulfonamid + trimetoprim • Doksycyklina 	<ul style="list-style-type: none"> • Enrofloksacyna / marbofloksacyna / orbifloksacyna / difloksacyna • Cefowecyna / cefpodoksym
Uwagi i komentarze		
<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku głębokiego ropnego zapalenia skóry zaleca się wykonanie badania bakteriologicznego, aby w razie niepowodzenia terapeutycznego korekta leczenia odbywała się na jego podstawie. Materiał (wysięk lub biopiat skóry) należy pobrać przed rozpoczęciem antybiotykoterapii. • Postuluje się, aby przy braku odpowiedzi na lek z wyboru zastosować środek, który: a) wykazuje wysoką aktywność nie tylko wobec bakterii Gram-dodatnich, lecz również wobec zarazków Gram-ujemnych (szczególnie względem <i>Pseudomonas spp.</i> oraz bakterii z rodziny <i>Enterobacteriaceae</i>); b) jest niewrażliwy, bądź wykazuje dużą oporność na działanie β-laktamaz. • Stosowanie leków III rzutu powinno być poparte wynikami badania mikrobiologicznego, potwierdzającymi wrażliwość wyizolowanego patogenu na te środki. <p>¹ Oryginalne wytyczne Beco i wsp. (2013) zmodyfikowano w ten sposób, że przesunięto penicyliny penicylinazooporne z grupy leków II rzutu do środków I rzutu. Ta modyfikacja jest usprawiedliwiona tym, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inni autorzy przypisują te antybiotyki do leków z wyboru w przebiegu pyodermy psów [Vaden i Papich (1998) i Boothe (2012)], • penicyliny penicylinazooporne nie spełniają zalecenia opisanego w punkcie 2 (brak aktywności wobec zarazków Gram-ujemnych), • leki II rzutu powinny mieć poszerzony lub „przesunięty”, a nie „zawężony” zakres działania względem leków I rzutu (zakres działania penicylin penicylinazoopornych jest węższy niż amoksycyliny z kwasem klawulanowym i cefalosporyn I generacji). <p>² Spośród wymienionych, w Polsce jest dostępna tylko kloksacylina (<i>Syntarpen</i>).</p> <p>³ Boothe (2012) zaleca, aby aminoglikozydy były stosowane wyłącznie w przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkich zakażeń skóry zagrażających życiu w tym takich, których powikłaniem może być posocznica (szczególnie dotyczy to rozległego głębokiego zapalenia ropnego skóry i tkanki podskórnej, czyli ropowicy skóry), • potwierdzonej badaniem mikrobiologicznym oporności czynnika etiologicznego na enrofloksacynę. <p>Autor ten wskazuje także, że aminoglikozydy nie powinny być używane samodzielnie do zwalczania zakażeń wywołanych przez bakterie z rodz. <i>Staphylococcus</i> i zaleca w tych przypadkach leczenie skojarzone z ryfampicyną. Przy dawkowaniu aminoglikozydów należy uwzględnić fakt, że w tkankach objętych zapaleniem ropnym aktywność tych leków jest obniżona.</p>		

Ropnie podskórne u kotów i rany kłusane u kotów zadane przez inne koty

<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku ran kłusanych zadanych przez inne koty (walki kotów) z natury rzeczy czynnikami etiologicznymi są bakterie występujące w jamie ustnej tych zwierząt; zwykle dotyczy to również ropni podskórnych, gdyż najczęściej stanowią one powikłanie tych ran. • Najbardziej prawdopodobny czynnik etiologiczny: <i>Pasteurella multocida</i>. • Patogeny towarzyszące zakażeniu <i>Pasteurella multocida</i> (częściej) lub mogące stanowić przyczynę choroby (rzadziej): <ul style="list-style-type: none"> ❖ ziarenkowce Gram-dodatnie tlenowe: <i>Streptococcus spp.</i> i <i>Staphylococcus spp.</i> ❖ bakterie Gram-ujemne beztlenowe: <i>Fusobacterium spp.</i>, <i>Bacteroides spp.</i> i <i>Prevotella spp.</i> ❖ bakterie Gram-dodatnie beztlenowe: <i>Peptostreptococcus spp.</i> 	
Dobór leków sugerowany przez autora	
Leki I rzutu	Leki II rzutu¹
<ul style="list-style-type: none"> • Amoksylicyna + kwas klawulanowy • Cefaleksyna² 	<ul style="list-style-type: none"> • Cefowecyna³ • Pradofloksacyna⁴ • Enrofloksacyna¹ + metronidazol • Enrofloksacyna¹ + klindamycyna • Spektynomycyna + linkomycyna⁵
Uwagi i komentarze	
<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku braku pozytywnej odpowiedzi na lek I rzutu zalecane jest wykonanie badania bakteriologicznego. • Niezależnie od antybiotykoterapii leczenie obejmuje drenaż ropni. • Czas leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ❖ łagodny przebieg: 5-7 dni, ❖ postacie o cięższym przebiegu: co najmniej 10 dni. <p>¹ Lek II rzutu powinny swoim zakresem pokrywać zarówno bakterie tlenowe, jak i beztlenowe, stąd monoterapia z zastosowaniem fluorochinolonów II generacji jest niewłaściwa (są one nieaktywne wobec beztlenowców); samodzielnie można stosować pradofloksacynę, a więc fluorochinolon IV generacji (jest ona aktywna wobec tlenowców i beztlenowców).</p> <p>² Lek aktywny wobec <i>Pasteurella multocida</i>, <i>Streptococcus spp.</i> i <i>Staphylococcus spp.</i>, ale bakterie beztlenowe są niewrażliwe na jego działanie.</p> <p>³ Wskazanie rejestracyjne preparatu <i>Convenia 80 mg/ml</i>.</p> <p>⁴ Wskazanie rejestracyjne preparatu <i>Verafloxx 25 mg/ml zawiesina doustna dla kotów</i>.</p> <p>⁵ Wskazanie rejestracyjne preparatu <i>Linco-Spectin</i>.</p>	

Zakażenia układu moczowego (ZUM) u psów i kotów

Podział ZUM w zależności od lokalizacji:

- zakażenia górnych dróg moczowych: obejmują mięsz nerki [odmiedniczkowe zapalenie nerek (*pyelonephritis*), ropień nerki (*abscessus renis*) i okolicę okołonerkową [ropień okołonerkowy (*abscessus perirenalis*)],
- zakażenia dolnych dróg moczowych: dotyczą pęcherza moczowego [zapalenie pęcherza moczowego (*cystitis*)] i cewki moczowej [zapalenie cewki moczowej (*urethritis*)].

Podział ZUM w zależności od typu infekcji:

1. Niepowikłane ZUM:

- występują jako pojedyncze epizody,
- dotyczą zwierząt z prawidłową budową anatomiczną i funkcją układu moczowo-płciowego,
- nie występują choroby/zaburzenia usposabiające do ZUM, jak np. cukrzyca, immunosupresja, niewydolność nerek i nadczynność kory nadnerczy.

2. Powikłane ZUM, tj. takie, które albo/i:

- rozwija się na podłożu: nieprawidłowości anatomicznych (np. ektopia moczowodu) lub czynnościowych (dysfunkcja zwieracza cewki moczowej) układu moczowo-płciowego, bądź chorób tego układu [np. kamica dróg moczowych, choroby gruczołu krokowego (zapalenie, przerost)], które powodują zastój moczu i/lub zaburzenia w jego odpływie,
- dotyczy pacjentów z chorobami predysponującymi do ZUM, jak to podano powyżej,
- jest infekcją nawracającą, przez co rozumie się ZUM, które wystąpiło co najmniej 3-krotnie w ciągu 12 miesięcy.

3. Bezobjawowa bakteriuria.

4. Odmiedniczkowe zapalenie nerek (*pyelonephritis*).

Statystyka:

- niepowikłane ZUM występują u ok. 14% psów w toku życia,
- ok. 4-5% infekcji dolnych dróg moczowych u psów to zakażenia powikłane.

Leczenie ZUM

<ul style="list-style-type: none"> Najbardziej prawdopodobny czynnik etiologiczny: <i>E. coli</i> (70-75% przypadków). Inne możliwe czynniki etiologiczne: <i>Staphylococcus spp.</i>, <i>Enterococcus spp.</i>, <i>Klebsiella spp.</i>, <i>Proteus spp.</i> i <i>Pseudomonas spp.</i> Zakażenia mieszane stanowią ok. 20% wszystkich infekcji układu moczowego. 	
Aktualnie postulowane zasady doboru leków w terapii ZUM u psów i kotów zalecane przez International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID; Weese i wsp., 2011)	
Typ ZUM	Leki I rzutu / postępowanie
Niepowikłane ZUM	<ul style="list-style-type: none"> Amoksycylina* Sulfonamid + trimetoprim <p>Należy wykonać badanie bakteriologiczne, aby w razie niepowodzenia terapeutycznego korekta leczenia odbywała się na jego podstawie. Mocz należy pobrać przed rozpoczęciem antybiotykoterapii. Typowy czas leczenia: 7-14 dni.</p>
Powikłane ZUM	<p>Dobór leku I rzutu powinien opierać się o wynik badania bakteriologicznego, ale jeżeli istnieje potrzeba natychmiastowej terapii, należy zastosować amoksycylinę* lub sulfonamid z trimetoprimem.</p>
Bezobjawowa bakteriiuria	<p>Nie zaleca się leczenia przeciwbakteryjnego, o ile nie istnieją czynniki stwarzające ryzyko zakażenia wstępującego (obecność choroby nerek, immunosupresja i in.). Jeżeli takie czynniki występują, należy postępować jak przy powikłanym ZUM. Typowy czas leczenia: zwykle zaleca się 4-tygodniową kurację, ale w niektórych przypadkach okres ten może być krótszy (o ile nie dotyczy to zakażeń nawracających).</p>
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	<ul style="list-style-type: none"> Enrofloksacyna / cyprofloksacyna / marbofloksacyna <p>Należy wykonać badanie bakteriologiczne, aby w razie niepowodzenia terapeutycznego korekta leczenia odbywała się na jego podstawie. Mocz należy pobrać przed rozpoczęciem antybiotykoterapii. Typowy czas leczenia: 4-6 tygodni.</p>
W zależności od lekowrażliwości ustalonej na podstawie antybiogramu, w leczeniu ZUM u małych zwierząt zaleca się stosowanie następujących leków: [komentarze/wytyczne według ISCAID (Weese i wsp., 2011)]	
Amoksycylina	<ul style="list-style-type: none"> podstawowy lek pierwszego wyboru w terapii zakażeń dróg moczowych, wydalany z moczem w większości w postaci aktywnej (u pacjentów z prawidłową funkcją nerek).
Amoksycylina + kwas klawulanowy	*
Cefaleksyna / cefadroksyl	<ul style="list-style-type: none"> enterokoki są niewrażliwe, w niektórych regionach występuje duża oporność bakterii z rodziny <i>Enterobacteriaceae</i>.
Cefpodoksym / Cefowecyna	<ul style="list-style-type: none"> enterokoki są niewrażliwe.
Enrofloksacyna / marbofloksacyna	<ul style="list-style-type: none"> wydalane z moczem w większości w postaci aktywnej, niska skuteczność wobec enterokoków, leki z wyboru w terapii empirycznej odmiedniczkowego zapalenia nerek, w leczeniu zakażeń dolnych dróg moczowych powinny być stosowane tylko w przypadkach opornych na leczenie (w oparciu o wyniki badania mikrobiologicznego).
Amikacyna	<ul style="list-style-type: none"> niezalecana do rutynowego stosowania m.in. z uwagi na toksyczność narządową (oto- i nefrotoksyczność), użyteczna do leczenia zakażeń wieloopornych.

Imipenem + cylastatyna / meropenem	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie zarezerwowane wyłącznie do leczenia zakażeń wywołanych przez wielooporne szczepy <i>Pseudomonas aeruginosa</i> oraz bakterii z rodziny <i>Enterobacteriaceae</i>. • przed zastosowaniem zalecana konsultacja ze specjalistą od urologii lub farmakologii weterynaryjnej.
Nitrofurantoina	• dobra opcja jako lek II rzutu w leczeniu niepowikłanego ZUM.
Sulfadiazyna + trimetoprim	• dobra opcja jako lek I rzutu w zakażeniach dolnych dróg moczowych.

Uwagi i komentarze

- Prawie analogiczne zalecenia co do leczenia ZUM u małych zwierząt postulowane są przez DSAVA (Spohr i wsp., 2012), przy czym w tym przypadku bierze się pod uwagę stosowanie nie tylko fluorochinolonów jako leków I rzutu w empirycznej terapii odmiedniczkowego zapalenia nerek, lecz również amoksycyliny z kwasem klawulanowym.
 - Tetracykliny nie są rutynowo stosowane do terapii infekcji dróg moczowych z dwóch zasadniczych powodów:
 - ❖ wśród bakterii Gram-ujemnych (w tym *E. coli*) występuje wysoki odsetek szczepów opornych na te leki,
 - ❖ tetracykliny wydalane są z moczem tylko w niewielkim stopniu (głównie eliminowane są z żółcią); według wielu źródeł doksycyklina w ogóle nie jest wydalana z moczem w postaci czynnej, a według innych w bardzo niewielkim zakresie; lek ten nie nadaje się do leczenia ZUM.
 - Dlaczego nie należy stosować linkozamidów i makrolidów w terapii infekcji dolnych dróg moczowych? Ponieważ leki te:
 - ❖ nie pokrywają swoim zakresem działania najczęstszych czynników etiologicznych zakażeń dolnych dróg moczowych (linkozamidy nie działają na bakterie Gram-ujemne tlenowe, natomiast makrolidy są aktywne tylko wobec nielicznych zarazków z tej grupy, przy czym nie obejmują one ani rodziny *Enterobacteriaceae*, ani też rodzaju *Pseudomonas*).
 - ❖ są wydalane głównie z żółcią, a w stosunkowo małym stopniu z moczem (erytromycyna w ok. 10% a klindamycyna w ok. 13%), tak więc nawet gdyby infekcja była wywołana przez zarazki, wobec których leki te są aktywne *in vitro* (np. z rodz. *Staphylococcus*), to stosowanie tych środków nie byłoby właściwym wyborem (w przypadku leczenia zakażeń dolnych dróg moczowych ważne jest, aby stosować lek, który uzyskuje wysokie stężenia w moczu).
 - Wyjątkiem są sytuacje, kiedy infekcje dróg moczowych wywołane są przez drobnoustroje atypowe, tj. *Chlamydia*, *Mycoplasma* i *Ureaplasma*. W tych sytuacjach makrolidy (wraz z tetracyklinami) są lekami z wyboru.
 - W zakresie farmakoterapii zakażenia nerek ważne jest, aby lek osiągał wysokie stężenie nie tyle w moczu, co w mięszu nerki. W tym kontekście istnieje przewaga fluorochinolonów nad penicylinami i cefalosporynami, ponieważ nerka objęta zakażeniem akumuluje wyższe ilości tych pierwszych, a niższe antybiotyków β-laktamowych. To właśnie pozostaje w związku z zaleceniem, aby lekiem I rzutu w terapii *pyelonephritis* był fluorochinolon, a nie antybiotyk β-laktamowy. Nerki objęte zakażeniem mają również akumulować wyższe ilości aminoglikozydów, niż ma to miejsce normalnie, jednak stosowanie tych antybiotyków, jak wspomniano wcześniej, jest ograniczone z uwagi na ich toksyczność narządową. Wyjątkiem wydaje się być spektynomycyna, gdyż wszystko wskazuje na to, że spośród aminoglikozydów lek ten ma najmniejszy potencjał oto- i nefrotoksycznego oddziaływania. Mimo że w obrębie wyżej zalecanych środków do leczenia ZUM u małych zwierząt antybiotyk ten nie został wymieniony, to należy zauważyć, że zakażenia te stanowią wskazanie rejestracyjne do jego stosowania (dotyczy to preparatu *Linco-Spectin*). Innym aminoglikozydem stosowanym czasami w infekcjach nerek jest gentamycyna. Oprócz toksyczności mankamentem wszystkich aminoglikozydów jest konieczność parenteralnego stosowania, gdyż nie wchłaniają się one w istotnym stopniu po podaniu doustnym.
- *Według ISCAID (Weese i wsp., 2011) stosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym w terapii empirycznej również jest akceptowalne, ale niepotrzebne, gdyż nie istnieją dowody nad przewagą takiego leczenia, nad samodzielnym stosowaniem amoksycyliny. Nie jest to zgodne z opinią Boothe (2012), który twierdzi, że optymalniejsze jest stosowanie amoksycyliny z kwasem klawulanowym.

Zapalenie gruczołu krokowego u psów

<ul style="list-style-type: none"> • Najbardziej prawdopodobny czynnik etiologiczny: <i>E. coli</i>. • Inne możliwe czynniki etiologiczne: <i>Klebsiella spp.</i>, <i>Enterobacter spp.</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Staphylococcus aureus</i> i <i>Staphylococcus intermedius</i>. 	
Leki I rzutu [zalecane przez: Guardabassi i wsp., 2008, DSAVA (Spohr i wsp. 2012) i Vaden i Papich, 1998]	Leki II rzutu (sugerowane przez autora)
<ul style="list-style-type: none"> • Enrofloksacyna, ewentualnie inne fluorochinolony Alternatywnie: <ul style="list-style-type: none"> • Kotrimoksazol* 	<ul style="list-style-type: none"> • Enrofloksacyna: jeżeli zastosowanie kotrimoksazolu jako leku I rzutu zakończyło się niepowodzeniem terapeutycznym • Doksycyklina • Erytromycyna • Klindamycyna
Uwagi i komentarze	
<ul style="list-style-type: none"> • Czas leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Ostre zapalenie prostaty: 4 tygodnie, ❖ Przewlekłe zapalenie prostaty: 6-8 tygodni. • Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się pobranie do badania mikrobiologicznego wydzieliny z prostaty, uzyskanej w wyniku masażu tego narządu lub próbki moczu otrzymanego przez cystocentezę. Nie powinno się wykonywać masażu gruczołu krokowego u pacjentów z jego ostrym zapaleniem, gdyż czynność ta może przyczynić się do uwolnienia zarazków ze stercza do krwi, a więc zwiększyć ryzyko wystąpienia bakteriemii; w tych przypadkach należy wykonać badanie mikrobiologiczne moczu (drobnoustroje odpowiedzialne za <i>prostatitis</i> niemal zawsze izoluje się z moczu). • W razie niepowodzenia terapii empirycznej lekami I rzutu, korekta leczenia powinna opierać się o wynik badania bakteriologicznego, przy czym w przypadkach przewlekłych wybór leków jest bardzo ograniczony ze względu na to, że: <ul style="list-style-type: none"> ❖ tylko nieliczne chemioterapeutyki przeciwbakteryjne (fluorochinolony, kotrimoksazol, niektóre tetracykliny, erytromycyna i klindamycyna) przenikają przez barierę krew-gruczoł krokowy i osiągają stężenia terapeutyczne u pacjentów z przewlekłym zapaleniem prostaty, ❖ a spośród nich tylko kotrimoksazol, enrofloksacyna i doksycyklina wykazują aktywność wobec najczęstszego czynnika sprawczego choroby, tj. <i>E. coli</i>. • W ostrym zapaleniu gruczołu krokowego bariera krew-gruczoł krokowy praktycznie przestaje działać, dlatego w tych przypadkach większość leków przeciwbakteryjnych osiąga w prostacie stężenia terapeutyczne wobec wrażliwych na nie zarazków. • Biorąc pod uwagę typową (tj. wymienioną wyżej) etiologię choroby i spektrum działania erytromycyny i klindamycyny, jasne jest, że antybiotyki te nie mogą być używane jako leki I rzutu w terapii empirycznej zakażenia gruczołu krokowego, gdyż ich potencjalna skuteczność ogranicza się do przypadków wywołanych przez bakterie z rodz. <i>Staphylococcus</i>. Stąd powinny być one stosowane wyłącznie w oparciu o potwierdzoną antybiogramem lekowrażliwość czynnika sprawczego choroby. • W przypadku stwierdzenia oporności na enrofloksacynę nie należy stosować zamiennie innego fluorochinolonu, gdyż między tymi lekami istnieje oporność krzyżowa. <p>* Długotrwałe stosowanie sulfonamidów (a takiego wymaga leczenie zakażeń prostaty) jest związane z ryzykiem wystąpienia licznych działań niepożądanych, stąd niektórzy zalecają, aby leki te były traktowane jako alternatywa dla pacjentów, którzy nie mogą być leczeni fluorochinolonami.</p>	

Zapalenie gruczołu mlekowego

<ul style="list-style-type: none"> • Najbardziej prawdopodobny czynnik etiologiczny: <i>E. coli</i>. • Inne możliwe czynniki etiologiczne: <i>Staphylococcus spp.</i> i <i>Streptococcus spp.</i> 	
Dobór leków sugerowany przez Wiebe i Howard (2009) (dotyczy psów i kotów)	
Łagodne postaci	Ciężkie postaci¹
<ul style="list-style-type: none"> • Amoksylicyna + kwas klawulanowy • Cefaleksyna • Makrolidy 	<ul style="list-style-type: none"> • Enrofloksacyna + metronidazol^{1, 2, 3} • Enrofloksacyna + klindamycyna^{1, 2, 3} • Aminoglikozyd + metronidazol^{1, 2} • Aminoglikozyd + klindamycyna^{1, 2} • Enrofloksacyna + ampicylina + sulbaktam^{1, 2, 3}
Uwagi i komentarze	
<ul style="list-style-type: none"> • Sugerowany czas leczenia: co najmniej 2 tygodnie. • Przed rozpoczęciem leczenia należy pobrać próbkę mleka lub wydzielinę w celu wykonania badania bakteriologicznego, aby w razie niepowodzenia terapeutycznego korekta leczenia odbywała się na jego podstawie. • Biorąc pod uwagę wpływ leków przeciwbakteryjnych na zdrowie noworodka u zwierząt karmiących: <ul style="list-style-type: none"> ➢ można stosować benzylopenicylinę, aminopenicyliny, piperacylinę, tykarcylinę (z inhibitorami β-laktamaz), cefaleksynę, cefadroksyl, cefaklor, cefuroksym, erytromycynę, roksytromycynę, tylozynę i kilka innych. ➢ nie można stosować tetracyklin, fluorochinolonów i aminoglikozydów z uwagi na negatywny wpływ tych leków na chrząstkę stawową (fluorochinolony), kośćciec i zęby (tetracykliny) oraz narząd słuchu (aminoglikozydy) noworodków. Stąd w przypadkach <i>mastitis</i> wymagających użycia fluorochinolonów lub aminoglikozydów, należy odstawić potomstwo i karmić je odpowiednimi preparatami zastępczymi. <p>¹ Ciężkie postaci (ich powikłaniem może być posocznica) wymagają leczenia przeciwbakteryjnego obejmującego zakres działania zarówno bakterie tlenowe, jak i beztlenowe.</p> <p>² Wymagane odstawienia szczeniąt/kociąt od matki i karmienie ich mlekiem zastępczym.</p> <p>³ Fluorochinolony osiągają wysokie stężenia w mleku, podczas gdy aminoglikozydy relatywnie niskie, stąd stosowanie enrofloksacyny wydaje się optymalniejsze.</p>	

Zakażenia układu oddechowego

- Empiryczny dobór leku:
 - może mieć miejsce, kiedy zakażenie jest niepowikłane (przez co rozumie się przede wszystkim takie, które nie stanowi zakażenia nawrotowego, nie trwa od dłuższego czasu i nie dotyczy pacjentów z immunosupresją),
 - z konieczności musi być zastosowany w przypadkach zakażeń o ciężkim przebiegu, kiedy istnieje konieczność natychmiastowego wdrożenia leczenia przeciwbakteryjnego.
- Zaleca się, aby dobór leku w zakażeniach powikłanych, ale nie wymagających niezwłocznego leczenia, oparty był na wynikach badania bakteriologicznego. Ponadto wskazuje się na potrzebę wykonywania badania bakteriologicznego w każdym przypadku zapalenia płuc, niezależnie od wprowadzonej antybiotykoterapii empirycznej. W praktyce jest to jednak bardzo rzadko wykonywane, gdyż wymaga przeprowadzenia płukania oskrzelowo-pęcherzykowego lub nakłucia tchawicy.

- Odpowiedź na leczenie opiera się na podstawie kontrolnego badania klinicznego i radiologicznego. Jeśli wybór i dawka leku były właściwe, stan zwierzęcia powinien ulec poprawie w ciągu 48-72 godz. W przeciwnym wypadku należy przeprowadzić korektę leczenia.
- Czynniki etiologiczne zakażeń układu oddechowego to:
 - *Bordetella bronchiseptica* (psy i koty),
 - inne Gram-ujemne pałeczki tlenowe: *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* (psy i koty), *Proteus Mirabilis* (psy), *Proteus spp.* (koty) i *Pseudomonas spp.* (psy),
 - *Pasteurella multocida* (koty),
 - Gram-dodatnie ziarenkowce tlenowe: *Streptococcus spp.* i *Staphylococcus spp.* (psy),
 - *Mycoplasma spp.* (psy i koty),
 - bakterie beztlenowe (*Actinomyces spp.*, *Bacteroides spp.* i *Fusobacterium spp.*) oraz *Nocardia spp.* są zwykle związane z ropniami płuc, zachłystowym zapaleniem płuc oraz z zakażeniami opłucnej, w tym jej ropniakiem.

Zakaźne zapalenie tchawicy i oskrzeli psów (tzw. kaszel psiarniowy/kenelowy)

- Główny czynnik etiologiczny: *Bordetella bronchiseptica* (czynnik pierwotny lub wikłający zakażenie wirusowe).
- Inne czynniki: wirus parainfluezy (PI-2), adenowirus typu 2 (CAV-2) (czynniki inicjujące lub wikłające), *Pasteurella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* i *Mycoplasma spp.* (czynniki wikłające).

Leki z wyboru według Boothe (2012)

Leczenie ogólne	Leczenie miejscowe
<ul style="list-style-type: none"> • Doksycyklina • Azytromycyna / erytromycyna / klarytromycyna • Enrofloksacyna 	<p>Leczenie miejscowe nie ma charakteru obligatoryjnego. Należy rozważyć jego wdrożenie w przypadkach braku lub słabej odpowiedzi na terapię ogólną. Zaleca się wziewne stosowanie kanamycyny lub gentamycyny (2 razy dziennie przez 3 dni; aby ułatwić dystrybucję leku w oskrzelach można poprzedzić jego podanie zastosowaniem wziewnego bronchodilatatora).*</p>

Uwagi i komentarze

- Zakaźne zapalenie tchawicy i oskrzeli psów jest chorobą zwykle ustępującą samoistnie i przy typowym przebiegu nie wymaga antybiotykoterapii. Leczenie przeciwbakteryjne jest wskazane jeżeli:
 - objawy zakażenia utrzymują się dłużej niż 7-10 dni,
 - choroba ma cięższy przebieg, w porównaniu do typowego (m.in. występuje gorączka i mocno zaznaczone objawy ogólne).
- W przypadku antybiotykoterapii empirycznej wybrany lek powinien swoim działaniem obejmować *Bordetella bronchiseptica* i mykoplazmy oraz osiągać wysokie stężenia w wydzielinach oskrzeli; warunki te spełniają doksycyklina, makrolidy i fluorochinolony. W przypadku tych ostatnich zaleca się, aby ich wybór był oparty na wynikach badania mikrobiologicznego.

- Najczęściej zalecanym lekiem z wyboru jest doksycyklina.
 - W przypadku wykonania badania mikrobiologicznego Boothe (2012) zaleca, aby dobierać lek pod kątem lekowrażliwości czynników wklajających, przy czym należy wybierać spośród leków wykazujących aktywność wobec *Bordetella bronchiseptica*.
 - W trakcie terapii nie zaleca się stosowania steroidowych leków przeciwzapalnych z uwagi na ich immunosupresyjne działanie.
 - Pamiętaj: amoksylicyna i cefalosporyny nie osiągają stężeń terapeutycznych wobec *Bordetella bronchiseptica* w wydzielinie oskrzeli i tchawicy.
- *W Polsce dostępna jest tobramycyna (lek aktywny wobec *Bordetella bronchiseptica*) w postaci płynu do inhalacji z nebulizatora (*Tobi*).

Zapalenie płuc

- Główne czynniki etiologiczne to bakterie Gram-ujemne tlenowe takie jak *Bordetella bronchiseptica*, *E. coli*, *Pasteurella multocida*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* i *Pseudomonas spp.*
- W ok. 1/3 przypadków mogą mieć udział Gram-dodatnie ziarenkowce tlenowe (*Streptococcus spp.* i *Staphylococcus spp.*) i beztlenowce.
- *Mycoplasma spp.* (szczególnie dotyczy kotów).
- U kotów zapalenie płuc występuje znacząco rzadziej niż u psów; w etiologii szczególne znaczenie ma *Pasteurella multocida*.

W literaturze istnieją znaczne rozbieżności w zakresie wytycznych, co do doboru leków przeciwbakteryjnych do terapii zakażeń płuc u małych zwierząt; poniżej przedstawiono najważniejsze z nich.

Sugerowane leki z wyboru według Boothe (2012)

- Według tego autora lekami z wyboru powinny być fluorochinolony (enrofloksacyna, marbofloksacyna lub pradofloksacyna) z uwagi na ich optymalne (w kontekście zapalenia płuc) właściwości:
 - farmakodynamiczne: zakres działania jest w bardzo dużym stopniu zbieżny z typowymi czynnikami etiologicznymi;
 - farmakokinetyczne: leki te bardzo dobrze przenikają do śluzu oskrzelowego (średnio ok. 70% stężeń osoczowych) oraz akumulują się w makrofagach pęcherzykowych, co może zwiększać ich dystrybucję do miejsca zakażenia.
- W przypadkach o cięższym przebiegu należy rozważyć wziewne stosowanie antybiotyków (jako terapia dodatkowa do systemowego stosowania leków, a nie jako tego alternatywa).

Dobór leków sugerowany przez Guardabassi i wsp. (2008)

Leki I rzutu	Leki II rzutu	Leki III rzutu
<ul style="list-style-type: none"> • Amoksylicyna + kwas klawulanowy • Fluorochinolony • Cefalosporyny <p>Guardabassi i wsp. (2008) zalecają, aby stosowanie fluorochinolonów i cefalosporyn III generacji jako leków I rzutu w antybiotykoterapii empirycznej zapalenia płuc, dotyczyło tylko przypadków o ciężkim przebiegu.</p>	<p>Wybór leków II rzutu oparty o wyniki badania mikrobiologicznego</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fluorochinolony + metronidazol • Cefalosporyny III generacji + metronidazol

Leki rekomendowane przez The Australasian Infectious Diseases Advisory Panel (AIDAP; 2013)			
Psy			
Stan niezagrażający bezpośrednio życiu		Przebieg ciężki z bezpośrednim zagrożeniem życia	
Leki I rzutu	Leki II rzutu		
<ul style="list-style-type: none"> Doksycyklina 	<ul style="list-style-type: none"> Amoksycylina + kwas klawulanowy 	Leczenie skojarzone, tzw. „czterocwiartkowe”*: <ul style="list-style-type: none"> Amoksycylina + kwas klawulanowy + enrofloksacyna (lub gentamycyna) + metronidazol 	
Koty			
Stan niezagrażający bezpośrednio życiu		Przebieg ciężki z bezpośrednim zagrożeniem życia	
<ul style="list-style-type: none"> Doksycyklina 		<ul style="list-style-type: none"> Ampicylina i.v. + gentamycyna i.v. 	
Dobór leków sugerowany przez DSAVA (Spohr i wsp., 2012) (dotyczy zapalenia płuc u psów)			
Lek I rzutu dla pacjentów stabilnych	Lek I rzutu dla pacjentów w cięższym stanie (ale nie wykazujących objawów posocznicy), którzy są hospitalizowani	<ul style="list-style-type: none"> Lek I rzutu dla pacjentów niestabilnych, w tym z objawami posocznicy Lek II rzutu dla pacjentów, u których zastosowanie amoksycyliny i kwasu klawulanowego zakończyło się niepowodzeniem terapeutycznym 	
<ul style="list-style-type: none"> Amoksycylina + kwas klawulanowy 	<ul style="list-style-type: none"> Ampicylina i.v. 	<ul style="list-style-type: none"> Ampicylina i.v. + enrofloksacyna s.c. 	
Własna propozycja terapii empirycznej zapalenia płuc u małych zwierząt, w sytuacji kiedy badanie mikrobiologiczne nie jest wykonywane			
Psy			
Leki I rzutu	Leki II rzutu		
	Przebieg łagodny do umiarkowanego	Przebieg ciężki	Podjężnienie udziału beztlenowców
<ul style="list-style-type: none"> Amoksycylina + kwas klawulanowy U pacjentów z nadwrażliwością na amoksycylinę: <ul style="list-style-type: none"> Doksycyklina lub kotrimoksazol 	<ul style="list-style-type: none"> Enrofloksacyna, ewentualnie inny fluorochinolon II generacji 	<ul style="list-style-type: none"> Enrofloksacyna + amoksycylina + kwas klawulanowy Enrofloksacyna + cefalosporyna III generacji do podawania pozajelitowego lub cefpodoksym^{1,2} 	<ul style="list-style-type: none"> Enrofloksacyna + klindamycyna Enrofloksacyna + metronidazol

Koty		
Leki I rzutu²	Leki II rzutu	
	Przebieg łagodny do umiarkowanego	Przebieg ciężki
<ul style="list-style-type: none"> • Doksycyklina³ • Amoksylicyna + kwas klawulanowy³ 	<ul style="list-style-type: none"> • Pradofloksacyna^{4,5} • Enrofloksacyna 	<ul style="list-style-type: none"> • Enrofloksacyna + metronidazol⁴ • Pradofloksacyna^{4,5} + cefalosporyna III generacji do podawania pozajelitowego lub cefpodoxym^{1,2}
Uwagi i komentarze		
<p>Zaleca się, aby u zwierząt z bakteryjnym zapaleniem płuc, przed rozpoczęciem terapii lekami przeciwbakteryjnymi, pobrać materiał z dróg oddechowych w celu wykonania badania mikrobiologicznego. W praktyce jest to jednak bardzo rzadko wykonywane, gdyż wymaga płukania oskrzelowo-pęcherzykowego lub nakłucia tchawicy. Należy być świadomym, że ani plwocina, ani wymaz z gardła nie są odpowiednim materiałem do badania mikrobiologicznego, ponieważ nie reprezentują bakterii drzewa oskrzelowego i pęcherzyków płucnych.</p> <p>¹ W chwili obecnej cefpodoxym nie jest dostępny w Polsce, ale w niektórych krajach występuje w preparatach zarejestrowanych do stosowania u psów i kotów (<i>Simplicef</i>); jedyną cefalosporyną III generacji, która występuje w preparacie dla psów i kotów jest cefowecyna (<i>Convenia</i>). Zdaniem autora stosowanie tego preparatu jako empirycznej monoterapii w ciężko przebiegających przypadkach zapaleń płuc, które nie odpowiedziały pozytywnie na leki I rzutu, może nie być właściwym wyborem, gdyż efekt przeciwbakteryjny tego leku występuje ze znacznym opóźnieniem (szczyt aktywności przeciwbakteryjnej w płynie śródtkankowym występuje dopiero po 2-3 dniach od podania leku).</p> <p>² Celem włączenia cefalosporyny III generacji jest wzmocnienie lub uzupełnienie działania chinolonów wobec niektórych bakterii tlenowych (szczególnie Gram-ujemnych).</p> <p>³ Bez wątpliwości lek I rzutu w empirycznej terapii zapalenia płuc u kotów powinien pokrywać swoim zakresem działania <i>Pasteurella multocida</i>, <i>Bordetella bronchiseptica</i> i <i>E. coli</i>. Doksycyklina i amoksylicyna z kwasem klawulanowym spełniają te warunki, przy czym doksycyklina jest dodatkowo aktywna wobec mykoplazm, które również mogą partycypować w etiologii zapalenia płuc u kotów.</p> <p>⁴ Korzystne jest, kiedy lek II rzutu obejmuje swoim zakresem działania bakterie beztlenowe, przy jednoczesnym pokryciu typowych czynników etiologicznych, włączając w to zarazki atypowe (mykoplazmy).</p> <p>⁵ Infekcje bakteryjne układu oddechowego u kotów stanowią wskazanie rejestracyjne do stosowania pradofloksacyny i enrofloksacyny.</p> <p>* Leczenie „czterocwiartkowe” („four quadrant” antimicrobial therapy), tj. pokrywające zakresem działania bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, zarówno tlenowe, jak i beztlenowe.</p>		

Ropne zapalenie płucnej (*pyothorax* / ropniak płucnej)

Etiologia: zakażenie mieszane tlenowcowo-beztlenowcowe:	
Psy	Koty
<ul style="list-style-type: none"> • Bakterie beztlenowe: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Gram-dodatnie: <i>Actinomyces spp.</i> i <i>Peptostreptococcus spp.</i> ➤ Gram-ujemne: <i>Bacteroides spp.</i>, <i>Fusobacterium spp.</i>, <i>Porphyromonas spp.</i> i <i>Prevotella spp.</i> • Bakterie tlenowe: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Gram-ujemne: <i>Pasteurella multocida</i>, <i>E. coli</i> i <i>Klebsiella spp.</i> ➤ Gram-dodatnie: <i>Nocardia spp.</i> i <i>Streptococcus spp.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Bakterie beztlenowe (dominujące czynniki etiologiczne): <ul style="list-style-type: none"> ➤ Gram-dodatnie: <i>Actinomyces spp.</i> i <i>Peptostreptococcus spp.</i> ➤ Gram-ujemne: <i>Bacteroides spp.</i>, <i>Fusobacterium spp.</i>, <i>Porphyromonas spp.</i> i <i>Prevotella spp.</i> • Bakterie tlenowe: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Gram-ujemne: <i>Pasteurella multocida</i>
<p>W literaturze istnieją znaczne rozbieżności w zakresie wytycznych, co do doboru leków przeciwbakteryjnych do terapii <i>pyothorax</i> u małych zwierząt; poniżej przedstawiono najważniejsze z nich.</p>	
Leki rekomendowane przez The British Small Animal Veterinary Association (BSAVA)	
Psy	Koty
<ul style="list-style-type: none"> • Fluorochinolon + metronidazol • Fluorochinolon + klindamycyna • Fluorochinolon + ampicylina 	<ul style="list-style-type: none"> • Amoksycylina + kwas klawulanowy
Leki rekomendowane przez AIDAP (2013)	
Psy	Koty
<p>Z uwagi na duże zróżnicowanie etiologiczne zakażenia AIDAP zaleca, aby do momentu uzyskania wyników antybiogramu prowadzić tzw. leczenie „czteroczwartkowe”, tj. pokrywające zakresem działania bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, zarówno tlenowe, jak i beztlenowe. Postulowana terapia obejmuje kombinację 3 leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefazolina (20 mg/kg co 8 godz.) lub amoksycylina (10-20 mg/kg co 6 godz.) + aminoglikozyd (gentamycyna 6 mg/kg i.v. co 24 godz.) lub fluorochinolon (enrofloksacyna 5 mg/kg s.c. co 24 godz.) + metronidazol (10 mg/kg co 12 godz.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ampicylina (20-40 mg/kg i.v. co 6-8 godz.) lub amoksycylina (10-20 mg/kg i.v. co 12 godz.) + metronidazol (10 mg/kg i.v. co 12 godz.) • Amoksycylina + kwas klawulanowy
Leki sugerowane przez Monnet (2005) oraz DSAVA (Spohr i wsp., 2012)	
<ul style="list-style-type: none"> • Ampicylina (20 mg/kg i.v. co 8 godz.) + enrofloksacyna [5 mg/kg i.v.; Monnet zaleca stosowanie enrofloksacyny co 12 godz., natomiast DSAVA (Spohr i wsp., 2012) co 24 godz.]; drugim sugerowanym (Monnet, 2005) wariantem leczenia jest: • Klindamycyna (11 mg/kg co 12 godz.) + enrofloksacyna (5 mg/kg i.v. co 12 godz.) 	
Leki sugerowane przez Maddison (2009) do terapii <i>pyothorax</i> u kotów	
<ul style="list-style-type: none"> • Amoksycylina + kwas klawulanowy i.v.; jeśli brak jest preparatów, które mogą zostać podane i.v., należy zastosować tykarcylinę z kwasem klawulanowym • Fluorochinolon + metronidazol 	

Dodatkowe opcje leczenia proponowane przez innych autorów
Koty
<ul style="list-style-type: none"> • Cyprofloksacyna (10 mg/kg i.v. co 24 godz.) + klindamycyna (11 mg/kg s.c. lub p.o. co 12 godz.) • Tykarcylina + kwas klawulanowy (40 mg/kg i.v. co 6-8 godz.) • Ampicylina + sulbaktam (22 mg/kg i.v. co 8 godz.)
Koty i psy
<ul style="list-style-type: none"> • Cefoksytyna (20 mg/kg i.v. co 8 godz.)
Uwagi i komentarze
<ul style="list-style-type: none"> • Przed rozpoczęciem leczenia należy pobrać próbkę płynu opłucnowego do badania mikrobiologicznego (zarówno w kierunku bakterii tlenowych, jak i beztlenowych); wyniki tego badania: <ul style="list-style-type: none"> ➤ pozwolą na zoptymalizowanie korekty leczenia w razie niepowodzenia terapeutycznego antybiotykoterapii empirycznej, ➤ umożliwią deeskalację leczenia, czyli przejście z szerokok zakresowej empirycznej terapii na celowaną wąskozakresową (o ile badania mikrobiologicznego na to wskazuje i pozwala na to stan pacjenta). • Sugerowany czas leczenia: 4-6 tygodni. • W początkowym okresie terapii leki należy podawać parenteralnie, najlepiej i.v., o ile lek, lub układ fizykochemiczny jaki tworzy z substancjami pomocniczymi, pozwalają na to (dostępne bieżąco preparaty weterynaryjne zawierające ampicylinę lub amoksyycynę nie mogą być podawane drogą dożylną). • Skuteczne leczenie ropniaka opłucnej wymaga nie tylko właściwej antybiotykoterapii, ale również drenażu jamy opłucnowej oraz leczenia wspomagającego. • Nie należy opierać leczenia empirycznego <i>pyothorax</i> u kotów na monoterapii z zastosowaniem klindamycyny, ponieważ lek ten nie pokrywa swoim zakresem działania bakterii z rodz. <i>Pasteurella</i>. • Lekami aktywnymi wobec zarazków z rodz. <i>Nocardia</i> są przede wszystkim: kotrimoksazol, amikacyna, cefotaksym, ceftriakson i klindamycyna.

Septyczne zapalenie stawów

Septyczne zapalenie stawów u psów	
<p>Najbardziej prawdopodobne czynniki etiologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Staphylococcus spp.</i> • <i>Streptococcus spp.</i> • <i>E. coli</i> • Bakterie beztlenowe 	
Dobór leków sugerowany przez Papich i Taboada (2005)	
Leki I rzutu	Leki II rzutu
<ul style="list-style-type: none"> • Amoksylicyna + kw. klawulanowy • Cefaleksyna / cefadroksyl 	<ul style="list-style-type: none"> • Fluorochinolony¹ • Klindamycyna • Cefalosporyny III generacji do stosowania pozajelitowego (np. cefotetan i cefotaksym)¹ • Cefpodoksym¹ • Kotrimoksazol
Septyczne zapalenie stawów u kotów	
<p>Najbardziej prawdopodobne czynniki etiologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pasteurella spp.</i> • <i>Mycoplasma spp.</i> 	
Leki I rzutu	Leki II rzutu
Dobór leków sugerowany przez Vaden i Papich (1998)	(sugestia własna)
<ul style="list-style-type: none"> • Amoksylicyna + kw. klawulanowy² • Doksycyklina^{2,3} 	<ul style="list-style-type: none"> • Fluorochinolony²
Uwagi i komentarze	
<ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia stawów wymagają szybkiej interwencji i intensywnego leczenia, które pozwoli wyeliminować infekcję i zachować czynność stawu. • W początkowym okresie leczenia antybiotyki podaje się drogą pozajelitową, aby uzyskać odpowiednie wysokie stężenie leku w stawie. Po zmniejszeniu natężenia zakażenia leczenie kontynuuje się drogą doustną przez 4-6 tygodni lub przez 2 tygodnie od całkowitego ustąpienia objawów klinicznych. • Aby osiągnąć odpowiednie stężenie leku w mazi stawowej, podaje się najwyższe dopuszczalne dawki (penetracja leków do mazi stawowej jest utrudniona przede wszystkim dlatego, że chrząstka stawowa dorosłych zwierząt nie jest unaczyniona). • Również BSAVA zaleca stosowanie amoksylicyny z kwasem klawulanowym lub cefalosporyn I generacji jako leków z wyboru do empirycznej terapii septycznego zapalenia stawów u psów. • W przypadkach opornych na monoterapię należy rozważyć leczenie skojarzone w celu wzmocnienia efektu bójeznego wobec gronkowca: kloksacylina + aminoglikozyd lub kloksacylina + cefalosporyn o aktywności przeciwgronkowcowej. <p>¹ Przy podejrzeniu udziału bakterii beztlenowych w zakażeniu, należy dołączyć metronidazol.</p> <p>² Doksycyklina i fluorochinolony są bardziej „dopasowane” do typowej etiologii zakażeń u kotów niż amoksylicyna z kwasem klawulanowym (te ostatnie są aktywne wobec bakterii z rodz. <i>Pasteurella</i>, ale mykoplazmy są niewrażliwe na ich działanie, podczas gdy doksycyklina i fluorochinolony wykazują aktywność wobec obu tych zarazków).</p> <p>³ Doksycyklina jest lekiem z wyboru do terapii zapaleń stawów wywołanych przez zarazki z rodz. <i>Mycoplasma</i>.</p>	

Zapalenie kości i szpiku (*osteomyelitis*)

Głównym czynnikiem etiologicznym są bakterie z rodz. *Staphylococcus*; izolowano je z 50-60% przypadków *osteomyelitis* (najczęściej występującym gatunkiem był *Staphylococcus intermedius*). Jednakże u podłoża *osteomyelitis* bardzo często leży zakażenie wielobakteryjne. Do drobnoustrojów, które obok gronkoców najczęściej biorą udział w wywoływaniu omawianego zakażenia należą: *Streptococcus spp.*, *E. coli*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.* i *Klebsiella spp.* oraz bakterie beztlenowe. Początkowo nie doceniano roli beztlenowców w etiologii *osteomyelitis*, co było źródłem niepowodzeń w leczeniu tej choroby. Dziś już wiadomo, że bakterie te są bardzo ważnymi czynnikami etiologicznymi zakażenia kości i szpiku. Dane literaturowe wskazują, że beztlenowce były izolowane nawet z 70% przypadków *osteomyelitis*; należą tu przede wszystkim bakterie z rodz. *Bacteroides*, *Fusobacterium* (Gram-ujemne), *Clostridium* oraz *Actinomyces* (Gram-dodatnie). Tak więc zakażenie kości i szpiku jest niezwykle często infekcją mieszaną: tlenowcowo-beztlenowców.

Leki zalecane przez The Merck Veterinary Manual	Leki zalecane przez BSAVA	W sytuacji kiedy wymagane jest, aby leczenie pokrywało swym zakresem bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, zarówno tlenowe, jak i beztlenowe, Boothe (2012) zaleca zastosowanie następujących kombinacji leków:	
<ul style="list-style-type: none"> • Amoksycylina + kwas klawulanowy (15 mg/kg co 12 godz.) • Oksacylina (22 mg/kg, co 8 godz.) • Cefazolina (30 mg/kg co 12 godz.) • Klindamycyna (11 mg/kg co 12 godz.) • Enrofloksacyna (15 mg/kg co 12 godz.) • Amikacyna (15 mg/kg, co 12 godz.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Amoksycylina + kwas klawulanowy • Klindamycyna • Cefalosporyny I generacji 	<ul style="list-style-type: none"> • Fluorochinolon + metronidazol • Fluorochinolon + klindamycyna • Fluorochinolon + amoksycylina + kwas klawulanowy 	
Dobór leków sugerowany przez Papich i Taboada (2005)			
Leki I rzutu		Leki II rzutu	
<ul style="list-style-type: none"> • Amoksycylina + kwas klawulanowy • Cefalosporyny I generacji 		<ul style="list-style-type: none"> • Fluorochinolony • Klindamycyna • Cefalosporyny III generacji do stosowania pozajelitowego (np. cefotetan i cefotaksym) • Cefpodoksym 	
Dobór leków sugerowany przez autora			
Leki I rzutu		Leki II rzutu	
Bez stwierdzenia/ podejrzenia udziału bakterii beztlenowych w etiologii	Stwierdzenie/ podejrzenie udziału bakterii beztlenowych w etiologii	Bez stwierdzenia/ podejrzenia udziału bakterii beztlenowych w etiologii	Stwierdzenie/ podejrzenie udziału bakterii beztlenowych w etiologii
<ul style="list-style-type: none"> • Amoksycylina + kwas klawulanowy • Cefazolina • Kloksacylina 	<ul style="list-style-type: none"> • Amoksycylina + kwas klawulanowy • Cefazolina + metronidazol • Kloksacylina + metronidazol • Klindamycyna 	<ul style="list-style-type: none"> • Enrofloksacyna • Cefalosporyny III generacji do podawania pozajelitowego 	<ul style="list-style-type: none"> • Enrofloksacyna + metronidazol • Enrofloksacyna + klindamycyna

			<ul style="list-style-type: none"> • Cefalosporyny III generacji do podawania pozajelitowego + metronidazol • Fluorochinolon + amoksycylina + kwas klawulanowy + metronidazol*
<p>Uwagi i komentarze</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia kości i szpiku należą do najtrudniej leczących się zakażeń. • Przed rozpoczęciem terapii antybiotykowej należy pobrać materiał do badania mikrobiologicznego (wysiłek, materiał kostny). Materiał ten powinien być transportowany w pożywce beztlenowej i w takiej też powinna być założona hodowla. W zależności od odpowiedzi na terapię oraz wyników posiewu i antybiogramu, leczenie empiryczne nie ulega, bądź ulega modyfikacjom (korekta lub deeskalacja terapii). • Ze względu na zbitą strukturę kości oraz ich słabe ukrwienie, penetracja leków do miejsca zakażenia jest słaba. Obecność martwaka lub krwiaka może dodatkowo upośledzać ukrwienie kości, a w efekcie dystrybucję leków. Istnieje opinia, że wiele (o ile nie większość) spośród leków przeciwbakteryjnych osiąga stężenia terapeutyczne w kościach. Tym niemniej do terapii osteomyelitis należy dobierać leki, które cechuje dobra dystrybucja do i w obrębie kości. Wyjątkowo dobrze tkankę kostną penetrują linkozamidy, fluorochinolony, cefalosporyny III generacji do podawania parenteralnego i metronidazol. Spośród cefalosporyn I generacji cefazolina stanowi lek, który bardzo efektywnie przenika do kości. Nie należy stosować tetracyklin, gdyż w tkance kostnej nie uzyskują stężeń terapeutycznych wobec typowych czynników etiologicznych <i>osteomyelitis</i>. • Aminoglikozydy również bardzo słabo przenikają do kości i nie są używane w monoterapii omawianego zakażenia, chociaż bywają stosowane w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbakteryjnym (głównie z fluorochinolonami, cefalosporynami lub penicylinami) w leczeniu <i>osteomyelitis</i> u człowieka. • Ostre <i>osteomyelitis</i> wymaga na ogół 6 tygodniowej antybiotykoterapii: przez pierwsze 3 tygodnie lek powinien być podawany parenteralnie, a następnie doustnie. • W przewlekłym <i>osteomyelitis</i> sama antybiotykoterapia jest zazwyczaj niewystarczająca i konieczne jest operacyjne usunięcie martwaka i chirurgiczne opracowanie rany. Złamania muszą zostać nastawione, a w przypadku ciężkich uszkodzeń kości konieczne jest wykonanie przeszczepów kostnych. Czas trwania antybiotykoterapii w przewlekłym <i>osteomyelitis</i>: przez pierwsze 3 tygodnie lek powinien być podawany parenteralnie, a następnie doustnie przez 1-2 miesiące. <p>* Tak szerokok zakresowe leczenie powinno być zarezerwowane tylko dla ciężkich przypadków o złożonej etiologii.</p>			

Zapalenie przyzębia (*periodontitis*) i zapalenie dziąseł (*gingivitis*)

Najbardziej prawdopodobne czynniki etiologiczne:

- Bakterie beztlenowe:
 - Gram-ujemne: *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.* i *Fusobacterium spp.*
 - Gram-dodatnie: *Peptostreptococcus spp.* i *Actinomyces spp.* (koty)
- Bakterie tlenowe:
 - Gram-dodatnie ziarenkowce: *Streptococcus spp.* i *Staphylococcus spp.*

W przypadku *gingivitis* bez towarzyszącego *periodontitis* i kamienia nazębnego dominującą florą są Gram-dodatnie tlenowe ziarenkowce; wraz z pogłębianiem się choroby (brak przeprowadzenia sanacji jamy ustnej), narastaniem kamienia nazębnego i rozwojem paradontozy, zaczynają dominować bakterie beztlenowe, głównie *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.* (psy i koty) i *Peptostreptococcus spp.* (koty).

Dobór leków sugerowany przez AIDAP (2013)

Psy

Leki I rzutu	Leki II rzutu
<ul style="list-style-type: none"> • Klindamycyna (5-11 mg/kg co 12 godz.) • Doksycyklina (5 mg/kg co 12 godz.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Metronidazol (10 mg/kg co 12 godz.) • Metronidazol + spiramycyna (<i>Stomorgyl</i>) • Cefowecyna (8 mg/kg)

Koty

<ul style="list-style-type: none"> • Klindamycyna (5-11 mg/kg co 12 godz.) • Doksycyklina (5 mg/kg co 12 godz.) • Metronidazol (10 mg/kg co 12 godz.) • Metronidazol + spiramycyna (<i>Stomorgyl</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Amoksycylina + kwas klawulanowy (12,5 mg/kg co 12 godz.)
---	--

Dobór leków sugerowany przez autora (dotyczy psów)

Leki I rzutu	Leki II rzutu
<ul style="list-style-type: none"> • Klindamycyna • Metronidazol + spiramycyna (<i>Stomorgyl</i>) • Metronidazol + amoksycylina 	<ul style="list-style-type: none"> • Pradofloksacyna • Metronidazol + enrofloksacyna • Cefowecyna*

Uwagi i komentarze

Czas trwania leczenia: 2 tygodnie lub dłużej, jeśli nie doszło do wyleczenia zakażenia. W przypadku wykonywania mechanicznych lub chirurgicznych zabiegów okołożębowych leczenie należy wprowadzić już na kilka dni przed zabiegiem, a następnie kontynuować przez ok. 2 tygodnie lub dłużej, jeżeli wymagają tego okoliczności.

* Szczególnie u pacjentów, u których nie można podawać leków doustnie.

Bakteryjne zapalenia ośrodkowego układu nerwowego

Bakteryjne zakażenia ośrodkowego układu nerwowego u psów i kotów manifestują się klinicznie jako:

- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (*meningitis*),
- zapalenie mózgu (*encephalitis*),
- zapalenie opon i mózgu (*meningoencephalitis*),
- zakażenia ogniskowe w postaci ropni lub ropniaków oponowych i podoponowych.

Najbardziej prawdopodobne czynniki etiologiczne bakteryjnych zakażeń OUN u małych zwierząt:

- Bakterie tlenowe:
 - Gram-dodatnie: *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* i *Nocardia spp.*
 - Gram-ujemne: *Pasteurella multocida* (koty), *E. coli* i *Klebsiella spp.*
- Bakterie beztlenowe:
 - Gram-dodatnie: *Peptostreptococcus spp.* i *Actinomyces spp.*
 - Gram-ujemne: *Bacteroides spp.* i *Fusobacterium spp.*

Dobór leków do terapii bakteryjnego *meningoencephalitis* u psów i kotów sugerowany przez Dewey (2008)

- Lek z wyboru do większości przypadków *meningitis*, *encephalitis* i *meningoencephalitis* u psów i kotów:
 - Ampicylina i.v. w wysokich dawkach (np. 22 mg/kg co 6 godz.)
- W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia zakażenia wywołanego przez bakterie Gram-ujemne tlenowe dobrym wyborem są:
 - Enrofloksacyna i.v. (10 mg/kg co 12 godz.)¹
 - Cefalosporyny III generacji do podawania i.v., które osiągają stężenia terapeutyczne w OUN (np. cefotaksym 25-50 mg/kg i.v. co 8 godz.)²
- W przypadku podejrzenia/stwierdzenia udziału beztlenowców:
 - Metronidazol [10 mg/kg i.v. podawać wolno (przez 30-40 min.) co 8 godz.]
- Leki powinny być podawane dożylnie przez 3-5 dni. Po tym okresie, o ile nastąpi pozytywna odpowiedź na terapię, można prowadzić dalsze leczenie drogą doustną (w przypadku wyżej wymienionych cefalosporyn nie ma takiej możliwości, gdyż nie istnieją doustne postacie tych leków).

Dobór leków do terapii empirycznej ropnia/ropni mózgu u psów i kotów sugerowany przez Braund (2003)³

- Ampicylina (5-22 mg/kg i.v. co 6 godz.) + chloramfenikol (30-50 mg/kg mg/kg p.o. co 6 godz.)⁴
- Ampicylina (5-22 mg/kg i.v. co 6 godz.) + metronidazol (10-15 mg/kg p.o. co 8 godz.)⁴

Uwagi i komentarze

- Należy pobrać próbkę płynu mózgowo-rdzeniowego w celu wykonania badania bakteriologicznego. W zależności od odpowiedzi na terapię i wyników posiewu i antybiogramu, leczenie empiryczne nie ulega, bądź ulega modyfikacjom (korekta lub deeskalacja leczenia).
 - Rozpoznanie bakteryjnego *meningitis*, *encephalitis* i *meningoencephalitis* wymaga natychmiastowego wdrożenia leczenia przeciwbakteryjnego drogą dożylną. Zastosowane leki powinny: wywierać efekt bakterioobójczy, słabo wiązać się z białkami i dobrze penetrować do OUN (przynajmniej w stanie zapalnym).
 - Oprócz wymienionych wyżej środków w leczeniu *meningitis*, *encephalitis* i *meningoencephalitis* u małych zwierząt zastosowanie znajduje jeszcze chloramfenikol oraz połączenia sulfonamidów z trimetoprimem (przede wszystkim kotrimoksazol); leki te powinny być stosowane w górnych dawkach.
- ¹ U kotów nie zaleca się stosowania enrofloksacyny w dawce wyższej niż 5 mg/kg oraz podawania tego leku drogą dożylną (należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka).
- ² Leki te uzyskują stężenia terapeutyczne w OUN tylko w obecności zapalenia; największe znaczenie praktyczne mają: cefotaksym i ceftriaksone (stosowane w skojarzeniu z wankomycyną są lekami z wyboru w leczeniu empirycznym zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u człowieka).
- ³ Leczenie ropni mózgu wymaga, obok stosowania leków przeciwbakteryjnych, interwencji chirurgicznej.
- ⁴ Autor nie podał jak długo należy prowadzić antybiotykoterapię ropnia mózgu; w leczeniu ropni mózgu u człowieka leki podaje się parenteralnie przez 3 tygodnie, a następnie przez 6-8 tygodni doustnie (przy czym dotyczy to przypadków objętych postępowaniem chirurgicznym).

Posocznica u psów i kotów

<p>Najbardziej prawdopodobne czynniki etiologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bakterie tlenowe: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Gram-dodatnie: <i>Streptococcus spp.</i>, <i>Enterococcus spp.</i> i <i>Staphylococcus spp.</i> ➤ Gram-ujemne: <i>E. coli</i>, <i>Pseudomonas spp.</i>, <i>Proteus spp.</i>, <i>Salmonella spp.</i> i <i>Klebsiella spp.</i> • Bakterie beztlenowe
Dobór leków sugerowany przez AIDAP (2013) (dotyczy podejrzenia posocznicy u psów)
Zalecane leczenie „czterocwiartkowe”:
<ul style="list-style-type: none"> • Amoksycylina (20 mg/kg i.v. co 6-8 godz.) + metronidazol (10 mg/kg co 12 godz.) + gentamycyna (6 mg/kg co 24 godz.)
Dobór leków sugerowany przez DSAVA (Spohr i wsp., 2012)
<ul style="list-style-type: none"> • Ampicylina (22 mg/kg co 8 godz.) + enrofloksacyna (5 mg/kg co 24 godz.)
Liczne warianty leczenia zaproponowali Vaden i Papich (1998)
<ul style="list-style-type: none"> • Aminoglikozyd (gentamycyna) + sól sodowa ampicyliny • Aminoglikozyd (gentamycyna) + ampicylina + sulbaktam • Aminoglikozyd (gentamycyna) + cefalosporyna I generacji + klindamycyna • Fluorochinolon + klindamycyna • Fluorochinolon + sól sodowa ampicyliny + imipenem z cylastatyną
Uwagi i komentarze
<ul style="list-style-type: none"> • Przed rozpoczęciem leczenia należy bezwzględnie pobrać krew oraz materiał z przypuszczalnego ogniska zakażenia w celu wykonania badania mikrobiologicznego. • Posocznica może być: <ul style="list-style-type: none"> ➤ pierwotna, tj. taka, kiedy nie istnieje uchwytne ognisko zakażenia; dotyczy głównie pacjentów z poważną chorobą podstawową i niedoborem odporności, ➤ wtórna, tj. taka, która rozwija się jako powikłanie istniejącego zakażenia; w tej sytuacji konieczne jest ustalenie ogniska pierwotnego zakażenia (np. ZUM, <i>endocarditis</i>, <i>osteomyelitis</i>, <i>peritonitis</i>); jego zidentyfikowanie będzie stanowiło wskazówkę w zakresie etiologii posocznicy. • W leczeniu empirycznym posocznicy zwykle zaleca się stosowanie leczenia „czterocwiartkowego”, tj. pokrywającego zakresem działania bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, zarówno tlenowe, jak i beztlenowe, stąd wstępna terapia wymaga podania co najmniej dwóch leków. Po rozpoznaniu ogniska zakażenia i uzyskaniu wyników badania mikrobiologicznego można przeprowadzić deeskalację leczenia, czyli przejść na celowaną terapię wąskozakresową. • Inne (poza wyżej wymienionymi) leki, które bywają stosowane w terapii posocznicy to: ceftriakson, cefotaksym, cefoperazon, cefoksytyna i tykarcylina z kwasem klawulanowym.

Główne pozycje literatury wykorzystane do opracowania niniejszego rozdziału

- Aiello, S.E.* (Red.) The Merck Veterinary Manual Online edition. Merck and Co.
 Dostępność: http://www.merckmanuals.com/vet/musculoskeletal_system/osteopathies_in_small_animals/osteomyelitis_in_small_animals.html
- Australasian Infectious Diseases Advisory Panel (AIDAP, 2013). Antibiotic prescribing detailed guidelines. Zoetis Inc. Dostępność: <http://www.vetvisuals.com/uploads/AUSTRALIA/AIDAP%20Prescribing%20Guidelines.pdf>

- Beco L., Guaguère E., Lorente Méndez C., Noli C., Nuttall T., Vroom M.* (2013) Suggested guidelines for using systemic antimicrobials in bacterial skin infections: part 2- antimicrobial choice, treatment regimens and compliance. *Veterinary Record*, 172, 156-160.
- Braga P.C.* (1991) Antibiotic penetrability into bronchial mucus – pharmacokinetics and clinical considerations. *Current Therapeutic Research*, 46, 300-327.
- Boothe D.W.* (2012) Principles of antimicrobial therapy, 128-188; Antimicrobial drugs, 189-269; Treatment of bacterial infections, 270-363. W: *Small Animal Clinical Pharmacology & Therapeutics*. Red. Boothe D.W., wyd. II, Elsevier Saunders, St. Louis.
- Braund K.G.* (2003) Inflammatory Diseases of the Central Nervous System. W: *Clinical Neurology in Small Animals - Localization, Diagnosis and Treatment*. Red. Braund K.G., International Veterinary Information Service, Ithaca, Nowy Jork.
- Cazzola M., D'Amato G., Matera M.G.* (2004) Intrapulmonary penetration of antimicrobials and implications in the treatment of lower respiratory tract infections. W: *Antibiotics and the Lung - European Respiratory Monograph*, Vol. 9, 13-44. Red. Cazzola M., F. Blasi F., Ewig S., European Respiratory Society Journals Ltd.
- Dewey C.W.* (2008) Encephalopathies: disorders of the brain, 115-220. W: *A Practical Guide to Canine and Feline Neurology*. Red. Dewey C.W., wyd. II, Wiley-Blackwell, Ames.
- Dzierżanowska D.* (2008) Antybiotykoterapia praktyczna. Wyd. IV, α -medica press.
- Guardabassi L., Houser G.A., Frank L.A., Papich M.G.* (2008) Guidelines for Antimicrobial Use in Dogs and Cats, 182-206. W: *Guide to Antimicrobial Use in Animals*. Red. Guardabassi L., Jensen L.B., Kruse H., wyd. Blackwell Publishing Ltd., Oxford.
- Hsu W.H.* (2008) Handbook of Veterinary Pharmacology. Wyd. I, Wiley-Blackwell, Ames.
- Maddison J. E.* (2009) Making drug choices: rational antibacterial therapy. *Irish Veterinary Journal* 62, 469-475.
- Maddison J.E., Watson A.D.J., Elliot J.* (2008) Antibacterial drugs, 148-185. W: *Small Animal Clinical Pharmacology*. Red. Maddison J.E., Page S.W., Church D.B., wyd. II, Elsevier Saunders, Filadelfia.
- Monnet E.* (2005) Pyothorax. Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association Congress, Mexico City, 2005.
- Papich M.G., Taboada J.* (2005) Making the Best First-Choice Antibiotic Selections. The 77th Annual Western Veterinary Conference, Las Vegas, 2005,
- Spohr A., Schjøth B., Wiinberg B., Houser G., Willesen J., Jessen L. R., Guardabassi L., Schjærff M., Eriksen T., Jensen V.F.* (2012) Antibiotic Use Guidelines for Companion Animal Practice (Antibiotikavejledning til familiedyr). Danish Small Animal Veterinary Association, Kopenhaga.
- Vaden S.L., Papich M.G.* (1998) Antibiotic therapy for practitioners. *Waltham focus*, 8, 10-16.

- Wanke M.M.* (2004) Canine brucellosis. *Animal Reproduction Science*, 82–83, 195–207.
- Weese J.S., Blondeau J.M., Boothe D., Breitschwerdt E.B., Guardabassi L., Hillier A., Lloyd D.H., Papich M.G., Rankin S.C., Turnidge J.D., Sykes J.E.* (2011) Antimicrobial use guidelines for treatment of urinary tract disease in dogs and cats: antimicrobial guidelines working group of the international society for companion animal infectious diseases. *Veterinary Medicine International*, 2011, article ID: 263768.
- Wiebe V.J., Howard J.P.* (2009) Pharmacologic advances in canine and feline reproduction. *Topics in Companion Animal Medicine*, 24, 71-99.

STEROIDOWE LEKI PRZECIWZAPALNE

Wprowadzenie

- Leki te znane są także pod nazwą glikokortykosteroidy (GKS), glukokortykoidy, kortykosteroidy lub kortykoidy.
- Nazwa „glikokortykosteroidy” jest pojęciem szerokim; w rzeczywistości mieszczą się pod nim dwie odrębne grupy związków:
 - Naturalne glikokortykosteroidy, czyli niezbędne do utrzymania homeostazy hormony o budowie steroidowej, produkowane głównie w korze nadnerczy, odgrywające kluczową rolę w przemianach węglowodanów, białek i tłuszczów i wywierające działanie hamujące na reakcję zapalną. Należą tu trzy substancje: kortyzol, kortyzon i kortykosteron. Kortyzol, a w zasadzie jego syntetyczny analog hydrokortyzon, jako jedyny z tych związków jest wykorzystywany w leczeniu jako lek przeciwzapalny oraz w leczeniu substytucyjnym niewydolności kory nadnerczy.
 - Syntetyczne związki o budowie glikokortykosteroidowej stosowane w leczeniu przede wszystkim jako środki o działaniu przeciwzapalnym, immunosupresyjnym i przeciwalergicznym. W niektórych przypadkach używane są (prednizon i prednizolon) w leczeniu substytucyjnym pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy (Choroba Addisona), a czasami wykorzystuje się ich zdolność do modyfikowania metabolizmu (np. zwiększanie syntezy glikogenu i pobudzanie glukoneogenezy).
- W przypadku omawiania syntetycznych glikokortykosteroidów jako leków o działaniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym, jak to ma miejsce w niniejszym opracowaniu, właściwszą nazwą wydaje się określenie „steroidowe leki przeciwzapalne”, stąd będzie się przede wszystkim operować tą nazwą, jakkolwiek określenie „glikokortykosteroidy” również będzie stosowane. Warto zauważyć, że w literaturze anglojęzycznej coraz częściej zaczyna się używać tego określenia [Steroidal anti-inflammatory drugs (SAIDs)], w sytuacji kiedy mówi się o glikokortykosteroidach w kontekście ich właściwości przeciwzapalnych.

Mechanizmy przeciwzapalnego, przeciwalergicznego i immunosupresyjnego działania SLPZ

Mechanizmy genomowe		Mechanizmy niegenomowe
Bezpośredni	Pośredni	
<ul style="list-style-type: none"> • glikokortykosteroid łączy się ze swoistym receptorem (GKSR), • kompleks glikokortykosteroid-GKSR wiąże się z sekwencjami regulatorowymi DNA, (tzw. elementy odpowiedzi na glikokortykosteroidy); w efekcie dochodzi do: <ul style="list-style-type: none"> ➢ transaktywacji¹, czyli pobudzenia transkrypcji określonych genów [np. dla lipokortyny, IL-10 i IκB, czyli inhibitora jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF kappa B (NF-κB)] ➢ transrepsji², czyli hamowania transkrypcji określonych genów. 	<ul style="list-style-type: none"> • glikokortykosteroid łączy się ze swoistym receptorem (GKSR), • kompleks glikokortykosteroid-GKSR wiąże i unieczynnia czynniki transkrypcyjne (transrepsja), m.in. NF-κB i AP-1, białka kofaktorowe i białka szlaków sygnałowych kinaz. NF-κB i AP-1 są głównymi czynnikami prozapalnymi, pełniącymi wiodącą rolę we wzmacnianiu i podtrzymywaniu procesu zapalnego. <p>Jest to najważniejszy mechanizm przeciwzapalnego i immunosupresyjnego działania SLPZ.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • aktywacja szlaków sygnałowych kinaz, • modyfikacja przepuszczalności błon komórkowych, • wzmacnianie działania noradrenaliny, • oddziaływanie z receptorami związanymi z białkami G.

Następstwem uruchomienia powyższych mechanizmów są:

- Hamowanie syntezy prostaglandyn i leukotrienów (czyli mediatorów prozapalnych) jako następstwo wzmożonej produkcji lipokortyny [lipokortyna hamuje aktywność fosfolipazy A₂, która odpowiada za odszczepianie kwasu arachidonowego z fosfolipidów błon komórkowych, z którego powstają prostaglandyny (szlak cyklooksigenazy) i leukotrieny (szlak lipooksigenazy)]; SLPZ dodatkowo hamują syntezę prostaglandyn w wyniku hamowania ekspresji cyklooksigenazy-2.
- hamowanie produkcji cytokin prozapalnych i związanych z aktywacją odpowiedzi immunologicznej, m.in. IFN-γ, TNF-α, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12 i IL-17 (jest to przede wszystkim efekt hamowania aktywności NF-κB, czyli czynnika aktywującego produkcję tych cytokin);
- wzrost produkcji czynników przeciwzapalnych, takich jak IL-10, aneksyna-1 i rozpuszczalna forma receptora IL-1;
- hamowanie degranulacji neutrofilów i komórek tucznych [(hamowanie uwalniania histaminy i serotoniny (koty)];
- zmniejszenie liczby krążących eozynofili (następstwo zwiększenia ich apoptozy) i redukcja nacieku eozynofilowego;
- działanie antyproliferacyjne i proapoptotyczne wobec wielu typów limfocytów (szczególnie T);
- prawdopodobnie wzrost liczby i/lub aktywacja limfocytów supresorowych;
- hamowania prezentacji antygenów przez makrofagi oraz upośledzanie aktywności fagocytarnej tych komórek;
- działanie antyproliferacyjne wobec komórek nabłonkowych i fibroblastów; hamowanie aktywności fibroblastów i w konsekwencji zmniejszenie produkcji kolagenu i glikozaminoglikanów;

- hamowanie migracji i aktywności neutrofilii;
- hamowanie produkcji przeciwciał (dotyczy dużych dawek).

Mechanizmy niegenomowe odpowiedzialne są za występowanie natychmiastowych efektów SLPZ, np. za zahamowanie degranulacji neutrofilii, które może wystąpić już w kilka minut po podaniu bardzo wysokich dawek tych leków (nie jest możliwe, aby za tak szybko występujące efekty odpowiadały mechanizmy genomowe, ponieważ rozpoczęcie syntezy odpowiednich białek regulatorowych następuje nie wcześniej niż po 30 min. od ekspozycji komórek na lek).

¹ Większość działań niepożądanych SLPZ jest związana z tym mechanizmem.

² Mechanizm odpowiedzialny za występowanie niektórych działań niepożądanych, np. hamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (hamowanie transkrypcji genu dla kortykoliberyny).

Działanie przeciwzapalne

Działanie przeciwzapalne stanowi podstawową przesłankę leczniczego zastosowania glikokortykosteroidów. Działanie to dotyczy zarówno:

- wczesnych reakcji zapalenia (m.in. hamowanie przekrwienia i działanie przeciwobrzękowe),
- jak i późniejszych następstw zapalenia [hamowanie włóknienia i bliznowacenie tkanek i narządów w przebiegu dłużej trwającego procesu zapalnego; np. przeciwdziałanie włóknieniu płuc oraz zmianom strukturalnym ściany oskrzela zachodzącym w przebiegu astmy (remodeling)].

Pamiętaj: Działanie przeciwzapalne jest działaniem objawowym, a nie przyczynowym

Działanie immunosupresyjne

- Aspekt negatywny: zmniejszenie odporności organizmu na zakażenia.
- Aspekt pozytywny: immunosupresyjne działanie wykorzystywane jest w terapii chorób/stanów o podłożu immunopatologicznym.

Działanie przeciwalergiczne

Działanie przeciwalergiczne SLPZ jest związane :

- z hamowaniem reakcji zapalnej, która jest nierozzerwalnie związana z reakcją alergiczną (dotyczy to przede wszystkim hamowania syntezy prostaglandyn i leukotrienów, tj. głównych mediatorów zapalenia),
- z hamowaniem uwalniania histaminy z neutrofilii i komórek tucznych,
- ze zmniejszeniem liczby krążących eozynofili i redukowaniem nacieku eozynofilowego,
- z niektórymi immunosupresyjnymi oddziaływaniami tych leków.

Siła i czas działania przeciwzapalnego SLPZ oraz ich dawki równoważne

SLPZ różnią się między sobą siłą i szybkością działania przeciwzapalnego i immunosupresyjnego. Hydrokortyzon (kortyzol) jest standardowym związkiem, z którym porównuje się inne glikokortykosteroidy. Do celów porównawczych ustalono, że działanie przeciwzapalne tego leku wynosi 1; siłę działania przeciwzapalnego innych SLPZ wyraża się liczbowo jako wielokrotność tej wartości.

Lek	Siła działania przeciwzapalnego	Równoważna dawka doustna (mg)	Czas działania*
SLPZ o krótkim czasie działania			
Hydrokortyzon	1	20	8-12 godz.
SLPZ o średnim czasie działania			
Metyloprednizolon	5	4	12-36 godz.
Prednizon	4	5	
Prednizolon	4	5	
Triamcynolon	5	4	
Fludrokortyzon	10	2	
SLPZ o długim czasie działania			
Deksametazon	25	0,75	35-54 godz.
Betametazon	30	0,6	
Flumetazon	15	1,5	
Przykład interpretacji równoważności dawek: działanie przeciwzapalne 5 mg prednizolonu jest równoważne działaniu 20 mg hydrokortyzonu, 0,75 mg deksametazonu oraz 0,6 mg betametazonu. * Podany czas działania odnosi się do samej (jako takiej) substancji czynnej; tworzenie połączeń SLPZ z niektórymi związkami może go wielokrotnie wydłużać.			

Związki w jakich występują SLPZ a szybkość i czas ich działania

Szybkości i czas działania SLPZ są cechami zmiennymi i zależą od substancji czynnej, ale także od rodzaju związku, z którym jest ona związana, a ponadto od postaci leku, drogi podania i stężenia białek w surowicy.

- Glikokortykosteroidy są uwalniane w ciągu kilku lub kilkunastu dni lub nawet kilku tygodni z połączeń ze średnio rozpuszczalnymi estrami (octanami i dwuoctanami; teoretycznie aktywność biologiczna octanu metyloprednizolonu ma utrzymywać się od 3-6 tygodni, ale w praktyce lek ten stosuje się znacznie częściej), natomiast połączenie z estrami o niskiej rozpuszczalności (np. acetonidami, piwalanami i dwuproponianami) przedłuża okres ich uwalniania do tygodni lub nawet miesięcy (co nie jest jednak równoznaczne z utrzymywaniem się wystarczającego działania przeciwzapalnego i w praktyce wymaga znacznie częstszego stosowania niż co kilka miesięcy). Początek działania SLPZ w związkach o wydłużonym działaniu jest bardzo wolny, stąd nie nadają się one do leczenia stanów wymagających natychmiastowego efektu terapeutycznego (czyli przede wszystkim dla wskazań pilnych).
- Najszybciej działają związki glikokortykosteroidów rozpuszczalne w wodzie: bursztyniany, półbursztyniany i fosforany. Czas działania leku w takich połączeniach jest zbliżony do czasu działania glikokortykosteroidu w postaci podstawowej. Z uwagi na szybki czas działania tego typu związki (np. sól sodową bursztynianu hydrokortyzonu i sól sodową fosforanu deksametazonu) stosuje się ze wskazań pilnych.

SLPZ	Nazwa handlowa	Przybliżony czas działania
Połączenia bardzo łatwo rozpuszczalne: uwolnienie leku następuje w ciągu kilku minut		
Sól sodowa bursztynianu metyloprednizolonu	<i>Solu-Medrol</i> ¹	Kilka godzin
Sól sodowa fosforanu deksametazonu	<i>Dexasone</i> ² , <i>Rapidexon</i> ² , <i>Dexaven</i> ¹	1-2 dni
Połączenie umiarkowanie rozpuszczalne: uwalnianie leku trwa kilka dni do kilku tygodni		
Izonikotynian deksametazonu	<i>Voren</i> (preparat weterynaryjny; niedostępny w Polsce)	4 dni
Fenylopropionian deksametazonu (+ sól sodowa fosforanu deksametazonu)	<i>Dexafort</i> ²	8 dni
Octan metyloprednizolonu	<i>Depo-Medrone V</i> ² , <i>Depo-Medrol</i> ¹	Od kilku dni do 2-4 tygodni*
Połączenia bardzo słabo rozpuszczalne: uwalnianie leku trwa kilka tygodni		
Acetonid triamcynolonu	<i>Kenalog</i> ¹	Kilka tygodni*
<p>¹ Preparat zarejestrowany do stosowania u ludzi.</p> <p>² Preparat weterynaryjny zarejestrowany do stosowania u małych zwierząt.</p> <p>* W przypadku długodziałających połączeń SLPZ nie można jednoznacznie zdefiniować ich czasu działania, gdyż zależy to od rodzaju choroby, jej nasilenia i podatności na steroidoterapię, a ponadto od tego, czy lek został podany ogólnie, czy też zdeponowany miejscowo (dostawowo, podspojówkowo). Generalnie rzecz ujmując, częstotliwość i dawkowanie preparatów o przedłużonym czasie działania jest w dużej mierze zdeterminowane czasem utrzymywania się zadowalającej odpowiedzi na ich podanie.</p>		

Preparaty weterynaryjne zawierające SLPZ zarejestrowane do stosowania u małych zwierząt

Substancja czynna	Nazwa handlowa
Preparaty do podawania ogólnego	
Sól sodowa fosforanu deksametazonu	<i>Dexasone</i> 2 mg/ ml roztwór do wstrzykiwań dla koni, bydła, psów i kotów
Sól sodowa fosforanu deksametazonu	<i>Rapidexon</i> 2 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
Sól sodowa fosforanu deksametazonu + fenylopropionian deksametazonu	<i>Dexafort</i> (1,32 mg + 2,67 mg/ml) zawiesina do wstrzykiwań dla bydła, koni, psów i kotów
Flumetazon	<i>Vecort</i> 0,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
Octan metyloprednizolonu	<i>Depo-Medrone V</i> 20 i 40; 20 lub 40 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań dla psów, kotów i koni
Prednizolon + chlorowodorek hydroksyzyny	<i>Vetaraxoid</i> ; 10 mg + 5 mg; hydroksyzyny chlorowodorek + prednizolon/tabletki dla psów i kotów
Preparaty do stosowania miejscowego	
Octan deksametazonu + marbofloksacyna + klotrimazol	<i>Aurizon</i> (3 mg + 10 mg + 1 mg)/ ml; krople do uszu, zawiesina dla psów
Furonian mometazonu + orbifloksacyna + posakonazol	<i>Posatex</i> krople do uszu zawiesina dla psów*
Aceponian hydrokortyzonu + gentamycyna + azotan mikonazolu	<i>Easotic</i> krople do uszu, zawiesina dla psów*
Betametazon + siarczan gentamycyny + klotrimazol	<i>Otomax</i> (2640 j.m. + 0,88 mg + 8,80 mg)/ ml krople do uszu dla psów*
Prednizolon + polimyksyna B + azotan mikonazolu	<i>Surolan</i> ; zawiesina dla psów i kotów (do podawania do uszu oraz na skórę)
Octan fludrokortyzonu + siarczan neomycyny + gramicydyna	<i>Dicortineff-Vet</i> (2500 j.m. + 25 j.m. + 1 mg)/ ml krople do oczu i uszu, zawiesina
Deksametazon + siarczan gentamycyny	<i>Tiacil</i> (3 mg + 1 mg)/1 ml, krople do oczu dla psów i kotów
Octan hydrokortyzonu	<i>Cortavance</i> 0,584 mg/ml roztwór do natryskiwania na skórę dla psów*
<p>Nazwę preparatu podano w pełnym brzmieniu, zgodnie z wykazem produktów leczniczych weterynaryjnych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.</p> <p>* Preparat niezarejestrowany do stosowania u kotów.</p>	

Preparaty zawierające SLPZ zarejestrowane do stosowania u ludzi

SLPZ do podawania ogólnego

Substancja czynna	Nazwa handlowa i postać
Leki do stosowania doustnego	
Hydrokortyzon	<i>Hydrocortisonum Jelfa</i> , tabletki
Prednizolon	<i>Encortolon</i> , tabletki
Prednizon	<i>Encorton</i> , tabletki
Metyloprednizolon	<i>Medrol, Meprelon, Metypred</i> , tabletki
Triamcynolon	<i>Polcortolon</i> , tabletki
Fludrokortyzon	<i>Cortineff</i> , tabletki
Deksametazon	<i>Pabi-Dexamethason</i> , tabletki
Leki do stosowania parenteralnego	
Sól sodowa bursztynianu hydrokortyzonu	<i>Corhydron 25, Corhydron 100</i> , roztwór do wstrzykiwań i wlewu i.v
Octan metyloprednizolonu	<i>Depo-Medrol</i> , zawiesina do wstrzykiwań
Lidokaina + metyloprednizolon	<i>Depo-Medrol z lidokainą</i> , zawiesina do wstrzykiwań
Sól sodowa bursztynianu metyloprednizolonu	<i>Solu-Medrol</i> , roztwór do wstrzykiwań
Sól sodowa fosforanu deksametazonu	<i>Dexaven</i> , roztwór do wstrzykiwań,
Dipropionian betametazonu + sól sodowa fosforanu betametazonu	<i>Diprophos</i> , zawiesina do wstrzykiwań
Sól sodowa fosforanu betametazonu	<i>Celestone</i> , roztwór do wstrzykiwań

Siła działania miejscowo stosowanego SLPZ

Siła działania miejscowo stosowanego SLPZ jest wypadkową:

- siły działania przeciwzapalnego substancji czynnej,
- stężenia substancji czynnej,
- połączenia w jakim występuje substancja czynna,
- postaci leku.

Siła działania SLPZ do stosowania miejscowego nie zależy tylko od rodzaju substancji czynnej, lecz również od jej stężenia w preparacie, połączenia w jakim występuje oraz od postaci leku.

Podział miejscowych preparatów glikokortykosteroidów pod względem siły działania według Stoughtona

Siła działania	Substancja czynna i jej stężenie	Nazwa handlowa
Grupa I Bardzo silne	Propionian klobetazolu 0,05%, maść i krem	<i>Dermovate</i> , maść i krem
Grupa II Silne	Dwupropionian betametazonu 0,05%, maść	<i>Diprosone</i> , <i>Diprolene</i> , maść i krem
	Pirośluzan mometazonu 0,1%, maść	<i>Elocom</i> , maść
	Halcynonid 0,1%, krem	<i>Halog</i> , krem*
	Dezoksymetazon 0,25%, krem, maść i żel	<i>Topicort</i> , krem i maść*
Grupa III Silne	Amcynonid 0,1%, krem	<i>Advantan</i> , krem
	Flucynonid 0,05%, krem	<i>Lidex E</i> , krem
	Propionian flutykazonu 0,005, maść	<i>Cutivate</i> , maść
	Walerianian betametazonu 0,025%,	-
	Dezoksymetazon 0,05%, krem	<i>Topicort</i> , krem*
Grupa IV Średnio silne	Pirośluzan mometazonu 0,1%, krem	<i>Elocom</i> , krem
	Acetonid triamcynolonu 0,1%, krem	<i>Polcortolon</i> , krem
	Acetonid fluocinolonu 0,025%, maść	<i>Flucinar</i> , maść
	Walerianian hydrokortyzonu 0,2%, krem	<i>Westcort</i> , krem*
Grupa V Średnio silne	Propionian flutykazonu 0,05%, krem	<i>Cutivate</i> , krem
	Dipropionian betametazonu 0,01%, płyn	-
	Acetonid triamcynolonu 0,01%, płyn	<i>Kenalog</i> , lotio*
	Maślan hydrokortyzonu 0,1%, krem	<i>Laticort</i> , <i>Locoid</i> , krem
	Acetonid fluocinolonu 0,025%, krem	-
Grupa VI Średnio silne	Acetonid fluocinolonu 0,01%, płyn i krem	-
	Piwalat flumetazonu 0,02%, krem	<i>Lorinden</i> , krem
Grupa VII Slabe	Deksametazon 0,01%, aerozol	<i>Dexapocort</i> , aerozol
	Hydrokortyzon (bez połączeń) 1%, krem	-
	Prednizolon 0,5%, krem	<i>Mecortolon</i> , krem

* Preparat niezarejestrowany w Polsce.

Preparaty złożone do stosowania na skórę, które zawierają SLPZ w skojarzeniu z antybiotykami i/lub lekami przeciwgrzybiczymi

Substancja czynna	Nazwa handlowa i postać
SLPZ + antybiotyk	
Hydrokortyzon + oksytetracyklina	<i>Oxycort</i> , maść, aerozol
Prednizolon + neomycyna	<i>Mecortolon N</i> , krem
Deksametazon + neomycyna	<i>Deksapolcort N</i> , aerozol
Diproponian betametazonu + gentamycyna	<i>Bedicort G, Belogent, Diprogenta</i> , maść, krem
Walerianian betametazonu + neomycyna	<i>Betnovate N</i> , krem, maść
Flumetazon + neomycyna	<i>Lorinden N</i> , krem
Fluocynolon + neomycyna	<i>Flucinar N</i> , krem, maść
Acetonid triamcynolonu + tetracyklina	<i>Polcortolon TC</i> , aerozol na skórę
SLPZ + lek przeciwgrzybiczy	
Diproponian betametazonu + klotrimazol	<i>Lotriderm</i> , krem
Acetonid triamcynolonu + ekonazol	<i>Pevisone</i> , krem
Mazypredon + mikonazol	<i>Mycosolon</i> , maść
Walerianian diflukortolonu + izokonazol	<i>Travocort</i> , krem
SLPZ + antybiotyk + lek przeciwgrzybiczy	
Hydrokortyzon + natamycyna + neomycyna	<i>Pimafucort</i> , maść, krem
Diproponian betametazonu + gentamycyna + klotrimazol	<i>Triderm</i> , maść, krem
Acetonid triamcynolonu + neomycyna + gramicydyna + natamycyna	<i>Triacomb</i> , krem

SLPZ w preparatach okulistycznych

Substancja czynna	Nazwa handlowa i postać
Preparaty zawierające wyłącznie SLPZ	
Octan prednizolonu	<i>Prednisolonum WZF 0,5%</i> , zaw. do oczu
Sól sodowa fosforanu deksametazonu	<i>Dexafree</i> , krople do oczu
Deksametazon	<i>Dexamethason 0,1% WZF</i> , zawiesina do oczu
Octan fluorometolonu	<i>Flarex, Flucon</i> , zawiesina do oczu 1 mg/ml (0,1%)
Octan fludrokortyzonu	<i>Cortineff</i> , maść do oczu 1 mg/g (0,1%)
Preparaty zawierające SLPZ w skojarzeniu z antybiotykami	
Hydrokortyzon + oksytetracyklina + polimyksyna B	<i>Atecortin</i> , zawiesina do oczu i uszu
Hydrokortyzon + oksytetracyklina	<i>Oxycort A</i> , maść do oczu
Fludrokortyzon + gramicydyna + neomycyna	<i>Dicortineff</i> , zawiesina do oczu i uszu
Deksametazon + tobramycyna	<i>Tobradex</i> , krople do oczu
Sól sodowa fosforanu deksametazonu + gentamycyna	<i>Dexamytrex</i> , krople do oczu, maść do oczu
Deksametazon + neomycyna + polimyksyna B	<i>Maxitrol</i> , krople do oczu, maść do oczu

Sól sodowa fosforanu deksametazonu + chloramfenikol + tetryzolina*	<i>Spersadexoline</i> , krople do oczu
* α_1 -adrenomimetyk (działanie anemizujące)	

SLPZ w preparatach donosowych

Substancja czynna	Nazwa handlowa i postać
Furoinian flutykazonu	<i>Avamys</i> , aerozol do nosa
Propionian flutykazonu	<i>Fanipos</i> , <i>Flixonase</i> aerozol do nosa; <i>Flixonase Nasule</i> , krople do nosa
Dipropionian beklometazonu	<i>Beclonasal Aqua</i> , aerozol do nosa
Budezonid	<i>Buderhin</i> , <i>Rhinocort</i> , <i>Tafen Nasal</i> , aerozol do nosa

SLPZ w preparatach wziewnych

Substancja czynna	Nazwa handlowa i postać
Preparaty zawierające wyłącznie SLPZ	
Propionian flutykazonu	<i>Flixotide</i> , aerozol wziewny, zawiesina do inhalacji z nebulizatora
Dipropionian beklometazonu	<i>Cortare</i> , aerozol inhalacyjny
Budezonid	<i>Budiair</i> , <i>Ribuspir</i> , aerozol inhalacyjny
Cyklezonid	<i>Alvesco</i> , aerozol inhalacyjny
Preparaty zawierające SLPZ w skojarzeniu z selektywnym, długodziałającym β_2-agonistą	
Propionian flutykazonu + salmeterol	<i>Seretide 50, 125, 250</i> , aerozol wziewny
Dipropionian beklometazonu + formoterol	<i>Fostex</i> , aerozol inhalacyjny
Nie wymieniono preparatów w postaci inhalacyjnych aerozoli proszkowych (DPI), ponieważ nie znajdują one zastosowania u zwierząt.	

Wprowadzenie

Zastosowanie kliniczne SLPZ można usystematyzować w kilku kategoriach, w zależności od tego, który rodzaj efektów stanowi jedyną lub dominującą przesłankę do ich użycia:

- 1. Wykorzystywanie działania przeciwzapalnego i/lub immunosupresyjnego:**
 - hamowanie wczesnych i późnych następstw reakcji zapalnej w przebiegu różnych chorób i stanów,
 - przeciwdziałanie reakcjom i chorobom alergicznym oraz ich leczenie,
 - przeciwdziałanie reakcjom i chorobom autoimmunologicznym oraz ich leczenie.
- 2. Wykorzystywanie działania antyproliferacyjnego i proapoptotycznego wobec limfocytów i innych komórek:**
 - białaczka limfoblastyczna i limfatyczna,
 - chłoniaki,
 - mastocytoma.
- 3. Wykorzystywanie zdolności do modyfikowania metabolizmu; szczególnie dotyczy to antagonistycznego oddziaływania w stosunku do insuliny:**
 - wyspiak trzustki z komórek B (insulinoma),
 - śpiączka hipoglikemiczna.
- 4. Terapia substytucyjna w pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy.**

W niniejszym opracowaniu omówiono zastosowanie kliniczne SLPZ w kontekście wykorzystania ich działania przeciwzapalnego, przeciwalergicznego i immunosupresyjnego.

Glikokortykosteroidy są bardzo często stosowane w farmakoterapii chorób zwierząt z uwagi na swoje silne działanie przeciwzapalne i antyalergiczne. W praktyce klinicznej na co dzień spotyka się pacjentów z chorobami, którym towarzyszą, lub których istotą są reakcje zapalne lub alergiczne; rzadziej zdarzą się chorzy z zaburzeniami autoimmunologicznymi, choć wiele chorób u małych zwierząt ma takie, potwierdzone lub przypuszczalne, podłoże. Jeżeli jest to możliwe, należy rozpoznać i leczyć chorobę podstawową, lecz niezależnie od tego w wielu przypadkach należy wdrożyć leczenie z zastosowaniem SLPZ. W dużym uproszczeniu można następująco przedstawić potencjalne cele stosowania SLPZ (w powyższym kontekście):

- hamowanie nadmiernej reakcji zapalnej, jeżeli jest ona tak mocno wyrażona, że jej następstwem może być uszkodzenie różnych narządów, układów czy tkanek,

- poprawienie jakości życia pacjenta, jeżeli reakcja zapalna wiąże się z bólem i innymi nieprzyjemnymi doznaniem (co niejednokrotnie może prowadzić do samouszkodzeń, szczególnie w chorobach dermatologicznych),
- hamowanie destrukcji/przebudowy (remodelingu) narządów, układów czy tkanek objętych przewlekłą toczącą się reakcją zapalną,
- hamowanie reakcji alergicznych, a w konsekwencji wygaszanie chorób/zaburzeń o takim podłożu (przerywanie łańcucha patogenetycznego chorób alergicznych),
- hamowanie reakcji autoimmunologicznych, a w konsekwencji wygaszanie chorób/zaburzeń o takim podłożu lub (jeżeli to pierwsze nie jest możliwe do osiągnięcia) ograniczanie ich objawów i postępu.

Zanim rozpocznie się leczenie z zastosowaniem SLPZ należy wyeliminować zakaźną etiologię choroby; szczególnie dotyczy to zakażeń grzybiczych, wirusowych, atypowych oraz zakażeń bakteryjnych z towarzyszącym zapaleniem ropnym. Z uwagi na immunosupresyjne działanie, SLPZ są przeciwwskazane do stosowania u pacjentów z tego typu zakażeniami (choć istnieją od tego wyjątki), gdyż upośledzają ich zwalczanie. Ponadto, leki te zmniejszając objawy kliniczne zakażenia zaburzą właściwą ocenę jego rozwoju, co może na tyle opóźnić poprawną ocenę przypadku, że w chwili wdrożenia właściwego leczenia jest już za późno, aby było ono skuteczne.

Zastosowanie SLPZ u pacjentów z zapaleniem będącym efektem zakażenia prowadzi przejściowo do pozornej poprawy i maskuje toczącą się infekcję. Z czasem dochodzi do nasilenia i rozprzestrzenienia się zakażenia w wyniku upośledzenia jego zwalczania, jako następstwa immunosupresyjnego oddziaływania SLPZ.

Jak wskazują Bondy i Cohn (2003) od każdej reguły są jednak wyjątki. SLPZ (w połączeniu z lekami przeciwbakteryjnymi, jeżeli jest taka potrzeba) wskazane są w celu ograniczenia zapalenia oraz konsekwencji immunologicznych niektórych chorób zakaźnych. Dotyczy to np. zapalenia ucha wywołanego bakteriami z rodz. *Pseudomonas* lub zakaźnego zapalenia otrzewnej kotów. Należy też zwrócić uwagę, że w zapaleniu mózgu o etiologii wirusowej (np. odkleszczowe zapalenie mózgu u psów) również stosuje się glikokortykosteroidy, aby przeciwdziałać obrzękowi mózgu i minimalizować uszkodzające działanie reakcji zapalnej wobec mózgu (mimo immunosupresyjnego wpływu SLPZ bywają stosowane w terapii bakteryjnego lub wirusowego zapalenia mózgu, jeśli wskaźnik korzyść/ryzyko przemawia za tym).

Krótkoterminowa terapia z zastosowaniem wysokich dawek SLPZ

Niektóre stany i choroby wymagają natychmiastowego i intensywnego, lecz krótkotrwałego leczenia przeciwzapalnego i przeciwalergicznego. Są to głównie tzw. wskazania pilne, do których zaliczają się przede wszystkim wstrząs anafilaktyczny, ostre odczyny uczuleniowe na leki, stan astmatyczny, ostry obrzęk krtani, obrzęk naczynioruchowy, urazy mózgu i rdzenia kręgowego oraz obrzęk mózgu. Naturalne jest, że dla tego typu wskazań:

- SLPZ powinny być stosowane parenteralnie, najlepiej dożylnie,
- należy dobierać takie preparaty, których substancje czynne będą działać szybko, a więc nie należy stosować SLPZ występujących w trudno rozpuszczalnych estrach, lecz powinno się podawać preparaty zawierające SLPZ w postaci wolnej lub w łatwo rozpuszczalnych połączeniach, tj. jako bursztyniany, półbursztyniany i fosforany.

Wskazania do stosowania (substancje czynne i dawkowanie podano w części szczegółowej):

- **Wstrząs anafilaktyczny;** jest jednym z nielicznych wskazań pilnych, w których stosowanie SLPZ nie budzi kontrowersji i jest powszechnie akceptowaną i zalecaną praktyką. Cele stosowania to:
 - przerwanie i zapobieganie nawracaniu reakcji anafilaktycznej (m.in. hamowanie produkcji leukotrienów i uwalniania histaminy),
 - poprawa drożności dróg oddechowych (zmniejszenie obrzęku błony śluzowej dróg oddechowych i produkcji śluzu; przeciwdziałanie bronchospastycznemu wpływowi leukotrienów).
- **Stan astmatyczny oraz ostre zaburzenia oddechowe występujące w przebiegu innych chorób układu oddechowego** (cel jak wyżej).
- **Urazy rdzenia kręgowego i mózgu;** w tych przypadkach zaleca się parenteralne stosowanie metyloprednizolonu, prednizolonu (jako soli sodowej bursztynianu) lub deksametazonu. Stosowanie SLPZ w powyższych sytuacjach uzasadnia się przede wszystkim ich neuroprotekcijnymi właściwościami. Wzrasta liczba dowodów wskazujących, że peroksydacja lipidów i związana z tym produkcja wolnych rodników odgrywa ważną rolę w patogenezie uszkodzeń tkanki nerwowej, powstałych w wyniku urazów rdzenia kręgowego lub mózgu. W związku z tym, że wiele z SLPZ hamuje peroksydację lipidów [metyloprednizolon (w największym stopniu), deksametazon i prednizolon] uważa się, że leki te zmniejszają uszkodzenie tkanki nerwowej powstające w związku z tymi urazami. Hamowanie fosfolipazy ma również mieć udział w neuroprotekcijnym działaniu glikokortykosteroidów. Dla powyższego wskazania optymalniej jest zastosować metyloprednizolon niż deksametazon, z uwagi na to, że ten pierwszy wykazuje większe działanie antyoksydacyjne. Trzeba dodać,

że niektórzy negują celowość i bezpieczeństwo stosowania SLPZ u pacjentów z urazami głowy.

- **Nieinfekcyjne ropne zapalenie opon mózgowych wrażliwe na glikokortykosteroidy i ziarniniakowe zapalenie opon mózgowych i mózgu.** Cel przyświecający podawaniu SLPZ to neuroprotekcja, czyli ograniczenie uszkodzenia tkanki nerwowej w wyniku hamowania negatywnego oddziaływania mediatorów zapalnych i wolnych rodników na nią, a ponadto redukcja ciśnienia wewnątrzczaszkowego (SLPZ hamują produkcję płynu mózgowo-rdzeniowego) i utrzymanie prawidłowej integralności mikrokrążenia. Obie choroby (a zwłaszcza pierwsza) relatywnie dobrze odpowiadają na steroidoterapię. W początkowym okresie stosuje się prednizolon w wysokich dawkach: 2-4 mg/kg/dzień (następnie w ciągu 1-2 miesięcy stopniowo redukuje się dawkę i częstotliwość stosowania leku).
- Niektórzy lekarze stosują wysokie dawki glikokortykosteroidów w przypadku ukąszenia zwierząt przez żmiję; w medycynie człowieka stanowi to wskazanie do parenteralnego podania szybko działającego SLPZ.

Stosowanie SLPZ we wstrząsie septycznym

Wstrząs septyczny stanowi chyba najbardziej kontrowersyjne wskazanie do stosowania SLPZ. W przypadku tego zaburzenia dalej nie jest jasne, czy korzyści związane ze stosowaniem SLPZ przeważają nad szkodami:

- Argumenty „za”, czyli czym uzasadnia się stosowanie SLPZ we wstrząsie septycznym: a) hamowanie uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS; systemic inflammatory response syndrome) stanowiącej składową posocznicy (m.in. poprzez hamowanie uwalniania cytokin i mediatorów prozapalnych), czego efektem ma być zmniejszenie uszkodzeń wielu narządów i obniżenie ryzyka wystąpienia niewydolności wielonarządowej; b) zwiększenie wrażliwości na katecholaminy, a więc pośredni efekt wazopresyjny, czyli regulujący ciśnienie tętnicze w górę.
- Argumenty „przeciw”: hamowanie mechanizmów obronnych upośledza zwalczanie zakażenia i może zwiększać ryzyko nadkażenia i przyczyniać się do zwiększenia śmiertelności.

Badania prowadzone w latach 70. XX wieku na zwierzęcych modelach wstrząsu septycznego wykazywały, że stosowanie dużych dawek SLPZ w początkowej fazie wstrząsu zmniejszało ryzyko jego powikłań. Jednakże podważa się ekstrapolowanie tych wyników na warunki kliniczne z uwagi na to, że w przytaczanych badaniach glikokortykosteroidy były stosowane tuż przed podaniem endotoksyn lub zaraz po tym, podczas gdy czas między początkiem rozwoju wstrząsu septycznego, a jego rozpoznaniem i możliwością leczenia jest relatywnie długi. Wyniki obserwacji klinicznych dotyczących ludzi nie są zgodne co do bilansu korzyści/strat związanych ze stosowaniem SLPZ u pacjentów ze wstrząsem septycznym. Obecnie w medycynie człowieka

sugeruje się, aby nie podawać dożylnie glikokortykosteroidów dorosłym chorym we wstrząsie septycznym, jeśli intensywne płynoterapia i stosowanie leków wazopresyjnych pozwoliły uzyskać stabilizację hemodynamiczną (podstawowe cele wstępnego postępowania przeciwwstrząsowego). Jeśli nie osiągnięto tego celu, sugeruje się podawanie hydrokortyzonu w dawce 200 mg/dzień (Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012). Skąd taki tryb warunkowy co do stosowania hydrokortyzonu? Glikokortykosteroidy zwiększają wrażliwość naczyń na katecholaminy (zintensyfikowanie wpływu noradrenaliny na naczyniowe receptory α_1 -adrenergiczne \rightarrow wzmocnienie efektu wazopresyjnego \rightarrow wzrost ciśnienia krwi). W przypadku wstrząsu septycznego może dochodzić do nadmiernego uwalniania endogennych glikokortykosteroidów, co prowadzi do ich niedoboru (względna niewydolność nadnerczy), czego efektem jest osłabienie naczyniozwężającego działania amin katecholowych. Stąd też zalecenia znajdujące się w literaturze, które są zgodne z wyżej przytoczoną rekomendacją, aby w przebiegu wstrząsu septycznego stosować hydrokortyzon w tzw. dawce „fizjologicznej” (zwaną też dawką „stresową”, która nie powinna przekraczać 2,75 mg/kg/dzień), w celu uzupełniania niedoboru kortykosteroidów. W związku z brakiem jednoznacznych wytycznych co do stosowania SLPZ w terapii wstrząsu septycznego u małych zwierząt, zdaniem autora warto przyjąć dla nich bieżące wytyczne dotyczące medycyny człowieka: podawać hydrokortyzon w dawce zbliżonej do tzw. „fizjologicznej”, tj. 0,5-1 mg/kg/dzień (lub większej, jeśli brak efektu, ale nie przekraczającej 2,75 mg/kg/dzień), jeżeli nie uzyskano stabilizacji hemodynamicznej z zastosowaniem płynoterapii i leków wazopresyjnych. Należy też podkreślić, że w kontekście negatywnej strony immunosupresyjnego wpływu steroidoterapii u pacjentów we wstrząsie septycznym, stosowanie hydrokortyzonu jest mniejszym złem w porównaniu do innych SLPZ, gdyż spośród nich lek ten najsłabiej upośledza odporność.

Krótkoterminowa terapia z zastosowaniem przeciwzapalnych dawek SLPZ

Iniekcyjne preparaty SLPZ o szybkim, lecz krótkim działaniu (SLPZ w postaci wolnej lub w łatwo rozpuszczalnych połączeniach) nie są stosowane wyłącznie w wysokich dawkach ze wskazań pilnych, jak to opisano wyżej. Tego typu preparaty (szczególnie dotyczy to soli sodowej fosforanu deksametazonu) stosuje się bardzo często w chorobach/stanach, w których istnieje potrzeba indukcji szybkiego efektu przeciwzapalnego i przeciwalergicznego, a które nie będą wymagały dłuższego lub długotrwałego stosowania glikokortykosteroidu, np. alergiczne pchle zapalenie skóry, czy trudności w oddychaniu u zwierząt z ciężką chorobą układu oddechowego. Jeżeli zaś wiadomo, że choroba będzie wymagała dłuższego leczenia przeciwalergicznego i/lub przeciwzapalnego, to w takich przypadkach zaleca się doustne podawanie prednizonu lub prednizolonu, jak to dalej opisano.

Długoterminowe leczenie przeciwzapalne i przeciwalergiczne

Niektóre choroby wymagają prowadzenia wielotygodniowej, a niekiedy wielomiesięcznej, czy nawet wieloletniej terapii przeciwalergicznej i/lub przeciwzapalnej; zalicza się tu m.in. alergiczne choroby płuc, astmę oskrzelową, alergiczne choroby skóry, alergiczne zapalenie żołądka i jelit. W tej sytuacji zaleca się doustne stosowanie SLPZ o średnim czasie działania, głównie prednizonu i prednizolonu. Początkowo stosuje się te leki w wyższych dawkach (indukcja efektu przeciwzapalnego i przeciwalergicznego), a następnie zmniejsza się je stopniowo w trakcie leczenia, aż do uzyskania najniższej dawki skutecznej (tj. dawki podtrzymującej efekt przeciwzapalny i przeciwalergiczny). W leczeniu długotrwałym nie stosuje się SLPZ w preparatach o szybkim, lecz krótkim czasie działania (np. iniekcyjnych preparatów soli sodowej fosforanu deksametazonu).

Drugą opcją prowadzenia długotrwałej terapii przeciwalergicznej i/lub przeciwzapalnej jest stosowanie preparatów o przedłużonym działaniu (tzw. depot), a więc SLPZ w postaci trudno rozpuszczalnych estrów (tj. jako octanów, acetonidów, piwalanów, fenylopropanianów itp.). Stosowanie takich preparatów u zwierząt wymagających długiej terapii wydaje się atrakcyjne (jedna iniekcja co kilkanaście dni lub co kilka tygodni), ale niestety ma swoje poważne mankamenty:

- silne hamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza,
- uniemożliwienie dopasowywania dawki leku do potrzeb,
- działania niepożądane są silniej wyrażone niż w przypadku SLPZ o średnim czasie działania,
- po zdeponowaniu leku nie jest możliwe zredukowanie jego dawki lub przerwania jego oddziaływania na organizm, co może stanowić problem w przypadku wystąpienia nasilonych działań niepożądanych lub chorób i sytuacji stanowiących przeciwwskazanie bezwzględne do stosowania SLPZ.

Według Bondy i Cohn (2003) wskazania do podawania długodziałających glikokortykosteroidów występują bardzo rzadko; główne z nich to:

- sytuacje, w których kot cierpi na alergiczną lub zapalną chorobę skóry wymagającą dłuższego stosowania SLPZ, a właściciel nie chce lub nie umie podawać leków drogą doustną.
- zespół eozynofilowy kotów: octan metyloprednizolonu 4 mg/kg m.c. s.c. raz na 2-3 tygodnie; po ustąpieniu objawów lek podawany jest w razie potrzeby co 2-3 miesiące.

Długoterminowe leczenie immunosupresyjne

SLPZ są podstawowymi lekami do terapii zaburzeń i chorób o charakterze autoimmunologicznym:

- Do chorób autoimmunologicznych, w których leczeniu dowiedziono skuteczności SLPZ należą m.in. małopłytkowość immunologiczna (tzw. plamica małopłytkowa), niedokrwistość autohemolityczna, zapalenie wielomięśniowe ła immunologicznego, autoimmunologiczne choroby stawów oraz układowy toczeń rumieniowy.
- SLPZ wykorzystywane są ponadto w tłumieniu reakcji immunologicznych towarzyszących innym chorobom czy stanom, np. w przebiegu zakaźnego zapalenia otrzewnej lub zapalenia błony naczyniowej oka.

Długotrwałe leczenie immunosupresyjne opiera się na doustnym stosowaniu SLPZ o średnim czasie działania, głównie prednizonu lub prednizolonu, w dawkach wyższych niż w leczeniu przeciwzapalnym. W terapii immunosupresyjnej wyróżnia się dwa etapy:

- 1. Indukcja remisji choroby;** faza ta wymaga codziennego stosowania dużych dawek leku.
 - Dawka początkowa prednizonu lub prednizolonu wynosi 2-4 mg/kg/24 godz. u psów i 2,2-6,6 mg/24 godz. u kotów; zaleca się by dawka dobową została podana w dwóch dawkach dzielonych (szczególnie w sytuacji, kiedy stosuje się górne dawki leku), co ma redukować nasilenie działań niepożądanych.
 - Niektórzy do indukcji remisji stosują deksametazon (0,33-1,1 mg/kg/12 godz.), po czym leczenie podtrzymujące jest prowadzone z zastosowaniem prednizonu lub prednizolonu (deksametazon nie jest i nie powinien być stosowany w celu podtrzymania długoterminowej terapii immunosupresyjnej).
- 2. Leczenie podtrzymujące,** a więc mające na celu utrwalenie (konsolidację) remisji choroby oraz przeciwdziałanie jej nawrotowi. Zasady tego leczenia według Miller (1999):
 - W tej fazie leczenia stopniowo redukuje się dawkę leku i częstotliwość jego stosowania (tj. podaje się go co drugi dzień), aż do całkowitego odstawienia leku (jeżeli rodzaj choroby i uzyskana odpowiedź pozwalają na to). Stosowanie leku co 48 godz. zapewnia powrót czynności osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej do normy w dniach, w których nie podaje się leku. Tym samym nie dochodzi do ujemnego sprzężenia zwrotnego i tego następstwa, czyli hamowania stymulacji nadnerczy przez ACTH do ponownego wydzielania glikokortykosteroidów.
 - Tempo i stopień redukcji dawki leku są uzależnione od odpowiedzi na leczenie; zmniejszając intensywność steroidoterapii należy mieć pewność, że nieprawidłowa reakcja immunologiczna znajduje się pod kontrolą.

- Przy każdym zmniejszeniu dawki należy poinformować właściciela, że może wystąpić nawrót choroby.
- Jeżeli nawrót choroby zostanie odpowiednio wcześniej wychwycony, można go leczyć zwiększając dawkę do następnego progu, zamiast stosować wysokie dawki używane do indukcji remisji.
- Nawrót choroby może być znacznie trudniejszy (lub nawet niemożliwy) do wyleczenia w porównaniu do pierwotnej terapii choroby. Miller (1999) wskazuje, że przy długotrwałej terapii mniej szkodliwy/niebezpieczny jest błąd w stopniowym zmniejszaniu dawki, niż zbyt szybkie odstawienie leku.
- Przedstawiony poniżej sposób postępowania ma charakter orientacyjny, ponieważ każdy przypadek należy rozpatrywać indywidualnie, a każdorazowa decyzja o zmniejszeniu dawki SLPZ powinna być podjęta tylko na podstawie oceny odpowiedzi na leczenie.

Sugerowany przez Miller (1999) sposób obniżania dawki SLPZ w przypadku ich stosowania w leczeniu chorób o podłożu autoimmunologicznym u psów

Dzień badania pacjenta	Dawka (dotyczy doustnego stosowania prednizonu, prednizolonu i metyloprednizolonu)
Indukcja remisji	
Dzień 1	• 2-4 mg/kg w dwóch dawkach dzielonych, czyli co 12 godz.
Dni 2-7	• 2-4 mg/kg w dwóch dawkach dzielonych, czyli co 12 godz. • monitorowanie poprawy klinicznej stanu pacjenta (hematokryt, liczba płytek itd.) w zależności od rodzaju choroby
Leczenie podtrzymujące	
Dni 8-28*	1-2 mg/kg/dzień
Dzień 29	0,5-1 mg/kg/dzień
Dzień 50	0,25-0,5 mg/kg/dzień
Dzień 71	0,25 mg/kg co drugi dzień
Dzień 112	Jeżeli to możliwe, należy odstawić lek
*Ten dzień może ulec zmianie w zależności od odpowiedzi na leczenie, tzn. jeśli nie dojdzie do klinicznej poprawy w ciągu 7-14 dni, następną redukcję dawki przeprowadza się 35 dnia.	

Niejednokrotnie podtrzymanie remisji choroby (a więc utrzymanie pacjenta w dobrym stanie klinicznym) wiąże się z koniecznością stosowania bardzo dużych dawek SLPZ. W tych sytuacjach można je czasem zmniejszyć kojarząc glikokortykosteroid z lekiem immunosupresyjnym (ma się tu na myśli „właściwy” lek immunosupresyjny, jak np. azatiopryna, cyklofosfamid, czy cyklosporyna). Tego typu leczenie skojarzone jest szczególnie przydatne u zwierząt, u których glikokortykosteroidy wywołują silnie wyrażone działania niepożądane.

Zakres dawkowania wybranych SL/PZ w kontekście działania przeciwzapalnego i immunosupresyjnego w ujęciu ogólnym (według Boothe i Mealey, 2012; Ferguson i wsp., 2009; Miller, 1999)

Lek	Działanie przeciwzapalne				Działanie immunosupresyjne			
	Dawka	Droga podania	Częstotliwość stosowania	Dawka	Droga podania	Częstotliwość stosowania		
Hydrokortyzon ^{1,2}	2,5-5 mg/kg	p.o.	Co 12 godz.	-	-	-		
Sól sodowa bursztynianu hydrokortyzonu	5-8 mg/kg	i.v.	Co 12-24 godz.	-	-	-		
Prednizon, prednizolon ²	0,5-1,0 mg/kg (P)	i.v., i.m., p.o.	Początkowo co 12-24, a następnie co 48 godz.	2-4 mg/kg/dzień (P) ³	i.m., p.o.	Dawkę dobową stosować w dwóch dawkach dzielonych (tj. co 12 godz.), a następnie stopniowo obniżyć dawkę i częstotliwość stosowania.		
	2,2 mg/kg (K)			Dawka początkowa: 2,2-6,6 mg/kg/dzień, a następnie stopniowo zmniejszać do dawki podtrzymującej: 2-4 mg/kg (K)	i.v., i.m., p.o.	Dawkę dobową stosować w dwóch dawkach dzielonych (tj. co 12 godz.); dawki podtrzymujące podawać co 48 godz.		
Metylprednizolon ²	0,4-1,0 mg/kg ⁴	p.o.	Co 12-24 godz.	2-4 mg/kg	p.o.	Co 12-24-48 godz., w zależności od potrzeb.		
Deksametazon ²	0,05-0,15 mg/kg	i.v., i.m., p.o.	Co 12-24 godz.	Dawka wyzwalająca immunosupresję: 0,33-1,1 mg/kg. Leczenie podtrzymujące prednizolonem w dawkach j.w.	i.v., i.m., p.o.	Dawka wyzwalająca co 12 godz.; kontynuacja leczenia prednizolonem co 48 godz.		
Flumetazon ²	0,06-0,25 mg/kg	i.v., i.m., s.c., p.o.	Co 24 godz.	-	-	-		

Triamcynolon ²	0,25-2 mg/kg (P)	p.o.	Co 24 godz.	-	-
	0,25-0,5 mg/kota	p.o.	Co 24 godz. przez 7 dni	-	-

P: pies; K: kot

Uwagi i komentarze

- Koty w porównaniu do psów wykazują większą „oporność” na przeciwwzpalne i immunosupresyjne działanie SLPZ (stąd dla uzyskania tych efektów SLPZ stosuje się u nich zwykle w wyższych dawkach niż u psów).
- Prednizon jest prolekiem przekształcanym w wątrobie do postaci aktywnej, czyli prednizolonu. Niektórzy są zdania, że u kotów proces tej konwersji jest z jakichś względów znacznie ograniczony/niewydolny, stąd ich zdaniem u tego gatunku:
 - dawki prednizonu nie są równoważne dawkom prednizolonu,
 - należy stosować prednizon, a nie prednizon; nie istnieją przekonujące dowody naukowe, które potwierdziłyby tę opinię lub jej zaprzeczyły.
- Do terapii zaburzeń alergicznych typu pokrzywka, obrzęk naczyń i innych itp. SLPZ są zwykle stosowane w dawkach przeciwwzpalnych (nie dotyczy to wstrząsu anafilaktycznego! Zob.: Zastosowanie kliniczne SLPZ - część szczegółowa).

- 1 Hydrokortyzon nie wywiera działania immunosupresyjnego tej wielkości, aby mogło to znaleźć zastosowanie w leczeniu zaburzeń i chorób o charakterze autoimmunologicznym.
- 2 Dotyczy preparatów zawierających „czyste” SLPZ (tj. SLPZ nie występujące w połączeniach z innymi związkami); tym samym nie odnosi się to do preparatów o przedłużonym czasie działania.
- 3 Psy dużych ras są szczególnie wrażliwe na SLPZ, dlatego należy stosować u nich lek w dolnym zakresie dawki lub dawkować na wielkość powierzchni ciała (nie przekraczać 80 mg/dzień).
- 4 W literaturze istnieją sprzeczne dane co do dawki przeciwwzpalnej metyprednizolonu: Papich (2011): 0,22-0,44 mg/kg; Miller (1999): 0,4-1 mg/kg; Boothe i Mealey (2012): 0,5-2 mg/kg. W tej sytuacji rozsądne wydaje się zastosowanie leku w dawce pośredniej (tj. zbliżonej do dawki przeciwwzpalnej prednizolonu u psów) - dolny zakres dawki dla psów, górny dla kotów – i w zależności od odpowiedzi odpowiednio ją regulować.

Zastosowanie kliniczne SLPZ – część szczegółowa (według Boothe i Mealey, 2012)

Substancja czynna	Wskazanie	Dawka	Droga podania	Częstotliwość dawkowania (godz.)
Sól sodowa bursztynianu hydrokortyzonu	Wstrząs	50-150 mg/kg	i.v.	Powtórzyć po 8 godz.
	Wstrząs	11 mg/kg	i.v.	Powtórzyć po 4-6 godz.
	Wstrząs	11-30 mg/kg (P)	i.v.	Powtórzyć po 4-6 godz.
Sól sodowa bursztynianu prednizolonu	Przewlekłe choroby alergiczne (astma, atopia)	2-4 mg/kg (P) 1-3 mg/kg (K)	i.v., i.m.	Powtórzyć po 4-6 godz.
	Uraz OUN	Dawka początkowa: 15-30 mg/kg Dawka podtrzymująca: 1-2 mg/kg	i.v.	Jednokrotnie
Prednizolon / prednizon	Wstrząs	15-30 mg/kg (P)	i.v.	Co 12 godz.
	Alergiczne zapalenie oskrzeli, astma	0,5-2,0 mg/kg (P)	i.m., p.o.	Co 12 godz.
	Przewlekłe zapalenie oskrzeli	0,1-0,5 mg/kg (P)	p.o.	Co 12 godz.
	Nacieki eozynoflowe w płucach	0,5-1 mg/kg	p.o.	Co 24 godz.
	Alergia	0,5-1 mg/kg (K)	i.m., p.o.	Co 12 godz.
	Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka	2 mg/kg (P)	i.m., p.o.	Co 12 godz.
	Zapalenie powiek, zapalenie naczyniówki, zapalenie nadtwardówki	0,5-2 mg/kg	p.o.	Co 12 godz.
	Guz mózgu, obrzęk mózgu spowodowany jego guzem	0,5-1,0 mg/kg	p.o.	Co 24-48 godz.
	Atopia psów, alergia kontaktowa, alergiczne pchele zapalenie skóry, rogowacenie ciemne	0,5 mg/kg (P)	p.o.	Co 12 godz. przez 5-10 dni, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę leku
	Młodzięcze zapalenie tkanki łącznej	2,2 mg/kg (P)	p.o.	Co 24 godz.

Substancja czynna	Wskazanie	Dawka	Droga podania	Częstotliwość dawkowania (godz.)
Prednizolon / prednizon	Wzrosty eozynoflowe, plazmocytarne zapalenie dziąseł	1-2,2 mg/kg (P)	p.o.	Co 24 godz. przez 7 dni, a następnie co 48 godz.
	Eozynoflowe zapalenie żołądka i jelit	1-2 mg/kg (K)	p.o.	Co 24 godz.
	Limfocytarno-plazmocytarne zapalenie jelit	1-3 mg/kg (P)	p.o.	Co 24 godz., a następnie co 48 godz.
	Limfocytarne zapalenie dróg żółciowych, przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, hepatopatia miedziowa	1-2 mg/kg	p.o.	Co 12 godz., a następnie co tydzień stopniowo zmniejszać dawkę
	Zakaźne zapalenie otrzewnej kotów	0,25-2 mg/kg (P)	p.o.	Co 12 godz.
	Idiopatyczne lub wrażliwe na glikokortykosteroidy zapalenie opon mózgowych, ziarniniakowe zapalenie opon mózgowych i mózgu	4 mg/kg	p.o.	Co 24 godz. z cyklofosfamidem
	Miastenia	1-2 mg/kg (P)	p.o.	Co 12-24 godz.
	Zapalenie wielomięśniowe tła immunologicznego, zapalenie mięśni żuciowych	0,5 mg/kg (P)	p.o.	Początkowo co 12 godz.; powoli przejść na podawanie co 24 godz. i tak stosować, aż do uzyskania remisji, a następnie co 48 godz.
	Choroba dyskowa, zespół ogona końskiego, spondylopatia	2 mg/kg	i.m., p.o.	Co 24 godz.
	Niedokrwistość autohemolityczna	Dawka początkowa 0,5 mg/kg (P)	p.o.	Co 12 godz. przez 3 dni
	Małopłytkowość immunologiczna	0,5-2 mg/kg (P)	p.o.	Co 12 godz.
	Zapalenie cewki moczowej, krwiotocz	0,5-1,5 mg/kg (P)	p.o.	Co 12 godz.
	Mastocytoza	2,5-5 mg/kota	p.o.	Co 24-48 godz.
		30-40 mg/m ² (P) 40 mg/m ² (K)	p.o.	Co 24 godz. przez 4 tygodnie, a następnie co 48 godz..

Substancja czynna	Wskazanie	Dawka	Droga podania	Częstotliwość dawkowania (godz.)	
Deksametazon	Wstrząs, anafilaksja	4-6 mg/kg	i.v. (powoli)	Jednokrotnie	
	Obrzęk mózgu	Dawka początkowa: 2-3 mg/kg Dawka podtrzymująca: 0,1 mg/kg	i.v.	Jednokrotnie	
	Wodogłowie	0,25 mg/kg	i.v., i.m., p.o.	Co 8-12 godz.	
	Małopłytkowość immunologiczna	Dawka początkowa: 0,25-0,3 mg/kg (P) Dawka podtrzymująca: 0,25-1,25 mg/kg	i.v., s.c.	Jednokrotnie	
	Astma (dotyczy głównie opanowania ciężkiego zaostrzenia astmy)	0,10-0,15 mg/kg	p.o.	Co 12-24 godz.	
		Dawka początkowa: 1-2 mg/kg (K) Dawka podtrzymująca: 0,25-1 mg/kota	s.c., p.o.	Co 12 godz. przez 5-7 dni, a następnie stopniowo zmniejszać dawkę leku	
			i.v.	Jednokrotnie	
			p.o.	Co 8-24 godz.	
		Uraz OUN	Dawka nasycająca: 1-2,2 mg/kg Dawka podtrzymująca: 0,1 mg/kg	i.v., s.c.	Jednokrotnie
			1 mg/kg	i.v., s.c., p.o.	Co 8-12 godz.
Octan metyloprednizolonu	Działanie przeciwzapalne	1-5,5 mg/kg (K)	i.m., s.c.	Co 14 dni	
	Ziarniak eozynoflowy, ziarniak limfowy	10-40 mg/kota	i.m., s.c.	Co 7 dni-6 miesięcy (zależnie od potrzeb)	
	Przewlekłe powierzchnowe zapalenie rogówki (huszczka), zapalenie nadtwardówki	4-12 mg/psa	i.m., s.c., wstrzyknięcie do zmiany	2-6 krotnie co 2 tygodnie	
			Wstrzyknięcie podspojówkowe	Jednokrotnie, a następnie stosować SLPZ do worka spojówkowego	

Substancja czynna	Wskazanie	Dawka	Droga podania	Częstotliwość dawkowania (godz.)
Sól sodowa bursztynianu metyloprednizolonu	Uraz rdzenia kręgowego	Dawka nasycająca: 30 mg/kg (P) Dawka podtrzymująca: 15 mg/kg	i.v. i.v., s.c.	Powtórzyć po 2 godz., a następnie co 6 godz. przez 2 dni, po czym stopniowo zmniejszać dawkę przez 5-7 dni.
	Ostre zaburzenia oddechowe w przebiegu astmy u kotów / stan astmatyczny u kotów	10-30 mg/kg; według innych źródeł: 50-100 mg/ kota	i.v.	
Triamcynolon	Polimiopatia kotów	0,5-1 mg/kg	p.o.	Co 24 godz.
Budezonid	Nieswoiste zapalenie jelit (inflammatory bowel disease)	1 mg/kota lub małego psa 2 mg/dzięcego psa	p.o.	Co 24 godz.

P: pies; K: kot
Zastosowanie kliniczne SLPZ w okulistyce i astmie oskrzelowej zostało omówione w rozdziałach, odpowiednio: Farmakoterapia astmy oskrzelowej kotów i Farmakologia okulistyczna.

Główne działania niepożądane SLPZ

Ignorowanie przeciwwskazań do stosowania, przedawkowanie lub inne niewłaściwe stosowanie SLPZ może być przyczyną:

- jatrogennego zespołu Cushinga,
- wtórnej niedoczynności kory nadnerczy,
- śmierci zwierząt w wyniku braku właściwego zwalczania zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych oraz inwazji pierwotniaczych.

- immunosupresja* (może w konsekwencji prowadzić do wtórnych zakażeń, nasilać zakażenia istniejące oraz indukować ujawnienie się zakażeń latentnych; najczęściej obserwuje się zakażenia skóry, dróg moczowych i przewodu pokarmowego; u ok. 50% psów długotrwale leczonych SLPZ rozwijają się zakażenia układu moczowego),
- jatrogenny zespół Cushinga,
- owrzodzenie żołądka i jelit oraz perforacja ściany okrężnicy,
- opóźnienie i upośledzenie gojenia ran, ubytków, nadżerek, wrzodów (upośledzenie regeneracji naskórka i nabłonków oraz wypełniania ubytków tkanką ziarninową; dotyczy to zarówno ogólnie, jak i miejscowo stosowanych SLPZ),
- osteoporoza i łamliwość kości,
- zatrzymanie wody i sodu w organizmie (co może prowadzić do nadciśnienia i wzrostu masy ciała),
- osłabienie siły mięśniowej i zaniki mięśni [ponieważ leki te stymulują rozpad białka w tkankach i hamują jego odbudowę (odwrotnie niż steroidy anaboliczne); tzw. miopatia posterydowa],
- hepatomegalia (tzw. „hepatopatia steroidowa”; psy są szczególnie podatne),
- uszkodzenie nerek,
- hiperglikemia z wtórną cukrzycą,
- wielomocz i wzmożone pragnienie,
- hiperlipidemia,
- zahamowanie wzrostu,
- wyłysienia i wapnica skóry,
- osłabienie więzadeł i ścięgien,
- wzmożony apetyt,
- bezsenność, niepokój, psychozy i zmiany behawioralne,
- obniżenie progu pobudliwości drgawkowej,
- długotrwałe miejscowe stosowanie może powodować pojawienie się rozstępów i zmian zanikowych skóry,
- stosowanie SLPZ u młodych zwierząt może spowalniać ich wzrost i rozwój.

Działania niepożądane są słabiej zaznaczone u kotów w porównaniu do psów. U kotów na plan pierwszy wysuwają się: polidypsja, poliuria, polifagia i wzrost masy ciała.

* Należy rozróżniać:

- Efekt immunosupresyjny w rozumieniu działania leczniczego, a więc efekt, który jest wystarczająco mocno wyrażony, aby skutecznie hamować zaburzenia autoimmunologiczne. Dla jego wywołania konieczne jest stosowanie wysokich dawek SLPZ i nie jest możliwe jego uzyskanie za pomocą hydrokortyzonu.
- Efekt immunosupresyjny w rozumieniu działania niepożądanego, czyli upośledzenia odporności mogącego prowadzić do nasilania istniejących zakażeń itd. Efekt ten występuje przy stosowaniu wszystkich SLPZ (łącznie z hydrokortyzonem), w jakichkolwiek dawkach, nawet bardzo niskich (choć jego natężenie jest zależne od dawki, a ponadto mniejsze w przypadku hydrokortyzonu w porównaniu do innych SLPZ).

Przeciwwskazania bezwzględne (PB) do stosowania SLPZ oraz choroby wymagające zachowania szczególnej ostrożności przy stosowaniu tych środków

- cukrzyca (PB),
- zakażenia wirusowe, grzybicze, bakteryjne i wywołane przez drobnoustroje atypowe [istnieją od tego odstępstwa w przypadku niektórych zakażeń bakteryjnych i pewnych infekcji wirusowych przebiegających z zapaleniem uszka-dzającym, jeżeli korzyści (ograniczenie spustoszeń czynionych przez reakcję zapalną) płynące ze stosowania SLPZ przeważają nad ryzykiem następstw związanych z upośledzeniem zwalczania zakażenia, jako konsekwencji immu-nosupresyjnego oddziaływania tych leków; w tych przypadkach należy jedno-cześnie prowadzić szerokok zakresową terapię przeciwbakteryjną]; w większości przypadków PB,
- nie należy stosować 8 tygodni przed szczepieniami ochronnymi i dwa tygodnie po szczepieniach (następstwem nieprzestrzegania tych okresów jest niepełne wykształcenie lub niewykształcenie odporności poszczepiennej)* (PB),
- wrzodzące zapalenie rogówki oraz jej urazy i oparzenia (ze szczególnym uwzględnieniem okulistycznych preparatów zawierających SLPZ) (PB),
- ciąża (SLPZ mogą wywołać poronienie; ich stosowanie u ciężarnych suk wiąże się z możliwością wystąpienia rozszczenia podniebienia u potomstwa),
- poważne choroby wątroby (za wyjątkiem chorób leczonych SLPZ, jak prze-wlekłe aktywne zapalenie wątroby),
- nadciśnienie,
- niewydolność nerek,
- padaczka,
- rozległe rany, owrzodzenia, oparzenia itp. (upośledzenie procesów reperacyj-nych i regeneracyjnych).

Należy podkreślić, że nie ma przeciwwskazań do ogólnego stosowania SLPZ dla większości wskazań pilnych (wstrząs anafilaktyczny, ostre odczyny uczuleniowe na leki, stan astmatyczny, ostry obrzęk krtani, urazy mózgu i rdzenia kręgowego, neurologiczne powikłania w przebiegu chorób zakaźnych, obrzęk mózgu, śpiączka hipoglykemiczna i ostra niewydolność kory nadnerczy), gdyż w tych przypadkach traktowane są one jako leki ratujące życie, bądź znacząco zwiększające szanse przeżycia lub przeciwdziałające ciężkim, nieodwracalnym uszkodzeniom organizmu.

*Interakcja SLPZ ze szczepieniami ochronnymi ma jeszcze inne oblicze: podanie pacjentom otrzymującym SLPZ szczepionki zawierającej żywe atenuowane wirusy (lub inaczej: podanie SLPZ pacjentom, którzy są tuż po szczepieniu, lub niedługo będą szczepieni tego typu szczepionką), stwarza duże ryzyko wystąpienia zachorowania poszczepiennego.

Główne pozycje literatury wykorzystane do opracowania niniejszego rozdziału

- Bondy L.A., Cohn L.A.* (2003) Działanie fizjologiczne i wybrane zagadnienia farmakologii glikokortykosteroidów. *Weterynaria po Dyplomie*, 4, 10-13.
- Bondy L.A., Cohn L.A.* (2003) Wybór schematu stosowania glikokortykosteroidów. *Weterynaria po Dyplomie*, 4, 14-20.
- Boothe D.W., Mealey, K.A.* (2012) Glucocorticoids and mineralocorticoids, 1119-1149. W: *Small Animal Clinical Pharmacology & Therapeutics*. Red. Boothe D.W., wyd. II, Elsevier Saunders, St. Louis.
- Day J.M.* (2008) Glucocorticoids and antihistamines, 261-269. W: *Small Animal Clinical Pharmacology*. Red. Maddison J.E., Page S.W., Church D.B., wyd. II, Elsevier Saunders, Filadelfia.
- Miller E.* (1999) Zasady stosowania glikokortykosteroidów w praktyce weterynaryjnej. *Waltham Focus*, 9, 26-31.
- Papich M.G.* (2011; wydanie polskie 2013) Leki w weterynarii. Małe i duże zwierzęta. Red. wyd. polskiego Obmińska-Mrukowicz B., Światała M., wyd. III (Elsevier Saunders, St. Louis) a I polskie (Elsevier Urban & Partner, Wrocław).
- Ferguson D.C., Dirikolu L., Hoenig M.* (2009) Glucocorticoids, mineralocorticoids, and adrenolytic drugs, 771-802. W: *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*. Red. Riviere J.E., Papich M.G., wyd. IX, Wiley-Blackwell, Ames.

**FARMAKOTERAPIA
ASTMY OSKRZELOWEJ (AO)
KOTÓW**

Miejsce i rola SLPZ w terapii astmy oskrzelowej kotów

- AO charakteryzuje zwężenie (obturacja) dróg oddechowych w wyniku:
 - skurczu mięśni gładkich oskrzeli,
 - obrzęku błony śluzowej oskrzeli,
 - wydzielania nadmiernej ilości śluzu.
- Istotnym elementem patogenezы choroby jest zwiększona reaktywność oskrzeli, przejawiająca się skłonnością do skurczu pod wpływem różnych bodźców.
- Bez względu na przyczynę i podłoże AO jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, stąd leczenie jej powinno obejmować systematyczne stosowanie leków przeciwzapalnych.
- Dlaczego kontrola przewlekłego zapalenia, jakim jest astma, jest tak ważna? Konsekwencją długotrwałej, niekontrolowanej reakcji zapalnej towarzyszącej astmie i innym przewlekłym chorobom zapalnym oskrzeli jest przebudowa struktury (remodeling) dolnych dróg oddechowych:
 - zmiany strukturalne nabłonka oskrzelowego,
 - pogrubienie ściany oskrzeli (jako efekt włóknienia podnabłonkowego, hipertrofii i hiperplazji okrężnych mięśni gładkich oskrzeli, a ponadto hiperplazji gruczołów śluzowych i komórek kubkowych),
 - zwłóknienie płuc.

Główne mechanizmy odpowiedzialne za terapeutyczne działanie SLPZ w astmie (zob. także rozdział: Steroidowe leki przeciwzapalne)

- hamowanie produkcji leukotrienów i prostaglandyn,
- hamowanie produkcji cytokin prozapalnych, w tym tych związanych z występowaniem zjawisk alergicznych, jak IL-4, IL-5 and IL-13 (IL-5 odgrywa ważną rolę w patogenezie astmy kotów),
- wzrost produkcji czynników antyzapalnych i antyalergicznych, np. IL-10,
- hamowanie degranulacji komórek tucznych,
- redukcja nacieku komórek zapalnych (w tym eozynofików i neutrofilów),
- działanie antyproliferacyjne wobec komórek nabłonkowych i fibroblastów; hamowanie aktywności fibroblastów, a w efekcie zmniejszenie produkcji kolagenu i glikozaminoglikanów.

Efektom uruchomienia powyższych mechanizmów jest:

- przeciwdziałanie zapaleniu błony śluzowej oskrzeli oraz zmniejszanie wydzielania śluzu (→ poprawa drożności dróg oddechowych),
- zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli (→ zmniejszenie częstości napadów astmatycznych),
- przeciwdziałanie przebudowie oskrzeli i mięszu płuc.

Dzięki SLPZ możliwa jest kontrola wczesnych i późnych następstw procesu zapalnego dolnych dróg oddechowych. Tym samym leki te poprawiają jakość życia pacjenta.

SLPZ a bronchodylatacja

- SLPZ wpływają pozytywnie na bronchodylatację, poprzez zwiększanie liczby receptorów β_2 -adrenergicznych,
- SLPZ mogą zmniejszać ryzyko wystąpienia tolerancji na β_2 -agonistów poprzez zapobieganie odwrażliwieniu receptorów β_2 -adrenergicznych,
- SLPZ nie wywierają bezpośredniego działania bronchodylatacyjnego.

Dobór SLPZ do terapii AO

1. Steroidoterapia stanów nagłych, tj. ciężkiego zaostrzenia AO (stanu astmatycznego). W tych przypadkach należy bezwzględnie stosować szybko działające SLPZ (a więc występujące w preparatach w postaci łatwo rozpuszczalnych estrów):

- Deksametazon (jako sól sodowa fosforanu; *Dexasone, Dexaven*), 1-2 mg/kg jednorazowo i.v., i.m.
- Metyloprednizolon (jako sól sodowa bursztynianu; *Solu-Medrol*), 10-30 mg/kg lub 50-100 mg/kota i.v.

Cele: a) poprawa drożności dróg oddechowych; b) zapobieganie nawrotom zaostrzeń; c) wzmocnienie działania β_2 -agonistów poprzez pozytywny wpływ na liczbę i wrażliwość receptorów β_2 -adrenergicznych.

2. Długotrwała steroidoterapia, czyli leczenie pacjentów w stanie stabilnym.

a) Steroidoterapia doustna: według Padrid (2009) leczenie takie jest wskazane u pacjentów, u których objawy choroby ujawniają się częściej niż jeden raz w tygodniu. Powszechnie zaleca się podawanie prednizolonu.

- Dawkowanie według Padrid (2009): dawka inicjująca: 1-2 mg/kg co 12 godz. przez 5-7 dni; w przypadku uzyskania poprawy należy stopniowo zredukować dawkę leku (w zależności od odpowiedzi na leczenie) przez 2-3 miesiące (zob.: Steroidowe leki przeciwzapalne, zastosowanie kliniczne – część ogólna).
- Dawkowanie według Byers i Dhupa (2005): 1 mg/kg co 12 godz. przez 5 dni; następnie: 1 mg/kg co 24 godz. przez 5 dni; następnie: 1 mg/kg co 48 godz. przez 5 dni.

Uwagi:

- dawka leku powinna być zmniejszana stopniowo,
 - dawki rzędu 1,25 mg/kota stosowane co 72 godz. mogą być wystarczające dla części pacjentów,
 - u niektórych pacjentów robi się przerwy w leczeniu, a u innych nie; bliższe omówienie tego zagadnienia przekracza ramy niniejszego opracowania.
- b) Steroidoterapia parenteralna.** Według Padrid (2009) ten typ leczenia powinien ograniczać się jedynie do sytuacji, w których prowadzenie leczenia doustnego lub wziewnego jest niemożliwe. W tych przypadkach stosuje się SLPZ o przedłużonym czasie działania; zaleca się podawanie octanu metyloprednizolonu co 4-8 tygodni, w zależności od odpowiedzi na leczenie. Należy być świadomym, że w tego typu terapii ryzyko wystąpienia oraz stopnia nasilenia działań niepożądanych jest znacząco wyższe, niż w przypadku doustnej steroidoterapii.
- c) Steroidoterapia wziewna.** W ostatnich latach pojawia się coraz więcej doniesień i zaleceń dotyczących stosowania wziewnych SLPZ (znanych lepiej jako wziewne glikokortykosteroidy; wGKS) w leczeniu astmy kotów. Najwięcej danych dotyczących stosowania i skuteczności terapeutycznej dotyczy flutykazonu; z mniejszym powodzeniem stosowano starsze wGKS (beklometazon i budezonid). Mówiąc o wGKS w kontekście ich stosowania u zwierząt, ma się na myśli preparaty występujące w inhalatorach ciśnieniowych uwalniających ściśle odmierzone dawki leku (MDI; metered dose inhalers), które są aplikowane za pomocą komory inhalacyjnej [u zwierząt nie jest możliwe skuteczne podawanie leków występujących w inhalatorach proszkowych (DPI; dry powder inhaler)]. Brak jest kontrolowanych badań klinicznych nad skutecznością wGKS w terapii AO kotów, ale znajdują się liczne doniesienia z praktyki lekarskiej (sięgające do 1993 roku) wskazujące na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania flutykazonu w leczeniu tej choroby. Zdaniem Padrid (2009), a więc uznanego specjalisty w problematyce choroby o której mowa, flutykazon w dawce 44 µg nie wywiera zadowalającego efektu terapeutycznego. Natomiast po podaniu leku w dawce 110 µg co 12 godz. kotom z łagodnymi i umiarkowanymi postaciami AO uzyskuje się efekt terapeutyczny równy temu, jaki otrzymuje się po doustnym stosowaniu prednizolonu w dawce 5 mg/kg. Zdaniem tego autora koty z ciężkimi objawami AO powinny otrzymywać 220 µg flutykazonu co 12 godz. Padrid (2009) nie stwierdził, aby stosowanie flutykazono częściej niż co 12 godz. przynosiło dodatkowe korzyści terapeutyczne. Podane wyżej wielkości dawek, tj. 44, 110 i 220 µg wynikają z tego, że w USA flutykazon jest dostępny w handlu właśnie w tych trzech wariantach dawek (µg/dawkę inhalacyjną). W Polsce lek jest dostępny w dawkach inhalacyjnych wynoszących 50, 125 i 250 µg. Należy zaznaczyć, że uzyskanie efektu terapeutycznego za pomocą wziewnego SLPZ zajmuje ok. 10-14 dni. Dlatego

też w sytuacji, kiedy taki efekt jest wymagany natychmiastowo, ale leczenie docelowo będzie oparte o wziewną steroidoterapię, należy w początkowym okresie terapii jednocześnie stosować wGKS i doustne SLPZ o średnim czasie działania (np. prednizolon).

SLPZ w preparatach wziewnych zarejestrowanych do stosowania u człowieka

Substancja czynna	Nazwa handlowa i postać
Preparaty zawierające wyłącznie SLPZ	
Propionian flutykazonu	<i>Flixotide</i> , aerozol wziewny, zawiesina do inhalacji z nebulizatora
Dipropionian beklometazonu	<i>Cortare</i> , aerozol inhalacyjny
Budezonid	<i>Budair</i> , <i>Ribuspir</i> , aerozol inhalacyjny
Cyklezonid	<i>Alvesco</i> , aerozol inhalacyjny
Preparaty zawierające SLPZ w skojarzeniu z selektywnym długodziałającym β_2-agonistą	
Propionian flutykazonu + salmeterol	<i>Seretide</i> , aerozol wziewny
Dipropionian beklometazonu + formoterol	<i>Fostex</i> , aerozol inhalacyjny

Komory inhalacyjne (spejsery)

Inhalatory ciśnieniowe z dozownikiem (MDI; metered dose inhalers) zawierają pojemnik ze sprężonym gazem, który jest nośnikiem dla cząsteczek leku. Po naciśnięciu przycisku dochodzi do uwolnienia dokładnie określonej porcji sprężonego gazu zawierającego lek. Do inhalacji konieczne jest skoordynowanie wyzwolenia dawki i rozpoczęcia wdechu, stąd nie jest możliwe, aby w sposób bezpośredni skutecznie stosować tego typu preparaty u zwierząt. Dlatego konieczne jest ich podawanie za pośrednictwem komory inhalacyjnej, tzw. spejsera, gdyż urządzenie to eliminuje konieczność koordynowania wdechu z momentem uwolnienia leku. Optymalnie jest stosować spejsery przeznaczone dla kotów (Aerokat), choć można także adaptować komory ludzkie (np. OptiChamber) dostępne w każdej aptece.

Dlaczego warto starać się leczyć AO w oparciu o wziewną steroidoterapię, bez jednoczesnego ogólnego stosowania SLPZ?

Nie ma zgody co do tego, czy wziewne SLPZ są prawie całkowicie pozbawione poważnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych, czy też takie działania w jakimś zakresie mogą mieć miejsce. Prawdopodobnie przy wysokich dawkach leki te mogą wywierać systemowe działania niepożądane. Nie ulega jednak wątpliwości, że wziewna steroidoterapia jest nieporównanie bezpieczniejsza od ogólnoustrojowej. Jest to uwarunkowane nie tylko lokalną aplikacją leku, lecz również wynika z jego farmakokinetyki, gdyż część leku, która uległa wchłonięciu w drogach oddechowych, zostaje prawie całkowicie zmetabolizowana w wątrobie już przy pierwszym przejściu przez nią, czyli zanim dostanie się do układu tętniczego. Na wysokie bezpieczeństwo tych leków wskazuje choćby to, że są rutynowo stosowane w AO u dzieci. Uważa się,

że współczynnik korzyść/ryzyko zdecydowanie przemawia za ich stosowaniem u tej grupy pacjentów, ponieważ nieodwracalne zmiany w układzie oddechowym związane z brakiem kontroli zapalenia są bardziej niebezpieczne, niż domniemane ogólne wpływy związane ze stosowaniem tych leków. Podkreśla się, że leki te w związku z lokalną immunosupresją mogą wywoływać zakażenia grzybicze jamy ustnej i gardła. Odpowiedzią na to było zsyntetyzowanie cyklozenidu, leku aktywowanego *in situ*. Jest to prolek, którego aktywny metabolit (desizobutyryl cyklezonidu) powstaje dopiero w drzewie oskrzelowym pod wpływem swoistych esteraż płucnych, dzięki czemu nie wywołuje objawów ubocznych w górnych drogach oddechowych. Co więcej, 99% wchłoniętego leku jest metabolizowana do nieaktywnych form podczas pierwszego przejścia przez wątrobę, co sprawia, że prawdopodobieństwo niepożądanego działania ogólnoustrojowego zostało znacznie zredukowane w porównaniu z innymi lekami. Obecnie brak jest wiarygodnych danych na temat stosowania tego leku u małych zwierząt.

Wziewnie czy ogólnie?

Nie istnieją ujednoczone wytyczne co do tego, jak powinna wyglądać steroidoterapia AO kotów. W starszych opracowaniach zaleca się doustne stosowanie leków, podczas gdy w nowszych wskazuje się na wziewne SLPZ, jako na alternatywę względem ogólnego podawania tych środków. Zasadniczo istnieją trzy postulowane możliwości steroidoterapii AO kotów:

Monoterapia z zastosowaniem doustnego SLPZ o średnim czasie działania; zalecany:	Terapia skojarzona: doustny SLPZ o średnim czasie działania + wziewny SLPZ; zalecane:	Monoterapia z zastosowaniem wziewnego SLPZ; zalecany:
• prednizolon	• prednizolon + flutykazon	• flutykazon

Rozsądne wydaje się następujące podejście:

- Jeżeli choroba nie przebiega ciężko, to warto podjąć próbę jej kontroli z zastosowaniem wziewnego SLPZ; zalecany flutykazon.
- Jeżeli próba kontroli AO z zastosowaniem wziewnej steroidoterapii zakończyła się niepowodzeniem terapeutycznym, należy wdrożyć doustny SLPZ o średnim czasie działania; zalecany prednizolon.

Selektywni β_2 -agoniści

1. Leki krótko/szybko działające (SABA/RABA; Short/Rapid-acting β_2 -agonists): terbutalina, salbutamol, fenoterol i klenbuterol:

- Krótki okres działania, tj. od 4 do 6 godz. (nie zabezpieczają one chorych przed nocnymi napadami duszności).
- W AO kotów zaleca się stosowanie salbutamolu (wziewnie) lub terbutaliny.
- Leki te powinny być stosowane tylko w trybie doraźnym, czyli do przerywania napadu duszności. Efekt bronchodylatacyjny po wziewnym podaniu salbutamolu występuje po ok. 15 min. i utrzymuje się ok. 4 godz. W medycynie człowieka w terapii ciężkiego zaostrzenia astmy salbutamol podaje się parenteralnie, ale brak jest zaleceń co do takiej drogi podawania leku w leczeniu analogicznego stanu u kotów. Efekt bronchodylatacyjny po podskórnym podaniu terbutaliny zaczyna pojawiać się po ok. 15 min., a jego szczyt występuje po ok. 30-60 min.; w przypadku doustnego stosowania terbutaliny szczyt efektu bronchodylatacyjnego występuje po ok. 2-3 godz. od podania leku.
- Nie należy leków z grupy SABA stosować regularnie do zapobiegania napadom duszności z uwagi na to, że w czasie długotrwałego systematycznego podawania tych leków, istnieje duże ryzyko rozwoju tolerancji na ich bronchodylatacyjne działanie.

2. Leki długodziałające (LABA; Long-acting β_2 -agonists): salmeterol i formoterol.

- W medycynie człowieka leki te stosowane są do długotrwałego leczenia astmy, w celu zapobiegania napadom duszności.
- Nie należy podawać salmeterolu w celu przerwania napadu duszności, gdyż jego działanie jest zbyt wolne, aby mógł być stosowany w tym celu (efekt bronchodylatacyjny ujawnia się dopiero po ok. 1-2 godz. od zastosowania).

W ostatnich latach wielu lekarzy weterynarii zaczęło stosować salmeterol w AO kotów (prawdopodobnie na zasadzie ekstrapolowania wytycznych dotyczących farmakoterapii astmy człowieka: łączne stosowanie salmeterolu i wziewnych SLPZ stanowi dziś podstawę leczenia astmy u ludzi) i rekomendować go jako lek, który może skutecznie zapobiegać napadom duszności. W literaturze brak jest danych na temat skuteczności klinicznej tego leku w AO kotów, jakkolwiek dostępne są 3 doniesienia naukowe dotyczące oceny bronchodylatacyjnego działania salmeterolu z użyciem modelu kociej astmy. Dwa z nich wskazują, że stosowanie leku przynosiło korzyści (znaczącą poprawę drożności dróg oddechowych), szczególnie gdy lek był stosowany w skojarzeniu z flutykazonem. W jednym nie wykazano, aby monoterapia

z zastosowaniem salmeterolu leku przynosiła korzyści terapeutyczne, jakkolwiek lek był stosowany krótkoterminowo, stąd wyniki te są mało wiążące. W związku z tym, że tak niewiele wiadomo o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania salmeterolu w leczeniu AO kotów, należy podkreślić, że jego wdrażanie do terapii tej choroby ma dziś definitywnie charakter eksperymentalny.

Zastosowanie cyproheptadyny w astmie kotów

Cyproheptadyna jest klasyfikowana jako lek przeciwhistaminowy, ale nie z tego wynika jej działanie terapeutyczne w AO kotów, gdyż wiadomo, że antagonizowanie działania histaminy nie przynosi korzyści terapeutycznych w tej jednostce chorobowej. Uważa się, że działanie to jest uwarunkowane oddziaływaniem antyserotoninowym:

- Serotonina jest głównym mediatorem znajdującym się w komórkach tucznych kotów, dlatego to ten autakoid, a nie histamina, odgrywa ważną rolę w wywoływaniu napadu astmatycznego u kotów (degranulacja komórek tucznych → uwolnienie serotoniny → aktywacja receptorów 5-HT w mięśniówce gładkiej oskrzeli → skurcz mięśniówki gładkiej oskrzeli → zwężenie dróg oddechowych → duszność). Należy jednak dodać, że patomechanizm tego napadu jest słabo poznany i nie wiadomo, czy i na ile inne niż serotonina mediatory w tym pośredniczą (np. rola leukotrienów jest niejasna).
- Cyproheptadyna jako antagonist receptorów serotoninerгіcznych (5-HT_{1A} i 5-HT_{2A}) uniemożliwia zwiążanie się serotoniny z nimi, a więc przeciwdziała indukcji skurczu oskrzeli.

Znajdują się doniesienia wskazujące, że długotrwałe stosowanie cyproheptadyny przeciwdziałało występowaniu napadów duszności u niektórych kotów leczonych na AO. Nie ma jednakże jasnych wytycznych co do miejsca i roli tego leku w chorobie, o której mowa, ale sugeruje się, że nie powinien on być stosowany jako alternatywa dla SLPZ. W świetle obecnego postrzegania astmy jako przewlekłej choroby zapalnej, jej terapia (za wyjątkiem postaci łagodnej sporadycznej) bez udziału SLPZ jest niewłaściwa, gdyż nie zapewnia kontroli zapalenia toczącego się w drogach oddechowych. Dlatego cyproheptadyna powinna być raczej traktowana jako środek wspierający steroidoterapię (być może umożliwiający zmniejszenie dawki leku doustnego lub poprawiający skuteczność leku wziewnego). Wydaje się, że jedynymi sytuacjami, w których stosowanie cyproheptadyny bez skojarzenia z SLPZ jest uzasadnione, są:

- pacjenci z przeciwwskazaniem bezwzględnym do stosowania SLPZ (np. z cukrzycą),
- pacjenci z łagodną sporadyczną postacią astmy.

Należy jednak pamiętać, że lek nie przerywa napadu duszności, stąd w przypadku jego wystąpienia należy wdrożyć lek z grupy szybko działających β_2 -agonistów (salbutamol lub terbutalina).

Cyproheptadyna:

- Jest lekiem, którym można próbować ZAPOBIEGAĆ napadom duszności.
- NIE PRZERYWA istniejącego napadu duszności, gdyż nie wpływa na serotoninę już zwiążaną ze swoistymi receptorami w drogach oddechowych.

Sugerowane algorytmy leczenia AO u kotów

Według Padrid (2004)	
Przebieg łagodny	<ul style="list-style-type: none"> • Podawać 110 µg flutykazonu wziewnie co 12 godz. używając spejsera AeroKat; należy mieć na uwadze, że efekt terapeutyczny wystąpi dopiero po 7-14 dniach stosowania leku. • Jeżeli chorobę udaje się skutecznie kontrolować przez 2 miesiące, to można podjąć próbę redukcji częstotliwości stosowania flutykazonu do jednej dawki (110 µg) na dzień; u części pacjentów udaje się w ten sposób długoterminowo kontrolować AO. • Salbutamol (w postaci wziewnej) powinien być stosowany tylko w trybie doraźnym, czyli do przerywania napadu duszności.
Przebieg umiarkowany	<ul style="list-style-type: none"> • Podawać 110 µg flutykazonu wziewnie co 12 godz., używając spejsera AeroKat. • Dodatkowo podawać 1 mg/kg prednizonu p.o. co 12 godz. przez 5 dni, a następnie 1 mg/kg prednizonu p.o. co 24 godz. przez 5 dni. • Po 10 dniach skojarzonej steroidoterapii wziewnej i ogólnej, należy odstawić prednizolon (o ile doszło do remisji objawów) i prowadzić dalsze leczenie w oparciu o wziewne podawanie flutykazonu. • Salbutamol (w postaci wziewnej) powinien być stosowany tylko w trybie doraźnym, czyli do przerywania napadu duszności.
Przebieg ciężki	<ul style="list-style-type: none"> • Tlenoterapia. • Podać 2 mg/kg deksametazonu i.v. (w preparatach szybko działających). • Podawać wziewnie salbutamol co 30 min przez 4 godz. • Po ustabilizowaniu stanu pacjenta: <ul style="list-style-type: none"> ➢ stosować 110-220 µg flutykazonu wziewnie co 12 godz. ➢ jeżeli jest taka potrzeba podawać salbutamol co 6 godz. ➢ część z tych pacjentów będzie wymagać okresowego doustnego stosowania prednizonu lub alternatywnie bardzo wysokich dawek wziewnego flutykazonu (880 µg/dzień), jakkolwiek jest to już kwestia indywidualnego dopasowania leczenia.

Według Hirta (2003)	
AO łagodna sporadyczna	<ul style="list-style-type: none"> • Wziewny szybko działający β_2-agonista (salbutamol) w trybie doraźnym, czyli do przerywania napadu duszności.
AO łagodna przewlekła	<ul style="list-style-type: none"> • Wziewny SLPZ (flutykazon). • Wziewny szybko działający β_2-agonista (salbutamol) w trybie doraźnym, czyli do przerywania napadu duszności.
AO umiarkowana przewlekła	<ul style="list-style-type: none"> • Wziewny SLPZ (flutykazon). • Wziewny długodziałający β_2-agonista (salmeterol) lub alternatywnie lek z grupy metyloksantyn (teofilina). • Wziewny szybko działający β_2-agonista (salbutamol) w trybie doraźnym, czyli do przerywania napadu duszności.*
AO ciężka przewlekła	<ul style="list-style-type: none"> • Wziewny SLPZ (flutykazon). • Wziewny długodziałający β_2-agonista (salmeterol) lub alternatywnie lek z grupy metyloksantyn (teofilina). • W okresach zaostrzeń cykle leczenia z zastosowaniem ogólnej steroidoterapii. • Wziewny szybko działający β_2-agonista (salbutamol) w trybie doraźnym, czyli do przerywania napadu duszności.*
<p>* Sugestia autora. Zdarza się, że mimo wziewnego stosowania długodziałającego β_2-agonisty [tj. salmeterolu według zaleceń Hirta (2003)] dochodzi do wystąpienia napadu duszności. Aby go przerwać, należy zastosować szybko działającego β_2-agonistę, czyli salbutamol lub ewentualnie terbutalinę. Należy pamiętać, że salmeterol zupełnie nie nadaje się do tego celu, ponieważ działa zbyt wolno.</p>	

Zestawienie leków znajdujących/mogących znaleźć zastosowanie w AO kotów

Grupa leków	Substancja czynna	Sugerowane wskazanie lub rola w terapii AO kotów	Sugerowane dawkowanie i częstotliwość stosowania
Leki podstawowe			
Szybko działające do podawania parenteralnego	Sól sodowa fosforanu deksametazonu (<i>Dexasone, Dexaven</i> , prep. iniekcyjny)	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie doraźne ciężkiego zaostrzenia AO (tj. stanu astmatycznego). Nie stosować w leczeniu długotrwałym. 	1-2 mg/kg jednorazowo, i.v., i.m.
	Sól sodowa bursztynianu metyloprednizolonu (<i>Solut-Medrol</i> , prep. iniekcyjny)		10-30 mg/kg, lub 50-100 mg/kota i.v.
Długodziałające do podawania parenteralnego	Octan metyloprednizolonu (<i>Depo-Medrone I, Depo-Medrol</i> , prep. iniekcyjny)	Leczenie długotrwałe: wyłącznie w przypadkach, w których nie jest możliwe prowadzenie terapii doustnej lub wziewnej.	10-20 mg/kota; według Padrid (2009) co 4-8 tygodni; według innych autorów co 4 tygodnie (\pm 1 tydzień); stosować najrzadziej, jak to jest możliwe.
O średnim czasie działania doustnego	Prednizolon (<i>Encortolon</i> , tabletki)	Leczenie długotrwałe jako jedyny SLPZ.	Dawkowanie według Padrid (2009): dawka inicjująca: 1-2 mg/kg p.o. co 12 godz. przez 5-7 dni; w przypadku uzyskania poprawy, należy stopniowo redukować dawkę leku przez 2-3 miesiące.
Do podawania wziewnego	Propionian flutykazonu (<i>Flixotide</i> , 50, 125 i 250 µg/dawkę inhalacyjną [†])	<p>Pomocniczo w długotrwałej steroidoterapii wziewnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> początkowo, jeżeli istnieje konieczność szybkiej indukcji efektu terapeutycznego, przejsięciowo w okresach zaostrzeń choroby. <p>Leczenie długotrwałe jako jedyny SLPZ (w okresach zaostrzeń choroby w skojarzeniu z doustnym SLPZ o średnim czasie działania).</p>	<p>np. 1 mg/kg p.o. co 12 godz. przez 5 dni, a następnie 1 mg/kg prednizonu p.o. co 24 godz. przez 5 dni. Dawkę dostosowywać do odpowiedzi i stopniowo redukować.</p> <ul style="list-style-type: none"> Podawać używając komory inhalacyjnej. Postacie o łagodnym i umiarkowanym przebiegu: 110 µg co 12 godz. Postacie ciężkie u pacjentów w stanie stabilnym[†]: 110-220 µg co 12 godz.; w przypadku zaostrzeń 880 µg/dzień.

Steroidowe leki przeciwzapalne (SLPZ)

Bronchodylatory, czyli leki rozszerzające światło oskrzeli		Selektywne β_2 -agoniści	
Grupa leków	Leki o szybkim i krótkim czasie działania		Długodziałające do
	Do podawania wzelnego	Do stosowania ogólnego	podawania wzelnego
Substancja czynna	Sugerowane wskazanie lub rola w terapii AO kotów		
Salbutamol (<i>Sabumalin, Velaspir, Ventolin</i> , 100 μ g/dawkę inhalacyjną ²)	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie dorażne ciężkiego zaostrzenia AO. Leczenie długotrwałe: tylko w trybie dorażnym, czyli do przerywania napadu duszności. 		
	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie dorażne ciężkiego zaostrzenia AO, jeżeli nie można zastosować wziewnie salbutamolu. Leczenie długotrwałe (p.o.): tylko w wyjątkowych sytuacjach; głównie w przypadku rozwinięcia się oporności na teofilinę. 		
Terbutalina (obecnie brak zarejestrowanego preparatu w Polsce)	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie długotrwałe w celu zabezpieczenia pacjenta przed napadami duszności [według Hirta (2003) w postaciach umiarkowanych i ciężkich]. Lek nie stanowi alternatywy dla SLPZ; jeżeli jest stosowany, to równocześnie z lekiem z tej grupy. Lek nie stanowi alternatywy dla szybko działających β_2-agonistów (tj. salbutamolu i terbutaliny) w przerywaniu napadu duszności, gdyż jego działanie jest zbyt wolne, aby mógł być stosowany w tym celu. 		
Salmeterol (<i>Pulventi, Serevent</i> , 25 μ g/dawkę inhalacyjną ²)	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie długotrwałe w celu zapobiegania napadom duszności⁴. Najlepiej stosować preparaty długodziałające, jakkolwiek ich dawki w kotów nie jest dobrze ustalone. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu, gdyż jest to lek o niskim wskaźniku terapeutycznym. 		
Teofilina (<i>Theovent, Theospirex retard</i> , tabletki)	<ul style="list-style-type: none"> Preparaty zwykłe: 4 mg/kg co 8-12 godz.. Preparaty o przedłużonym działaniu: według Padrid (2009) 25, a według Boothe (2012) 20 mg/kg co 24 godz.⁵ 		
Sugerowane dawki i częstotliwość stosowania		Sugerowane dawki i częstotliwość stosowania	
100 μ g, czyli jedna dawka inhalacyjna co 15-30 min.		100 μ g, czyli jedna dawka inhalacyjna.	
0,01 mg/kg s.c. lub i.m. co 8-12 godz.		0,01 mg/kg s.c. lub i.m. co 8-12 godz.	
Istnieją dwa zalecenia co do dawkowania doustnego terbutaliny w leczeniu długotrwałym:		Istnieją dwa zalecenia co do dawkowania doustnego terbutaliny w leczeniu długotrwałym:	
<ul style="list-style-type: none"> 0,15 mg/kg co 12 godz. lub 0,312-0,625 mg/kota co 8 godz.; dawka maksymalna to 1,25 mg/kota. 		<ul style="list-style-type: none"> 25 μg, czyli 1 dawka inhalacyjna co 12 godz. Czas działania ok. 12 godz., tak więc, aby przeciwdziałać wystąpieniu napadu astmatycznego, lek należy stosować regularnie co 12 godz. 	

Grupa leków	Substancja czynna	Sugerowane wskazanie lub rola w terapii AO kotów	Sugerowane dawkowanie i częstotliwość stosowania
Leki stosowane pomocniczo⁶ lub alternatywnie⁷ względem leków podstawowych			
Lek przeciwserotoninowy	Cyproheptadyna (<i>Perritol</i> , tabletki i syrop)	<ul style="list-style-type: none"> • Jako środek pomocniczy do zapobiegania napadom duszności u pacjentów długotrwałe leczonych SLPZ (w celu wzmocnienia efektu terapeutycznego SLPZ lub obniżenia ich dawki). • Jako środek do zapobiegania napadom duszności u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni SLPZ, w skojarzeniu z salmeterolem lub bez, w zależności od postaci choroby i odpowiedzi na lek. • Jako długoterminowa monoterapia zapobiegająca napadom duszności u pacjentów z łagodną sporadyczną postacią AO. • Lek nie przerywa istniejącego napadu duszności. 	<ul style="list-style-type: none"> • 300-500 µg/kg co 8-12 godz. lub • 2 mg/kota co 12-24 godz.
Lek immunosupresyjny	Cyklosporyna (<i>Atopica</i> , preparat weterynaryjny w postaci roztworu doustnego)	<ul style="list-style-type: none"> • Jako lek pomocniczy do stosowania u pacjentów długotrwałe leczonych SLPZ i β₂-agonistami, u których nie udaje się kontrolować choroby tymi środkami (według Hirta, 2003). • Jako środek do zapobiegania napadom duszności u pacjentów, którzy nie mogą być leczeni SLPZ (według Permas, 2010); w skojarzeniu z salmeterolem lub bez, w zależności od postaci choroby i odpowiedzi na lek. • Lek nie przerywa napadu duszności. 	10 mg/kg p.o. co 12 godz.
Leki przeciwleukotrienowe (antagoniści receptora CysLT1)	<ul style="list-style-type: none"> • Zafirlukast (<i>Accolate</i>, tabletki) • Montelukast (<i>Asmenol</i>, <i>Montelak</i> i in., tabletki) 	<p>Brak jest dowodów wskazujących na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tych leków w AO kotów. Tym niemniej pewni autorzy biorą pod uwagę możliwość ich użycia w niektórych przypadkach tej choroby. Przy dzisiejszym stanie wiedzy leki przeciwleukotrienowe można próbować stosować w takich sytuacjach, jako to opisano dla cyklosporyny [według sugestii Boothe (2012)].</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zafirlukast: 1-2 mg/kg co 12 godz. • Montelukast: 0,5-1 mg/kg co 24 godz.

Grupa leków	Substancja czynna	Sugerowane wskazanie lub rola w terapii AO kotów	Sugerowane dawkowanie i częstotliwość stosowania
Bronchodylator o natychmiastowym działaniu	Epinefryna (<i>Adrenalina</i> WZF, <i>Anapen</i> , prep. iniekcyjny)	Leczenie doraźne ciężkiego zaostrzenia AO. Z uwagi na poważne działania niepożądane stosowanie epinefryny należy ograniczyć do przypadków, w których nie udało się opanować duszności z zastosowaniem selektywnego β_2 -agonisty.	20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ s.c. lub 0,1 ml/kota roztworu 1:1000 s.c.; w razie potrzeby można powtórzyć po 5-15 min.
<p>Uwagi i komentarze</p> <p>¹ Należy bezwzględnie stosować szybko działające preparaty, a więc łatwo rozpuszczalne estry SLPZ (sól sodową fosforanu lub sól sodową bursztynianu metyloprednizolonu).</p> <p>² Jako inhalator ciśnieniowy z dozownikiem.</p> <p>³ Ma się tu na myśli pacjentów w stanie stabilnym, u których choroba, jeżeli nie jest kontrolowana, przebiega ciężko. Opanowanie ciężkiego przebiegu AO wymaga złożonego leczenia, co zostało opisane w tekście.</p> <p>⁴ Teofilina jest słabszym broncholytykiem niż β_2-agoniści. Oprócz tego efektu, lek wywiera pewne działanie antyalergiczne i przeciwzapalne.</p> <p>⁵ Dawkowanie preparatów teofiliny o przedłużonym działaniu u kotów nie jest w pełni ustalone; biodostępność poszczególnych preparatów różni się. Należy zachować dużą ostrożność przy stosowaniu tego typu leków.</p> <p>⁶ Mówiąc o leku pomocniczym ma się na myśli środek stosowany dodatkowo do leku/leków podstawowego/ych celem wzmocnienia/indukcji efektu terapeutycznego na zasadzie addycji lub synergizmu hiperaddycyjnego.</p> <p>⁷ Dotyczy pacjentów, którzy nie mogą być leczeni SLPZ: pacjenci nietolerujący tych leków lub tacy, u których istnieje przeciwwskazanie bezwzględne do ich stosowania (np. z cukrzycą).</p>			

Główne pozycje literatury wykorzystane do opracowania niniejszego rozdziału

- Boothe D.W.* (2012) Drugs affecting the respiratory system, 745-782. W: Small Animal Clinical Pharmacology & Therapeutics. Red. Boothe D.W., wyd. II, Elsevier Saunders, St. Louis.
- Byers C.G., Dhupa N.* (2005) Feline Bronchial Asthma: treatment. The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian, 27, 426-431.
- Hirt R.A.* (2003) Felines Asthma bronchiale - Überblick und neue Erkenntnisse. Die Wiener Tierärztliche Monatsschrift, 90, 110-123.
- Padrid P.* (2009) Chronic Bronchitis and Asthma in Cats. W: Kirk's Current Veterinary Therapy, 650-658. Red. Bonagura J.D., Twedt D.C., wyd. XIV, Saunders Elsevier, St. Louis.
- Padrid P.* (2004) Feline asthma. Treatment guidelines for using inhaled medication. Dostępność: http://www.felineasthma.org/pdf/inhaled_protocol.pdf
- Padrid P.* (2000) Feline Asthma. Diagnosis and treatment. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 30, 1279-1293.
- Pernas G.S.* (2010) Feline asthma. Veterinary Focus, 20, 10-17.
- Reinero C.R.* (2011) Advances in the understanding of pathogenesis, and diagnostics and therapeutics for feline allergic asthma. Veterinary Journal, 190, 28-33.

**FARMAKOLOGIA
OKULISTYCZNA**

FARMAKOLOGIA OKULISTYCZNA

CZEŚĆ OGÓLNA

Farmakoterapia zakażeń bakteryjnych narządu wzroku

Etiologia

Etiopatogeneza zakażeń bakteryjnych oka jest różnorodna. Mogą one występować pierwotnie (psy), bądź być zakażeniami wtórnymi do infekcji wywołanych wirusami lub chlamydiami (koty), lub stanowić powikłanie chorób alergicznych, autoimmunologicznych i innych. Nierzadko są następstwem niedostatecznej produkcji lub rozprowadzania filmu łzowego (dysfunkcja powiek); mogą też stanowić powikłanie oparzenia oka i zabiegów chirurgicznych przeprowadzanych na gałce ocznej. Niekiedy do zakażenia narządu wzroku dochodzi na skutek rozprzestrzenienia się infekcji z sąsiednich tkanek lub jest ono wynikiem zakażenia przerzutowego związanego z posocznicą. Brak kontroli nad towarzyszącą zakażeniu reakcją zapalną i jej następstwami może mieć katastrofalne skutki względem delikatnych struktur oka. Dlatego, by osiągnąć pomyślny efekt leczenia, terapia powinna być zwykle podjęta natychmiastowo i prowadzona w sposób intensywny, szczególnie gdy dotyczy wrzodziejącego zapalenia rogówki (tzw. wrzód/owrzodzenie rogówki), które należy do jednej z najczęściej spotykanych chorób w okulistyce weterynaryjnej. Przed rozpoczęciem leczenia wskazane jest pobranie materiału do badania mikrobiologicznego. Biorąc jednak pod uwagę długi okres oczekiwania na wyniki tego badania, zwykle konieczne jest podjęcie terapii empirycznej, szczególnie, gdy dotyczy to ostro przebiegających zakażeń narządu wzroku i wrzodu rogówki. W sytuacjach takich dobór chemioterapeutyku powinien być zgodny z klinicznym podejrzeniem charakteru czynnika zakażającego i jego wrażliwości. W tym kontekście oczywista staje się konieczność znajomości przez lekarza weterynarii typowej flory bakteryjnej, której przypisuje się udział w etiologii zakażeń narządu wzroku oraz jej wrażliwości na leki przeciwbakteryjne.

Czynniki etiologiczne zakażeń zewnątrzgałkowych struktur oka u psów

Zarazek	Badanie							Średnia ± SD
	Gerding i wsp. (1988) Psy (151*) z objawami zapaleń różnych zewnątrzgałkowych struktur oka	Stanz i wsp. (1995) Psy (141*) z zapaleniem spojówek	Stanz i wsp. (1995) Psy (17*) z zapaleniem rogówki	Prado i wsp. (2005) Psy (15*) z zapaleniem rogówki	Lin i Petersen-Jones (2007) Psy (190*) z zapaleniem rogówki	Wang i wsp. (2008) Psy (29*) z wrzodzącym zapaleniem rogówki		
<i>Staphylococcus spp.</i>	39,3%	47,3%	16,7%	56,7%	49,0%	47,06%	42,7% ± 13,9	
<i>Streptococcus spp.</i>	25,2%	23,7%	27,8%	10,8%	7,0%	12,94%	17,9% ± 8,7	
<i>Corynebacterium spp.</i>	3,9%	-	-	18,9%	7,0%	3,53%	8,3% ± 7,2	
<i>Enterococcus spp.</i>	0	0	5,6%	-	6,0%	-	5,8% ± 0,3	
<i>E. coli</i>	4,7%	4,4%	16,7%	2,7%	5,8%	2,35%	6,1% ± 5,3	
<i>Proteus spp.</i>	0,8%	2,6%	0	2,7%	-	0	1,2% ± 1,3	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9,4%	0	5,6%	5,4%	7,6%	8,94%	6,2% ± 3,4	
<i>Pasteurella multocida</i>	1,6%	0	11,1%	-	-	-	4,2% ± 5,9	

- Nie oznaczano lub brak danych

*Liczba badanych zwierząt

Jak wynika z powyższych badań, najbardziej prawdopodobnym czynnikiem etiologicznym zakażeń zlokalizowanych zewnątrzgałkowo (przede wszystkim dotyczy to zakażeń spojówek i rogówki) są bakterie z rodzaju *Staphylococcus*. Dominującym gatunkiem jest *Staphylococcus intermedius*. W poszczególnych badaniach wykazano, że stanowił on 78,6% (Gerding i wsp., 1988), 71,4% (Prado i wsp., 2005), 60,3% (Lin i Petersen-Jones, 2007) i 65,0% (Wang i wsp., 2008). Biorąc powyższe pod uwagę jasne jest, że dobierając lek do empirycznej terapii ocznych zakażeń zewnątrzgałkowych u psów, należy bezwzględnie zastosować środek, który wykazuje wysoką aktywność wobec bakterii z rodz. *Staphylococcus*. Drugim co do częstości występowania patogenem jest paciorkowiec; bakterie z rodz. *Corynebacterium* i *Enterococcus* również mogą wywoływać lub mieć udział w etiologii ocznych zakażeń zewnątrzgałkowych u psów. Bakterie Gram-ujemne rzadko są zaangażowane w etiologię tych infekcji, jakkolwiek ich znaczenia nie należy ignorować. *Pseudomonas aeruginosa* jest bardzo częstym czynnikiem etiologicznym wyjątkowo szybko postępującego (tzw. stapiającego) wrzodu rogówki. Niezastosowanie właściwego leczenia (cyprofloksacyna lub preparaty fortyfikowane) w tej infekcji będzie mieć katastrofalne skutki dla narządu wzroku, gdyż może zakończyć się rozpadem rogówki, czego konsekwencje są dobrze znane. Z uwagi na delikatność rogówki, jej łatwą podatność na zakażenia, fatalne w skutkach procesy towarzyszące jej zapaleniu (waskularyzacja, fibroplazja, pigmentacja, tworzenie ziarniny), które łatwo prowadzą do jej nieprzezierności, a w konsekwencji do nieodwracalnego upośledzenia widzenia lub jego całkowitej utraty, konieczne jest, aby w przypadkach jej zakażeń prowadzić agresywne leczenie fluorochinolami lub antybiotykami, bądź ich kombinacjami, o szerokim zakresie działania. Pamiętaj: z uwagi na możliwość powstania nieodwracalnych zmian w rogówce, jako następstwa nieskutecznej terapii jej zakażenia (tj. zastosowania leku nie obejmującego swym zakresem działania patogenu odpowiedzialnego za jej zakażenie), nie można sobie pozwolić na ryzyko leczenia infekcji bakteryjnych rogówki lekiem wąskozakresowym, nawet jeżeli jego spektrum działania obejmuje typowe czynniki etiologiczne tej choroby, tj. gronkowce i paciorkowce (np. erytromycyna, azytromycyna, kwas fusydowy i bacytracyna). Taka wąskozakresowa terapia może być zastosowana tylko wtedy, kiedy niepowodzenie terapeutyczne i związana z tym korekta leczenia, nie grożą nieodwracalnymi zmianami w obrębie narządu wzroku (np. zakażenia spojówek o łagodnym i umiarkowanym przebiegu). W sytuacji kiedy nie wykonano badania mikrobiologicznego, a zastosowanie leku o wąskim zakresie działania obejmującym bakterie Gram-dodatnie zakończyło się niepowodzeniem terapeutycznym, należy zastosować lek przeciwbakteryjny z innej grupy, który swoim zakresem działania nadal będzie obejmować te drobnoustroje oraz dodatkowo bakterie Gram-ujemne tlenowe. W międzyczasie trzeba bezwzględnie wykonać badanie mikrobiologiczne. Należy jednak zauważyć, że w praktyce i tak lekarze stosują w leczeniu I rzutu (ma się tu na myśli leczenie miejscowe) chemioterapeutyki o zakresie obejmującym zarówno bakterie Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne [np. tobramycynę,

gentamycynę, norfloksacynę, ofloksacynę (nie działają na paciorkowce), chloramfenikol, cyprofloksacynę, lewofloksacynę, kombinację bacytracyny z neomycyną], gdyż leki wąskozakresowe są albo niedostępne w Polsce (kwas fusydowy), albo niedawno pojawiły się na rynku i brak jest w literaturze danych i zaleceń dotyczących ich stosowania u zwierząt (erytromycyna i azytromycyna).

U kotów bardzo często diagnozowaną chorobą oka jest przewlekłe zapalenie spojówek. Pierwotnymi czynnikami etiologicznym tej choroby są herpeswirus kotów typu 1 (FHV-1), *Chlamydomphila felis* i mykoplazmy, podczas gdy zakażenie bakteryjne rzadko leży u jej podstaw. Jednakże bakterie (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* i *Pasteurella spp.*) mogą być czynnikami wikłającymi zapalenie spojówek powstałe w wyniku zakażenia *Chlamydomphila felis* i FHV-1, stąd antybiotyki i fluorochinolony również znajdują zastosowanie w terapii tej choroby u kotów.

Antybiotykoterapia ma tak samo kluczowe znaczenie w terapii wrzodziejącego zapalenia rogówki u kotów, jak u psów. Chociaż nie uznaje się, aby bakterie były patogenami nabłonka rogówki, a więc pierwotnymi czynnikami sprawczymi tej choroby [pierwotne czynniki „uruchamiające” chorobę i otwierające drogę do zakażenia zrębu rogówki przez bakterie to m.in. zakażenie FHV-1 i prawdopodobnie chlamydami (koty), dysfunkcja powiek, urazy, ciała obce, niedobory w produkcji łez], to przerwanie nabłonka rogówki prowadzi prędzej czy później do zakażenia bakteryjnego jej zrębu, czego następstwem jest jego niszczenie (z udziałem bakteryjnych i endogennych metaloproteinaz), wyrażone jako owrzodzenie rogówki.

Ropień pozagałkowy i ropne zapalenie tkanki łącznej oczodołu (ropowica oczodołu) u małych zwierząt mogą powstawać w wyniku rozprzestrzenienia się zakażenia drogą krwi lub przez ciągłość tkanek z ogniska pierwotnego (np. zakażenia zatok przynosowych, zakażenia stomatologiczne) lub mogą być spowodowane penetrującym urazem jamy ustnej związanym z obecnością ciała obcego. W etiologię tych zakażeń mogą być zaangażowane zarówno bakterie tlenowe Gram-dodatnie (*Staphylococcus spp.*), jak i Gram-ujemne (*E. coli*, *Pasteurella spp.*) oraz beztlenowce (*Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*; w etiologii ropowicy i ropnia oczodołu zawsze należy brać pod uwagę udział bakterii beztlenowych). Lokalizacja ogniska pierwotnego choroby stanowi wskazówkę co do etiologii zakażenia.

Bakteryjne zakażenia wnętrza gałki ocznej zdarzają się bardzo rzadko. Mogą powstawać w wyniku penetrującego urazu, zabiegu chirurgicznego na gałce ocznej (operacja zaćmy) lub mogą być skutkiem rozsiewu endogennego. Z uwagi na ciężki przebieg choroby należy prowadzić antybiotykoterapię szerokok zakresową.

Drogi podawania leków przeciwbakteryjnych w zakażeniach narządu wzroku

- 1. Stosowanie leków na rogówkę i do worka spojówkowego** (krople i maści okulistyczne). Jest to podstawowa droga do stosowania leków w terapii zakażeń narządu wzroku zlokalizowanych zewnątrzgałkowo, czyli infekcji spojówek, rogówki, powiek i ich gruczołów oraz narządu łzowego. Leki, które dobrze pokonują barierę rogówkowo-komorową (tj. chloramfenikol, kwas fusydowy i fluorochinolony) i osiągają w cieczy wodnistej oka stężenia terapeutyczne, mogą być stosowane wspomagająco (względem antybiotykoterapii ogólnej i wstrzyknięć podspojówkowych) w terapii zakażeń zlokalizowanych wewnątrzgałkowo.
- 2. Wstrzyknięcia podspojówkowe;** tą drogą stosuje się leki przeciwbakteryjne w terapii:
 - wrzodziejącego i niewrzodziejącego zapalenia rogówki o cięższym przebiegu,
 - zakażeń zlokalizowanych w przednim odcinku oka (egzogenne zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej).
- 3. Wstrzyknięcia do ciała szklanego (tzw. doszklistkowe);** tą drogą można stosować leki przeciwbakteryjne w terapii zapalenia bakteryjnego wnętrza gałki ocznej (*endophthalmitis*). W weterynarii praktycznie nie używa się tej drogi, gdyż iniekcja doszklistkowa wymaga specjalistycznej wiedzy i umiejętności; tego rodzaju wstrzyknięcia niosą ze sobą duże ryzyko uszkodzenia siatkówki.
- 4. Antybiotykoterapia ogólna:**
 - *endophthalmitis*,
 - profilaktyka *endophthalmitis* w związku z operacją zaćmy,
 - egzogenne (tj. pourazowe lub pooperacyjne) zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej,
 - ciężkie zakażenia rogówki, gdy proces przechodzi na twardówkę oraz do wnętrza gałki ocznej,
 - ciężko przebiegające owrzodzenia rogówki,
 - zakażenia oczodołu (ropień pozagałkowy, ropowica oczodołu) i mięśni oka,
 - ciężkie przypadki zakażenia narządu łzowego,
 - ciężkie przypadki zakażenia aparatu ochronnego oka.

Jeżeli zakażenie dotyczy zrębu rogówki i wymagana jest antybiotykoterapia ogólna, należy stosować leki wykazujące duże zdolności penetracyjne (z wyboru fluorochinolony). Jeżeli zakażenie jest zlokalizowane wewnątrzgałkowo, należy stosować leki, które przenikają barierę naczyniowo-komorową i są zdolne osiągać stężenia terapeutyczne w cieczy wodnistej oka. To zagadnienie jest stosunkowo słabo poznane, ale ustalono, że niektóre fluorochinolony (enrofloksacyna, lewofloksacyna, marbofloksacyna, moksyflokscyna i pefloksacyna) i cefalosporyny III generacji (cefotaksym, ceftriakson, ceftazydym i ceftyzoksym), są w stanie osiągać stężenia terapeutyczne w cieczy wodnistej wobec wielu wrażliwych na nie zarazków. Dotyczy to także innych leków (chloramfenikol, ampicylina, azlocylina, piperacylina, mezlocylina, fosfomy-

cyna, imipenem i linezolid), jednak to wymienione fluorochinolony i cefalosporyny wydają się być podstawowymi lekami do terapii i profilaktyki zakażeń wewnątrzgałkowych. Należy jednak dodać, że w przypadku infekcji wewnątrzgałkowych zwykle trzeba stosować wyższe dawki niż rutynowe, aby osiągnąć stężenia terapeutyczne wobec wrażliwych na lek zarazków. Wykazano np., że po podaniu enrofloksacyny psom w dawce 7,5 mg/kg lek uzyskiwał stężenie terapeutyczne w cieczy wodnistej wobec *Staphylococcus intermedius* i *E. coli*, ale nie wobec *Pseudomonas aeruginosa*. Wyniki innych badań wskazują, że rutynowa dawka marbofloksacyny dla psów, tj. 2 mg/kg, nie jest wystarczająca dla osiągnięcia stężenia terapeutycznego w cieczy wodnistej wobec *Pseudomonas aeruginosa*, podczas gdy zapewnia to podanie leku w dawce 5,5 mg/kg.

Uwaga: Stosowanie antybiotyków podspojówkowo i/lub ogólnie u pacjentów z wrzodzącym zapaleniem rogówki nie zastępuje terapii miejscowej (krople lub maści oczne), lecz stanowi tylko jej uzupełnienie.

Bariery ograniczające przenikanie leków do wnętrza gałki ocznej nie dotyczą struktur narządu wzroku zlokalizowanych zewnątrzgałkowo, stąd w terapii zakażenia tkanek oczodołu, narządu łzowego i aparatu ochronnego oka mogą być stosowane jakiegokolwiek antybiotyki, które osiągają stężenia terapeutyczne wobec wrażliwych na nie zarazków w tkankach miękkich (np. amoksycylina z kwasem klawulanowym).

Leki przeciwbakteryjne stosowane lokalnie w zakażeniach narządu wzroku oraz ich orientacyjny zakres działania

Lek	Preparaty handlowe		Monopreparaty					
	Nazwa	Postać	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Pseudomonas spp.</i>	<i>E. coli</i>	<i>Proteus spp.</i>	
	Chloramfenikol	<i>Deiromycyna 1%</i>	maść	+	+	-	+	+
Neomycyna	<i>Neomycinum Jelfa</i>	maść do oczu	+	-	-	+	+	
Amikacyna	<i>Biodacyna Ophthalmicum</i>	krople do oczu	+	-	+	+	+	
Gentamycyna	<i>Gentamicin WZF 0,3%</i>	krople do oczu	+	-	+	+	+	
Tobramycyna	<i>Tobrex, Tobrexan, Tobrosopt 0,3%</i>	krople do oczu	+	-	+	+	+	
	<i>Tobrex</i>	maść do oczu						
Norfloksacyna	<i>Chibroxin</i>	krople do oczu	+	-	+	+	+	
Ofloksacyna	<i>Floxal</i>	krople do oczu, maść do oczu	+	-	+	+	+	
Cyprofloksacyna	<i>Ciloxan, Proxacin 0,3%</i>	krople do oczu	+	+/-	+	+	+	
	<i>Ciloxan</i>	maść do oczu						
Lewofloksacyna	<i>Oftaquix</i>	krople do oczu	+	+/-	+	+	+	
Moksyfloksacyna	<i>Vigamox</i>	krople do oczu	+	+	+/-	+	+	
Azytromycyna	<i>Azyter</i>	krople do oczu (w pojemnikach jednodawkowych)	+	+	-	-	-	
Erytromycyna	<i>Cusí Erythromycin 0,5%</i>	maść do oczu	+	+	-	-	-	

Lek	Preparaty handlowe		Staphylococcus spp.	Streptococcus spp.	Pseudomonas spp.	E. coli	Proteus spp.
	Nazwa	Postać					
Monopreparaty							
Sulfacetamid	<i>Sulfacetamidum Polpharma</i>	krople do oczu	+/-	+	-	+	+
Kwas fusydowy	<i>Fucithalmic</i> ^{PNP}	krople do oczu	+	+	-	-	-
Bacyltracyna	BM	-	+	+	-	-	-
Polimyksyna B	BM	-	-	-	+	+	-
Preparaty złożone (zawierające wyłącznie leki przeciwbakteryjne)							
Bacyltracyna + neomycyna	<i>Bivacyn</i>	krople do oczu, maść do oczu	+	+	-	+	+
Bacyltracyna + neomycyna + polimyksyna B	<i>Neosporin</i> ^{PNP}	krople do oczu, maść do oczu	+	+	+	+	+
Leki przeciwbakteryjne, które nie są produkowane w postaci preparatów okulistycznych, ale których postacie iniekcyjne mogą służyć do sporządzania kropli ocznych (tzw. fortyfikowanych)							
Cefazolina	ND	ND	+	+	-	+	+
Cefuroksym	ND	ND	+	+	-	+	+
Wankomycyna	ND	ND	+	+	-	-	-
+ Dobra aktywność; +/- umiarkowana lub niska aktywność; - brak aktywności lub bardzo niska. Powyższe dane dotyczące lekowności wymienionych bakterii na podane leki są znacząco uproszczone, stąd mają tylko charakter orientacyjny.							
BM: Lek nie występuje w monopreparatach							
ND: Nie dotyczy							
PNP: Preparat niedostępny w Polsce							

Przygotowanie „wzmocnionych” (tzw. „fortyfikowanych”) kropli okulistycznych stosowanych w leczeniu zakażeń rogówki (Maggs, 2008)

Aby utrzymać stałe i wysokie stężenie antybiotyku w rogówce przygotowuje się tzw. „wzmocnione krople”, czyli leki o bardzo wysokim stężeniu substancji czynnej. Leki te są sporządzane z preparatów pozajelitowych lub liofilizowanych z odpowiednim rozpuszczalnikiem. Najczęściej w zakażeniach bakteryjnych rogówki w wyższych stężeniach stosuje się gentamycynę, tobramycynę, cefazolinę, cefuroksym, wankomycynę i bacytracynę. Wzmocnione krople gentamycynowe i tobramycynowe podaje się co 30-60 minut na zmianę ze wzmocnioną cefazoliną lub w zakażeniach opornych z wankomycyną aplikowaną co godzinę.

Stężenie finalne antybiotyku	Sposób przygotowania „wzmocnionych kropli”	Trwałość kropli
Gentamycyna 14 mg/ml (1,4%)	Do buteleczki zawierającej 5 ml 0,3% roztworu gentamycyny w postaci kropli okulistycznych dodać 2 ml gentamycyny w postaci roztworu do wstrzyknięć o stężeniu 40 mg/ml.	30 dni (w lodówce)
Tobramycyna 9,2 mg/ml (0,92%)	Do buteleczki zawierającej 5 ml 0,3% roztworu tobramycyny w postaci kropli okulistycznych dodać 1 ml tobramycyny w postaci roztworu do wstrzyknięć o stężeniu 40 mg/ml.	30 dni (w lodówce)
Cefazolina 33 mg/ml (3,3%)	<ul style="list-style-type: none"> Z buteleczki zawierającej 15 ml sztucznych łez usunąć 2 ml preparatu. Rozpuścić zawartość fiolki 500 mg cefazoliny w 2 ml <i>Aqua pro uso ophthalmico</i>. Dodać całość rozpuszczonej cefazoliny (2,4 ml) do buteleczki ze sztucznymi łzami. 	14 dni (w lodówce)
Cefuroksym 50 mg/ml (5%)	<ul style="list-style-type: none"> Z buteleczki zawierającej 15 ml sztucznych łez usunąć 2,5 ml preparatu. Rozpuścić zawartość fiolki 1000 mg cefuroksymu (substancja sucha) w 2,5 ml <i>Aqua pro uso ophthalmico</i>. Dodać całość rozpuszczonego cefuroksymu do buteleczki ze sztucznymi łzami. 	24 h (w temperaturze pokojowej), 96 h (w lodówce)
Tykarcylina 6,3 mg/ml (0,63%)	<ul style="list-style-type: none"> Rozpuścić zawartość fiolki 1000 mg tykarcyliny w 9,4 ml <i>Aqua pro uso ophthalmico</i>. Wziąć 1 ml z przygotowanego roztworu i zmieszać z 15 ml sztucznych łez. 	4 dni (w lodówce)
Wankomycyna 31 mg/ml (3,1%)	<ul style="list-style-type: none"> Z buteleczki zawierającej 15 ml sztucznych łez usunąć 9 ml preparatu. Rozpuścić zawartość fiolki 500 mg wankomycyny w 10 ml <i>Aqua pro uso ophthalmico</i>. Dodać całość rozpuszczonej wankomycyny (10,2 ml) do buteleczki ze sztucznymi łzami. 	4 dni (w lodówce)
Zalecane są preparaty sztucznych zawierające 1% hydroksypropylometylocelulozę lub alkohol poliwinylowy. Są one nieco bardziej kleiste niż inne preparaty tego rodzaju, co umożliwia dłuższy czas kontaktu rogówki i spojówki z lekiem.		

Sugerowane dawkowanie antybiotyków do podawania podspójkowego i doszklistkowego (Regnier, 2007; Ward, 2009; Martin, 2010; Boothe, 2012)

Lek	Dawka	
	Wstrzyknięcie podspójkowe / dawka wyrażona w miligramach	Wstrzyknięcie doszklistkowe / dawka wyrażona w MIKRO gramach
Ampicylina	50-100	-
Karbenicylina	100	-
Tykarcylina	1000	-
Oksacylina	50	500
Cefalotyna	100	-
Cefazolina	100	2250
Ceftazydym	100	-
Ceftriakson	100	3000*
Amikacyna	25-125	400
Gentamycyna	10-40	100
Tobramycyna	20-40	100
Chloramfenikol	40-100	-
Linkomycyna	150	-
Klindamycyna	15-50	1000*
Tetracyklina	2,5-5,0	-
Erytromycyna	100	-
Wankomycyna	25	1000

*Dawka dotyczy człowieka; brak danych w odniesieniu do zwierząt.

Charakterystyka okulistyczna leków przeciwbakteryjnych znajdujących zastosowanie w leczeniu zakażeń narządu wzroku u małych zwierząt

Fluorochinolony

Penetracja śródocza: Fluorochinolony relatywnie łatwo pokonują barierę naczyniówkowo-komorową i naczyniowo-siatkówkową i mogą (przy odpowiednim dawkowaniu) osiągać w cieczy wodnistej oka stężenia terapeutyczne wobec wrażliwych na nie zarazków. Wykazano ponadto, że po doustnym stosowaniu cyprofloksacyny (750 mg) u człowieka, stężenia leku osiągnęte w ciele szklistym były wyższe niż MIC dla 90% *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus species* i bakterii z rodz. *Enterobacteriaceae*, ale niższe niż MIC dla *Staphylococcus aureus* i bakterii z rodz. *Pseudomonas*. Jednakże w innych badaniach stwierdzono, że stosowanie cyprofloksacyny w tej samej dawce dawało wewnątrzszklistkowo stężenia terapeutyczne wobec *Pseudomonas aeruginosa*. Stężenia osiągnęte w ciele szklistym po doustnym podawaniu ofloksacyny przekraczały MIC dla większości patogenów związanych z zakażeniami okulistycznymi. Wykazano, że cyprofloksacyna podana podspójkowo wywiera miejscowo silne działanie drażniące i w chwili obecnej nie zaleca się tej drogi podania dla tego leku, ani innych fluorochinolonów. Fluorochinolony podane do worka spojówkowego łatwo pokonują barierę rogówkowo-komorową, tj. łatwo

penetrują poprzez nienaruszoną rogówkę i podane tą drogą osiągają wysokie stężenia w cieczy wodnistej oka. Prawdopodobnie obecność stanu zapalnego rogówki ułatwia przenikanie przez nią tych leków, gdyż wykazano, że w oku, w którym doświadczenie wywołało zapalenie rogówki, penetracja poprzezrogówkowa cyprofloksacyny i ofloksacyny wzrastała dwu- a nawet trzykrotnie. Ponadto stwierdzono, że stężenia cyprofloksacyny w cieczy wodnistej oczu królików były wyższe po podaniu leku do worka spojówkowego, niż po jego wstrzyknięciu podspojówkowym. To, czy uzyskiwane koncentracje fluorochinolonów w cieczy wodnistej oka po ich aplikacji na rogówkę są stężeniami terapeutycznymi, zależy od rodzaju substancji czynnej i typu zarazka, choć należy zauważyć, że ta kwestia nie jest jeszcze dobrze ustalona. W literaturze znajduje się kilka doniesień na temat badań dotyczących tej problematyki, ale wyniki uzyskiwane przez różne grupy badawcze nie zawsze są zgodne. Wykazano, że stężenia cyprofloksacyny, ofloksacyny i norfloksacyny w cieczy wodnistej uzyskane po ich aplikacji na rogówkę, były na tyle wysokie, aby skutecznie zwalczać zakażenia wywołane przez *Proteus mirabilis* i *E. coli*, a w przypadku dwóch pierwszych leków przewyższały również MIC dla *Staphylococcus epidermidis* i *Staphylococcus aureus*; niestety, stężenia te były poniżej terapeutycznych względem *Streptococcus pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa*. Inna grupa badaczy nie potwierdziła, aby stosowanie cyprofloksacyny w kroplach okulistycznych prowadziło do uzyskania stężenia powyżej MIC dla *Staphylococcus epidermidis*. Spośród wszystkich fluorochinolonów, które są obecnie dostępne w preparatach okulistycznych, moksyfloksacyna wykazuje najlepszą penetrację poprzezrogówkową. Wykazano, że lek ten po podaniu na rogówkę osiąga stężenia terapeutyczne wobec wielu wrażliwych na niego zarazków w rogówce, cieczy wodnistej oka, tęczówce i ciele rzęskowym. Stężenia uzyskiwane w zrębie rogówki były 4-krotnie wyższe niż MIC dla gronkowców wrażliwych na metycylinę. Wiąże się to z kolejną korzystną cechą fluorochinolonów, która bez wątpienia ma swój udział w ich wysokiej skuteczności w leczeniu bakteryjnego zapalenia rogówki, tj. zdolnością do wewnątrzrogówkowej kumulacji. W badaniach prowadzonych na oczach ludzkich wykazano, że po podawaniu na rogówkę komercyjnych preparatów okulistycznych zawierających cyprofloksacynę, lewofloksacynę lub ofloksacynę, uzyskiwane stężenia wewnątrzrogówkowe znacznie przewyższały MIC wobec typowych patogenów wywołujących jej zakażenie.

Zastosowanie kliniczne: Uważa się, że stosowanie tych leków w okulistyce powinno być ograniczone do poważnych bakteryjnych zapaleń rogówki, zakażeń wewnątrzgałkowych i do sytuacji, kiedy jest to podyktowane wynikiem antybiogramu (tj. kiedy zarazek jest niewrażliwy na inne leki przeciwbakteryjne występujące w preparatach okulistycznych). Leki te, a szczególnie cyprofloksacyna, są, obok preparatów fortyfikowanych zawierających aminoglikozydy, podstawą leczenia wrzodów rogówki o ciężkim przebiegu [szybko postępująca progresja choroby (gwałtowne powiększanie się wrzodu), brak odpowiedzi na leczenie standardowe]. Pamiętaj: fluorochinolony, ze szczególnym uwzględnieniem cyprofloksacyny, stanowią alternatywę dla for-

tyfikowanych preparatów zawierających aminoglikozydy w terapii wrzodów rogówki o ciężkim przebiegu. Skrajną postacią takiego owrzodzenia jest gwałtownie postępujący tzw. wrzód stapiający (zwany też rozplywnym; inne określenia to rozmiękanie rogówki lub keratomalacja). Agresywna terapia empiryczna z zastosowaniem cyprofloksacyny jest postępowaniem z wyboru w terapii tej choroby. Najczęściej za ten typ owrzodzenia odpowiada zakażenie *Pseudomonas aeruginosa* (spośród obecnie znanych fluorochinolonów to cyprofloksacyna wykazuje największą aktywność wobec tego zarazka), ale również bakterie z rodz. *Streptococcus* mogą być czynnikiem etiologicznym tej jednostki chorobowej. Z uwagi na to, że fluorochinolony wykazują brak lub niską aktywność wobec paciorkowców, niektórzy zalecają, aby w przypadku wrzodziejącego zapalenia rogówki z objawami jej rozplywu, kojarzyć je z kwasem fusydowym (wykazuje wysoką aktywność wobec paciorkowców i gronkowców), bądź z innymi lekami przeciwbakteryjnymi działającymi na *Streptococcus spp.*, ale które nie antagonizują działania fluorochinolonów (np. nie powinno się ich kojarzyć z chloramfenikolem). Nie wydaje się, aby dobrym wyborem było stosowanie moksyflokscacyny w terapii tego typu owrzodzeń, gdyż lek ten jest „atypowym” fluorochinolonem, tj. wykazującym niską aktywność wobec *Pseudomonas aeruginosa* (ale z kolei wysoką wobec *Streptococcus spp.*). Być może celowe byłoby łączne stosowanie cyprofloksacyny i moksyflokscacyny w stapiających wrzodach rogówki: pierwszy z leków „zabezpiecza etiologię” względem *Pseudomonas aeruginosa*, a drugi względem *Streptococcus spp.* Jest to jednak tylko przypuszczenie autora; brak jest zaleceń co do takiego postępowania. Innym wskazaniem do empirycznego stosowania tych leków w okulistyce weterynaryjnej jest profilaktyka i leczenie zakażeń zlokalizowanych wewnątrzgałkowo. W tym przypadku stosuje się je ogólnie (zalecana enrofloksacyna w górnych dawkach), gdyż jak wspomniano wcześniej, podane systemowo mogą osiągać wewnątrzgałkowo stężenia terapeutyczne wobec wielu zarazków. Takie leczenie warto uzupełnić miejscową aplikacją fluorochinolonów o dobrej przenikliwości poprzezrogówkowej (cyprofloksacyna lub moksyflokscacyna). Poza powyższymi, według zaleceń autorytetów z dziedziny okulistyki weterynaryjnej (Regnier, 2007; Maggs, 2008) w chwili obecnej nie ma innych wskazań do empirycznej terapii chorób narządu wzroku z zastosowaniem fluorochinolonów (z wyłączeniem zakażeń tkanek oczodołu). Używanie tych leków w zakażeniach narządu wzroku innych niż wymienione wyżej, powinno być wyłącznie podyktowane wynikami antybiogramu. Stosowanie fluorochinolonów jako empirycznej terapii zakażenia spojówek i powiek, jak to nieraz bywa, lub jako profilaktyki przeciwbakteryjnej (z wyłączeniem profilaktyki związanej z zabiegami wewnątrzgałkowymi) jest nieuzasadnione. Pamiętaj: występowanie oporności na fluorochinolony jest uzależnione od częstości ich stosowania.

Chloramfenikol

Penetracja śródoczna: Chloramfenikol łatwo pokonuje barierę naczyniówkowo-komorową i naczyniowo-siatkówkową i może osiągać wewnątrzgałkowo stężenia terapeutyczne wobec wrażliwych na niego zarazków. Obok fluorochinolonów i kwasu fusydowego jest to jedyny lek przeciwbakteryjny do stosowania miejscowego w okulistyce, który wykazuje wysoką penetrację poprzezogówkową. Zastosowany ogólnie, miejscowo, czy też podspojówkowo może osiągać stężenia terapeutyczne w cieczy wodnistej oka wobec wrażliwych na niego zarazków. Podany ogólnie uzyskuje także takie stężenia w ciele szklistym.

Zastosowanie kliniczne: Chloramfenikol podawany ogólnie może być stosowany w terapii i profilaktyce zakażeń wewnątrzgałkowych; celowe jest także wspomaganie tej terapii podawaniem lokalnym leku: do worka spojówkowego lub we wstrzyknięciach podspojówkowych. Należy jednak zaznaczyć, że rola chloramfenikolu w terapii tego typu zakażeń zdecydowanie spadła, od kiedy ustalono, że fluorochinolony wykazują porównywalną penetrację wewnątrzgałkową. Ze stosowaniem ogólnym chloramfenikolu wiąże się obawa możliwości jego negatywnego wpływu na szpik kostny. Ten problem nie jest jednak tak groźny dla małych zwierząt, jak niektórzy uważają, gdyż brak jest doniesień wskazujących, że stosowanie chloramfenikolu u psów lub kotów może prowadzić do nieodwracalnej supresji szpiku kostnego, tak jak to ma miejsce u człowieka. Trzeba też dodać, że w medycynie ludzkiej przyjmuje się, że stężenia chloramfenikolu w surowicy krwi po jego miejscowym podaniu są niewielkie, a kwestia jego ewentualnego toksycznego oddziaływania na szpik kostny po lokalnej aplikacji do oka nie została udowodniona. Chloramfenikol przede wszystkim znajduje zastosowanie w miejscowym leczeniu zakażeń narządu wzroku zlokalizowanych zewnątrzgałkowo. Wskazania do jego stosowania to bakteryjne zapalenie spojówek u psów, bakteryjne zapalenia powiek u psów i kotów oraz niewrzdziejące i wrzdziejące zapalenie rogówki u psów i kotów (w tym ostatnim przypadku optymalne jest stosowanie leku w postaci kropli, a nie maści). Istnieją sprzeczne zalecenia co do miejsca chloramfenikolu w terapii wymienionych zakażeń u małych zwierząt: jedni autorzy wskazują, że można go traktować jako środek z wyboru, inni jako lek II rzutu (jeżeli nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na kwas fusydowy), wreszcie inni w ogóle nie uwzględniają tego leku w proponowanych schematach leczenia zakażeń narządu wzroku. Należy zaznaczyć, że chloramfenikol nie powinien być stosowany w ciężkich i szybko postępujących owrzodzeniach rogówki, gdyż, jak już wcześniej wspomniano, w tych wypadkach należy podejrzewać zakażenie *Pseudomonas aeruginosa*, a bakteria ta jest niewrażliwa na jego działanie. Ponadto, aktualnie chloramfenikol dostępny jest w postaci maści (1% *Detreomycyna*), podczas gdy wyżej wymieniona sytuacja wymaga maksymalnie intensywnej terapii przeciwbakteryjnej, co w większym zakresie zapewnia podawanie leku w postaci kropli niż maści. Trzeba też zauważyć, że podłoża maściowe zwalniają gojenie rogówki, stąd

w leczeniu jej owrzodzeń bardziej optymalne jest stosowanie antybiotyku w postaci kropli. Brak dostępności chloramfenikolu w postaci kropli okulistycznych ogranicza także w pewnym zakresie jego zastosowanie u kotów, gdyż zwierzęta te nieporównanie lepiej znoszą preparaty okulistyczne w tej postaci. Niektórzy wskazują, że efekt bakteriostatyczny jest mankamentem chloramfenikolu.

Aminoglikozydy

Penetracja śródgalkowa: Aminoglikozydy cechuje bardzo słaba penetracja narządu wzroku, co w znacznym stopniu jest uwarunkowane ich hydrofilną naturą. Po podaniu systemowym leki te w bardzo niewielkim stopniu przechodzą do cieczy wodnistej i ciała szklistego; nie uzyskują tam stężeń terapeutycznych. Nie wykazują również znaczącej klinicznie penetracji poprzezogówkowej. Po zastosowaniu gentamycyny, tobramycyny i netylmycyny na nienaruszoną rogówkę nie wykazano mierzalnej obecności tych leków w cieczy wodnistej oka. Po podaniu gentamycyny do worka spojówkowego oczu objętych eksperymentalnie wywołanym zapaleniem stwierdzono, że lek przenikał w pewnym zakresie do cieczy wodnistej, ale uzyskiwane tam stężenia były dalece niższe od terapeutycznych. W badaniach porównujących stężenia gentamycyny w cieczy wodnistej po jej podaniu ogólnym (i.v. i i.m.), podspojówkowym i do worka spojówkowego, wykazano, że lek osiągał stężenia terapeutyczne w tym płynie jedynie po wstrzyknięciu podspojówkowym. W innych badaniach potwierdzono, że podawanie gentamycyny, tobramycyny i amikacyny tą drogą pozwala na uzyskiwanie stężeń terapeutycznych w cieczy wodnistej oka. Pamiętaj: aminoglikozydy uzyskują stężenia terapeutycznie w przednim odcinku oka jedynie po podaniu podspojówkowym.

Zastosowanie kliniczne: Pod względem zakresu działania stosowane w okulistyce aminoglikozydy są bardzo zbliżone do fluorochinolonów, albowiem wykazują dobrą aktywność wobec *Pseudomonas aeruginosa* (z wyjątkiem neomycyny) i *Staphylococcus spp.*, natomiast paciorkowce nie są znacząco wrażliwe na ich działanie. Główną zaletą gentamycyny i tobramycyny jest wysoka aktywność wobec gronkowców produkujących β -laktamazy. Tobramycyna jest ok. 2-4 razy bardziej skuteczna niż gentamycyna wobec *Pseudomonas aeruginosa*. Nadużywanie i nieuzasadnione stosowanie gentamycyny w okulistyce doprowadziło i stale prowadzi do wzrostu liczby szczepów opornych na jej działanie. Co więcej, może to prowadzić do wytwarzania lekooporności na inne antybiotyki aminoglikozydowe. Biorąc to pod uwagę oraz fakt, że aminoglikozydy są podstawowymi lekami do terapii posocznicy, wskazania do ich okulistycznego stosowania powinny być znacznie ograniczone. Zarówno Champagne (2001) jak i Stanley (2008) są zdania, że antybiotyków tych nie należy używać w celach profilaktycznych (np. w terapii niezakażonych, powierzchownych wrzodów rogówki), a ich stosowanie powinno być zarezerwowane dla przypadków zakażonego wrzodu rogówki, czy też innych zakażeń grożących utratą, bądź upośledzeniem wzroku. W przypadkach szybko postępujących owrzodzeń rogówki należy stosować

preparaty fortyfikowane (gentamycyna 1,4%; tobramycyna 0,9%), gdyż stężenia w preparatach komercyjnych (0,3%) mogą być niewystarczające do szybkiego i skutecznego opanowania zakażenia rogówki. Regnier (2007) bardziej liberalnie podchodzi do stosowania aminoglikozydów w okulistyce. Jego zdaniem leki te są wskazane do terapii zapaleń narządu wzroku o ustalonej etiologii bakteryjnej, przy czym zaznacza, podobnie jak wcześniej wymienieni autorzy, że nie powinny być one stosowane w celach profilaktycznych. W związku z tym, że aminoglikozydy po podaniu ogólnym nie penetrują do wnętrza gałki ocznej w istotnym stopniu, to w przypadku konieczności wdrożenia tych leków do terapii:

- *endophthalmitis* wymagane jest ich stosowanie doszkliskowe,
- zakażeń przedniego segmentu oka wymagane jest ich podawanie podspojówkowe.

Antybiotyki polipeptydowe

Penetracja śródgalkowa: Bacytracyna, gramicydyna i polimyksyna B podane do worka spojówkowego nie wykazują penetracji poprzezrogówkowej. Bacytracyna stosowana drogą iniekcji podspojówkowej u psów osiągała śladowe stężenia w cieczy wodnistej oka. Polimyksyna B nie jest zalecana do podawania we wstrzyknięciach podspojówkowych ze względu na bardzo silne działanie drażniące. Leki te nie są stosowane ogólnie.

Zastosowanie kliniczne: Z uwagi na wąski zakres działania (polimyksyna B jest aktywna wobec bakterii Gram-ujemnych, a spektrum przeciwbakteryjne bacytracyny i gramicydyny obejmuje bakterie Gram-dodatnie) leki te nie występują w monopreparatach, ale w skojarzeniu z innymi antybiotykami (*Bivacyn*: bacytracyna + neomycyna) i ze sobą wzajemnie (*Neosporin*: bacytracyna + polimyksyna B + neomycyna; preparat obecnie niedostępny w Polsce). Tego typu kombinacje pokrywają swoim zakresem działania wiele bakterii Gram-ujemnych, jak i Gram-dodatnich. Preparaty te są zalecane do empirycznej terapii powierzchownych zakażeń powiek i spojówek; preparaty zawierające bacytracynę są szczególnie skuteczne w leczeniu gronkowcowego zapalenia powiek i spojówek u psów. Ponadto tego typu kombinacje antybiotykowe są wskazane i wystarczające do terapii powierzchownych wrzodów rogówki u małych zwierząt. Wrzody tego rodzaju są zwykle niezakażone, lecz wymagają miejscowej antybiotykoterapii celem zapobiegania wtórnym, oportunistycznym infekcjom bakteryjnym. Należy zaznaczyć, że preparaty o których mowa są uważane za mało skuteczne w terapii głębokiego wrzodziejącego zapalenia rogówki, w związku z czym nie powinno się na nich opierać leczenia tej choroby (mimo że polimyksyna B wykazuje aktywność wobec *Pseudomonas aeruginosa*).

Kwas fusydowy

Penetracja śródgalkowa: Wykazano, że kwas fusydowy zastosowany do worka spojówkowego bardzo dobrze penetruje przez nienaruszoną rogówkę i osiąga

stężenia terapeutyczne w komorach oka (m.in. wobec *Staphylococcus spp.* i *Streptococcus spp.*), ale nie w ciele szklistym. Stwierdzono ponadto, że podspojówkowe zdeponowanie leku prowadzi do uzyskania stężeń terapeutycznych w szklistce, ale następstwem tej iniekcji jest martwica spojówki i dekompensacja rogówki, co dyskwalifikuje stosowanie leku tą drogą. Podany ogólnie przenika do cieczy wodnistej oka, ale z opóźnieniem (po 3 dobach leczenia).

Zastosowanie kliniczne: Kwas fusydowy wykazuje aktywność wobec bakterii z rodz. *Staphylococcus* i *Streptococcus* (gronkowce są bardziej wrażliwe) oraz innych bakterii Gram-dodatnich. Wskazaniem do jego stosowania są zakażenia bakteryjne powiek i spojówki. Celowe jest kojarzenie kwasu fusydowego z cyprofloksacyną (bądź innymi fluorochinolonami II generacji) w leczeniu głębokiego owrzodzenia rogówki o szybkiej progresji, w celu poszerzenia/polepszenia terapii przeciwbakteryjnej wobec paciorkowców. Z uwagi na brak aktywności wobec bakterii Gram-ujemnych kwas fusydowy nie powinien być stosowany jako monoterapia głębokiego owrzodzenia rogówki o szybkiej progresji (brak pokrycia zakresem działania *Pseudomonas aeruginosa*). W chwili obecnej brak jest w Polsce zarejestrowanych preparatów zarówno okulistycznych, jak i do podawania ogólnego, które zawierałyby kwas fusydowy.

Makrolidy

Penetracja śródoczna: Pojedyncze doniesienia dotyczące dystrybucji azytromycyny w obrębie narządu wzroku wskazują, że lek podawany zarówno ogólnie, jak i miejscowo, osiąga bardzo niskie stężenia w cieczy wodnistej. Miejscowe podawanie erytromycyny prawdopodobnie nie prowadzi do uzyskiwania znaczących stężeń leku w cieczy wodnistej oraz w głębszych warstwach rogówki.

Zastosowanie kliniczne: Makrolidy od niedawna są dostępne w preparatach okulistycznych (erytromycyna i azytromycyna). U człowieka leki te są zalecane w powierzchownych zakażeniach oka (ma się tu przede wszystkim na myśli zakażenia spojówek, powiek i powierzchowne zakażenia rogówki). Z uwagi na ich wysoką aktywność wobec gronkowców i paciorkowców można przypuszczać, że leki te mogą być potencjalnie użyteczne w terapii zakażeń powiek i spojówek oraz powierzchownych infekcjach rogówki. Jak na razie brak jest danych i wytycznych co do ich zastosowania klinicznego w okulistyce weterynaryjnej, choć niektórzy, w tym Regnier (2007), wskazują na możliwość leczenia erytromycyną zakażeń ocznych u małych zwierząt, wywołanych przez gronkowce i paciorkowce. Brak aktywności makrolidów wobec bakterii Gram-ujemnych dyskwalifikuje je jako środki do terapii głębokiego owrzodzenia rogówki o szybkiej progresji. Azytromycyna podawana ogólnie jest traktowana jako lek II rzutu do terapii chlamydiozy u kotów.

Klindamycyna

Penetracja śródoczna: Wykazano, że klindamycyna podana do worka spojówkowego dobrze przenika poprzez rogówkę i uzyskuje stężenia terapeutyczne w cieczy wod-

nistej, tęczówce i ciele rzęskowym. Stwierdzono ponadto, że po podaniu ogólnym lub podspojówkowym lek osiąga wysokie stężenia w tęczówce, naczyniówce i siatkówce.

Zastosowanie kliniczne: Klindamycyna nie jest stosowana miejscowo w terapii zakażeń narządu wzroku, lecz ogólnie. Istnieją dwa zasadnicze wskazania do jej podawania:

- Redukowanie objawów ocznej postaci toksoplazmozy u kotów (25 mg/kg co 24 godz. przez 14 do 42 dni); lek może być również stosowany podspojówkowo (35 mg). Dużą skuteczność leku w zmniejszaniu objawów choroby tłumaczy się tym, że klindamycyna osiąga wysokie stężenia w siatkówce i naczyniówce, a istotą postaci ocznej toksoplazmowy jest właśnie zapalenie obu tych struktur. W medycynie człowieka chorobę tę ogranicza się kombinacją trzech leków: klindamycyny, pyrimetaminy i sulfadiazyny.
- Zakażenia bakteryjne tkanek oczodołu (przede wszystkim ropień pozagąłkowy i ropowica oczodołu).

Penicyliny

Penetracja śródgąłkowa: Penicyliny, za wyjątkiem ampicyliny, nie wykazują znaczącej penetracji poprzezogówkowej. Ampicylina z sulbaktamem podawana i.m. u ludzi osiągała stężenia terapeutyczne w cieczy wodnistej oka. Maggs (2008) uważa jednak, że u zwierząt stężenia jakie są uzyskiwane w tym płynie po systemowym podaniu ampicyliny, mogą być niewystarczające do skutecznego zwalczania zakażeń bakteryjnych przedniego odcinka oka. W literaturze znajdują się pojedyncze doniesienia wskazujące, że azlocylina, piperacylina i mezlocylina podane ogólnie, osiągają poziomy terapeutyczne w cieczy wodnistej oka. Brak jest jednak zaleceń co do systemowego stosowania tych leków w terapii i profilaktyce zakażeń wewnątrzgąłkowych.

Zastosowanie kliniczne: Brak jest preparatów okulistycznych zawierających antybiotyki z grupy penicylin. Zastosowanie kliniczne tych leków w okulistyce jest stosunkowo niewielkie. W przypadkach zakażeń rogówki spowodowanych przez *Pseudomonas aeruginosa* tykarcylina może być stosowana w skojarzeniu z gentamycyną, tobramycyną lub amikacyną (w postaci kropli fortyfikowanych lub wstrzyknięć podspojówkowych) w celu wzmocnienia ich działania bójczonego wobec tego patogenu. Z uwagi na dobrą aktywność zarówno wobec bakterii tlenowych, jak i beztlenowych, amoksycylina z kwasem klawulanowym są podstawowymi lekami do terapii zakażeń tkanek oczodołu (przede wszystkim dotyczy to jego ropowicy). Lek ten również znajduje zastosowanie w terapii ropnego zapalenie gruczołu łojowego Zeissa (jęczmień zewnętrzny) oraz gruczołu tarczowego Meiboma, zarówno o charakterze ogniskowym (jęczmień wewnętrzny), jak i rozlanym (*meibomianitis/meibomitis*). Wyniki kilku badań wskazują, że piperacylina wraz z tazobaktamem podawane doszkliskowo mogą być skuteczne w leczeniu *endophthalmitis*.

Cefalosporyny

Penetracja śródgalkowa: Wykazano, że cefazolina osiąga stężenia terapeutyczne w cieczy wodnistej po podaniu podspojówkowym u ludzi i królików, a po podaniu dożylnym (20 mg/kg) u psów. Po podaniu ogólnym cefoksytyna, ceftriakson, ceftazydym i cefotaksym osiągają stężenia terapeutyczne w cieczy wodnistej oka; ceftriakson i ceftazydym uzyskują ponadto poziomy terapeutyczne w ciele szklistym.

Zastosowanie kliniczne: Brak jest preparatów okulistycznych zawierających antybiotyki z grupy cefalosporyn. Z postaci iniekcyjnych cefazoliny, cefalotyny i cefuroksymu sporządza się wzmocnione preparaty do stosowania na rogówkę w przypadku jej ciężko przebiegających zakażeń. Preparaty te stosuje się łącznie ze wzmocnionymi kroplami okulistycznymi zawierającymi aminoglikozydy lub tobramycynę. Można je również łączyć z terapią fluorochinolonami. W obu przypadkach włączenie do leczenia wymienionych cefalosporyn przede wszystkim uzupełni zakres terapii przeciwbakteryjnej o wpływ na paciorkowce oraz wzmocni działanie aminoglikozydów i fluorochinolonów wobec innych bakterii. Z uwagi na wewnątrzszklistkową penetrację ceftriakson i ceftazydym mogą być stosowane w terapii i profilaktyce *endophthalmitis*. Cefalosporyny pierwszej generacji (podawane ogólnie) znajdują zastosowanie w leczeniu ropnego zapalenia gruczołu łojowego Zeissa oraz gruczołu tarczowego Meiboma, zarówno o charakterze ogniskowym, jak i rozlanym.

Tetracykliny

Zastosowanie tetracyklin w okulistyce weterynaryjnej (szczególnie w odniesieniu do psów) jest znacznie ograniczone, ponieważ *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.* oraz liczne szczepy *Staphylococcus spp.* są bardzo często odporne na działanie tych leków. Poza tym już od lat w Polsce nie ma zarejestrowanego preparatu okulistycznego zawierającego antybiotyk z grupy tetracyklin, bez skojarzenia ze SLPZ (obecność SLPZ w preparatach *Atecortin* i *Oxycort A* uniemożliwia ich zastosowanie u większości pacjentów z pierwotnymi zakażeniami bakteryjnymi oraz z zakażeniami wtórnymi do infekcji wirusowych oraz wywołanych chlamydiami). Główne zastosowanie tetracyklin w okulistyce weterynaryjnej to leczenie zakażeń *Chlamydomydia felis* u kotów, manifestujące się przewlekłym, nawrotowym zapaleniem spojówek. Odpowiedź na miejscowo zastosowany antybiotyk jest słaba. Celem skutecznej eliminacji zarazka oraz zapobiegania nosicielstwu zalecana jest ogólnoustrojowa antybiotykoterapia z zastosowaniem doksycykliny jako leku z wyboru (zob.: leczenie chlamydiozy kotów).

Sulfonamidy

Sulfonamidy nie są zalecane do terapii zakażeń narządu wzroku z uwagi na dostępność skuteczniejszych i bezpieczniejszych środków. Wiele szczepów bakterii jest opornych na te leki; innym mankamentem sulfonamidów jest to, że wysięk ropny zmniejsza ich działanie przeciwbakteryjne. Ponadto leki te hamują aktywność gentamycyny wobec *Pseudomonas spp.*, a niektóre z nich mogą wywoływać suche zapale-

nie rogówki i spojówek u psów. Dawniej sulfonamidy w połączeniu z pirymetaminą (stosowane ogólnie) używane były w leczeniu postaci ocznej toksoplazmozy u kotów, ale ich skuteczność w tym wypadku była sporna (obecnie w terapii tej jednostki chorobowej stosuje się ogólnie klindamycynę).

Leki stosowane w terapii herpeswirusowego zapalenia spojówek i rogówki u kotów

Jak wspomniano wcześniej, głównym (obok *Chlamydophila felis*) czynnikiem etiologicznym przewlekłych zapaleń spojówki u kotów jest herpeswirus typu 1 (FHV-1), czyli czynnik etiologiczny zakaźnego zapalenia nosa i tchawicy kotów, znanego jako katar koci. Jeżeli wirus zaatakuje nabłonek przedni rogówki, doprowadzi to do jego zniszczenia, wyrażającego się drzewkowatym powierzchownym owrzodzeniem. Stanowi to bramę wejścia dla bakterii, które zakażając zrąb rogówki prowadzą do pogłębienia jego owrzodzenia, co z czasem może prowadzić do perforacji rogówki. Innym powikłaniem może być zapalenie zrębu rogówki na tle immunologicznym, związane z obecnością wirusa w nabłonku i zrębie rogówki.

Leki o działaniu przeciwwirusowym używane w terapii zakażeń herpeswirusem typu 1 (FHV-1) u kotów (Stiles, 2003)

Substancja czynna	Droga podania	Sugerowane dawkowanie	Sugerowany czas terapii
Triflurydyna (1%)	Miejscowo	1 kropla 4-6 razy dziennie	2-3 tygodnie
Idoksurzydina (0,1%)	Miejscowo	1 kropla 4-6 razy dziennie	2-3 tygodnie
Interferon α 100-1000 U/ml	Miejscowo	1 kropla 4-6 razy dziennie	2-3 tygodnie
Interferon α 30-100 U	Umieścić na błonie śluzowej j. ustnej	1 raz dziennie	<ul style="list-style-type: none"> • Do ustąpienia objawów klinicznych • W przewlekłych postaciach leczenie długoterminowe: lek podawać co drugi dzień
Lizyna	<i>Per os</i> , z jedzeniem	Kocięta: 250 mg 2 razy dziennie Dorośle koty: 500 mg 2 razy dziennie	<ul style="list-style-type: none"> • Do ustąpienia objawów klinicznych • W przewlekłych postaciach leczenie długoterminowe

Możliwości terapeutyczne i tryb postępowania sugerowane przez Stiles (2003)

- U kotów z łagodnymi postaciami zakażenia FHV-1 często wystarcza wyłącznie leczenie wspomagające (osłona antybiotykowa i leki immunostymulujące), podczas gdy pacjenci z infekcją o ciężkim przebiegu mogą wymagać terapii przeciwwirusowej. W przebiegu leczenia zakażenia FHV-1 stosuje się anty-

biotyki w celu profilaktyki/leczenia wtórnych zakażeń bakteryjnych, które nie leczone mogą doprowadzić do wrzodu rogówki. Zaleca się miejscowe stosowanie antybiotyków aminoglikozydowych (gentamycyna lub tobramycyna).

- U kociąt, u których zdiagnozowano ciężkie zapalenie spojówek lub wrzód rogówki, zaleca się miejscowe stosowanie leków przeciwwirusowych.
- Koty z przewlekłym zapaleniem spojówek na tle zakażenia FHV-1 oraz koty, u których często występują nawroty zakażenia tym wirusem, również mogą wymagać miejscowej terapii przeciwwirusowej. Ponadto u kotów z wrzodem rogówki (stanowiącym powikłanie zakażenia FHV-1) zaleca się miejscową kurację przeciwwirusową, szczególnie gdy wrzód nie wygoił się w ciągu kilku dni.
- Należy pamiętać, że acyklowir nie jest skuteczny w leczeniu zakażeń FHV-1 u kotów. Lek ten podawany ogólnie ludziom cierpiącym na zakażenia herpeswirusowe oczu jest wysoce efektywny już przy stężeniu we krwi rzędu $1\mu\text{M}$. Zupełnie inaczej jest u kotów; acyklowir skutecznie hamuje replikację FHV-1 u tego gatunku dopiero przy stężeniu we krwi rzędu $80\mu\text{M}$; nie jest możliwe (w sposób bezpieczny) uzyskanie takiej koncentracji leku we krwi.
- Do replikacji FHV-1 konieczna jest produkcja/zużycie białek bogatych w argininę. Lizyna redukuje replikację wirusa poprzez antagonizujący wpływ na ten aminokwas. Wykazano, że stosowanie L-lizyny jest bezpieczne i skutecznie zmniejsza objawy zapalenia spojówek wynikające z zakażenia FHV-1. Lizyna powinna być podawana z pokarmem, co zmniejsza ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych.
- U kotów doświadczalnie zakażonych FHV-1, które otrzymały (na błonę śluzową jamy ustnej) pojedynczą dawkę 25 U ludzkiego IFN- α , objawy kliniczne były znacznie łagodniej wyrażone w porównaniu do kotów nieleczonych, chociaż nie zaobserwowano wpływu leku na ograniczenie szerzenia się zakażenia.
- Również miejscowe (do worka spojówkowego) stosowanie interferonu może być użyteczne. W literaturze znajdują się dane o zapisywaniu przez lekarzy weterynarii preparatów zawierających 100-1000 U IFN- α /ml (w płynie fizjologicznym lub sztucznych łzach).
- W niektórych przypadkach zakażenia FHV-1 wymagane jest zmniejszenie odczynu zapalnego. Należy pamiętać, że SLPZ są bezwzględnie przeciwwskazane. W takich sytuacjach należy użyć miejscowo NLPZ lub ewentualnie cyklosporynę (*Optimmune*).

Dodatkowe uwagi:

- Niektórzy autorzy zalecają w ciężkich przypadkach stosowanie interferonu (10000 U) podskórnie dwa razy w tygodniu. Wysoka cena tego leku bez wątpienia znacząco ogranicza jego zastosowanie w weterynarii.
- Skuteczność wirowstatycznego działania inhibitorów polimerazy wirusowego DNA wobec FHV-1 oceniana w warunkach *in vitro* wygląda następująco: triflurydyna > idoksurydyna \approx gancyklowir > widarabina > acyklowir. W świetle tych wyników triflurydyna powinna być lekiem z wyboru, jednakże zastosowanie tego środka jest ograniczone przez to, że koty źle reagują na jego podanie (najwyraźniej wynika to z działania drażniącego leku). W związku z tym zaleca się stosowanie idoksurydyny. Ostatnie badania wykazały wysoką skuteczność doustnego stosowania famcyklowiru (90 mg/kg) w ograniczaniu ogólnych i ocznych objawów doświadczalnie wywołanego zakażenia FHV-1. Niestety, żaden z wymienionych leków, poza acyklowirem, nie jest aktualnie dostępny w Polsce.
- W pewnym zakresie alternatywą dla wyżej wymienionych wirostatyków może być jodopowidon z uwagi na jego przeciwwirusową aktywność. W Polsce brak jest jodopowidonu w preparacie okulistycznym (w niektórych krajach lek jest dostępny w takich preparatach, np. *Betadine 5% Sterile Ophthalmic Prep Solution*), stąd konieczność magistralnego sporządzania leku. Zaleca się stosowanie roztworów 0,5-1% w dawce 1 kropla 3-4 razy dziennie, a w przypadkach towarzyszącego zapalenia rogówki 6-8 razy dziennie.

Steroidowe leki przeciwzapalne (SLPZ)

SLPZ

- Kiedy są właściwie używane, mogą ocalić narząd wzroku przed niszczącym wpływem procesu zapalnego - wczesna i agresywna terapia przeciwzapalna wielu chorób ocznych jest często niezbędna, aby ocalić wzrok zwierzęcia.
- Kiedy są niewłaściwie używane, mogą zniszczyć nieodwracalnie narząd wzroku i w konsekwencji doprowadzić do utraty lub ciężkiego upośledzenia widzenia.

Cele stosowania SLPZ w chorobach oczu

Działanie względem objawów

Zmniejszenie natężenia lub wyeliminowanie różnych wczesnych (np. przekrwienie, obrzęk, naciek komórek zapalnych, zlepy tęczówkowo-soczewkowe), jak i późnych (np. neowaskularyzacja, pigmentacja i włóknienie rogówki, zrosty tylne) następstw procesu zapalnego. Efektem tego jest (w zależności od rodzaju choroby):

- zmniejszenie bólu i innych negatywnych doznań związanych z chorobą,
- zapobieganie lub ograniczenie uszkadzającego działania reakcji zapalnej względem delikatnych struktur oka (np. eliminacja/ograniczenie zmętnienia rogówki, niedopuszczenie do zrostów tylnych, a w konsekwencji do jaskry wtórnej).

Działanie względem przyczyny

Zależnie od rodzaju zaburzenia: ograniczanie, przerywanie lub zapobieganie zjawiskom immunopatologicznym leżącym u przyczyn choroby/zaburzenia lub stanowiących ogniwo w ich patomechanizmie. Efektem tego może być:

- zapobiegnięcie chorobie (alergie),
- wygaszenie choroby,
- hamowanie progresji choroby.

SLPZ w monopreparatach okulistycznych

Substancja czynna	Nazwa handlowa i postać
Octan prednizolonu	<i>Prednisolonum WZF 0,5%</i> , zawiesina do oczu
Sól sodowa fosforanu deksametazonu	<i>Dexafree</i> , krople do oczu
Deksametazon	<i>Dexamethason 0,1% WZF</i> , zawiesina do oczu
Octan fluorometolonu	<i>Flarex, Flucon</i> , zawiesina do oczu 1 mg/ml (0,1%)
Octan fludrokortyzonu	<i>Cortineff</i> , maść do oczu 1 mg/g (0,1%)

Zastosowanie kliniczne

W okulistyce SLPZ stosuje się miejscowo (do worka spojówkowego lub podspojówkowo), a nierzadko i ogólnie, w chorobach nieinfekcyjnych, u podłoża których leży nieprawidłowa czynność układu immunologicznego: reakcje alergiczne, autoimmunologiczne i inne immunopatologiczne. Dotyczy to zarówno chorób oczu mających jedynie charakter miejscowych reakcji immunologicznych, jak i tych stanowiących tylko fragment uogólnionych procesów immunopatologicznych. Do najważniejszych chorób, w terapii których leki te znajdują zastosowanie należą: alergiczne zapalenie spojówek, eozynofilowe zapalenie rogówki i spojówek, powierzchowne punktowate zapalenie rogówki, chroniczne powierzchowne zapalenie rogówki u psów (CKS; *keratitis superficialis chronica*; tzw. łuszcza), suche zapalenie rogówki i spojówek (KCS; *keratoconjunctivitis sicca*; znane jako „zespół suchego oka”), zapalenie nadtwardówki (szczególnie guzkowate), zapalenie przedniego [tj. tęczęwki i ciała rzęskowego (*uveitis anterior / iridocyclitis*)] i tylnego (*uveitis posterior / choroiditis*) odcinka błony naczyniowej oka na tle immunologicznym, zespół skórno-naczyniówkowy, zapalenie powiek na tle immunologicznym i zapalenie nerwu wzrokowego (szczególnie pozostające w związku z ziarniniakowym zapaleniem mózgu i opon mózgowych); inne zastosowanie to immunomodulacja pooperacyjna (po usunięciu soczewki).

Penetracja poprzezrogówkowa SLPZ po podaniu do worka spojówkowego

Hydrokortyzon podany miejscowo nie wykazuje istotnej penetracji poprzezrogówkowej; ta cecha oraz niewielka siła działania wykluczają jego wykorzystanie w terapii głębokich zapaleń rogówki oraz zapaleń zlokalizowanych wewnątrzgałkowo. Hydrokortyzon stosowany w postaci kropli czy maści jest użyteczny tylko w terapii zapaleń powierzchownych struktur oka (głównie dotyczy to spojówek).

Deksametazon, betametazon i prednizolon zasadniczo wykazują dobrą penetrację poprzezzrogówkową, zarówno w odniesieniu do penetracji miąższu rogówki, jak i przedostawania się do cieczy wodnistej. Leki te zwykle mogą osiągać skuteczne stężenia w miąższu rogówki i w komorach oczu (tj. do poziomu soczewki, czyli w przednim odcinku oka), stąd znajdują zastosowanie w terapii zapaleń tam zlokalizowanych (np. głębokie zapalenie rogówki, zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej). Żadne SLPZ podane do worka spojówkowego nie osiągają stężeń terapeutycznych poza soczewką. Ogromny wpływ na zdolności penetracyjne tych leków (a tym samym na ich terapeutyczne działanie względem miąższu rogówki i przedniego odcinka oka) ma rodzaj połączenia w jakim występują. Powyższe leki:

- jako octany (w związku z ich lipofilnością) wykazują doskonałą penetrację poprzezzrogówkową, tj. osiągają wysokie stężenia zarówno w rogówce, jak i w cieczy wodnistej,
- jako fosforany (w związku z ich hydrofilnością) wykazują stosunkowo słabą penetrację poprzezzrogówkową, osiągając umiarkowane stężenia w rogówce i w cieczy wodnistej,
- w połączeniu z alkoholem wykazują dobrą penetrację rogówkową; ich stężenie w rogówce i cieczy wodnistej są niższe niż w przypadku octanów, ale wyższe niż w przypadku fosforanów.

W związku z tym, że obecnie w Polsce prednizolon jest jedynym SLPZ występującym w preparacie okulistycznym jako octan (*Prednisolonum WZF 0,5%*), jest on podstawowym lekiem do terapii:

- zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka na tle immunologicznym,
- nieinfekcyjnego głębokiego zapalenia rogówki.

W terapii powyższych chorób można również stosować preparaty z deksametazonem (0,1%) zawierające lek jako taki lub jako sól sodową fosforanu (inne formy nie są obecnie dostępne w kraju), ale penetracja poprzezzrogówkowa substancji czynnej może nie być wystarczająca, aby skutecznie leczyć ich cięższe postacie.

Siła działania przeciwzapalnego SLPZ w obrębie miąższu rogówki (zestawienie Sendrowskiego i wsp., 2008)

Substancja czynna	Siła działania przeciwzapalnego (%)
0,1% octan prednizolonu	51
0,1% fosforan prednizolonu	28
0,1% octan deksametazonu	55
0,1% deksametazon w połączeniu z alkoholem	40
0,1% fosforan deksametazonu	19
0,1% fluorometolan w połączeniu z alkoholem	31
0,1% octan fluorometolanu	48

Drogi podawania SLPZ w chorobach narządu wzroku

1. Stosowanie leków na rogówkę i do worka spojówkowego (krople i maści okulistyczne) znajduje zastosowanie w terapii nieinfekcyjnych stanów zapalnych brzożów powiek, spojówek, rogówki, nadtwardówki i zapalenia błony naczyniowej przedniej. Do leczenia tej ostatniej choroby oraz głębokiego zapalenia rogówki należy stosować preparaty o dobrej penetracji poprzezrogówkowej; lekiem z wyboru jest octan prednizolonu. Pamiętaj: siła działania miejscowo stosowanego SLPZ jest wypadkową:

- siły działania przeciwzapalnego substancji czynnej,
- stężenia substancji czynnej,
- podłoża,
- połączenia w jakim występuje substancja czynna; ma to ogromny wpływ na efekt SLPZ w obrębie miąższu rogówki, jak i na działanie wewnątrzgałkowe, ponieważ połączenie w jakim występuje lek w bardzo dużej mierze determinuje stopień jego penetracji poprzezrogówkowej.

Niższe stężenia silnie działających SLPZ (deksametazon i fluorometolan; efekt przeciwzapalny, odpowiednio 25 i 40 x silniejszy niż hydrokortyzonu) mogą wywołać mniejszy efekt przeciwzapalny niż wyższe stężenia słabszych leków (prednizolon: efekt przeciwzapalny 4 x silniejszy niż hydrokortyzonu):

- Preparat zawierający 1% octan prednizolonu zastosowany miejscowo wykazuje na powierzchni oka zbliżone działanie przeciwzapalne do 0,1% octanu fluorometolonu.
- Preparat zawierający 1% prednizolon zastosowany miejscowo wykazuje na powierzchni oka zbliżone działanie przeciwzapalne do 0,1% deksametazonu.

Miejscowa steroidoterapia poza pewnymi wyjątkami (CKS) nie powinna być prowadzona długoterminowo, z uwagi na jej działania niepożądane.

Pamiętaj, hydrokortyzon:

- wywiera stosunkowo słabe działanie przeciwzapalne,
- nie wywiera terapeutycznego działania immunosupresyjnego, tj. wystarczającego, aby skutecznie hamować zaburzenia o charakterze autoimmunologicznym,
- nie wykazuje znaczącej penetracji poprzezrogówkowej.

W związku z powyższym lek ten nie nadaje się do leczenia głębokiego zapalenia rogówki i zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej.

2. Wstrzyknięcia podspojówkowe:

- SLPZ podane podspojówkowo osiągają stężenia terapeutyczne w przednim odcinku oka, stąd ta droga znajduje zastosowanie w leczeniu zapaleń zewnątrzgałkowych oraz wewnątrzgałkowych do poziomu soczewki (czyli do terapii *uveitis anterior*).

- Podawanie leków tą drogą jest wskazane przede wszystkim w:
 - sytuacjach, kiedy nie jest możliwe odpowiednio częste stosowanie SLPZ do worka spojówkowego (lub kiedy w ogóle nie jest to możliwe),
 - w cięższych przypadkach zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej (dodatkowo do steroidoterapii ogólnej i lokalnej),
 - przypadkach CKS wymagających intensywnego leczenia przeciwzapalnego (dodatkowo do leków stosowanych do worka spojówkowego),
 - w innych przypadkach, w których stosowanie SLPZ do worka spojówkowego jest niewystarczające, aby skutecznie kontrolować proces zapalny (jako leczenie dodatkowe, a nie alternatywne).
- Większość postaci iniekcyjnych SLPZ może być użyta do tego typu iniekcji.

Dawki SLPZ do podawania podspojówkowego oraz ich orientacyjny czas działania

Lek	Dawka (mg/oko)			Czas działania (dni)
	koty	małe i średnie psy	duże psy	
Octan metyloprednizolonu	4	4-8	8-12	14-30
Acetonid triamcynolonu	4	4-8	8-12	7-30
Sól sodowa fosforanu deksametazonu	0,75	0,75-1,5	2	7-10

W przypadku preparatu *Dexafort*, zawierającego mieszaninę estrów deksametazonu o szybkim (sól sodowa fosforanu deksametazonu, 1 mg/ml) i przedłużonym (fenylopropionian deksametazonu, 2 mg/ml) działaniu, dawkowanie wynosi 0,5-1,0 ml/psa i 0,25-0,5 ml/kota. Brak jest danych na temat czasu utrzymywania się działania przeciwzapalnego po podspojówkowej depozycji tego preparatu. Po podaniu ogólnym działanie takie trwa ok. 8 dni. Stosowanie leków w formie depot niesie ryzyko powstania zapalnych płytek podspojówkowych.

3. Steroidoterapia systemowa jest wskazana:

- gdy proces zapalny dotyczy: a) przydatków oka (powieki, narząd łzowy); b) tylnego odcinka oka (tylny odcinek błony naczyniowej, siatkówka, nerw wzrokowy) i c) tkanek zlokalizowanych w obrębie oczodołu,
- gdy zapalenie toczące się w obrębie narządu wzroku stanowi tylko fragment jakiegoś ogólnego procesu immunopatologicznego,
- w wielu przypadkach zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej.

W przypadku zapaleń zlokalizowanych w tylnym odcinku oka stosuje się zwykle prednizolon. Dawkowanie tego oraz innych SLPZ zostało przedstawione w rozdziale poświęconym tym lekom.

Działania niepożądane miejscowo stosowanych SLPZ:

- Działanie immunosupresyjne (mogące prowadzić do wtórnych zakażeń, nasilenia zakażeń istniejących oraz ujawnienia się zakażeń latentnych).

- Hamowanie procesów reperacyjnych i regeneracyjnych rogówki, tj. upośledzanie procesu wypełniania ubytków zrębu ziarniną oraz hamowanie odnowy nabłonka przedniego.
- W przypadku istniejącego ubytku rogówki aktywują kolagenazy i w ten sposób wzmagają jej destrukcję.
- Przewlekłe stosowanie miejscowych okulistycznych kortykosterydów może doprowadzić do jatrogennego hiperadrenokortycyzmu (w przypadku gdy konieczne jest długotrwała terapia, należy leczenie okresowo przerywać).
- Zaćma (tzw. steroidowa) i jaskra (leki te podnoszą ciśnienie wewnątrzgałkowe); te działania są notowane u ludzi, podczas gdy u małych zwierząt mają nie występować (według Maggs, 2008). W literaturze znajdują się jednak doniesienia na temat występowania zaćmy u kotów w związku z miejscową steroidoterapią, zarówno krótko-, jak i długoterminową.

Główne przeciwwskazania do stosowania miejscowych SLPZ:

- Stany, w których zahamowanie miejscowych mechanizmów obronnych jest niebezpieczne. Są to przede wszystkim zakażenia wirusowe, grzybicze, prątkami, jak również ostre ropne zapalenia spojówek i rogówki. W stanach takich SLPZ mogłyby maskować objawy infekcji, a z powodu swoich immunosupresyjnych właściwości z czasem ją nasilać. Mogą istnieć od tej reguły wyjątki, bowiem w przypadkach, w których zapalenie towarzyszące zakażeniu ma charakter wybitnie uszkadzający i niszczy delikatne struktury oka, lekarz może uznać, że korzyści (ograniczenie spustoszeń czynionych przez reakcję zapalną) płynące ze stosowania SLPZ przeważają nad ryzykiem następstw związanych z upośledzeniem zwalczania zakażenia. Taką decyzję powinni podejmować tylko lekarze specjalizujący się w okulistyce weterynaryjnej.
- Owrzodzenia, oparzenia i urazy rogówki (przeciwwskazania bezwzględne), gdyż leki te:
 - bardzo mocno hamują gojenie rogówki,
 - aktywują kolagenazy i w ten sposób mogą nasilać proces destrukcji rogówki.
- Jaskra.

Należy zauważyć, że SLPZ są używane miejscowo po zabiegach wewnątrzgałkowych, w celu kontroli pooperacyjnego zapalenia. Najwyraźniej uznaje się, że korzyści (kontrola zapalenia, czyli przede wszystkim przeciwdziałanie zrostom tylnym) przeważają nad negatywnym wpływem leku na gojenie rogówki.

Pamiętaj: stosowanie SLPZ do worka spojówkowego i podspojówkowo jest bezwzględnie przeciwwskazane u pacjentów z:

- owrzodzeniami i uszkodzeniami rogówki,
- wirusowymi, grzybiczymi oraz większością bakteryjnych zakażeń toczących się w obrębie narządu wzroku.

Preparaty o składzie: SLPZ + antybiotyk

Substancja czynna	Nazwa handlowa i postać
Preparaty zarejestrowane do stosowania u człowieka	
Hydrokortyzon + oksytetracyklina + polimyksyna B	<i>Atecortin</i> , zawiesina do oczu i uszu
Hydrokortyzon + oksytetracyklina	<i>Oxycort A</i> , maść do oczu
Fludrokortyzon + gramicydyna + neomycyna	<i>Dicortineff</i> , zawiesina do oczu i uszu
Deksametazon + tobramycyna	<i>Tobradex</i> , krople do oczu
Sól sodowa fosforanu deksametazonu + gentamycyna	<i>Dexamytrex</i> , krople do oczu, maść do oczu
Deksametazon + neomycyna + polimyksyna B	<i>Maxitrol</i> , krople do oczu, maść do oczu
Sól sodowa fosforanu deksametazonu + chloramfenikol + tetryzolina*	<i>Spersadexoline</i> , krople do oczu
Preparaty zarejestrowane do stosowania u małych zwierząt	
Octan fludrokortyzonu + siarczan neomycyny + gramicydyna	<i>Dicortineff-Vet</i> , krople do oczu i uszu
Sól sodowa fosforanu deksametazonu + siarczan gentamycyny	<i>Tiacil</i> , krople do oczu
* α_1 -adrenomimetyk (działanie anemizujące)	

Zasadniczo wskazania do stosowania tego typu preparatów są takie same jak dla SLPZ wchodzących w ich skład, przy czym obecność antybiotyków:

- pełni rolę osłony lub
- ma na celu zwalczanie NADKAŻEŃ bakteriami saprofitycznymi towarzyszącymi zapaleniu o podłożu alergicznym, bądź innym immunopatologicznym.

Z uwagi na zawartość SLPZ (immunosupresja) preparaty te nie nadają się do leczenia pierwotnych zakażeń bakteryjnych. Niektórzy lekarze stosują powyższe preparaty (szczególnie *Atecortin* i *Dicortineff*) w zapaleniu spojówek u kotów, bez wyeliminowania przyczyny zakaźnej. Jest to wielki błąd, gdyż u tego gatunku zdecydowana większość zapaleń ocznych stanowi przeciwwskazanie do stosowania SLPZ (łącznie z hydrokortyzonem), gdyż w ich etiologię prawie zawsze zaangażowane są drobnoustroje bezwzględnie chorobotwórcze: herpeswirus kotów typu 1, *Chlamydomphila felis* i mykoplazmy.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

NLZP poprzez hamowanie cyklooksygenazy 2 hamują powstawanie prostaglandyn (PG), a więc ważnych mediatorów procesu zapalnego oraz przekazywania bólowego. Należy pamiętać, że siła działania przeciwzapalnego NLPZ jest nieporównywalnie mniejsza niż SLPZ, ponieważ:

- nie hamują syntezy leukotrienów,
- nie wydają się wpływać na produkcję cytokin prozapalnych w takim stopniu, że mogłyby to mieć znaczenie kliniczne w zwalczaniu zapalenia i zaburzeń

immunopatologicznych; co więcej, NLPZ paradoksalnie mogą obniżać produkcję IL-10 (cytokina przeciwzapalna), a podnosić syntezę IFN- γ (cytokina prozapalna) przez niektóre limfocyty T.

Pamiętaj: NLPZ nie wywierają istotnego działania immunosupresyjnego, tj. wystarczającego, aby skutecznie hamować zaburzenia o charakterze alergicznym i autoimmunologicznym. Ponadto, ogólnie podawane NLPZ mogą nawet inicjować reakcje alergiczne (np. astma aspirynowa) i ich stosowanie nie jest zalecane u pacjentów cierpiących na choroby alergiczne. Tym niemniej leki te odgrywają ważną rolę w okulistyce, gdyż PG odpowiadają za takie zjawiska występujące w przebiegu zapaleń wewnątrzgałkowych jak:

- zwężenie źrenicy odporne na działanie atropiny,
- rozszerzenie i wzrost przepuszczalności naczyń w spojówce i tętnówce,
- przerwanie bariery krwi-ciecz wodnista.

NLPZ hamując syntezę PG przeciwdziałają wymienionym wyżej zjawiskom, stąd odgrywają ważną rolę w kontroli zapalenia związanego z wewnątrzgałkową interwencją chirurgiczną. Nie należy oczekiwać, że leki te wpłyną na nacieki leukocytarne, gdyż ten element zapalenia jest wynikiem działania leukotrienów. Trzeba też wspomnieć, że wiele wskazuje na to, iż PG mogą być zaangażowane w proces neowaskularyzacji rogowki, stąd hamowanie ich syntezy może być ważnym celem terapeutycznym w przeciwdziałaniu temu zjawisku, ale ta kwestia nie jest dobrze ustalona zarówno w okulistyce człowieka, jak i zwierząt.

NLPZ znajdujące zastosowanie w okulistyce małych zwierząt

NLZP występujące w postaci kropli okulistycznych		
Substancja czynna	Nazwa handlowa - preparaty zarejestrowane do stosowania u człowieka	Sugerowane dawkowanie
Diklofenak	<i>Dicloabak, Difadol, Naclof</i>	Zwykle 1 do 4 razy dziennie, w zależności od ciężkości choroby.
Indometacyna	<i>Indocollyre</i>	
Ketorolak	<i>Acular</i>	
Flurbiprofen	<i>Ocuflur</i> (preparat niedostępny w Polsce)	
NLZP do stosowania ogólnego		
Substancja czynna	Nazwa handlowa - preparaty dla psów (P) i kotów (K)	Sugerowane dawkowanie
Karprofen	Tabletki: <i>Canidryl, Carprodyl F, Dolagis, Rimadyl Palatable Tablets</i> (P) i in. Preparaty iniekcyjne: <i>Rimadyl Iniekcja, Rycarfa</i> (P/K) i in.	Psy: $\leq 2,2$ mg/kg p.o. co 12-24 godz., w zależności od potrzeby.

Meloksykam	Tabletki: <i>Animeloxan, Inflacam, Gromeloxin (P)</i> i in. Zawiesina doustna: <i>Loxicom, Meloxidyl (P/K)</i> i in. Preparaty iniekcyjne: <i>Flexicam, Loxicom, Metacam (P/K)</i> i in.	Psy: początkowo $\leq 0,2$ mg/kg s.c. lub p.o., a następnie (dawka podtrzymująca) $\leq 0,1$ mg/kg p.o. co 24 godz. Koty: jednorazowo $\leq 0,2$ mg/kg p.o., a następnie (dawka podtrzymująca) $\leq 0,1$ mg/kg beztłuszczowej masy ciała s.c. lub p.o. co 2-3 dni.
Fenylbutazon	Brak zarejestrowanych preparatów dla zwierząt.	Psy: 10-14 mg/kg p.o. co 8-12 godz.
Ketoprofen	Brak zarejestrowanych preparatów dla małych zwierząt.	Psy i koty: jednorazowo $\leq 2,0$ mg/kg p.o., a następnie (dawka podtrzymująca) $\leq 1,0$ mg/kg co 24 godz.
Kwas acetylosalicylowy	Brak zarejestrowanych preparatów dla małych zwierząt.	Psy: 10 mg/kg p.o. co 12 godz.; w przypadku <i>uveitis</i> 20-40 mg/kg co 12 godz. Koty: 10-20 mg/kg p.o. co 48-72 godz.
Podane dawkowanie dotyczy wywołania efektu przeciwzapalnego w przebiegu chorób narządu wzroku. Dla zabiegów chirurgicznych dawkowanie bywa często inne.		

Zastosowanie kliniczne

- Choroby i stany, w przebiegu których należy hamować reakcję zapalną i jej konsekwencje, a które stanowią przeciwwskazanie do stosowania SLPZ lub w przebiegu których należy unikać stosowania tych leków:
 - zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej na tle bakteryjnym i urazowym oraz u pacjentów z przeciwwskazaniem bezwzględnym do ogólnego stosowania SLPZ (np. cukrzyca, głęboka grzybica),
 - infekcyjne stany zapalne spojówek i rogówki z silnie wyrażonym odczynem zapalnym wymagającym kontroli (ostrożnie), w skojarzeniu z właściwą chemioterapią przeciwniektyną,
 - końcowy okres leczenia wrzodu rogówki celem zminimalizowania włóknienia i bliznowacenia rogówki (ostrożnie).
- Operacja zaćmy (miejscowo i/lub ogólnie): przed- i pooperacyjnie w celu hamowania/kontroli reakcji zapalnej związanej z wewnątrzgałkową interwencją chirurgiczną (tego typu zabiegom towarzyszy zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, co grozi różnymi powikłaniami pozabiegowymi). Leki te ponadto hamują zwężenie źrenicy; zwężenie źrenicy występujące w trakcie operacji zaćmy jest reakcją niekorzystną, gdyż ogranicza dostęp do soczewki oraz predisponuje do wystąpienia zrostów między tęczówką, a pozostawioną torebką soczewki.
- Zapobieganie przerwaniu bariery krew-ciecz wodnista i w konsekwencji zmniejszenie przenikania białka do cieczy wodnistej oka (występuje to w trak-

cie operacji zaćmy, ale także w przebiegu zapaleń wewnątrzgałkowych; następstwem przerwania tej bariery może być pogorszenie ostrości widzenia, tworzenie zrostów, a nawet jaskra wtórna).

- Łącznie z SLPZ w terapii ciężkiego zapalenia tęczówki i ciała rzęskowego.

Działania niepożądane, przeciwwskazania i środki ostrożności

Wpływ NLPZ na procesy gojenia jest niejasny. Początkowo sądzono, że nie wpływają na gojenie rogówki i nie wzmagają enzymatycznej destrukcji jej zrębu, jak ma to miejsce w przypadku SLPZ. Dostępne są jednak pojedyncze doniesienia (dotyczące człowieka) wskazujące, że stosowanie flurbiprofenu miejscowo do oka opóźniało gojenie rogówki. Donoszono także o incydentach jej rozmiękania w związku ze stosowaniem diklofenaku i ketorolaku. W dostępnym piśmiennictwie brak jest informacji o występowaniu tego typu działań u zwierząt. Należy jednak zaznaczyć, że bez wątpienia wpływ NLPZ na zrąb rogówki oraz jej procesy naprawcze jest nieporównanie mniejszy niż ma to miejsce w przypadku SLPZ. Chociaż nie wydaje się, aby leki te działały znacząco immunosupresyjnie, to istnieją doniesienia wskazujące, że u ludzi zaostrzały bakteryjne zapalenie rogówki, a u kotów herpeswirusowe zapalenie spojówek i rogówki. Ze względu na to, że NLPZ zmniejszają agregację płytek krwi, nie powinny być stosowane w przypadkach krwotoków do komory przedniej oka (nie dotyczy to selektywnych inhibitorów COX-2).

Leki immunosupresyjne

Cyklosporyna A (*Optimmune*, maść 0,2%, preparat weterynaryjny).

Działanie immunosupresyjne cyklosporyny jest następstwem hamowania wytwarzania IL-2 (najważniejszy czynnik wzrostu dla limfocytów T, zwłaszcza cytotoksycznych) oraz innych cytokin prozapalnych i związanych z aktywacją odpowiedzi immunologicznej. Nie wywiera działania limfocytotoksycznego, ale hamuje proliferację aktywowanych limfocytów T. Cyklosporyna tylko w niewielkim stopniu wpływa hamująco na limfocyty B (tym samym tylko w niewielkim stopniu upośledza odporność humoralną oka).

Po podaniu miejscowym cyklosporyna:

- uzyskuje stosunkowo wysokie stężenia w rogówce, ale nie penetruje w istotnym stopniu do wnętrza gałki ocznej, stąd też lek podany tą drogą nie nadaje się do wygaszania wewnątrzgałkowych procesów immunopatologicznych (lokalne stosowanie leku w przebiegu zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej jest bezcelowe),
- osiąga wysokie stężenia w gruczole łzowym, tym samym wywiera tam znaczący efekt immunosupresyjny,
- przenika do krążenia ogólnego, ale nie wywołuje obwodowo klinicznie znaczącej immunosupresji.

Ogólnie rzecz biorąc można powiedzieć, że wskazaniem do stosowania cyklosporyny w okulistyce są choroby i zaburzenia na tle autoimmunologicznym; lek także bywa wykorzystywany w chorobach, u podstaw których leżą inne procesy immunopatologiczne. Cyklosporyna znajduje zastosowanie w leczeniu takich chorób jak: suche zapalenie spojówki i rogówki, przewlekłe powierzchowne zapalenie rogówki (wskazania rejestracyjne), przewlekłe wrzodziejące zapalenie rogówki o typie spotykany u jamników długo- i szorstkowłosych oraz zapalenia nadtwardówki, rogówki i spojówek tła immunologicznego. Lek może być stosowany jako środek II rzutu w przypadkach eozynofilowego zapalenia rogówki i spojówek, powierzchownego punktowego zapalenia rogówki, zapalenia nadtwardówki i zapalenia twardówki nieodpowiadających na steroidoterapię.

Z czego wynika działanie lecznicze cyklosporyny u pacjentów z KCS?

Wprowadzenie do leczenia cyklosporyny stanowiło przełom w leczeniu KCS. Należy jednak zaznaczyć, że lek jest skuteczny u pacjentów, u których choroba jest wynikiem niedoboru fazy wodnej filmu łzowego i u których nadal występuje czynna tkanka gruczolowa. Redukcja objawów KCS wynika przede wszystkim z przywrócenia produkcji prawidłowego filmu łzowego i odwracania zapalnych uszkodzeń rogówki. Cyklosporyna nie tylko przywraca produkcję łez, ale co ciekawe, w ogóle pobudza ich wytwarzanie; jej działanie nie dotyczy tylko gruczołu łzowego, gdyż zwiększa również produkcję mucyny przez komórki kubkowe. Wyniki różnych badań wskazują, że zwiększanie produkcji łez wynika z:

- wywoływania immunosupresji w gruczole łzowym, czego efektem jest hamowanie jego autoimmunologicznego niszczenia, a to w konsekwencji prowadzi do przywrócenia prawidłowej czynności tkanki wydzielniczej (dotyczy to pacjentów z KCS na tle immunologicznym),
- innych, niezależnych od immunosupresji, działań; prawdopodobnie ma to związek z lokalnym hamowaniem produkcji prolaktyny, która działa jako parakryny inhibitor produkcji łez.

Efekt leczniczy w zakresie cofania się powierzchownych zapalnych uszkodzeń rogówki wynika przynajmniej częściowo z hamującego wpływu cyklosporyny na jej waskularyzację (choć nie jest jasne, w jaki sposób lek hamuje angiogenezę).

Takrolimus

Takrolimus, poprzez redukcję aktywności kalcyneuryny, hamuje proces transkrypcji genów dla szeregu cytokin prozapalnych, zwłaszcza IL-2, 3, 4, 5 i 13 oraz wydzielanie IFN- γ przez limfocyty T pomocnicze. Wykazano skuteczność miejscowego stosowania tego leku w terapii suchego zapalenia spojówki i rogówki u psów, w tym także tych, które nie odpowiadały pozytywnie na leczenie cyklosporyną. W innych badaniach stwierdzono, że miejscowe stosowanie takrolimusa u psów cierpiących na powierzchowne zapalenie rogówki redukowało neowaskularyzację

rogówki i formowanie się tkanki ziarninowej. Z uwagi na to, że podejrzewa się, iż lek ten może mieć działanie kancerogenne, nie zaleca się jego stosowania w KCS i CKS jako leku I rzutu. Do czasu potwierdzenia bezpieczeństwa stosowania takrolimusu u ludzi i zwierząt, jego zastosowanie w terapii powyższych chorób, bądź innych na tle immunologicznym, należy ograniczyć do przypadków nieodpowiadających na leczenie cyklosporyną. W chwili obecnej w Polsce brak jest preparatu okulistycznego zawierającego takrolimus.

Inhibitory metaloproteinaz

Inhibitory metaloproteinaz do stosowania miejscowego w okulistyce

Substancje czynne	Zalecane stężenia
N-acetylocysteina	5-10%
Tetracykliny: doksyCYklina i oksytetracyklina	0,1%
Ilomostat (<i>Galardin</i>)	0,1%
Sól dwusodowa kwasu wersenowego, czyli EDTA	0,2%
Autologiczna surowica	nierozcieńczona

Środki te znane są także jako leki antykolagenazowe, antyproteinazowe lub antyproteolityczne, a ponadto jako inhibitory kolagenaz lub proteaz. Metaloproteinazy macierzy (MMPs) to grupa co najmniej 25 enzymów proteolitycznych, zależnych od Zn^{2+} . Pod względem swoistości substratowej dzielą się na cztery grupy: kolagenazy (rozkładają kolagen, głównie typu I, II i III), żelatynazy (rozkładają kolagen typu V i VII oraz żelatynę), streptomielizyny (rozkładają m.in. proteoglikany i fibronektynę) i MMPs błonowe. Wyróżnia się dwa źródła MMPs: egzogenne, czyli pochodzenia bakteryjnego (głównie *Pseudomonas aeruginosa*, choć bakterie z rodz. *Staphylococcus* i *Streptococcus* również mogą produkować te enzymy) i endogenne, tj. MMPs uwalniane przez rozpadłe komórki nabłonka rogówki lub keratocyty, a ponadto przez naciekające neutrofile. To właśnie proteolityczna degradacja zrębu rogówki zachodząca pod wpływem tych enzymów jest odpowiedzialna za szybko postępującą destrukcję rogówki w przebiegu jej rozmiękania, czyli wspomnianego już wcześniej „stapiającego” owrzodzenia. Należy wyjaśnić, że MMPs są w ogóle odpowiedzialne za ubytek zrębu rogówki stanowiący istotę jej wrzodziejącego zapalenia. U zwierząt z tą jednostką chorobową wykazano wielokrotnie wzrost aktywności różnych MMPs w filmie łzowym. W chorobach rogówki przebiegających z jej owrzodzeniem, równowaga między aktywnością proteolityczną a antyproteolityczną (tkankowe inhibitory MMPs, czyli TIMPs) jest wyraźnie zakłócona przez zbyt wysokie poziomy MMPs pochodzenia endogennego, jak i prawdopodobnie egzogennego. Wynikiem takiej nierównowagi jest wzmożenie degradującego oddziaływania MMPs, w tym kolagenaz, na kolagen, proteoglikany i inne substancje macierzy zewnątrzkomórkowej zrębu

rogówki, co morfologicznie objawia się jako różnego stopnia ubytek zrębu rogówki, łącznie z jego szybko postępującym rozkładem.

Uważa się, że stosowanie inhibitorów MMPs zmniejsza destrukcję zrębu rogówki w przebiegu jej owrzodzenia oraz przyspiesza czas jej gojenia. Najprawdopodobniej wywołanie takiego efektu wymaga bardzo częstego stosowania tych środków: w stanach ostrych nawet co godzinę. Mimo że skuteczność inhibitorów MMPs nie jest dobrze udokumentowana, wiele badań wskazuje na korzyści związane ze stosowaniem niektórych z nich w przebiegu owrzodzeń rogówki. Wykazano znaczące korzyści wynikające z ogólnego podawania tetracykliny (50 mg/kg/24 godz.) u królików z owrzodzeniem rogówki na tle zakażenia *Pseudomonas aeruginosa* i oparzenia zasadami, wywołanymi eksperymentalnie. Ponadto stosowanie 3% acetylocysteiny do worka spojówkowego skracało czas gojenia doświadczalnie wywołanego wrzodu rogówki u psów. W innych badaniach stwierdzono, że podawanie 0,2% roztworu EDTA lub nierozcieńczonej surowicy końskiej redukowało łączną aktywność MMP-2 i MMP-9 (żelatynazy) odpowiednio o 99,4 i 90% w filmie łzowym koni cierpiących na wrzodzące zapalenie rogówki.

Mechanizmy działania wybranych leków

- Acetylocysteina jest związkem bogatym w grupy sulfhydrylowe, które wiążą w sposób nieodwracalny Zn^{2+} stanowiące centra aktywne MMPs, w ten sposób unieczynnijając je.
- Hamujący wpływ tetracyklin na aktywność proteinaz jest prawdopodobnie wielokierunkowy. Główny mechanizm działania wynika z ich właściwości chelatujących wobec Zn^{2+} i Ca^{2+} dzięki czemu tworzą kompleksy z MMPs, redukując w ten sposób ich aktywność enzymatyczną.
- Autologiczna surowica ze względu na zawartość $\alpha 2$ -makroglobuliny jest również zaliczana do inhibitorów proteinaz. $\alpha 2$ -makroglobulina pod wpływem przyłączonej cząsteczki MMPs zmienia swoją strukturę i zamyka enzym w „klatce” swojej cząsteczki. Autologiczną surowicę zaleca się jako lek wspomagający w leczeniu wrzodów rogówki u małych zwierząt (1-2 krople co 1-2 godziny lub co 30-60 min. w przypadku ciężkiego przebiegu owrzodzenia).

Środki substytucyjne stosowane w „zespole suchego oka”; tzw. „sztuczne łzy”, środki zastępujące łzy lub łzozastępcze

Zespół suchego oka nie jest jednostką chorobową, lecz zespołem objawów towarzyszących pewnym chorobom oczu, jak i chorobom układowym, a ponadto może być wynikiem stosowania niektórych leków. Cechuje się uporczywymi dolegliwościami o charakterze pieczenia, uczucia ciała obcego i światłowstrętu, które związane są z nieprawidłowym nawilżeniem powierzchni oka przez film łzowy. Środki łzozastępcze mają działanie ściśle objawowe: ich rolą jest zastąpienie filmu łzowego, a tym samym niedopuszczenie do wysychania spojówek i rogówki, co w efekcie łagodzi

objawy zespołu suchego oka. Zespół ten może wynikać z nieprawidłowego składu łez (zaburzenia jakościowe) i/lub ich niedostatecznego wydzielania (zaburzenia ilościowe), jak również z nieprawidłowego rozpraszania filmu łzowego po powierzchni oka (nieprawidłowa praca powiek). Środki zastępujące łzy znajdują zastosowanie w następujących chorobach i sytuacjach: suche zapalenie spojówki i rogówki, niedobory przedrogówkowe filmu łzowego, keratopatia narażenna (zapalenia rogówki związane z jej odsłonięciem, np. w wyniku niedomykalności powiek lub porażenia nerwu twarzowego), pierwotne choroby rogówki (jak martwak rogówki i jej powierzchowne punktowe zapalenie), oparzenie chemiczne oka w wyniku którego doszło do zniszczenia gruczołu łzowego, polekowe upośledzenie produkcji filmu łzowego (parasympatykolityki, sulfonamidy, β -blokerzy, leki przeciwhistaminowe, niektóre leki psychotropowe i in.), entropium i ektropium (w okresie oczekiwania na zabieg), w czasie znieczulenia ogólnego i pozabiegowo (zapobieganie wysychaniu rogówki i spojówek).

Z uwagi na to, że u małych zwierząt aplikacja leków do oka (szczególnie gdy wymagane jest ich częste stosowanie) jest problematyczna, w przypadku wskazań do suplementacji łez zaleca się stosowanie preparatów o przedłużonym działaniu (tj. o długim czasie przylegania do powierzchni oka). Najdłuższym czasem działania charakteryzują się preparaty zawierające kwas hialuronowy [jako hialuronian sodu: *Hylo-Comod*, *Hylo-Gel*, *Hylo-Lasop*, *GenTeal HA*, *Hyabak*; hialuronian sodu + dekspantenol: *Bepanthen eye*, *Hylo-Care*] i kwas poliakrylowy (*Oftipan*). Na szczególną uwagę zasługują preparaty zawierające kwas hialuronowy, czyli naturalny składnik tkanek oka. Podkreśla się ich niską cytotoksyczność, wysoki poziom stabilizacji filmu łzowego i właściwości protekcyjne w stosunku do komórek nabłonka rogówki. Ponadto krople z kwasem hialuronowym nie zaburzają ostrości widzenia. Preparaty zawierające karbomer (*Vidisic*, *Oftagel*) oraz preparat złożony *Systane* (glikol polietylenowy, glikol propylenowy i in.) również cechują się stosunkowo długim czasem działania. Preparaty zawierające hydroksypropylometylocelulozę [(syn.: hypromelozą, metylocelulozą), *Artelac*]), choć dobrze nawilżają, działają krótko. Najkrócej zaś działają preparaty zawierające alkohol poliwinylowy (*Lacrimon*), powidon (*Vidisept*) i poliwinylpiperolidon (*Oculotect Fluid*). Jeżeli stosuje się preparaty zawierające środki konserwujące (np. chlorek benzalkoniowy), nie należy ich podawać częściej niż 6 razy na dobę z uwagi na potencjalną toksyczność tych substancji wobec nabłonka. Jeżeli wymagane jest częstsze stosowanie, należy używać preparatów niezawierających konserwantów.

W niektórych przypadkach wysychającego zapalenia rogówki i spojówki dochodzi do znacznego zwiększenia lepkości łez, co stanowi nieprzyjemną dolegliwość dla chorych. Pewną ulgę może przynieść zakraplanie do worka spojówkowego 10-20% roztworu acetylocysteiny 3-4 razy dziennie. Związek ten ma działanie mukolityczne i powoduje rozkład lepkiej mucyny w filmie łzowym; występuje on

w preparacie złożonym *Ilube* (hypromeloza + acetylocysteina; preparat niedostępny w Polsce).

Leki wspomagające regenerację i reperację tkanek oka

Dializat z krwi cieląt (*Solcoseryl*, żel oczny). Wykazano następujące właściwości leku: a) zachowuje lub przywraca energię w tlenowych procesach metabolicznych oraz fosforylacji oksydacyjnej, przez co zwiększa zapasy wysokoenergetycznych fosforanów w komórkach z ich niedoborem; b) zwiększa stopień wykorzystania tlenu oraz nasila transport glukozy w niedotlenionych i pozbawionych rezerw metabolicznych komórkach i tkankach; c) usprawnia procesy naprawcze i regeneracyjne w tkankach uszkodzonych i (lub) mających niewystarczające zasoby składników odżywczych; d) zapobiega wtórnym zmianom zwyrodnieniowym i innym zmianom patologicznym w odwracalnie uszkodzonych komórkach lub też zmniejsza nasilenie tych procesów; e) nasila syntezę kolagenu w modelach *in vitro*. Makroskopowym efektem tych działań jest przyspieszenie regeneracji nabłonka rogówki oraz pobudzenie procesu ziarninowania, czyli wypełniania ubytku jej zrębu tkanką ziarninową. Lek ma też pewne właściwości nawilżające.

Dekspantenol [*Corneregel* (+ kwas poliakrylowy), żel oczny]. Lek jest metabolizowany do kwasu pantotenowego (witamina B₅), który jest niezbędny do prawidłowej czynności nabłonka. Przyspiesza regenerację nabłonka rogówki; ma również stymulować powstawanie tkanki ziarninowej. Ponadto lek wykazuje łagodne działanie przeciwzapalne. Dodatek kwasu poliakrylowego w preparatach z dekspantenolem długotrwale nawilża rogówkę i przedłuża działanie dekspantenolu.

Zastosowanie kliniczne dializatu z krwi cieląt i dekspantenolu: owrzodzenia rogówki różnego tła (za wyjątkiem trudno gojącego się wrzodu rogówki, czyli „wrzodu bokserów”), degeneracyjne i dystroficzne zapalenie rogówki oraz uszkodzenia termiczne, chemiczne oraz mechaniczne rogówki. W badaniach Eggera i wsp. (1999) porównujących wpływ miejscowo stosowanego dializatu z krwi cieląt i dekspantenolu z witaminą A na gojenie ran rogówki u ludzi, wykazano większą skuteczność pierwszego leku.

FIBS (roztwór do wstrzykiwań) jest produktem suchej destylacji borowiny limanu, bogatym w kwas cyanomonowy i kumaryny (preparat opracowany przez prof. V.P. Fiłatowa i jego zespół w 1948 r.; nazwa preparatu pochodzi od liter ich nazwisk). Lek pobudza nabłonkowanie i regenerację tkanki łącznej właściwej, co dotyczy również gałki ocznej. Ponadto lek wywiera silny wpływ immunostymulujący (m.in. zwiększa liczbę limfocytów oraz nasila fagocytozę i aktywność limfocytów T cytotoksycznych i komórek NK), stąd znajduje zastosowanie jako lek wspomagający w terapii niedoborów odporności oraz przewlekłych i nawracających infekcjach. Co ciekawe, mimo tego immunostymulującego działania, FIBS hamuje procesy autoagresji immunologicznej, co wskazuje, że nie działa on jednokierunkowo na układ immunologiczny,

lecz że raczej normalizuje jego czynność, a więc należy go klasyfikować jako środek immunomodulujący. Mechanizm działania leku nie jest wyjaśniony. FIBS jest stosowany jako lek wspomagający w terapii różnych chorób oczu, w tym wrzodziejącego zapalenia rogówki. Zwykle stosuje się go co 1-2 dni (1 lub ½ ampułki) w przypadku głębokich i długo gojących się owrzodzeń rogówki.

Leki hiperosmotyczne do stosowania miejscowego

Leki te podawane są miejscowo w celu zmniejszenia obrzęku rogówki i przywrócenia jej przezierności. Zastosowanie praktyczne znajduje 5% roztwór NaCl (*Muro 128*) w postaci kropli i maści. Po wprowadzeniu roztworu hiperosmotycznego do worka spojówkowego następuje wzrost osmolarności filmu łzowego; wynikiem powstałego gradientu osmotycznego między nim a rogówką jest odciążenie wody z jej zrębu. Zastosowanie leku w postaci maści pozwala na redukcję grubości rogówki o 24% u pacjentów z upośledzoną funkcją jej nabłonka. Efekt utrzymuje się do 7 godzin, a jego maksymalne natężenie występuje 3-4 godziny po aplikacji leku. W przypadku stosowania leku w kroplach jego wpływ na grubość rogówki wydaje się być niewielki, co wynika prawdopodobnie z tego, że ta postać leku bardzo krótkotrwale zwiększa osmolarność filmu łzowego (lek jest szybko rozcieńczany przez łzy). Tak więc optymalnie jest stosować leki hiperosmotyczne w postaci maści; jeżeli lek jest dostępny w postaci kropli, powinien być bardzo często aplikowany. 5% roztwór NaCl znajduje zastosowanie w leczeniu obrzęku rogówki występującego w keratopatii pęczkowej, powierzchownej nadżerze rogówki oraz dysfunkcji śródbłonna.

Leki rozszerzające źrenicę i porażające mięsień rzęskowy (*mydriatica et cycloplegica*), czyli parasympatykolityki

Leki te działają rozkurczająco na zwieracz źrenicy oraz mięsień ciała rzęskowego, czego efektem jest rozszerzenie źrenicy i porażenie akomodacji oka. Wykorzystywane są w celach:

- a) diagnostycznych, aby długotrwale rozszerzyć źrenicę do badania okulistycznego wnętrza oka,
- b) terapeutycznych:
 - aby przeciwdziałać zrostom tylnym (czyli tęczówkowo-soczewkowym) i znośić bolesny skurcz mięśnia rzęskowego u pacjentów z zapaleniem tęczówki i ciała rzęskowego. Utrzymywanie rozszerzenia źrenicy zmniejsza możliwość kontaktu tęczówki z soczewką i w ten sposób zapobiega ich zlepom i wtórnie zrostom, których efekty są katastrofalne dla narządu wzroku („tęczówka bombiasta” i automatycznie z tym związana jaskra wtórna).
 - w stanach przedoperacyjnych i pooperacyjnych wymagających rozszerzenia źrenicy.

Atropina (*Atropinum Sulfuricum* 1%, krople) jest mydriatykiem o długim czasie działania. W zdrowym oku jej efekt może się utrzymywać nawet kilka dni, jednakże u pacjentów z zapaleniem tęczówki i ciała rzęskowego czas działania leku jest znacząco zredukowany. Te przypadki wymagają początkowo bardzo częstej aplikacji leku, tj. co 6-8 godz., aż do uzyskania właściwego rozszerzenia źrenicy, co zwykle zajmuje 1-2 dni. Aby podtrzymać ten efekt w oczach, w których nadal toczy się zapalenie, konieczne jest podawanie leku 2-3 krotnie na dobę. W przypadku oczu, w których udało się zahamować proces zapalny zwykle wystarczy stosować lek co 2 dni lub nawet tylko 2-krotnie w tygodniu. Czas utrzymywania się rozszerzenia źrenicy po podaniu atropiny jest wskaźnikiem tego, czy zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego jest właściwie kontrolowane:

- jeżeli po podaniu leku udaje się długotrwale utrzymać rozszerzenie źrenicy, to oznacza to, że proces zapalny jest dobrze kontrolowany,
- jeżeli po podaniu leku efekt ten jest krótkotrwały (bardzo szybko powraca mioza) oznacza to, że zapalenie nie pozostaje pod odpowiednią kontrolą, co stwarza konieczność zrewidowania leczenia przeciwzapalnego.

W przypadkach nawracających konieczne może być podspojówkowe wstrzyknięcie leku; u kotów i małych psów dawka wynosi 0,05 mg/zwierzę, a u dużych psów 0,1 mg/zwierzę. Nie zaleca się stosowania atropiny w celach diagnostycznych z uwagi na to, że długotrwały czas działania leku w tym przypadku jest nie tylko zbyt długi, ale i niepożądany. U kotów atropina podana do oka paradoksalnie powoduje ślinienie (parasympatykolityki hamują wydzielanie śliny, ale u kotów dochodzi do przełamania tego wpływu w wyniku silnego podrażnienia zakończeń smakowych przez gorzką atropinę dostającą się drogami nosowo-łzowymi do jamy ustnej). Efekt ten jest szczególnie mocno wyrażony przy stosowaniu leku w postaci kropli, a słabiej w przypadku maści. U młodych zwierząt stosowanie atropiny w stężeniu 1% może wiązać się z nasilonymi objawami ogólnymi. W tej grupie wiekowej bezpieczniej jest stosować 0,5% atropinę (w związku z brakiem na rynku preparatu zawierającego atropinę w takim stężeniu, należy ją zapisać jako lek magistralny).

Tropikamid (*Tropicamidum* WZF 0,5%, 1%, krople) jest lekiem o szybkim (mydriaza występuje po ok 15-25 min.), lecz krótkim działaniu (ok. 4-5 godz.; u niektórych zwierząt lek może działać dłużej); siła działania (ale jednocześnie i niebezpieczeństwo ogólnych działań niepożądanych) jest znacznie mniejsza od atropiny. U kotów bezpieczniej jest stosować preparat o 0,5% zawartości substancji czynnej. Z uwagi na szybkość i krótkotrwałość działania tropikamid jest lekiem z wyboru do stosowania w celach diagnostycznych; stosowany jest też po operacji zaćmy, o ile pozabiegowe zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej nie jest zbyt mocno wyrażone. Z uwagi na krótki czas działania lek nie nadaje się do hamowania miozy w przebiegu zapalenia tęczówki i ciała rzęskowego na innym tle.

Uwagi dodatkowe:

- Działanie mydriatyczne parasympatykolytyków można wzmacniać stosując je w skojarzeniu z sympatykomimetykami; najczęściej w tym celu stosuje się fenylefrynę (*Neosynephrin-POS*, krople).
- Parasympatykolytyki są przeciwwskazane u pacjentów z jaskrą, gdyż rozszerzenie źrenicy siłą rzeczy wiąże się z przesunięciem podstawy tęczówki ku przodowi, co prowadzi do zwężenia kąta przesączania, czego następstwem jest utrudnienie odpływu cieczy wodnistej. Stąd też należy zachować dużą ostrożność przy stosowaniu tych leków u ras wykazujących predylekcję do jaskry pierwotnej zamykającego się kąta (np. beagle, cocker spaniel, basset).

Leki obniżające ciśnienie wewnątrzgałkowe

Jaskra (*Glaucoma*) jest pojęciem określającym wiele chorób, w których wskutek zbyt wysokiego ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) dochodzi do uszkodzenia różnych narządów/struktur oka.

- Jaskra powstaje w wyniku upośledzenia odpływu cieczy wodnistej.
- Wzrost objętości cieczy wodnistej przekłada się na wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, co uniemożliwia prawidłowe funkcjonowanie nerwu wzrokowego i siatkówki.
- Cechy charakterystyczne jaskry to: zakłócenie przepływu aksoplazmatycznego w tarczy nerwu wzrokowego, zagłębienie tarczy nerwu wzrokowego i obumarcie komórek zwojowych siatkówki oraz zmiany w ich aksonach.

Te zaburzenia prowadzą do postępujących ubytków w polu widzenia, a z czasem do ślepoty.

Uproszczona klasyfikacja jaskry pod względem morfologii kąta przesączania z uwzględnieniem etiologii choroby

Jaskra zamkniętego kąta (JZK)*	
<p>W tego typu jaskrze struktura utkania beleczkowego jest prawidłowa, lecz dostęp do tego utkania oraz odpływu alternatywnego jest upośledzony w wyniku zwężenia lub zamknięcia kąta przesączania przez podstawę tęczęwki.</p>	
Jaskra pierwotna zamkniętego kąta (JPZK)	Jaskra wtórna zamkniętego kąta (JWZK)
<ul style="list-style-type: none"> • Wrodzona dysplazja więzadeł grzebieniastych, • wrodzone nieprawidłowości anatomiczne w przednim odcinku oka. 	<p>Wynika ze zmian w obrębie kąta przesączania, stanowiących powikłanie innych chorób oczu, np: tęczęwka bombiasta, zrosty tęczęwkowo-rógówkowe, soczewka pęczniejąca, nowotwór wewnątrzgałkowy.</p>
Jaskra otwartego kąta (JOK)	
<p>Szerokość kąta przesączania jest prawidłowa, ale nastąpiło zmniejszenie drożności utkania beleczkowego, bądź niedrożność w dalszych drogach odprowadzających ciecz wodnistą.</p>	
Jaskra pierwotna otwartego kąta (JPOK)	Jaskra wtórna otwartego kąta (JWOK)
<p>Uwarunkowana genetycznie (predysponowane psy rasy beagle i elkhound norweski); prawdopodobnie wynika z zaburzenia syntezy i degradacji glikozaminoglikanów i glikoprotein utkania beleczkowego.</p>	<p>Stanowi powikłanie innych chorób oczu lub chorób systemowych. Najczęściej jest wynikiem zmniejszenia drożności („zamulenia”) utkania beleczkowego np. przez zapalne kruszywo komórkowe, melaninę, białka soczewki i elementy morfotyczne krwi.</p>
<p>* Zwana jest też jaskrą wąskiego lub zamykającego się kąta. W badaniu gonioskopowym stwierdza się, że kąt przesączania jest zwężony lub zamknięty.</p>	

Przyczyny jaskry u kotów

Ok. 95% przypadków jaskry u kotów ma charakter wtórny. Najczęstszą przyczyną jest przewlekłe zapalenie błony naczyniowej (limfocytarno-plazmocytarne); inne to nowotwór (np. czerniak tęczówki), zwężenie soczewki i krwotok wewnątrzgałkowy. Jaskra pierwotna zdarza się u kotów bardzo rzadko (jak wynika z powyższego, występuje 19 razy rzadziej niż wtórna). Opisywano przypadki JPOK u kotów syjamskich i burmańskich; istnieją też doniesienia o występowaniu wąskiego kąta przesączania u kotów burmańskich. Należy jednak podkreślić, że JPZK praktycznie nie występuje u kotów, bądź ma to charakter incydentalny.

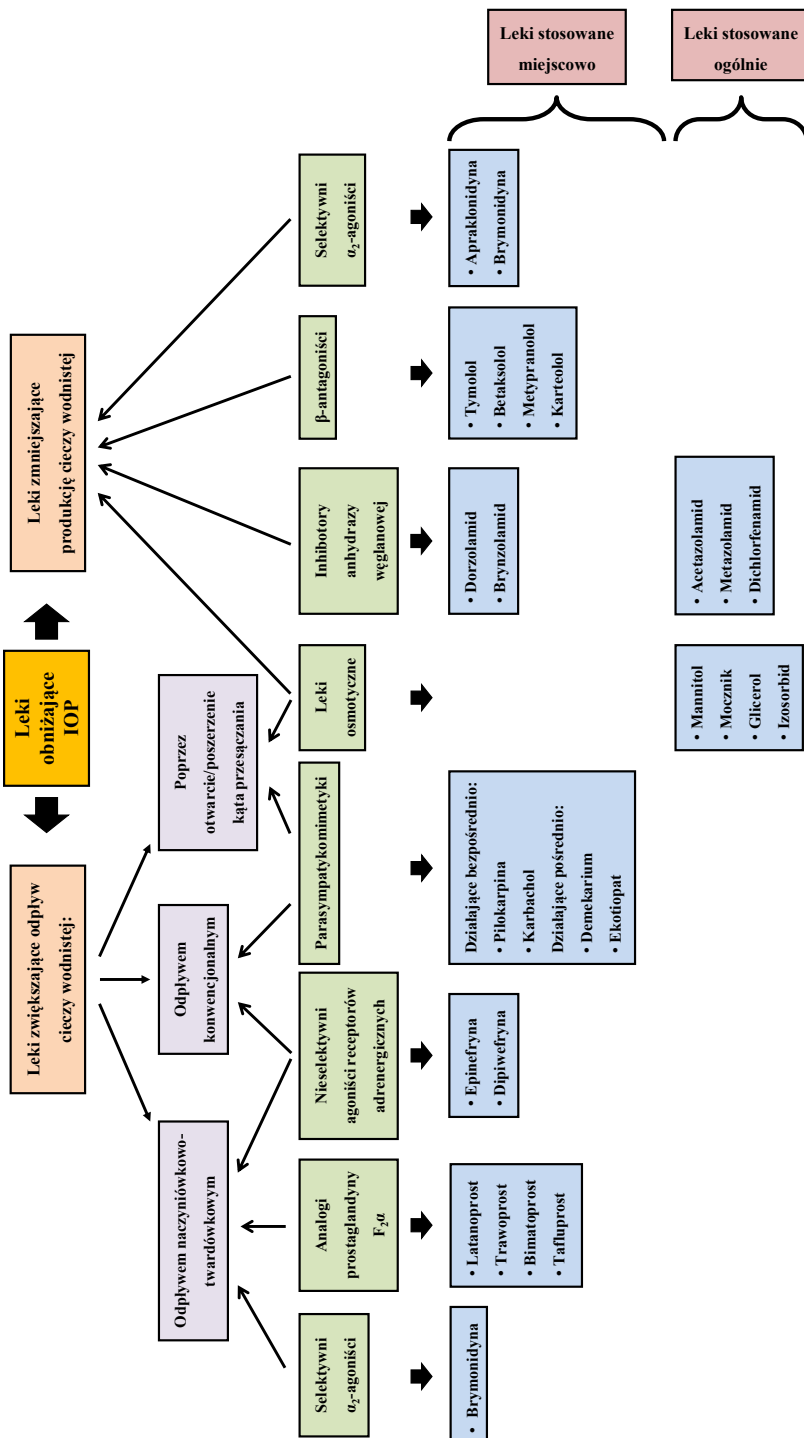
Krażenie cieczy wodnistej

Produkcja cieczy wodnistej ma miejsce w nabłonku ciała rzęskowego. Odpływa ona z tylnej komory przez otwór źreniczny do komory przedniej, skąd uchodzi odpływem konwencjonalnym i alternatywnym, które są zlokalizowane w obrębie kąta przesączania (przestrzeń między obwodową częścią rogówki i przednią częścią twardówki a podstawą tęczówki i graniczącym z nią fragmentem ciała rzęskowego).

- **Odpływ konwencjonalny, czyli beleczkowaty:** ciecz przemieszcza się między więzadłami grzebieniastymi do szczeliny rzęskowej, którą wypełnia siateczka beleczkowa. Po przefiltrowaniu między pasmami siatki, płyn wnika do promienistego układu naczyń zbiorczych i dalej odpowiednimi drogami dociera do układu krążenia.
- **Odpływ alternatywny, czyli naczyniówkowo-twardówkowy:** ciecz z komory przedniej oka przepływa poprzez przestrzenie międzykomórkowe włókien mięśnia rzęskowego do przestrzeni nadrzęskowej i nadnaczyniówkowej, skąd przenika poprzez kanały w twardówce i dalej odpowiednimi drogami dociera do układu krążenia.

U człowieka i większości gatunków przeważająca objętość cieczy wodnistej oka jest odprowadzana drogą konwencjonalną: człowiek 86-96%, psy ok. 85%, koty ok. 97%.

Proponowana klasyfikacja leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe



I. Leki zwiększające odpływ cieczy wodnistej

1. Leki ułatwiające odpływ cieczy wodnistej poprzez otwarcie kąta przesączania oraz poprawę odpływu konwencjonalnego, czyli parasympatykomimetyki:

- a) **agoniści receptorów muskarynowych: pilokarpina i karbachol,**
- b) **inhibitory acetylocholinoesterazy: bromek demekarium i jodek ekotiopatu.**

Sposób działania: teoretycznie leki te mogą być skuteczne zarówno w JZK, jak i w JOK:

- W JZK skurcz mięśnia zwieracza źrenicy i jej zwężenie powodują odciążenie podstawy tęczówki od kąta przesączania i jego odblokowanie, co przywraca możliwość odpływu cieczy wodnistej.
- W JOK wykorzystywane jest oddziaływanie parasympatykomimetyków na mięsień rzęskowy. Wywołują one skurcz jego podłużnych włókien, przyczepionych do struktury beleczkowania rogówkowo-twardówkowego, co prowadzi do rozciągnięcia utkania beleczkowego (→ poszerzenie przestrzeni międzybeleczkowych). Efektem tego jest poprawa/udrożnienie upośledzonego w tym obszarze odpływu cieczy wodnistej.

Wpływ na IOP: Wykazano, że parasympatykomimetyki obniżają istotnie IOP u psów zdrowych oraz cierpiących na jaskrę. W jednym badaniu wykazano także hipotensyjny wpływ pilokarpiny na IOP u zdrowych kotów.

Zastosowanie kliniczne: Spośród wymienionych leków jedynie pilokarpina jest zarejestrowana w Polsce (*Pilocarpinum WZF 2%*, krople). Zważywszy na podwójny mechanizm działania, zdawać by się mogło, że leki te powinny wykazywać dużą skuteczność w obniżaniu IOP zarówno u zwierząt z JZK, jak i tych z JOK. W rzeczywistości ich skuteczność kliniczna jest relatywnie niska, szczególnie w opanowaniu ostrego ataku JPZK. Obecnie pilokarpina pełni jedynie funkcję pomocniczą w terapii jaskry psów, przez co należy rozumieć, że nie stanowi podstawy leczenia, ani nie jest stosowana w monoterapii, lecz że łączy się ją z innymi lekami obniżającymi IOP w celu zwiększenia hipotensyjnego efektu.

- Łączne stosowanie 2% pilokarpiny z inhibitorami anhidrazy węglanowej (IAW) i mannitolem jest obecnie zalecane jako leczenie II rzutu lub alternatywne u psów z ostrym atakiem JPZK, jeśli podanie latanoprostu było nieskuteczne lub nie można go zastosować (Miller, 2008). Samodzielne stosowanie pilokarpiny, bądź innego parasympatykomimetyku w terapii ostrej JPZK u psów nie wydaje się dobrym wyborem, gdyż nie ma pewności, że taka terapia doprowadzi do poszerzenia kąta przesączania. Przyczyną tego jest fakt, że większość pacjentów weterynaryjnych z ostrym atakiem JPZK trafia bardzo późno do lecznicy, czego konsekwencją jest ekstremalnie wysokie IOP (> 50-60 mmHg). Kiedy IOP jest \geq 40-50 mm Hg dochodzi do niedokrwienia zwieracza źrenicy, w związku z czym nie jest on zdolny odpowiedzieć na sty-

mulujące działanie parasympatykomimetyków. Tak więc początkowe obniżenie IOP, za pośrednictwem leków zmniejszających produkcję cieczy wodnistej (IAW i leki osmotyczne) i wstępnego odblokowania kąta przesączania (leki osmotyczne), poprawia ukrwienie mięśnia zwieracza żrenicy, dzięki czemu parasympatykomimetyki mogą poszerzyć kąt przesączania.

- Pilokarpina w skojarzeniu z IAW lub β -blokerami może być użyteczna w leczeniu niektórych typów jaskry pierwotnej niezwiązanej z zapaleniem wewnątrzgałkowym. Jeżeli chce się utrzymać w sposób ciągły hipotensyjne działanie pilokarpiny należy ją stosować co 6 godz. (jej czas działania wynosi 6-7 godz.)
- W przypadku wystąpienia JPZK zaleca się, aby do drugiego oka podawać regularnie bromek demekarium (1-2 razy dziennie), gdyż opóźnia on znacząco ujawnienie się choroby. Niestety, lek ten aktualnie nie jest dostępny w większości krajów.
- W większości przypadków jaskry wtórnej parasympatykomimetyki są przeciwwskazane lub niewskazane. W jaskrze wtórnej zamkniętego kąta związanej z blokiem żrenicy w wyniku przedniego zwichnięcia soczewki, pilokarpina potęguje ten blok (z uwagi na działanie miotyczne) i jest bezwzględnie przeciwwskazana. Dlaczego nie należy stosować pilokarpiny w przebiegu jaskry zapalnej?
 - zwiększone przyleganie tęczówki do soczewki w wyniku zwężenia żrenicy może indukować powstawanie zrostów tylnych,
 - pilokarpina powoduje przerwanie bariery krew-ciecz wodnista i zwiększa przepuszczalność naczyń tęczówki.

Nie wydaje się, aby celowe było stosowanie pilokarpiny w terapii jaskry kotów, ponieważ u tych zwierząt jaskra występuje głównie wtórnie (19 razy częściej niż jaskra pierwotna), a jej najczęstsze przyczyny to stany stanowiące przeciwwskazanie do stosowania pilokarpiny: zapalenie naczyńki, nowotwór i przednie zwichnięcie soczewki.

2. Leki zwiększające odpływ naczyniówkowo-twardówkowy, czyli analogi prostaglandyny $F_2\alpha$ (APG): latanoprost (*Xalatan, Latalux, Latanox, Rozaprost*), trawoprost (*Trawatan*), bimatoprost (*Lumigan*) i tafluprost (*Taflotan*).

Mechanizm działania długoterminowego: Analogi $PGF_2\alpha$ aktywują metaloproteiny macierzy (MMPs), co prowadzi do degradacji różnych składników (m.in. kolagenu i kwasu hialuronowego) substancji międzykomórkowej otaczającej włókna mięśnia rzęskowego. W efekcie następuje zmniejszenie ilości macierzy zewnątrzkomórkowej, a więc poszerzenie przestrzeni międzymięśniowych, co powoduje spadek oporu odpływu i wzrost odprowadzania cieczy wodnistej tą drogą. Ten mechanizm nie odpowiada za natychmiastową redukcję IOP zachodzącą pod wpływem APG u pacjentów z ostrym atakiem JPZK, ponieważ w odpowiedzi na stymulację większość MMPs jest syntetyzowana z wielogodzinnym opóźnieniem. W związku z tym, że u psów (a także u kotów, ale nie u człowieka) APG działają jako silne miotyki (bez-

pośrednie działanie na mięsień zwieracz źrenicy) można by sądzić, że leki te otwierają kąta przesączenia, tak jak czynią to parasympatykomimetyki (ta kwestia nie jest ustalona; dostępne są tylko dwa doniesienia na ten temat: jedno wspiera tę tezę, drugie ją podważa). Skoro w ostrej JPZK parasympatykomimetyki nie mogą pobudzić skurczu mięśnia zwieracza źrenicy z powodu jego niedokrwienia, to również powinno to dotyczyć APG. Najprawdopodobniej jakieś inne mechanizmy odpowiadają za szybki efekt hipotensyjny APG u pacjentów z ostrym atakiem JPZK.

Wpływ na IOP: Spośród obecnie stosowanych APG najlepiej poznany jest wpływ latanoprostu na IOP u małych zwierząt. W wielu badaniach wykazano, że lek bardzo znacząco obniża IOP u psów zdrowych oraz cierpiących na jaskrę; takie same wyniki uzyskano dla bimatoprostu i trawoprostu. APG nie obniżają istotnie IOP u kotów.

Zastosowanie kliniczne:

- Latanoprost znajduje zastosowanie głównie w leczeniu JPOK oraz w niektórych rodzajach jaskry wtórnej przebiegających bez zapalenia, m.in. jaskrze barwnikowej i pseudoeksfoliacyjnej. Lek stosuje się jeden raz na dobę, wieczorem; w niektórych przypadkach lek podaje się co 12 godz. Wykazano, że latanoprost skutecznie obniżał IOP u psów, zarówno kiedy był aplikowany co 12, jak i co 24 godz., ale dwukrotne podawanie leku na dobę powodowało mniejsze dobowe fluktuacje IOP w porównaniu do tych, występujących po jego stosowaniu co 24 godz.
- Latanoprost jest lekiem z wyboru do opanowania ostrego ataku JPZK u psów. Wielu lekarzy zaleca stosowanie tego leku długotrwale do drugiego oka, aby opóźnić wystąpienie w nim zamknięcia kąta przesączenia, a więc wystąpienia ostrej JPZK. Jednakże pewne badania (Tsai i wsp., 2012) wskazują, że terapia ta nie opóźnia wystąpienia choroby, a nawet sugerują, że leki te mogą wpływać niekorzystnie na konfigurację kąta przesączenia u psów z zamykającym się kątem. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowanie APG w długoterminowym leczeniu pacjentów z wąskim kątem przesączenia stanowi niewiadomą. Nie ma też możliwości ekstrapolowania danych (w zakresie JPZK) z medycyny człowieka, gdyż u ludzi APG nie wpływają na ruchomość tęczówki.
- Miotyczny efekt latanoprostu znajduje zastosowanie kliniczne, gdyż wobec braku na rynku innego długodziałającego leku zwężającego źrenicę, latanoprost wydaje się być podstawowym lekiem w terapii zachowawczej tylnego zwichnięcia soczewki (cel: utrzymanie zwichniętej soczewki w tylnej komorze oka, a więc zapobieganie blokowi źrenicznemu i tym samym jaskrze wtórnej).
- Dlaczego nie należy stosować APG w jaskrze wtórnej do przedniego zwichnięcia soczewki? Z uwagi na działanie miotyczne leku grozi to indukcją lub pogłębieniem bloku źrenicznego.

- Dlaczego nie należy stosować APG w jaskrze wtórnej do *uveitis*? Z uwagi na:
 - działanie miotyczne; zwężenie źrenicy zwiększa możliwość kontaktu tęczówki z soczewką, a więc wzrasta ryzyko wystąpienia zrostów tylnych („tęczówka bombiasta”),
 - prawdopodobieństwo wywołania (lub nasilenia istniejącego) przerwania bariery krew-ciecz wodnista.
- APG nie znajdują zastosowania w jaskrze kotów z uwagi na brak skuteczności. Nawet jeśli leki te obniżałyby skutecznie IOP u tego gatunku, to rozważając etiologię jaskry kotów należy zauważyć, że w większości przypadków byłyby przeciwwskazane.

3. Leki zwiększające odpływ cieczy wodnistej poprzez poprawę odpływu konwencjonalnego i naczyniówkowo-twardówkowego, czyli nieselektywni agonści receptorów adrenergicznych: epinefryna i dipiwefryna (brak zarejestrowanych preparatów w Polsce).

Mechanizm działania jest słabo poznany. Wszystko wskazuje na to, że leki te usprawniają zarówno konwencjonalny, jak i alternatywny odpływ cieczy wodnistej, jakkolwiek efekt ten jest stosunkowo słaby. W wielu podręcznikach podaje się, że epinefryna obniża IOP poprzez zmniejszenie tworzenia tej cieczy, ale nie znajduje to zupełnie pokrycia w dowodach naukowych.

Wpływ na IOP: Wykazano, że oba leki obniżały IOP u psów zdrowych oraz z jaskrą otwartego kąta, ale efekt ten był bardzo słaby; stwierdzono, że 2% epinefryna znacząco zmniejszała IOP u zdrowych kotów.

Zastosowanie kliniczne:

- Leki te działają zbyt słabo, aby mogły być skuteczne (jako monoterapia) w większości przypadków jaskry u psów. Jeżeli są stosowane, to tylko jako leki pomocnicze, tj. stosowane celem wzmocnienia redukcji IOP wywołanej innymi lekami (IAW, APG, pilokarpiną).
- Jasno sprecyzowanymi (Miller, 2008) wskazaniami do stosowania 1% epinefryny i 0,1% dipiwefryny są:
 - postępowanie w nagłych przypadkach jaskry wtórnej do zapalenia błony naczyniowej lub wylewu krwi do komory przedniej, jeśli nie udało się uzyskać odpowiedniej redukcji IOP po zastosowaniu leku z grupy IAW (samego lub z tymololem),
 - postępowanie w nagłych przypadkach jaskry wtórnej do zwichnięcia soczewki, jeśli nie udało się uzyskać odpowiedniej redukcji IOP mimo podania mannitolu oraz leku z grupy IAW,
 - w obu powyższych przypadkach leki te nie stanowią alternatywy, lecz powinny być stosowane dodatkowo do IAW i tymololu.
- W przypadkach jaskry wtórnej do *uveitis* niezwykle cennym atrybutem tych leków jest ich działanie mydriatyczne, gdyż dzięki niemu zmniejsza się moż-

liwość kontaktu soczewki z tęczęwką, a więc spada ryzyko powstania zrostów tylnych. W związku z tym leki te mogą mieć istotne znaczenie w terapii jaskry kotów.

- Z drugiej strony ich działanie mydriatyczne wiąże się z pewną redukcją szerokości kąta przesączania, stąd leków tych nie powinno się stosować u pacjentów z wąskim lub zamkniętym kątem przesączania.

II. Leki zmniejszające produkcję cieczy wodnistej

1. Inhibitory anhidrazy węglanowej:

- a) **IAW do podawania ogólnego: acetazolamid** (*Diuramid, Diamox*, tabletki), **dichlorfenamid i metazolamid** (brak preparatów zarejestrowanych w Polsce),
- b) **IAW do podawania miejscowego: dorzolamid** (*Adomalid, Dorzolamid Teva, Rozalin, Trusopt*) i **brynzolamid** (*Azopt*).

Mechanizm działania: W wyniku hamowania aktywności anhidrazy węglanowej w nabłonku ciała rzęskowego dochodzi do zmniejszenia powstawania jonów dwuwęglanowych, które są niezbędne do produkcji cieczy wodnistej. Działanie moczopędne IAW podawanych ogólnie nie ma związku z ich hipotensyjnym wpływem na IOP.

Wpływ na IOP: W wielu badaniach stwierdzono, że IAW podawane zarówno ogólnie, jak i miejscowo, obniżają bardzo skutecznie IOP u psów zdrowych oraz cierpiących na jaskrę. Również u kotów zdrowych i z jaskrą wykazano, że dorzolamid bardzo efektywnie obniża IOP. Dostępne jest jedno doniesienie wskazujące na nieskuteczność brynzolamidu w obniżaniu IOP u zdrowych kotów; w związku z tym oraz brakiem innych danych dotyczących wpływu brynzolamidu na IOP kotów, aktualnie nie zaleca się jego stosowania w terapii jaskry u tego gatunku.

Zastosowanie kliniczne:

- Dorzolamid jest podstawowym lekiem w terapii jaskry u kotów; wynika to nie tylko z tego, że skutecznie obniża IOP u tego gatunku, ale również z braku wpływu na źrenicę i barierę krew-ciecz wodnista (jak to ma miejsce w przypadku parasympatykomimetyków); jest to niezwykle ważne z uwagi na to, że najczęstszą przyczyną jaskry u kotów jest *uveitis*.
- Ostry napad jaskry u psów:
 - na tle *uveitis*, wylewu do komory przedniej i zwichnięcia soczewki: dla tych wskazań zwykle zaleca się (Miller, 2008) stosowanie dorzolamidu (obok IAW do podawania ogólnego, jako możliwej alternatywy) jako leku I rzutu do obniżania IOP.
 - z zamkniętym kątem przesączania: stosowanie IAW wraz z pilokarpiną i mannitolem jest zalecane jako postępowanie II rzutu, jeżeli monoterapia latanoprostem jest nieskuteczna. Niektórzy zalecają, aby w przypadkach ostrego napadu JPZK od razu wdrażać leczenie oparte na łącznym stosowaniu latanoprostu i dorzolamidu.

- Długoterminowa terapia jaskry, jeżeli nie jest wdrażane leczenie chirurgiczne; IAW do stosowania miejscowego stanowią obok analogów $\text{PGF}_2\alpha$ podstawę długotrwałego leczenia jaskry u psów.
- Dorzolamid i brynzolamid są stosowane co 8 godz. Dawkowanie IAW do podawania systemowego:
 - Psy (Martin, 2010); acetazolamid: 10-20 mg/kg; dichlorfenamid: 2-5 mg/kg; metazolamid: 5 mg/kg; wszystkie podaje się co 8-12 godz. p.o. Niektórzy (np. Bedford) zalecają znacząco większe dawki tych leków, jednakże większość autorów rekomenduje dawkowanie takiego rzędu, jak podano powyżej.
 - Koty (McLellan i Miller, 2011): acetazolamid: 10-25 mg/kg; dichlorfenamid i metazolamid: 0,5-2 mg/kg; wszystkie co 8-12 godz. p.o. Dawka acetazolamidu do podawania i.v.: 5-10 mg/kg.
- Należy pamiętać, że systemowe podawanie IAW wiąże się z możliwością występowania poważnych działań niepożądanych. Działania te są szczególnie mocno nasilone w przypadku acetazolamidu (m.in. kwasica metaboliczna, wymioty, biegunka, hipokaliemia, zaburzenia neurologiczne i hematologiczne); psy lepiej tolerują dichlorfenamid i metazolamid, ale niestety w Polsce dostępny jest tylko acetazolamid. Koty bardzo źle tolerują (znacząco gorzej niż psy) wszystkie IAW do stosowania systemowego, stąd ich zastosowanie u tego gatunku powinno się ograniczać do wyjątkowych sytuacji. Miejscowe stosowanie IAW jest wolne od ryzyka wywołania wyżej opisanych działań niepożądanych. Dlatego też w leczeniu długoterminowym IAW stosuje się wyłącznie miejscowo. Ich ogólne podanie jest praktykowane w terapii ostrych napadów jaskry. Główną przesłanką, na której wielu lekarzy opiera potrzebę ogólnego stosowania tych leków w stanach nagłych jest przekonanie, że podane w ten sposób silniej i szybciej redukują IOP, niż czynią to ich odpowiedniki stosowane lokalnie. W rzeczywistości większość wyników badań wskazuje na to, że w zakresie wpływu na wielkość redukcji IOP, systemowe stosowanie IAW nie ma żadnej przewagi nad miejscową aplikacją tych leków. Użycie acetazolamidu w ostrym ataku jaskry jest bardziej uzasadnione tym, że po jego zastosowaniu ujawnienie się hipotensyjnego efektu leku i czas potrzebny do osiągnięcia jego maksymalnych wartości jest szybszy niż po stosowaniu dorzolamidu (w jednym z badań wykazano, że szczyt redukcji IOP wystąpił 2 godz. po doustnym podaniu acetazolamidu i 3 godz. po zastosowaniu dorzolamidu). Brak jest danych wskazujących, że doustne stosowanie innych IAW niż acetazolamid szybciej prowadzi do maksymalnego obniżenia IOP, w porównaniu do dorzolamidu i brynzolamidu. W badaniach prowadzonych na królikach stwierdzono, że czas po jakim uzyskano maksymalną redukcję IOP po podaniu metazolamidu nie różnił się znacząco od tego, otrzymanego po miejscowym podaniu IAW. Trudno powiedzieć czy z punktu widzenia współczynnika ko-

rzyść/ryzyko stosowanie acetazolamidu ma istotną przewagę nad stosowaniem dorzolamidu w ostrych przypadkach jaskry.

Pamiętaj: systemowo stosowane IAW są bardzo źle tolerowane przez koty; ich podawanie u tego gatunku powinno być zarezerwowane dla wyjątkowych sytuacji; należy je wtedy stosować krótkotrwale i w bardzo niskich dawkach.

2. β -antagoniści (tzw. β -blokery)

a) Nieselektywni β -antagoniści: tymolol [*Cusimolol* (0,5%), *Oftensin* (0,25% i 0,5%), *Timo-Comod* 0,5%, *Timoptic* 0,5%], karteolol [*Arteoptic* (2%), *Carteol LP* 2%] metypranolol [*Betamann* (0,1% i 0,3%)] i lewobunolol.

b) Selektyni β_1 -antagoniści: betaksolol [*Betoptic* (0,5%), *Betopitc S* (0,25%), *Optibetol* 0,5%]

Mechanizm działania: Mimo że β -blokery są w powszechnym użyciu od 1978 roku, to mechanizm odpowiadający za obniżanie IOP wcale nie został ustalony w sposób jednoznaczny. Wszystko wskazuje na to, że ich działanie hipotensyjne wynika z wyłączenia impulsacji współczulnej (jako efekt blokowania receptorów β -adrenergicznych w nabłonku ciała rzęskowego), odpowiedzialnej za stymulację produkcji cieczy wodnistej.

Wpływ na IOP: Chociaż tymolol i inne β -blokery są bardzo skuteczne u ludzi, to nie należy tego ekstrapolować na psy. Wyniki wielu badań wskazują, że tymolol obniża IOP u psów z jaskrą, ale efekt ten jest bardzo słaby. Wykazano, że redukcja IOP u psów z JPOK osiągnięta za pomocą tymololu (0,5%) stanowiła tylko połowę tego efektu, uzyskiwanego z zastosowaniem dorzolamidu (2%). Mimo że oba leki mają ten sam cel działania (produkcja cieczy wodnistej) to stwierdzono, że ich łączne stosowanie u psów daje większe obniżenie IOP (addycja) niż ma to miejsce, kiedy są one stosowane samodzielnie. Z kolei u kotów nie wykazano korzyści ze stosowania takiej kombinacji, gdyż łączne podawanie tymololu i dorzolamidu nie prowadziło do większej redukcji IOP, niż uzyskanej po aplikacji samego dorzolamidu. Szerokokrojone badania kliniczne prowadzone na psach wykazały, że profilaktyczne podawanie 0,5% betaksololu do oczu z pierwotnie wąskim (zamykającym się) kątem przesączania znacznie opóźniło pojawienie się jaskry zamkniętego kąta. Ponadto, dane eksperymentalne wskazują, że 0,5% tymolol może być skuteczny w terapii jaskry kotów. U zwierząt, które dużo śpią, skuteczność β -blokerów może być obniżona, ponieważ leki te nie hamują produkcji cieczy wodnistej w czasie snu.

Zastosowanie kliniczne:

- β -blokery nie mogą stanowić podstawy leczenia ostrego ataku jaskry, gdyż zbyt słabo obniżają IOP.
- U psów można je stosować w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi IOP (z pilokarpiną, APG i IAW) w celu zwiększenia hipotensyjnego efektu (addycja); może to dotyczyć zarówno leczenia ostrego ataku jaskry, jak i jej długoterminowej terapii. Jest to jedyne dobrze uzasadnione wskazanie do stosowania

β -blokerów w jaskrze psów. Dawkowanie: betaksolol co 12 godz., tymolol co 12-24 godz. (w żelu co 24 godz.).

- Betaksolol jest zalecany (alternatywnie do bromku demekarium) do profilaktyki/opóźniania wystąpienia JPZK u psów.
- W świetle dostępnych danych stosowanie β -blokerów jako długoterminowej monoterapii jaskry u psów wydaje się co najmniej wątpliwe; można próbować stosować tymolol lub betaksolol (w najwyższych dostępnych stężeniach, tj. 0,5%) w leczeniu łagodnych postaci JOK, ale należy zakładać, że ich skuteczność w terapii tej choroby jest niepewna.
- Tymolol jest uznawany zaraz za dorzolamidem za podstawowy lek do terapii jaskry u kotów; zdaniem autora stosowanie dorzolamidu ma istotną przewagę nad tymololem w jaskrze kotów wtórnej do *uveitis*, ponieważ pierwszy z leków nie wpływa na szerokość źrenicy, podczas gdy drugi może wykazywać pewne działanie miotyczne, co jest istotnym mankamentem w kontekście leczenia jaskry na takim tle.
- Należy pamiętać, że aplikacja β -blokerów do oka może wywierać podobne działania niepożądane, jak po ich podaniu ogólnym (bradykardia, ujemne działanie inotropowe, wzrost oporów w drogach oddechowych itd.). Dlatego przeciwwskazania do stosowania okulistycznych preparatów zawierających β -blokery pokrywają się w większości z tymi, dotyczącymi systemowego podawania tych leków (jawna niewydolność serca wynikająca z dysfunkcji skurczowej, bradyarytmie, astma oskrzelowa i in.).

3. Selektywni α_2 -agoniści: apraklonidyna (brak zarejestrowanych preparatów w Polsce), **brymonidyna** (*Alphagan, Biprolast, Briglau PPH, Brimogen, Brimoteva, Luxfen*).

Mechanizm działania: Wiadomo, że leki te zmniejszają produkcję cieczy wodnistej, ale mechanizm tego działania nie jest dobrze poznany. Uważa się, że ich działanie hipotensyjne wynika z wyłączenia impulsacji współczulnej odpowiedzialnej za stymulację produkcji cieczy wodnistej. Najprawdopodobniej odbywa się to w sposób typowy dla działania α_2 -agonistów: aktywacja presynaptycznych receptorów α_2 -adrenergicznych na zakończeniach włókien docierających do nabłonka ciała rzęskowego (a więc receptorów typu hamującego) \rightarrow redukcja wydzielania norepinefryny \rightarrow zmniejszone pobudzanie postsynaptycznych receptorów α_1 -adrenergicznych ciała rzęskowego \rightarrow hamowanie produkcji cieczy wodnistej. Być może w działaniu tych leków pośredniczy także aktywacja postsynaptycznych receptorów α_2 -adrenergicznych ciała rzęskowego, które również mają charakter hamujący. Brymonidyna dodatkowo obniża IOP poprzez zintensyfikowanie odpływu alternatywnego, ale nieznanym jest tego mechanizm. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano neuroprotektoryjne działanie brymonidyny wobec nerwu wzrokowego i siatkówki, jednakże w badaniach klinicznych nie zostało to potwierdzone.

Wpływ na IOP: Wykazano, że u zdrowych kotów 0,5% apraklonidyna znacząco redukowała IOP, ale poważne działania niepożądane (bradykardia, gwałtowne wymioty) jakie wystąpiły w trakcie leczenia, raczej uniemożliwiają jej zastosowanie u tego gatunku. U psów apraklonidyna również może wywoływać bradykardię, ale ma to występować znacznie rzadziej niż u kotów. Wykazano, że apraklonidyna obniża IOP u psów, ale w stosunkowo niewielkim stopniu (raczej niewystarczającym, aby monoterapia z zastosowaniem tego leku mogła skutecznie obniżyć IOP u psów z jaskrą). Nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu brymonidyny na IOP psów z jaskrą, choć obserwowano pewien trend w kierunku jego redukcji.

Zastosowanie kliniczne: Jak wspomniano, działania niepożądane apraklonidyny raczej wykluczają jej stosowanie u kotów. W świetle wyników dostępnych badań retrospektywnych (ASPCA Animal Poison Control Center) bezpieczeństwo stosowania 0,2% brymonidyny u psów również nasuwa wątpliwości (obserwowano bardzo zróżnicowane działania niepożądane: bradykardię, hipotensję, nieźorność, depresję, wymioty i in.). Biorąc dodatkowo pod uwagę relatywnie niską skuteczność apraklonidyny i brak znaczącej skuteczności brymonidyny w obniżaniu IOP u psów, jasne staje się, że leki te nie odgrywają istotnej roli w terapii jaskry u małych zwierząt. Znajduje to potwierdzenie w tym, że nie wchodzi one w skład powszechnie uznanych algorytmów postępowania w poszczególnych typach jaskry. Sugeruje się, że apraklonidyna może znaleźć zastosowanie w terapii jaskry u psów jako lek dodatkowy, tj. do kojarzenia z innymi lekami obniżającymi IOP (z pilokarpiną, APG i IAW) w celu zwiększenia hipotensyjnego efektu. Wydaje się, że przy dzisiejszym stanie wiedzy, jest to jedyne uzasadnione wskazanie do stosowania α_2 -agonistów w farmakoterapii jaskry u psów.

III. Leki hiperosmotyczne, tj. obniżające produkcję cieczy wodnistej i otwierające kąć przesączania w wyniku odwodnienia struktur oka

- a) **Do podawania dożylnego: mannitol** (*Mannitol 20% Baxter, Mannitol 20% Fresenius*, roztwór do wlewu i.v.) i **mocznik**.
- b) **Do podawania doustnego: glicerol** (*Gliceryna*, płyn) i **izosorbid** (*ISMOTIC*, roztwór do podawania doustnego; niezarejestrowany w Polsce; monoazotan i diazotan izosorbidu nie są alternatywą! JZK stanowi przeciwwskazanie względne do stosowania azotanów).

Mechanizm działania bezpośredni: Leki hiperosmotyczne zwiększają ciśnienie osmotyczne krwi docierającej do oka; bariera krew-oko uniemożliwia przedostanie się tych środków do wnętrza gałki ocznej. Tworzy się więc gradient osmotyczny między krwią a wnętrzem gałki ocznej (w szczególności dotyczy to ciała szklistego), co powoduje „odciągnięcie” wody z przestrzeni wewnątrzgałkowych do łożyska naczyniowego. Efektem odwodnienia ciała szklistego jest jego skurczenie się, co powoduje przemieszczenie ku tyłowi soczewki i tęczęwki, co z kolei przekłada się na poszerzenie/otwarcie kąta przesączania i pogłębienie komory przedniej. Postuluje się,

że odwodnienie wnętrza oka prowadzi do zmniejszenia tworzenia cieczy wodnistej w wyniku osłabienia procesu ultrafiltracji. Aktualnie nie wiadomo, czy bezpośrednie odwodnienie cieczy wodnistej odgrywa istotną rolę w obniżaniu ciśnienia przez leki hiperosmotyczne.

Mechanizm działania pośredni jest słabo poznany, ale wyniki wielu badań wskazują, że leki hiperosmotyczne hamują tworzenie cieczy wodnistej za pośrednictwem wpływu na osmoreceptory podwzgórza.

Wpływ na IOP: Wykazano, że dożylnie stosowanie mannitolu i doustne podawanie glicerolu obniża IOP u psów.

Zastosowanie kliniczne:

- Najczęściej stosowanym lekiem jest mannitol; czasami stosuje się również glicerol. Mocznik i izosorbid nie znajdują zastosowania w okulistyce weterynaryjnej.
- Leki hiperosmotyczne są przeznaczone wyłącznie do stosowania doraźnego w przypadkach ostrego ataku jaskry. Uważa się, że podanie mannitolu jest najbardziej skutecznym sposobem na szybkie obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Glicerol działa znacznie słabiej i wolniej.
- Według zaleceń Millera (2008) mannitol:
 - w skojarzeniu z lekiem z grupy IAW i pilokarpiną stanowi postępowanie II rzutu lub alternatywne w przypadku ostrego ataku JPZK u psów, jeśli podanie latanoprostu było nieskuteczne, lub jeśli jego zastosowanie było niemożliwe.
 - w skojarzeniu z lekiem z grupy IAW są lekami z wyboru do obniżenia IOP u pacjentów z ostrą jaskrą wtórną do zwichnięcia soczewki.
- Stosowanie mannitolu jest szczególnie cenne u pacjentów, u których doszło do zablokowania żrenicy przez zwichniętą soczewkę lub przemieszczone ciało szkliste.
- Podawanie mannitolu przed operacjami na soczewce zmniejsza ryzyko powikłania w postaci wypadnięcia ciała szklanego.
- Według niektórych, z uwagi na poważne działania niepożądane, mannitol powinien być stosowany tylko u tych pacjentów, u których istnieje szansa na uratowanie wzroku.
- Dawkowanie:
 - Mannitol: 1-1,5 g/kg, we wlewie kroplowym przez 15-20 min.; redukcja IOP występuje po ok. 20-30 min; IOP pozostaje niskie przez ok. 5-6 godz.; lek można powtórzyć po ok. 6-12 godz. żeby podtrzymać efekty lecznicze. Przy braku efektu po pierwszej dawce lek można powtórzyć najwcześniej po 4 godz. Nie powinno powtarzać się mannitolu po raz kolejny. Żeby leczenie było skuteczne, po podaniu leku należy odstawić zwierzęciu wodę na 4 godz. (mannitol zwiększa pragnienie).

- Glicerol: 1-2 g/kg p.o.; IOP pozostaje obniżone przez ok. 8-10 godz. Jeżeli zachodzi taka konieczność, lek można powtórzyć po 6-12 godzinach. Glicerol często wywołuje wymioty, co można zmniejszyć dzieląc dawkę jednorazową na kilka mniejszych, podając je wraz z pokarmem. W glicerol można zaopatrzyć właścicieli zwierząt, u których istnieje duże ryzyko wystąpienia w przyszłości ostrego ataku jaskry, po to, by w przypadku wystąpienia tego ataku pacjent mógł niezwłocznie otrzymać lek.
- Izosorbid: 1,5 g/kg p.o.
- Należy pamiętać, że nieodłącznym efektem stosowania środków hiperosmotycznych, a szczególnie mannitolu, jest przepełnienie łożyska naczyniowego, a więc zwiększenie obciążenia mechanicznego serca. Pacjenci zdrowi zwykle dobrze to tolerują, jednakże u zwierząt z niewydolnością serca może dojść do jej zaostrzenia oraz do obrzęku płuc; mannitol jest przeciwwskazany u zwierząt z niewydolnością serca oraz obrzękiem płuc.

Skojarzone stosowanie leków obniżających IOP

Kwestia interakcji między poszczególnymi grupami leków obniżających IOP jest praktycznie nieznaną u zwierząt za wyjątkiem pojedynczych przypadków. Zawsze należy zachować ostrożność w zakresie ekstrapolowania danych dotyczących człowieka na zwierzęta, ale warto wiedzieć, że ustalenia dotyczące wzajemnego oddziaływania leków obniżających IOP u ludzi jednoznacznie wskazują, że zawsze występuje między nimi działanie addytywne. Co ciekawe, wykazano, że łączne stosowanie tymololu i dipiwefryny, czyli odpowiednio β -antagonisty i α - β -agonisty również dawało efekt addytywny (redukcja IOP była większa niż po samodzielnym stosowaniu tych leków); podobne obserwacje poczyniono względem betaksololu i dipiwefryny. Teoretycznie wątpliwości może wzbudzać łączne stosowanie APG i parasympatykomietyków, gdyż pewna grupa badaczy stwierdziła antagonizm między latanoprostem i pilokarpiną, jakkolwiek większość badań prezentowanych przez innych autorów nie tylko tego nie potwierdza, ale wskazuje, że między tymi lekami występuje pewne działanie addytywne (choć nie tak duże, jak między tymololem a APG). W praktyce klinicznej znajdują się zalecenia do łącznego stosowania pilokarpiny i latanoprostu, zarówno w okulistyce weterynaryjnej, jak i ludzkiej (JPZK).

Jak wynika z powyższego, można łączyć ze sobą leki mające ten sam sposób działania rozumiany jako: zwiększanie odpływu cieczy wodnistej (pilokarpina + latanoprost; brymonidyna + pilokarpina) lub redukcję jej produkcji (tymolol + dorzolamid). Należy jednak zaznaczyć, że nie ma żadnych korzyści terapeutycznych z łącznego stosowania leków o takim samym mechanizmie działania, np. dorzolamidu z brynzolamidem. Wydaje się jednak, że najkorzystniej jest łączyć ze sobą dwa leki, z których jeden wpływa na produkcję, a drugi na odpływ cieczy wodnistej; większość preparatów złożonych ma taki właśnie skład:

Preparaty złożone stosowane w farmakoterapii jaskry

Lek zmniejszający produkcję cieczy wodnistej		Lek zwiększający odpływ:		Nazwa handlowa
		Konwencjonalny	Alternatywny	
Tymolol			Latanoprost	<i>Arucom, Latacom, Tilaprox, Xalacom, Xaloptic Combi</i>
Tymolol			Bimatoprost	<i>Ganfort</i>
Tymolol			Trawoprost	<i>DuoTrav</i>
Tymolol		Pilokarpina		<i>Fotil</i>
Metipranolol		Pilokarpina		<i>Normoglaucan</i>
Karteolol		Pilokarpina		<i>Carpilo*</i>
Tymolol	Brymonidyna		Brymonidyna	<i>Combigan</i>
Tymolol	Dorzolamid			<i>Cosopt, Rozacom, Tymolamid, Cosopt, Rozacom, Tymolamid</i>
Tymolol	Brynzolamid			<i>Azarga</i>

*Preparat niezarejestrowany w Polsce

Neuroprotekcja w jaskrze

Neuroprotekcja w jaskrze polega na uruchamianiu mechanizmów opóźniających lub hamujących progresję destrukcji komórek zwojowych siatkówki; wyróżnia się dwa jej typy:

- a) **Neuroprotekcja pośrednia**, czyli stosowanie leków obniżających IOP i zwiększających przepływ krwi w naczyniach siatkówki i nerwu wzrokowego.
- b) **Neuroprotekcja bezpośrednia** to stosowanie leków, które wywierają działanie ochronne na poziomie komórkowym. Ustalono, że komórki zwojowe siatkówki w przebiegu jaskry ulegają apoptozie, która może być inicjowana lub pozostawać w związku z niedotlenieniem, ekscytotoksycznością, powstawaniem wolnych rodników, wysokim poziomem wapnia wewnątrzkomórkowego i in. W związku z tym pojawiają się różne potencjalne możliwości neuroprotekcji siatkówki. Główne z nich to:
 - hamowanie napływu wapnia do komórki (blokery kanałów wapniowych),
 - zmniejszanie poziomu wolnych rodników (np. tokoferol),
 - hamowanie ekscytotoksyczności [antagoniści receptorów NMDA (memantyna) i innych receptorów glutaminianergicznych],
 - hamowanie uszkadzającego działania tlenu azotu (antagoniści syntazy tlenu azotu, np. amiguanidyna).

Być może w przyszłości leki z wymienionych grup będą stałym elementem schematów leczenia jaskry u ludzi i zwierząt. Bieżąco w praktyce weterynaryjnej praktyczne

zastosowanie mają blokery kanałów wapniowych. Leki te mają wywierać działanie neuroprotektcyjne:

- pośrednio, tj. poprzez działanie wazodylatacyjne; dzięki niemu ma dochodzić do normalizacji upośledzonego mikrokrążenia w obrębie siatkówki i tarczy nerwu wzrokowego (przeciwdziałanie niedokrwieniu wynikającemu z wysokiego IOP),
- bezpośrednio, tj. poprzez obniżanie wewnątrzkomórkowego poziomu wapnia w wyniku hamowania jego napływu. Wiele wskazuje na to, że przeładowanie wapniem komórek zwojowych siatkówki jest głównym, a przynajmniej bardzo ważnym, elementem patomechanizmu ich apoptozy. Stąd ograniczanie napływu wapnia do komórek zwojowych siatkówki ma zmniejszać ich śmiertelność.

W weterynarii zaleca się podawanie amlodypiny: 0,1-0,3 mg/kg (psy), 0,1-0,2 mg/kg (koty) p.o. co 12 godz., aż do czasu uzyskania zadowalającej redukcji IOP.

FARMAKOLOGIA OKULISTYCZNA

CZĘŚĆ SZCZEGÓŁOWA

Algorytm postępowania w zakażeniach bakteryjnych narządu wzroku

Postępowanie przez rozpoczęciem leczenia
<p>Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się pobranie materiału (wymaz z worka spojówkowego, zeszkrobina z rogówki*) do badania mikrobiologicznego w celu identyfikacji czynnika etiologicznego i ustalenia jego lekowrażliwości (antybiogram). W przypadku łagodnie przebiegających zakażeń, niegroźących bezpośrednio nieodwracalnymi zmianami w obrębie narządu wzroku i trwałym upośledzeniem widzenia, przeprowadzenie badania bakteriologicznego nie jest obligatoryjne. W przypadkach o cięższym przebiegu należy go bezwzględnie wykonać; należą tu przede wszystkim:</p> <ul style="list-style-type: none">• zakażenia rogówki,• przewlekłe stany zapalne różnych struktur oka niereagujące na leczenie,• zakażenia wewnątrzgałkowe.
Leczenie
<ul style="list-style-type: none">❖ Empiryczny dobór antybiotyku ← większość przypadków zakażeń okulistycznych wymaga natychmiastowego wdrożenia leczenia przeciwbakteryjnego.❖ Należy unikać stosowania więcej niż jednego antybiotyku; jeżeli istnieje potrzeba terapii skojarzonej (np. w przypadku poważnych zakażeń rogówki), nie należy łączyć ze sobą leków antagonizujących swoje działanie. Dane literaturowe wskazują, że osłabienie przeciwbakteryjnego działania względem niektórych drobnoustrojów może wystąpić m.in. przy skojarzonym stosowaniu:<ul style="list-style-type: none">➢ chloramfenikolu z fluorochinolonem,➢ chloramfenikolu z aminoglikozydem,➢ chloramfenikolu z antybiotykiem β-laktamowym,➢ aminoglikozydu z erytromycyną,➢ aminoglikozydu z antybiotykiem z grupy tetracyklin,➢ fluorochinolonu z antybiotykiem z grupy tetracyklin.❖ Przy braku poprawy stanu klinicznego po 2-3 dniach terapii, należy przeprowadzić korektę leczenia, najlepiej w oparciu o wynik badania mikrobiologicznego.❖ Po uzyskaniu wyników badania mikrobiologicznego można przejść na celowaną terapię wąskozakresową. W weterynaryjnej praktyce okulistycznej rzadko przeprowadza się deeskalację leczenia, jeżeli uzyskano sukces terapeutyczny po wdrożeniu leczenia empirycznego z zastosowaniem jednego leku.
Ogólne zasady
<ul style="list-style-type: none">❖ Przed podaniem leku/leków należy usunąć zalegającą wydzielinę i przemyć worek spojówkowy (można stosować m.in.: 3% roztwór kwasu bórnego, sól fizjologiczną, komercyjne płyny do utrzymywania higieny oka).❖ Częstość miejscowego podawania antybiotyków jest uzależniona od obrazu klinicznego leczonego przypadku, czynnika etiologicznego oraz odpowiedzi na zastosowany lek.

- ❖ W ostrych zakażeniach antybiotyk powinien być stosowany początkowo w dawce uderzeniowej, tzn. podawany co minutę przez pierwsze 5 minut, a następnie 1 raz na godzinę. Częstotliwość podawania leku zmniejsza się w miarę uzyskiwania poprawy, jednakże kropli zawierających antybiotyk, czy też inny chemioterapeutyk przeciwbakteryjny, nie podaje się na ogół rzadziej niż co 4 godziny, a w niektórych wypadkach nawet co 2 godz. W przypadku maści z lekami przeciwbakteryjnymi minimalną częstotliwość ich podawania określa się zwykle na 3-4 razy dziennie.
 - ❖ Jeżeli to możliwe, w ciągu dnia leczenie należy prowadzić z zastosowaniem kropli, natomiast na czas snu podawać ten sam lek w postaci maści (ta postać zapewnia dłuższe utrzymanie stężenia terapeutycznego leku w czasie snu, niż ma to miejsce w przypadku kropli).
 - ❖ Leczenie należy kontynuować przez 2-3 dni po ustąpieniu objawów klinicznych; nie należy przerywać terapii przed całkowitym ustąpieniem objawów.
- *Wymaz z worka spojówkowego nie jest odpowiednim materiałem do badania mikrobiologicznego w przypadku zakażenia rogówki.

Uwaga: przedstawione schematy postępowania odnoszą się tylko do farmakologicznej strony terapii poniższych chorób, tj. nie uwzględniają stosownego leczenia chirurgicznego.

Zakażenie powiek (*blepharitis*)

I. Zakażenia powiek o charakterze uogólnionym
Rozlane powierzchowne zapalenie powiek
<ol style="list-style-type: none"> 1. Antybiotykoterapia miejscowa: bacytracyna + neomycyna (<i>Bivacyn</i>, maść) / kwas fusydowy (<i>Fucithalmic</i>, maść) / chloramfenikol 1% (<i>Detreomycyna 1%</i>, maść) / erytromycyna (<i>Cusi Erythromycin 0,5%</i>, maść). 2. Jeżeli wymagane jest leczenie ogólne: zastosować terapię, tak jak to opisano dla powierzchownego zapalenie skóry (zob. rozdział: Antybiotykoterapia szczegółowa).
Ropne zapalenie tkanki podskórnej powiek
Wymagane leczenie ogólne: zastosować terapię, tak jak to opisano dla ropnego głębokiego zapalenie skóry (zob. rozdział: Antybiotykoterapia szczegółowa).
Rozlane zapalenie gruczołów Meiboma (<i>meibomianitis/meibomitis</i>), znane też jako tylne zapalenie brzegów powiek
Etiologia: <i>Staphylococcus spp.</i> i <i>Streptococcus spp.</i>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Eliminacja pierwotnych przyczyn wywołujących zapalenie. 2. Okłady rozgrzewające na skórę powiek. 3. Antybiotykoterapia miejscowa: bacytracyna + neomycyna (<i>Bivacyn</i>, maść) / kwas fusydowy (<i>Fucithalmic</i>, maść) / chloramfenikol 1% (<i>Detreomycyna 1%</i>, maść) / erytromycyna (<i>Cusi Erythromycin 0,5%</i>, maść). 4. Środki zastępcze też przy współistniejącym zaburzeniu wytwarzania filmu łzowego. 5. Antybiotykoterapia ogólna w przypadkach przewlekłych: amoksycylina + kwas klawulanowy / cefadroksyl / cefaleksyna / doksycyklina.
II. Zakażenia powiek o charakterze ogniskowym
<ul style="list-style-type: none"> • Ropne zapalenie przyrzesowego gruczołu lojowego Zeissa, czyli jęczmień zewnętrzny (<i>hordeolum externum</i>). • Ropne zapalenie gruczołu tarczowego Meiboma, czyli jęczmień wewnętrzny (<i>hordeolum internum</i>).
Etiologia: <i>Staphylococcus spp.</i>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Okłady rozgrzewające na skórę powiek. 2. Antybiotykoterapia miejscowa: bacytracyna + neomycyna (<i>Bivacyn</i>, maść) / kwas fusydowy (<i>Fucithalmic</i>, maść) / chloramfenikol 1% (<i>Detreomycyna 1%</i>, maść) / erytromycyna (<i>Cusi Erythromycin 0,5%</i>, maść). 3. Często wymagana antybiotykoterapia ogólna*: amoksycylina + kwas klawulanowy / cefadroksyl / cefaleksyna / doksycyklina.
* Szczególnie przy jęczmieniach mnogich i nie odpowiadających na leczenie miejscowe.

Zapalenie spojówek (*conjunctivitis*)

Bakteryjne zapalenie spojówek u psów

1. Antybiotykoterapia miejscowa: chloramfenikol 1% (*Detreomycyna 1%*, maść) / bacytracyna + neomycyna (*Bivacyn*, maść) / bacytracyna + neomycyna + polimyksyna B (*Neosporin*) / kwas fusydowy (*Fucithalmic*, maść) / erytromycyna (*Cusi Erythromycin 0,5%*, maść). Stosowanie tobramycyny, amikacyny i gentamycyny należy zarezerwować do terapii cięższych przypadków lub stosować jako leki II rzutu. Stosowanie fluorchinolonów należy ograniczyć do sytuacji, w których jest to podyktowane wynikiem antybiogramu.

2. Leczenie przeciwzapalne miejscowe: jeżeli uzyskano pozytywną odpowiedź na antybiotykoterapię, a chorobie towarzyszy silnie wyrażony odczyn zapalny, można zastosować miejscowo niewielkie dawki słabego SLPZ.

Zapalenie spojówek nie odpowiadające lub słabo odpowiadające na antybiotykoterapię, najprawdopodobniej nie jest spowodowane zakażeniem bakteryjnym.

Chłamydiowe zapalenie spojówek u kotów (zob. również: Antybiotykoterapia szczegółowa)

Leki I rzutu

Doksycyklina: 10 mg/kg p.o. co 24 godz. (lub 5 mg/kg co 12 godz.) przez 4 tygodnie lub co najmniej przez 2 tyg. po pełnym ustąpieniu objawów klinicznych

Leki II rzutu

Azytromycyna: 7-10 mg/kg p.o. co 24 godz. przez 2 tyg., a następnie 5 mg/kg p.o. co 24 godz. przez 1 tydz., po czym terapię kontynuować stosując lek w dawce 5 mg/kg p.o. co 48 godz. przez 2 tyg.

- Bezwzględnie nie należy stosować (ani miejscowo, ani ogólnie) glikokortykosteroidów z uwagi na ich immunosupresyjne działanie.
- Terapię ogólną można uzupełnić miejscowo stosowanym lekiem z grupy tetracyklin (nie jest to obligatoryjne), jednakże obecnie w Polsce brak jest preparatu okulistycznego zawierającego antybiotyk z tej grupy bez skojarzenia z glikokortykosteroidem.

Wrzodzące zapalenie rogówki / wrzód rogówki (*ulcerative keratitis / ulcus corneae*)

Bakteryjne zapalenie rogówki u małych zwierząt przyjmuje najczęściej postać owrzodzenia, stąd utożsamia się go z powiększą chorobą.

Powierzchnowy (tj. obejmujący tylko nabłonek przedni rogówki) niepowikłany wrzód rogówki	
<p>1. Antybiotykoterapia miejscowa¹: zalecane leki o szerokim/poszerzonym zakresie działania, ale nie z grupy fluorochinolonów: gentamycyna (<i>Gentamicin WZF</i> 0,3%, krople do oczu) / chloramfenikol 1% (<i>Detreomycyna 1%</i>, maść) / bacytracyna + neomycyna (<i>Bivacyn</i>, maść) / bacytracyna + neomycyna + polimiksyna B.</p> <p>2. Leczenie towarzyszącego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka (tj. tęczęwki i ciała rzęskowego): mydriatyk + NLPZ ogólnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ 1% atropina (<i>Atropinum Sulfuricum 1%</i>, krople) lub 1% tropikamid (<i>Tropicamidum WZF 0,5%</i>, 1%, krople) → zmniejszenie bólu wywołanego przez skurcz mięśnia rzęskowego oraz zapobieganie wzrostom tynym. ➢ Karprofen lub kwas tolfenamowy (koty) <p>W ciągu 7 dni powinno dojść do wygojenia. W przeciwnym przypadku należy zweryfikować diagnozę [np. zmienić kwalifikację wrzodu na wrzód powikłany lub trudno gojący się (tzw. wrzód boksera) i wdrożyć stosowne postępowanie (np. keratotomia w przypadku „wrzodu boksera”).]</p>	
Głęboki wrzód rogówki (tj. obejmujący jej zrzęb)	
<p>1. Intensywna antybiotykoterapia stanowi podstawę leczenia głębokich owrzodzeń rogówki. W zależności od: a) tempa progresji choroby (szybko postępująca lub nieprogresywna); b) głębokości owrzodzenia; c) obecności lub braku rozmiękania („stapiania się”) zrzębu rogówki; d) przechodzenia procesu na twardówkę oraz do wnętrza oka, stosuje się antybiotykoterapię tylko miejscowo do worka spojówkowego lub dodatkowo podaje się antybiotyki podspojówkowo lub/i ogólnie.</p>	
Antybiotykoterapia miejscowa (istnieją dwie alternatywy):	
Fluorochinolony	Preparaty fortyfikowane
<p>Cyprofloksacyna² (<i>Ciloxan</i>, krople) (ewentualnie ofloksacyna lub lewofloksacyna) co 1-2 godz., a w przypadku wrzodów „stapiających” częściej. Celowe jest kojarzenie leku z kwasem fusydowym lub cefazoliną (3,3%), aby uzupełnić zakres działania wobec <i>Streptococcus spp.</i></p>	<p>Krople z gentamycyną (1,4%) lub tobramycyną (0,92%) co 30-60 minut. Korzystne jest naprzemienne podawanie leku z cefazoliną (3,3%), w celu uzupełnienia działania wobec <i>Streptococcus spp.</i></p>
Intekcje podspojówkowe	
<p>Zalecane w przypadku gwałtownie rozszerzających się wrzodów. Uzasadnione jest podawanie aminoglikozydów, cefalosporyn i penicylin antypseudomonalnych (np. tykarcyliny).</p>	
Podawanie systemowe	
<p>Podawanie systemowe leku jest szczególnie uzasadnione w przypadku rozmiękania rogówki, bądź kiedy proces zakaźny przechodzi do wnętrza oka.</p> <p>Enrofloksacyna (ewentualnie inne fluorochinolony); w przypadku rozmiękania rogówki, a więc podejrzenia infekcji <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, stosować góme dawki leku, gdyż dawka rutynowa (5 mg/kg) nie zapewni stężenia terapeutycznego wobec tego zarazka.</p>	
<p>Podspojówkowe i ogólne podawanie leku nie stanowi alternatywy dla lokalnej antybiotykoterapii, lecz ją uzupełnia i/lub wzmacnia.</p>	

- 2. Leczenie towarzyszącego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka:** mydriatyk + NLPZ ogólnie:
- 1% atropina (*Atropinum Sulfuricum* 1%, krople) lub 1% tropikamid (*Tropicamidum* WZF 0,5%, 1%, krople) → zmniejszenie bólu wywołanego przez skurcz mięśnia rzęskowego i zapobieganie wzrostom tylnym,
 - Karprofen lub kwas tolfenamowy (koty).
- 3. Hamowanie proteolitycznej degradacji zrębu rogówki, czyli stosowanie leków antyproteinazowych¹:** istnieją różne warianty leczenia: surowica autologiczna (co 30-60 min. w przypadku gwałtownie „topniejącego” zrębu rogówki), acetylocysteina (5-10%) i EDTA (0,2%).
- 4. Pobudzenie procesów reperycyjnych (ziarninowanie) i regeneracyjnych (reepitelizacja):**
- a) Leki do podawania miejscowego:
 - Dializat z krwi cieląt (*Solcoseryl*, żel oftalmologiczny) lub
 - Dekspantenol (*Corneregel*, żel oftalmologiczny).
 - b) Leki do podawania ogólnego:
 - Destylat borowiny limanu (*FIBS*, roztwór do wstrzykiwań).

Jeżeli owrzodzenie przekracza połowę grubości rogówki, konieczne jest przeprowadzenie stosownego zabiegu chirurgicznego (przeszczep spojówki), gdyż zrab rogówki ma ograniczone możliwości reperycyjne, a proces gojenia jest długotrwały. Niektórzy autorzy są zdania, że owrzodzenie wymaga interwencji chirurgicznej, kiedy jego głębokość przekracza 1/3 zrębu rogówki.

¹ Wrzody tego rodzaju są zwykle niezakażone, lecz wymagają miejscowej antybiotykoterapii celem zapobiegania wtórnym, oportunistycznym infekcjom bakteryjnym.

² Jeżeli występuje rozmiękanie rogówki, należy bezwzględnie wybierać cyprofloksacynę, gdyż spośród fluorochinolonów wykazuje najlepszą aktywność wobec *Pseudomonas aeruginosa*.

³ Niektórzy zalecają stosowanie tetracyklin jako inhibitorów proteinaz. Zdaniem autora podawanie tych środków przy jednoczesnej terapii fluorochinolonami lub aminoglikozydami jest nieodpowiednie, gdyż może zmniejszać skuteczność leczenia przeciwbakteryjnego, z uwagi na występujący antagonizm między tymi lekami.

Ropień pozagąlkowy i ropne zapalenie tkanki łącznej oczodołu (ropowica oczodołu)

Dobór leków sugerowany przez Stanley (2008) i Martin (2010)

1. Nacięcie i drenaż zmian ropnych.
2. **Antybiotykoterapia ogólna:** amoksyacylina + kwas klawulanowy / klindamycyna / chloramfenikol.
Czas leczenia: co najmniej 3 tygodnie.

Bakteryjne zapalenie wnętrza gałki ocznej (*endophthalmitis*)

(nie dotyczy przypadków spowodowanych zakażeniem *Brucella canis*)

1. **Antybiotykoterapia – sugerowane warianty leczenia w sytuacji, kiedy nie można podać leku przeciwbakteryjnego dożłkistkowo:**
 - Ogólnie (parenteralnie) cyprofloksacyna lub enrofloksacyna + miejscowo cyprofloksacyna w kroplach + kwas fusydowy w kroplach,
 - Ogólnie (parenteralnie) cyprofloksacyna lub enrofloksacyna + miejscowo cyprofloksacyna w kroplach + aminoglikozyd podspojówkowo,
 - Ogólnie (parenteralnie) ofloksacyna + miejscowo ofloksacyna w kroplach + kwas fusydowy w kroplach,
 - Ogólnie ceftriakson (dożylnie) + cyprofloksacyna w kroplach.
2. **Leczenie towarzyszącego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka:** mydriatyk + NLPZ ogólnie:
 - Atropina 1% lub tropikamid 1% (zmniejszenie bólu wywołanego przez skurcz mięśnia rzęskowego i zapobieganie zrostom tylnym),
 - Karprofen lub kwas tolfenamowy (koty).

Zapalenie rogówki u kotów spowodowane zakażeniem herpeswirusem typu 1

Leczenie sugerowane przez Stanleya (2008) w modyfikacji własnej

1. **Leczenie przeciwwirusowe:**
 - a) Miejscowo: idoksyrydyna (0,1%): 1 kropla co godzinę przez pierwszą dobę, a następnie 6-8 razy dziennie. Jeżeli idoksyrydyna jest niedostępna względnie alternatywami są: acyklowir w postaci maści 6-8 razy dziennie lub 1% jodopowidon: 1 kropla 6-8 razy dziennie.
 - b) Ogólnie:
 - Lizyna: 250 mg p.o. co 12 godz.
 - Interferon: 10000 IU s.c. 2 razy w tygodniu.
3. **Leczenie nadkażeń ocznych:**
 - Nadkażenie bakteryjne rogówki: miejscowo aminoglikozydy (gentamycyna lub tobramycyna) lub fluorochinolony (cyprofloksacyna, ofloksacyna lub moksyfloksacyna); w przypadku owrzodzenia zębca, postępowanie, tak jak to opisano dla wrzodziejącego zapalenia rogówki.
 - Nadkażenie *Chlamydomphila felis* (ma to miejsce w wielu przypadkach): leczenie, tak jak to opisano dla chlamydowego zapalenia spojówek u kotów.

Powyższe schemat dotyczy tylko leczenia zakażenia FHV-1 i jego powikłań w odniesieniu do narządu wzroku i nie uwzględnia terapii nadkażeń bakteryjnych układu oddechowego.

Suche zapalenie rogówki i spojówek u psów (KCS; *keratoconjunctivitis sicca*)

W leczeniu KCS zastosowanie znajdują różne grupy leków: odhamowujące/pobudzające wydzielanie filmu łzowego, łzozastępcze, przeciwzapalne, mukolityczne i antybiotyki. Dobór leków jest uzależniony od etiologii, ciężkości i fazy choroby, a ponadto od możliwości finansowych właściciela. W jednych przypadkach może wystarczyć monoterapia cyklosporyną, a w innych wymagane jest dodatkowa suplementacja łez i okresowa kontrola zapalenia z zastosowaniem SLPZ; niekiedy konieczne jest również leczenie wtórnych nadkażeń bakteryjnych.

Leczenie podstawowe, długoterminowe: tłumienie autoagresji i odhamowanie/stymulacja produkcji łez

- **Cyklosporyna A** w maści (0,2%) co 12 godz.¹; pacjenci, którzy nie odpowiadają na leczenie preparatem komercyjnym (*Optimmune*) zawierającym cyklosporynę w stężeniu 0,2%, mogą zareagować na stosowanie leku w wyższym stężeniu: 1% lub 2%.² Takrolimus jest stosowany (miejscowo) w przypadkach braku odpowiedzi na terapię cyklosporyną.
- **Pilokarpina** może być stosowana celem zwiększenia wydzielania łez w przypadkach, w których przyczyna KCS tkwi w odnerwieniu przywspółczulnym gruczołu łzowego. Lek jest stosowany miejscowo (0,125 lub 0,25%³) co 6 godz. lub doustnie zmieszany z pokarmem (1 kropla 2% pilokarpiny na 10 kg m.c. co 12 godz.).

Leczenie wspomagające: długotrwałe (środki zastępcze łez) lub okresowe (środki zastępcze łez, steroidoterapia, antybiotykoterapia, leki stymulujące regenerację nabłonka)

- **Substytucja filmu łzowego:** zalecane jest stosowanie preparatów o przedłużonym działaniu, czyli zawierających hialuronian sodu (np. *Hylo-Comod*, *Hylo-Gel*), karbomer (np. *Vidisc*), bądź inne (np. *Systane*). Ciekawą opcją terapeutyczną są preparaty złożone, zawierające środek łzozastępczy i czynnik regenerujący nabłonek (*Bepanthen eye*, *Hylo-Care*: hialuronian sodu + dekspantenol). Stosowanie tego typu leków oprócz substytucji łez, stanowi długoterminową protekcję nabłonka przedniego rogówki.
- **Kontrola zapalenia powierzchni oka:** jeżeli stosowanie leku immunosupresyjnego (cyklosporyna lub takrolimus) jest niewystarczające, aby skutecznie tłumić proces zapalny rogówki (w tym jej neowaskularyzację i pigmentację) i spojówek, należy wdrożyć krótkoterminową (1-4 tygodnie) miejscową steroidoterapię⁴: 0,1% deksametazon (*Dexamethason 0,1% WZF*) lub 1% prednizolon w kroplach co 6-8 godz. Jeżeli współistnieje nadkażenie bakteryjne, a steroidoterapia jest nieodzowna, to należy wdrożyć dodatkowo miejscowe leczenie przeciwbakteryjne lub zastosować preparat złożony, tj. zawierający SLPZ (mocniejszy niż hydrokortyzon) w skojarzeniu z antybiotykiem/ami [np. *Maxitrol* (deksametazon + neomycyna + polimyksyna B) / *Spersadexoline* (deksametazon + chloramfenikol + tetryzolina) / *Dexamytrex* (deksametazon + gentamycyna)]. Nie należy stosować tego typu preparatów do zwalczania nadkażeń bakteryjnych w sytuacji, kiedy choroba nie wymaga steroidoterapii. W tych przypadkach należy stosować preparaty zawierające wyłącznie antybiotyki.
- **Leczenie ubytku nabłonka przedniego rogówki:** jeżeli doszło do nadżerki czy otarcia rogówki, należy zastosować miejscową terapię przeciwbakteryjną oraz pobudzającą nabłonkowanie [dializat z krwi cieląt (*Solcoseryl*) / dekspantenol (*Corneregel*)].
- **Leczenie mukolityczne:** jeżeli wydzielina jest bardzo obfita i lepka (tj. mocno przylega do powierzchni oka i powiek), można zastosować miejscowo 5-15% roztwór acetylocysteiny.

Uwagi i komentarze

- ¹ Cyklosporyna jest stosowana początkowo dwa, a czasem trzy razy dziennie, ale po pewnym czasie u wielu pacjentów wystarczające jest stosowanie leku jeden raz na dobę.
- ² W związku z brakiem preparatów zawierających cyklosporynę w takim stężeniu, należy zapisać ją jako maść magistralną.
- ³ Aby uzyskać takie stężenia leku, należy odpowiednio rozcieńczyć komercyjny preparat z pilokarpiną (*Pilocarpinum WZF 2%*, krople) w sztucznych łzach.
- ⁴ Przed zastosowaniem SLPZ należy się upewnić, czy integralność rogówki jest nienaruszona (test z fluoresceiną); nawet niewielka nadżerka stanowi przeciwwskazanie do steroidoterapii.

Przewlekłe powierzchowne zapalenie rogówki (CKS; *keratitis superficialis chronica*; tzw. łuszczka)

W zależności od ciężkości i fazy choroby długotrwałe leczenie CKS polega na miejscowym podawaniu SLPZ lub cyklosporyny A, bądź na łącznym stosowaniu obu leków. W początkowej fazie leczenia podstawą są zawsze SLPZ z uwagi na ich szybkość i skuteczność w wycofywaniu zmian rogówki związanych z jej przewlekłym zapaleniem (zanik nacieku zapalnego, przywracanie przezierności rogówki, wycofywanie neowaskularyzacji i in.).

Leczenie tradycyjne, tj. w oparciu o steroidoterapię miejscową według zaleceń Martina (2010)

- 0,1% deksametazon (*Dexamethason 0,1% WZF*) lub 1% prednizolon w kroplach do worka spojówkowego. Terapia początkowa powinna być bardzo intensywne: początkowo lek należy podawać co 4 godz. przez 7-10 dni. W tym czasie powinna nastąpić bardzo duża poprawa; jeżeli do tego dojdzie, lek powinno się stosować co 6 godz. przez 7-10. Następnie należy co tydzień stopniowo zmniejszać częstotliwość stosowania leku; terapia podtrzymująca polega na stosowaniu leku co 12-24 godz.* W przypadkach zaostrzeń należy odpowiednio zintensyfikować leczenie.
- Wstrzyknięcia podspojówkowe SLPZ są wskazane jako leczenie dodatkowe (względem podawania leków do worka spojówkowego): a) jeżeli w początkowym okresie choroby nie będzie możliwe tak częsta aplikacja leku, jak jest to wymagane; b) jeżeli nie uzyskano sukcesu terapeutycznego za pośrednictwem stosowania leku do worka spojówkowego. Zwykle zaleca się stosowanie krótko działających estrów SLPZ [np. sól sodowa fosforanu deksametazonu (*Dexaven*)], ale preparaty długodziałające [octan metyloprednizolonu (*Depo-Medrol*)] również bywają stosowane.

Leczenie z zastosowaniem cyklosporyny A i steroidoterapii

1. Leczenie początkowe: intensywne stosowanie SLPZ do worka spojówkowego (jak to opisano wyżej) w skojarzeniu z 0,2-2% cyklosporyną A w maści co 12 godz. Takie leczenie należy prowadzić do uzyskania stosownej poprawy.
2. Leczenie podtrzymujące: 0,2-2% cyklosporyna A w maści co 12 godz. w zależności od odpowiedzi na leczenie:
 - bez SLPZ,
 - w stałym skojarzeniu z SLPZ* podawanym do worka spojówkowego [0,1% deksametazon (*Dexamethason 0,1% WZF*) lub 1% prednizolon co 12-24 godz.],
 - w skojarzeniu z SLPZ podawanym do worka spojówkowego w okresie zaostrzeń [0,1% deksametazon (*Dexamethason 0,1% WZF*) lub 1% prednizolon początkowo co 6-8 godz., a następnie stopniowo zmniejszać częstotliwość stosowania].

Uwagi i komentarze

- CKS jest przewlekłą, postępującą chorobą rogówki. Leczenie ma na celu wycofanie (na miarę możliwości) zmian w rogówce i przeciwdziałanie ich powstawaniu. Terapia spowalnia progresję choroby, ale przy dzisiejszym stanie wiedzy wyleczenie nie jest możliwe.
 - Największym błędem początkowej steroidoterapii jest jej za niska intensywność, tj. częstotliwość podawania leku jest zbyt mała lub/i zastosowane leki są zbyt słabe (np. stosowanie hydrokortyzonu).
- *W przypadku długoterminowej steroidoterapii zwierzęta powinny być stale monitorowane pod kątem wystąpienia zakażeń narządu wzroku i owrodzenia rogówki.

Zapalenie błony naczyniowej oka (*uveitis*)

Jalowe zapalenie błony naczyniowej, będące następstwem procesów immunopatologicznych

1. Steroidoterapia według zaleceń Millera (2008)

- Łagodne przypadki (m.in. nieznaczne przekrwienie spojówek, brak lub minimalne zjawisko Tyndalla):
 - SLPZ do worka spojówkowego: 1% octan prednizolonu (ewentualnie 0,1% deksametazon) co 6-12 godz.¹
- Przypadki o średnim natężeniu (m.in. umiarkowane przekrwienie spojówek, widoczne zjawisko Tyndalla):
 - SLPZ do worka spojówkowego: 1% octan prednizolonu (ewentualnie 0,1% deksametazon) co 4-6 godz.¹
 - Steroidoterapia ogólnoustrojowa: prednizolon 0,25 mg/kg p.o.²
- Ciężkie przypadki (m.in. znaczne przekrwienie spojówek, silnie wyrażone zjawisko Tyndalla, ropostek, włóknik):
 - SLPZ do worka spojówkowego: 1% octan prednizolonu (ewentualnie 0,1% deksametazon) co 1-4 godz.¹
 - Steroidoterapia ogólnoustrojowa: prednizolon 1,0 mg/kg p.o.²
 - Należy rozważyć podspojówkowe podanie SLPZ (np. octan triamcynolonu 1-2 mg, betametazon 3 mg).

2. Zapobieganie zrostom tylnym i znoszenie bolesnego skurczu mięśnia rzęskowego, czyli stosowanie leków rozszerzających źrenicę i porażających mięsień rzęskowy

- 1% atropina (*Atropinum Sulfuricum 1%*, krople); leczenie początkowe wymaga bardzo częstej aplikacji leku, tj. co 6-8 godz., aż do uzyskania właściwego rozszerzenia źrenicy, co zwykle zajmuje 1-2 dni. Aby podtrzymać ten efekt w oczach, w których nadal toczy się zapalenie, konieczne jest podawanie leku 2-3 krotnie na dobę.
- U pacjentów z *uveitis*, którzy są zagrożeni jaskrą (zwięzony kąt przesączania) lub cierpiących na jaskrę, nie należy stosować atropiny, ani innych parasympatykolytyków, gdyż zwięzają one kąt przesączania. W tych przypadkach należy zastosować dipiwefrynę w kroplach; lek ten wywiera znaczące działanie mydriatyczne i jednocześnie zwiększa odpływ cieczy wodnistej, obniżając w ten sposób ciśnienie wewnątrzgałkowe.

Zastosowanie kliniczne NLPZ w leczeniu *uveitis* będące następstwem procesów immunopatologicznych

- Jako mydriatyki: jeżeli nie uda się uzyskać rozszerzenia źrenicy z zastosowaniem atropiny, należy dodatkowo do niej miejscowo podać NLPZ [diklofenak (*Naclof*) / indometacyna (*Indocollyre*) / ketorolak (*Acular*)]; leki te są w stanie znieść miodę oporną na działanie atropiny, gdyż w wywołaniu tego zaburzenia biorą udział prostaglandyny.
- Jako leki przeciwzapalne: mogą być stosowane dodatkowo (ale nie alternatywnie) do miejscowo podawanych SLPZ, aby wzmocnić stabilizację bariery krew-ciecz wodnista i zmniejszać przepuszczalność naczyń tęczówki, a w efekcie ograniczyć przenikanie białka do cieczy wodnistej. Takie skojarzone leczenie może mieć istotne znaczenie praktyczne w sytuacji, gdy *uveitis* cechuje się dużym nasileniem, a nie można zastosować ogólnie SLPZ, ponieważ podejrzewa się, że choroba wynika z pozaoicznego zakażenia, stanowiącego przeciwwskazanie do podawania tych leków.
- Nie zaleca się łącznego systemowego podawania SLPZ i NLPZ z uwagi na duże ryzyko wywołania poważnych działań niepożądanych.

Zapalenie błony naczyniowej związane z urazem lub zakażeniem gałki ocznej, bądź o innej etiologii, stanowiącej przeciwwskazanie do miejscowego i ogólnego podawania SLPZ

1. Leczenie przeciwzapalne (NLPZ)

- Leczenie miejscowe: diklofenak (*Naclof*) / indometacyna (*Indocollyre*) / ketorolak (*Acular*); zwykle stosuje się je co 6-12 godz.; w tych przypadkach *uveitis* najlepiej zastosować górną dopuszczalną częstość dawkowania.
- Leczenie ogólne: karprofen (psy) / kwas tolfenamowy (koty) / kwas acetylosalicylowy (psy i koty).

2. Zapobieganie zrostom tylnym i znoszenie bolesnego skurczu mięśnia rzęskowego, czyli stosowanie leków rozszerzających źrenicę i porażających mięsień rzęskowy

Postępowanie jest takie same jak to opisano dla jałowego zapalenia błony naczyniowej, będącego następstwem procesów immunopatologicznych.

Uwagi i komentarze

W przypadku zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej konieczne jest systemowe stosowanie SLPZ (prednizolon p.o.), ponieważ leki te podane zarówno do worka spojówkowego, jak i we wstrzyknięciach podspojówkowych, nie docierają do tylnego odcinka oka. Jeżeli systemowe podawanie SLPZ jest przeciwwskazane, to należy zastosować ogólnie NLPZ.

¹ Mając do wyboru preparat zawierający 1% octan prednizolonu i 0,1% preparat zawierający deksametazon w formie podstawowej lub jako sól sodową fosforanu, bardziej optymalne jest zastosowanie octanu prednizolonu, ponieważ lek ten wywiera znacząco większe działanie przeciwzapalne w obrębie przedniego odcinka błony naczyniowej, w porównaniu do deksametazonu w wyżej wymienionych formach (estry kwasu octowego doskonale przenikają poprzez rogówkę, osiągając bardzo wysokie stężenia w cieczy wodnistej oka, podczas gdy penetracja poprzezogówkowa fosforanów jest stosunkowo słaba).

² Jeżeli *uveitis* będące następstwem procesów immunopatologicznych stanowi wskazanie do systemowego podawania SLPZ (średnie natężenie lub przebieg ciężki), ale nie można wdrożyć takiego leczenia z uwagi na istnienie ku temu przeciwwskazania bezwzględnego [np. cukrzyca lub *uveitis* pozostające w związku z toczącym się obwodowo poważnym zakażeniem bakteryjnym (odpowiedź immunologiczna na różne zakażenia toczące się poza gałką oczną może wywoływać zapalenie błony naczyniowej oka)], należy:

- podać ogólnie lek z grupy NLPZ,
- wzmocnić miejscową terapię przeciwzapalną poprzez dodatkowe (do steroidów stosowanych do worka spojówkowego) podawanie leku z grupy NLPZ [np. diklofenak (*Naclof*)] do worka spojówkowego lub wstrzyknięcie podspojówkowe SLPZ.

Zalecany przez Millera (2008) tok postępowania w ostrym ataku jaskry pierwotnej z zamkniętym kątem przesączania u psów, jeżeli istnieje szansa na zachowanie wzroku

1. Obniżenie IOP

Postępowanie I rzutu:

- 0,005% latanoprost (np. *Xalatan*): 1-2 krople do worka spojówkowego i kontrola ciśnienia wewnątrzgałkowego po 1-2 godzinach.

Jeżeli podanie latanoprostu nie przyniosło skutku lub nie można go zastosować, należy wdrożyć leczenie skojarzone z użyciem poniższych leków:

- Mannitol: 1,0 do 1,5 g/kg i.v. (5,0 do 7,5 ml/kg 20% roztworu) przez ponad 15-20 min. Po podaniu mannitolu należy odstawić zwierzęciu wodę na 4 godz.
- Metazolamid lub dichlorfenamid: 2,2 do 4,4 mg/kg p.o. co 8-12 godz.; jeżeli leki te są niedostępne, należy użyć acetazolamid (*Diuramid*): 10-20 mg/kg p.o. co 8-12 godz.
- Pilocarpina 2% (*Pilocarpinum WZF 2%*): 1 kropla co 10 min. przez 30 min., a następnie co 6 godz.

Postępowanie z kontralateralnym okiem:

Jeśli ciśnienie w drugim oku jest nadal prawidłowe, należy profilaktycznie podawać: 0,5% betaksolol (*Betoptic*) co 12 godz. lub 0,25% bromek demekarium co 24 godz. na noc.

2. Kontrola zapalenia wewnątrzgałkowego:

Jeśli podwyższone ciśnienie wywołało niedokrwienie i w konsekwencji nasilonie zapalenie wewnątrzgałkowe, wskazane może być podawanie deksametazonu: 0,1 mg/kg i.v. lub miejscowo w postaci 0,1% roztworu co 6-8 godz.

3. Neuroprotekcja:

Amlodypina (np. *Adipine*): 0,1-0,3 mg/kg p.o. co 12 godz., aż do czasu uzyskania zadowalającej redukcji IOP.

Oryginalny protokół Millera (2008) został poszerzony przez autora o neuroprotekcję oraz informację o możliwości zastosowania acetazolamidu, jako alternatywy dla dichlorfenamidu i metazolamidu (oba leki nie są dostępne w Polsce).

Zalecany przez Millera (2008) tok postępowania w nagłym przypadku jaskry wtórnej do zapalenia błony naczyniowej

1. Kontrola zapalenia wewnątrzgałkowego:

- Należy określić podstawową przyczynę zapalenia błony naczyniowej i podjąć próbę ukierunkowanego leczenia.
- Podać ogólnie deksametazon: 0,1 mg/kg i.v.; jeżeli deksametazon jest przeciwwskazany, zastosować fluniksyne: 0,1 mg/kg i.v.
- Podawać do worka spojówkowego 0,1% deksametazon lub 1% octan prednizolonu co 2-4 godz.

2. Obniżenie IOP

Leczenie I rzutu:

Podać do worka spojówkowego inhibitor anhidrazy węglanowej (IAW): dorzolamid (np. *Trusopt*) samodzielnie lub z tymololem (np. *Oftensin*); oba leki stosować co 8 godz.; alternatywnie można zastosować IAW ogólnie: metazolamid lub dichlorfenamid: 2,2-4,4 mg/kg p.o. co 8-12 godz. dla psów i 1-2 mg/kg co 8-12 godz. dla kotów; jeżeli metazolamid lub dichlorfenamid są niedostępne, a uznaje się, że konieczne jest systemowe podanie IAW, alternatywną dla psów jest acetazolamid (np. *Diuramid*): 10-20 mg/kg p.o. co 8-12 godz.

Jeżeli konieczne jest dalsze obniżanie IOP zaleca się podawanie:

0,5% tymololu (np. *Oftensin*) co 8-12 godz. lub 0,1% dipiwefryny co 6-8 godz. Niezależnie od tego, należy nadal kontynuować (co 8 godz.) leczenie miejscowym IAW.

Należy unikać stosowania analogów prostaglandyny F_{2α}, pilokarpiny i leków hiperosmotycznych.

Główne pozycje piśmiennictwa wykorzystane do opracowania niniejszego rozdziału

- Champagne E.S.* (2001) Ocular pharmacology. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 16, 13-16.
- Gerding P.A., McLaughlin S.A., Troop M.W.* (1988) Pathogenic bacteria and fungi associated with external ocular diseases in dogs: 131 cases (1981-1986). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 193, 242-244.
- Lin C.T., Petersen-Jones S.M.* (2007) Antibiotic susceptibility of bacterial isolates from corneal ulcers of dogs in Taiwan. *The Journal of Small Animal Practice*, 48, 271-274.
- Maggs D.J.* (2008) Farmakologia i terapia okulistyczna, 35-66; Rogówka i twardówka, 192-223. W: *Okulistyka weterynaryjna Slattera*. Red. Maggs D.J, Miller P.E. Ofri R., wyd. IV (I polskie), Saunders Elsevier, Wrocław.
- Miller P.E.* (2008) Błona naczyniowa oka, 224-254; Jaskra, 255-283. W: *Okulistyka weterynaryjna Slattera*. Red. Maggs D.J, Miller P.E. Ofri R., wyd. IV (I polskie), Saunders Elsevier, Wrocław.
- Martin, C.L.* (2010) *Ophthalmic diseases in veterinary medicine*. Manson Publishing Ltd, Londyn.
- Maślanka T.* (2004) Antybiotyki i fluorochinolony stosowane w okulistyce weterynaryjnej małych zwierząt. *Życie Weterynaryjne*, 79, 220-227.
- Maślanka T.* (2004) Metaloproteiny macierzy oraz ich inhibitory a wrzodzące zapalenie rogówki u zwierząt. *Życie Weterynaryjne*, 79, 676-681.
- McLellan G.J., Miller P.E.* (2011) Feline glaucoma - a comprehensive review. *Veterinary Ophthalmology*, 14 (Suppl 1), 15-29.
- Prado M.R., Rocha M.F., Brito E.H., Girão M.D., Monteiro A.J., Teixeira M.F., Sidrim J.J.* (2005) Survey of bacterial microorganisms in the conjunctival sac of clinically normal dogs and dogs with ulcerative keratitis in Fortaleza, Ceará, Brazil. *Veterinary Ophthalmology*, 8, 33-37.
- Regnier, A.* (2007) Antimicrobials, anti-inflammatory agents, and antiglaucoma drugs, 228-331. W: *Veterinary Ophthalmology*. Red. Gelatt K.N., wyd. IV, Blackwell Publishing, Oksford.
- Sendrowski D.P., Jaanus S.D., Semes L.P., Stern M.E.* (2008) Anti-inflammatory drugs, 221-244. W: *Clinical ocular pharmacology*. Red. Bartlett, J.D., Jaanus, S.D., wyd. V, Butterworth-Heinemann, St. Louis.
- Spohr A., Schjøth B., Wiinberg B., Houser G., Willesen J., Jessen L. R., Guardabassi L., Schjærff M., Eriksen T., Jensen V.F.* (2012) Antibiotic Use Guidelines for Companion Animal Practice (Antibiotikavejledning til familiedyr). Danish Small Animal Veterinary Association, København.

- Stanley R.G.* (2008) Ocular clinical pharmacology, 557-573. W: Small Animal Clinical Pharmacology. Red. Maddison J.E., Page S.W., Church D.B., wydanie II, Elsevier Saunders, Filadelfia.
- Stanz K.M.* (1995) Antibiotic therapy of the eye, 1211-1218. W: Kirk's Current Veterinary Therapy. Red. Bonagura J.D., wyd. XII, WB Saunders, Filadelfia.
- Stiles J.* (2003) Feline herpesvirus. Clinical Techniques in Small Animal Practice 18, 178-85.
- Wang L., Pan Q., Zhang L., Xue Q., Cui J., Qi C.* (2008) Investigation of bacterial microorganisms in the conjunctival sac of clinically normal dogs and dogs with ulcerative keratitis in Beijing, China. Veterinary Ophthalmology, 11, 145-149
- Ward D.A.* (2009) Ocular pharmacology, 1145-1149. W: Kirk's Current Veterinary Therapy. Red. Bonagura J.D., Twedt, D.C., wyd. XIV, Saunders Elsevier, St. Louis.

**FARMAKOTERAPIA
WYBRANYCH CHORÓB
UKŁADU KRAŻENIA**

Sercowo-naczyniowe efekty farmakologiczne leków znajdujących zastosowanie w terapii niewydolności serca i nadciśnienia tętniczego u małych zwierząt

Grupa leków	Działanie inotropowe	Działanie chronotropowe	Redukcja obciążenia wstępnego	Redukcja obciążenia następczego	Wpływ na ciśnienie krwi	Inne efekty mające zastosowanie kliniczne
Glikozydy nasercowe: digoksyyna	dodatnie (słabe)	ujemne (duże)	-	-	1	-
Leki zwiększające wrażliwość białek kurczliwych na jony wapnia: pimobendan	dodatnie (duże)	-	tak (umiarkowana)	tak (duża)	- ²	efekt luzitropowo dodatni
Inhibitory fosfodiesterazy 3: milrinon i amrinon	dodatnie (duże)	-	tak (umiarkowana)	tak (umiarkowana)	-	-
β_1 -agoniści: dobutamina	dodatnie (duże)	dodatnie (duże)	tak (łagodna)	tak (łagodna)	zwykle brak wpływu	-
β_1 -blokery: atenolol, metoprolol, bisoprolol, esmolol i propranolol	ujemne (duże)	ujemne (duże)	- ³	- ³	obniżenie	hamowanie remodelingu mięśnia sercowego
Blokery kanałów wapniowych: • pochodne fenyloalkiloaminy: werapamil • pochodne benzotiazepiny: diltiazem	ujemne (silne: werapamil; umiarkowane: diltiazem)	ujemne (umiarkowane)	-	tak (umiarkowana)	obniżenie (duże)	• rozszerzenie naczyń wieńcowych • efekt luzitropowo dodatni
Blokery kanałów wapniowych z grupy pochodnych diltiazepiny: amlodypina, nifedypina, nitrendypina, felodypina i in.	ujemne (łagodne)	- ⁴	-	tak (duża)	obniżenie (duże)	rozszerzenie naczyń wieńcowych

Grupa leków	Działanie inotropowe	Działanie chronotropowe	Redukcja obciążenia wstępnego	Redukcja obciążenia następczego	Wpływ na ciśnienie krwi	Inne efekty mające zastosowanie kliniczne
Nieselektywni α - β -antagoniści: karwedilol i labetalol	ujemne (duże)	ujemne (duże)	tak	tak	obniżenie (duże)	hamowanie remodelingu mięśnia sercowego
Selektywni α_1 -antagoniści: prazosyna, terazosyna i doksazosyna	-	-	tak	tak (duża)	obniżenie (duże) ⁵	-
Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI): enalapril, benazepril, kaptopril, imidapril, lizynopril i in.	-	-	tak	tak (duża)	obniżenie (umiarkowane)	hamowanie: • remodelingu mięśnia sercowego • zmian nefropatycznych
Pochodne hydrazynoftalazyny: hydrałazyna i dyhydrałazyna (miolityki)	-	-	-	tak (duża)	obniżenie (duże)	-
Azotany: nitrogliceryna	-	-	tak (bardzo duża)	tak (umiarkowana)	tak	rozszerzenie naczyń wieńcowych
Diuretyki pętlowe: furosemid	-	-	tak (znaczna)	-	obniżenie	-
Diuretyki tiazydowe: hydrochlorotiazyd	-	-	tak (mała)	- ⁶	obniżenie	-
Spirolakton (diuretyk o miernym efekcie moczopędnym / diuretyk oszczędzający potas / antagonistą aldosteronu)	-	-	- ⁷	-	-	hamowanie remodelingu mięśnia sercowego

- 1 Wyniki badań nad wpływem glikozydów nasercowych na ciśnienie pozostają ze sobą w sprzeczności. Większość z nich jednakże wskazuje, że stosowanie digoksyny u pacjentów z niewydolnością serca zmniejsza ciśnienie rozkurczowe, co ma wynikać z wtórnego działania wazodylatacyjnego, będącego następstwem normalizacji zwiększonej aktywności układu współczulnego. Dlatego wielu wskazuje, że leki te mają działanie normalizujące ciśnienie krwi u pacjentów z niewydolnością serca.
- 2 W dawkach rutynowych (rejestracyjnych) pimobendan nie wpływa na ciśnienia tętnicze krwi, ale w dawkach kilkakrotnie wyższych obniża go.
- 3 β -blokery powodują wzrost oporów obwodowych (blokada naczyniowych receptorów β -adrenergicznych wiąże się ze zniesieniem relaksującego wpływu amin katecholowych na naczynia), ale nie wydaje się, aby miało to znaczący klimatyczny wpływ na obciążenie wstępne i następcze serca.
- 4 Blokery kanałów wapniowych z grupy pochodnych dihydropirydyny rozszerzają żyły tylko w niewielkim stopniu, tj. nie wpływającym istotnie na obciążenie wstępne serca.
- 5 Prazosyna, w przeciwieństwie do miolityków (hydrałazyna), mimo silnego hipotensyjnego efektu nie wywołuje odruchowego przyspieszenia pracy serca (ten fenomen nie został jak dotąd wyjaśniony).
- 6 Tiazydowy przy dłuższym stosowaniu zaczynają wywierać słabe działanie wazodylatacyjne, ale nie w takim stopniu, aby prowadziło to do znaczącej redukcji obciążenia wstępnego serca.
- 7 Nie można oczekiwać, że stosowanie spironolaktonu (tak jak i pozostałych diuretyków oszczędzających potas, tj. triamterenu i amiloridu) bez skojarzenia z innymi lekami moczopędnymi, znacząco zmniejszy objętość płynów krążących, a więc obciążenie mechaniczne serca (tak jak ma to miejsce w przypadku diuretyków pętlowych i tiazydowych), gdyż efekt moczopędny tego leku jest mierny. Inną sprawą jest łączne stosowanie leku z diuretykami pętlowymi lub tiazydowymi; przy takim skojarzeniu dochodzi do znacznej potencjalizacji działania tych leków [spironolakton blokuje kompensacyjną intensyfikację wchłaniania zwrotnego Na^+ w końcowym segmencie kanalka dalszego, który to proces „normalnie” (tj. bez jego blokady) znacząco ogranicza efekt moczopędny diuretyków pętlowych i tiazydowych]. Spironolakton znajduje zastosowanie w leczeniu niewydolności serca przede wszystkim z powodu jego antagonistycznego działania wobec aldosteronu. Dziś już wiadomo, że aldosteron jest zaangażowany w patogenezę remodelingu mięśnia sercowego, mającego miejsce w przebiegu różnych chorób serca. Spironolakton znosząc działanie aldosteronu, ogranicza progresję tego procesu, co przedkłada się na wydłużenie przeżywalności pacjentów przyjmujących lek.

Farmakoterapia niewydolności serca

- Zgodnie z klasyczną, wprowadzoną przez Braunwalda, definicją niewydolność serca (HF, cardiac failure) jest stanem patofizjologicznym, w którym serce nie jest w stanie przepompować krwi w ilości wystarczającej do pokrycia zapotrzebowania metabolicznego tkanek albo może tego dokonać jedynie poprzez zwiększenie ciśnienia napełniania. W zastoinowej niewydolności serca (CHF, congestive cardiac failure) na skutek upośledzenia czynności komór dochodzi do wstecznego gromadzenia się krwi w naczyniach płucnych lub obwodowych.
- Niewydolność serca nie jest sama w sobie chorobą, a raczej stanem patofizjologicznym z towarzyszącym zespołem objawów, którego przyczyna może tkwić w różnych chorobach serca, ale także w chorobach pozasercowych.
- Zastoinowa niewydolność serca u psów najczęściej powstaje w wyniku przewlekłej choroby zastawek lub kardiomiopatii rozstrzeniowej, natomiast u kotów główną przyczynę stanowi kardiomiopatia przerostowa.

Przyczyny niewydolności serca (Ware, 2003)

Lewokomorowa	Dwukomorowa	Prawokomorowa
Niewydolność mięśnia sercowego		
<ul style="list-style-type: none"> • Zatrucie lekami (np. antybiotykami cytotatycznymi) • Niedokrwienie mięśnia sercowego 	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM¹) • Zakaźne zapalenie mięśnia sercowego 	
Przeciążenia objętościowe		
<ul style="list-style-type: none"> • Endokardioza zastawki dwudzielnej (MVD², CVHD⁴) • Zapalenie wsierdzia zastawki dwudzielnej/aorty • Dysplazja zastawki dwudzielnej 	<ul style="list-style-type: none"> • Przewlekła niedokrwistość • Zatrucie hormonami tarczycy 	<ul style="list-style-type: none"> • Endokardioza zastawki trójdzielnej (TVD³, CVHD⁴) • Zapalenie wsierdzia zastawki trójdzielnej • Dysplazja zastawki trójdzielnej
Przeciążenie ciśnieniowe		
<ul style="list-style-type: none"> • Podzastawkowe zwężenie aorty • Nadciśnienie 		<ul style="list-style-type: none"> • Zwężenie pnia płucnego • Nadciśnienie płucne
Upośledzenie napełniania komór		
<ul style="list-style-type: none"> • Kardiomiopatia przerostowa (HCM⁵) • Kardiomiopatia restrykcyjna 		<ul style="list-style-type: none"> • Tamponada serca • Zesztywniające zapalenie osierdzia
<p>¹ DCM: dilated cardiomyopathy / Kardiomiopatia rozstrzeniowa</p> <p>² MVD: mitral valve disease / Niedomykalność/choroba/endokardioza zastawki dwudzielnej</p> <p>³ TVD: tricuspid valve disease / Niedomykalność/choroba/endokardioza zastawki trójdzielnej</p> <p>⁴ CVHD: chronic valvular heart disease / Przewlekła choroba zastawek u psów (zbiorcza nazwa dla MVD i TVD)</p> <p>⁵ HCM: hypertrophic cardiomyopathy / Kardiomiopatia przerostowa</p>		

Cele, kierunki i sposoby leczenia niewydolności serca u małych zwierząt [według Gordon i Kittleson (2008)]

Niewydolność serca z zastojem wstecznym (tzw. niewydolność wsteczna, „wilgotna”; backward heart failure, „wet”)	Niewydolność serca ze zmniejszeniem rzutu serca (tzw. niewydolność rzutu, „zimna”; forward heart failure, „cold”)
<p>Łagodzenie objawów wynikających z zastoiu żylnego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Torakocenteza (koty, rzadko psy) i paracenteza brzuszna (psy), jeśli istnieje taka potrzeba. 2. Zmniejszenie obciążenia wstępnego serca: <ol style="list-style-type: none"> a) redukcja objętości osocza: diuretyki pętlowe (furosemid) lub korowego odcinka pętli nefronu (hydrochlorotiazyd); szczególnie znaczenie w niewydolności prawokomorowej, b) rozszerzenie żył: nitrogliceryna i pimobendan, c) redukcja ilości sodu w organizmie: dieta niskosodowa. 3. Hamowanie aktywacji układu RAA i przeciwdziałanie tego skutkom: <ol style="list-style-type: none"> a) inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI; np. enalapril i benazepril), b) antagoniści aldosteronu (spironolakton). 4. Poprawa dysfunkcji rozkurczowej w przebiegu kardiomiopatii przerostowej (HCM) u kotów: <ol style="list-style-type: none"> a) działanie bezpośrednie, tj. działanie relaksacyjne wobec mięśnia sercowego: diltiazem, b) działanie pośrednie, tj. przede wszystkim zwolnienie częstotliwości pracy serca (a więc wydłużanie czasu napełniania komór): diltiazem (stosunkowo słaby efekt) i β-blokery (w większym stopniu niż diltiazem zwalniają pracę serca). 	<p>Zwiększenie rzutu serca (tj. pojemności minutowej):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zmniejszenie obciążenia następczego serca: <ol style="list-style-type: none"> a) rozszerzanie tętnic: ACEI, pimobendan, hydralazyna, amlodypina, nitroprusydek sodu. <p>Ten kierunek leczenia jest przeciwwskazany w kardiomiopatii obstrukcyjnej kotów oraz podzastawkowym zwężeniu aorty.</p> 2. Poprawa czynności skurczowej mięśnia sercowego: <ol style="list-style-type: none"> a) zwiększenie siły skurczu mięśnia sercowego, tj. stosowanie leków działających inotropowo dodatnio: pimobendan, dobutamina i digoksyna (efekt inotropowy słaby). <p>Ten kierunek leczenia dotyczy przypadków niewydolności na tle dysfunkcji czynności skurczowej mięśnia sercowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kardiomiopatia rozstrzeniowa, • przewlekła choroba zastawek u psów. 3. Leczenie klinicznie istotnych zaburzeń rytmu serca: <ol style="list-style-type: none"> a) tachyarytmie: <ul style="list-style-type: none"> ➤ nadkomorowe (z wyłączeniem tachykardii zatokowej): digoksyna, β-blokery, diltiazem i amiodaron, ➤ komorowe: lidokaina, prokainamid, sotalol i amiodaron. b) bradyarytmie: rozrusznik, siarczan atropiny (i.v.) i bromek propanteliny, terbutalina i teofilina. 4. Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (o ile jest obecne): <ol style="list-style-type: none"> a) hamowanie fosfodiesterazy 5: sydenafil i pimobendan.
<p>Wydłużenie życia pacjenta</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hamowanie aktywacji układu RAA i przeciwdziałanie tego skutkom (w tym hamowanie niekorzystnego remodelingu mięśnia sercowego i mięśniówki ściany naczyń oraz zmniejszenie obciążenia mechanicznego serca): <ol style="list-style-type: none"> a) ACEI (np. enalapril i benazepril), b) antagoniści aldosteronu (spironolakton). 2. Hamowanie skutków aktywacji układu współczulnego (w tym hamowanie: niekorzystnego remodelingu mięśnia sercowego, oddziaływania proarytmicznego noradrenaliny i regulacji w dół ekspresji receptorów β_1-adrenergicznych): 	

- a) β -blokery: np. atenolol, metoprolol (kardioselektywne) i propranolol (nieselektywny),
 - b) α - β -blokery: karwedilol.
3. Poprawa dysfunkcji rozkurczowej w przebiegu kardiomiopatii przerostowej u kotów:
- a) działanie bezpośrednie, tj. działanie relaksacyjne wobec mięśnia sercowego: diltiazem,
 - b) działanie pośrednie, tj. przede wszystkim wynikające ze zwolnienia częstotliwości pracy serca: diltiazem i β -blokery.
4. Inne:
- a) modulowanie w korzystnym kierunku negatywnych zmian w zakresie produkcji cytokin: pimobendan,
 - b) zapobieganie zakrzepom w chorobach serca, w których istnieje zwiększone ku temu ryzyko; ten kierunek leczenia dotyczy przede wszystkim kardiomiopatii przerostowej u kotów: leki przeciwplatekcyjne (klopidogrel) i przeciwzakrzepowe (warfaryna, heparyna i heparyny małowcząsteczkowe),
 - c) antyoksydanty: karwedilol i kwasy tłuszczowe omega-3,
 - d) leczenie uzupełniające: tauryna i L-karnityna.

Wytyczne w zakresie leczenia przewlekłej choroby zastawek u psów (CVHD) ustalone przez panel ekspertów działających przy American College of Veterinary Internal Medicine (Atkins i wsp., 2009)

W 2009 roku międzynarodowy panel kardiologów weterynaryjnych [utworzony w ramach specjalizacji kardiologicznej na American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM)] przedstawił nowe wytyczne w zakresie rozpoznawania i leczenia CVHD u psów. Opracowany system kategoryzacji zaawansowania choroby, w tym towarzyszącej niewydolności serca, połączono z zaleceniami dotyczącymi:

- określenia stadium choroby, w którym należy wdrożyć farmakoterapię,
- trybu (hospitalizacja/leczenie w warunkach domowych) i schematu leczenia,
- postępowania dietetycznego.

Paneliści nie uzyskali pełnego konsensusu we wszystkich kwestiach dotyczących doboru leków do terapii CVHD; kwestie, w których nie udało się ustalić jednolitego stanowiska zostały zaznaczone w dalszej części opracowania.

Dane szacunkowe wskazują, że ok. 2/3 przypadków chorób serca u psów stanowią pacjenci z CVHD. Choroba ta dotyczy najczęściej zastawki mitralnej, a w mniejszym zakresie zastawki trójdzielnej (ok. 30% przypadków CVHD). Tak więc przedstawione wytyczne stanowią podstawę leczenia większości przypadków niewydolności serca u psów.

Stadium A

Pacjenci: psy z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby (psy małych ras, szczególnie tych z predyspozycją ku CVHD: cavalier king charles spaniele, jamniki, pudel miniaturowy i in.), ale bez zmian organicznych w sercu (brak szmerów sercowych).

Zalecenia: nie jest wymagane leczenie, ani specjalna dieta.

Stadium B

Pacjenci: psy ze stwierdzoną chorobą, ale u których nie są obecne, ani nie wystąpiły w przeszłości objawy niewydolności serca (wywołanej przez CVHD). Na podstawie wyników odpowiednich badań dodatkowych pacjentów kwalifikuje się do jednej z dwóch grup:

Stadium B1

Pacjenci: psy z prawidłowym ciśnieniem i bez zmian stwierdzanych w badaniach RTG, USG i in.
Zalecenia: nie jest wymagane leczenie, ani specjalna dieta.

Stadium B2

Pacjenci: psy z prawidłowym ciśnieniem, ale z powiększeniem lewego przedsionka lub/i lewej komory.
Zalecenia: nie wypracowano jednolitego stanowiska, co do konieczności wdrażania i rodzaju farmakoterapii.

- Większość ekspertów wskazuje na potrzebę stosowania leku z grupy ACEI, a nie zaleca terapii z zastosowaniem β -blokerów.
- Niektórzy eksperci zalecają stosowanie β -blokerów (początkowo w niskich dawkach, które z czasem należy stopniowo zwiększać).
- Większość ekspertów zaleca ograniczenie podaży sodu i stosowanie zbilansowanej diety pozwalającej na utrzymanie pacjenta w dobrej kondycji.

Stadium C

Pacjenci: psy ze stwierdzoną chorobą, u których są obecne lub wystąpiły w przeszłości objawy niewydolności serca (wywołanej przez CVHD).

Zalecenia: choroba wymaga terapii wielolekowej i odpowiedniego postępowania dietetycznego:

Ostra niewydolność serca

1. Hospitalizacja,
2. Tlenoterapia,
3. Torakocenteza i paracenteza brzuszna jeśli jest taka potrzeba,
4. Farmakoterapia:
 - a) elementy leczenia, w zakresie których wypracowano jednolite stanowisko:
 - Furosemid: 1-4 mg/kg; dawkowanie zależne od ciężkości choroby i odpowiedzi na leczenie; pacjenci słabo odpowiadający na leczenie mogą wymagać powtarzania bolusów lub podawania leku we wlewie dożylnym o stałej szybkości; obrzęk płuc zagrażający życiu: w przypadku słabej odpowiedzi na podanie leku w bolusie zaleca się jego podawanie we wlewie o stałej szybkości: 1 mg/kg/godz.
 - Pimobendan: 0,25-0,3 mg/kg p.o. co 12 godz.
 - Sedacja: np. butorfanol (0,2-0,25 mg/kg i.m. lub i.v.) lub łączne stosowanie buprenorfiny (0,0075-0,01 mg/kg) i acepromazyny (0,01-0,03 mg/kg).
 - Możliwość podania nitroprusydku sodowego (we wlewie dożylnym o stałej szybkości) w przypadkach obrzęku płuc zagrażającego życiu, który słabo odpowiada na leczenie.
 - b) elementy leczenia, w zakresie których nie uzyskano kompromisu:
 - ACEI: np. enalapril 0,5 mg/kg p.o. co 12 godz.; zalecenie większości panelistów.
 - Nitrogliceryna w postaci 2% maści; zalecenie niektórych panelistów.

Długotrwałe leczenie przewlekłej niewydolności serca

1. Farmakoterapia:
 - a) elementy leczenia, w zakresie których wypracowano jednolite stanowisko:
 - Furosemid: 1-2 mg/kg p.o. co 12 godz.; jeżeli istnieje taka konieczność, dawkę leku i częstotliwość jego podawania można zwiększyć: 4-6 mg/kg p.o. co 8 godz.
 - ACEI: np. enalapril 0,5 mg/kg p.o. co 12 godz.
 - Pimobendan: 0,25-0,3 mg/kg p.o. co 12 godz.
 - b) elementy leczenia, w zakresie których nie uzyskano kompromisu:
 - Spironolakton: 0,25-2 mg/kg p.o. co 12-24 godz.; zalecenie większości panelistów.
 - Digoksyna: 0,0025-0,005 mg/kg p.o. co 12 godz.; większość panelistów zaleca stosowanie tego leku w przypadkach, w których występuje przetrwałe migotanie przedsionków; niektórzy eksperci rekomendują podawanie digoksyny również u pacjentów, u których nie występują tachyarytmie nadkomorowe (tak długo, jak nie wystąpią działania niepożądane uniemożliwiające dalsze stosowanie leku).

- Mniejszość ekspertów zaleca podjęcie próby wdrażania do leczenia β -blokerów (początkowo w bardzo niskich dawkach, które z czasem należy stopniowo zwiększać); zaznaczono, że w chwili obecnej brak jest przekonujących dowodów wskazujących na korzyści wynikające z takiej terapii.
 - Niektórzy paneliści zalecają stosowanie diltiazemu w długotrwałej kontroli migotania przedsionków.
 - Niektórzy paneliści zalecają stosowanie leków przeciwkaszlowych i bronchodylatorów.
2. Postępowanie dietetyczne: zalecenia obejmują m.in. ograniczenie podaży sodu, kontrolę kalorii umożliwiającą utrzymanie prawidłowej masy ciała oraz dietę niskobiałkową u pacjentów ze współistniejącą niewydolnością nerek.

Stadium D

Pacjenci: psy z niewydolnością serca oporną na leczenie rekomendowane dla stadium C.

Zalecenia: należy prowadzić leczenie tak, jak to opisano dla stadium C, stosując najwyższe dopuszczalne, bądź tolerowane dawki leków. Postępowanie dietetyczne: takie, jak to opisano dla stadium C.

Dodatkowe zalecenia dotyczące farmakologicznej strony leczenia choroby

Ostra niewydolność serca

- a) elementy leczenia, w zakresie których wypracowano jednolite stanowisko:
- U pacjentów dobrze tolerujących leki rozszerzające tętnice można zintensyfikować redukcję obciążenia następczego serca poprzez stosowanie (dodatkowo do leku z grupy ACEI i pimobendanu) hydralazyny (0,5-2 mg/kg p.o.) lub amlodypiny (0,05-0,1 mg/kg p.o.).
- b) elementy leczenia, w zakresie których nie uzyskano kompromisu:
- Niektórzy paneliści zwiększają częstotliwość stosowania pimobendanu, tj. podają lek (0,3 mg/kg) co 8 godz.* u pacjentów z ostrym obrzękiem płuc.
 - U pacjentów zbyt chorych, aby czekać na ujawnienie się efektów doustnie podawanych leków redukujących obciążenie następcze i zwiększających siłę skurczu mięśnia sercowego (pimobendan z lub bez hydralazyny lub amlodypiny), należy zastosować we wlewie dożylnym o stałej szybkości nitroprusydek sodu (celem redukcji obciążenia następczego serca u pacjentów z obrzękiem płuc zagrażającym życiu) lub dobutaminę (celem zwiększenia siły skurczu mięśnia sercowego). Oba leki mogą być podane początkowo w dawce 0,5-1 μ g/kg/min, a następnie ich dawka może być stopniowo zwiększana co 15-30 min (dawka maksymalna to 10 μ g/kg/min). Leki te mogą być stosowane samodzielnie lub w skojarzeniu przez 12-48 godz., w celu poprawy stabilności hemodynamicznej i kontroli opornego na leczenie kardiogennego obrzęku płuc.
 - Mniejszość ekspertów stosuje sydenafil (1-2 mg/kg p.o. co 12 godz.) w przypadkach ostrego nasilenia niewydolności serca, nawet przy braku nadciśnienia płucnego.
 - Mniejszość ekspertów zaleca stosowanie bronchodylatorów jako dodatkowego leczenia kardiogennego obrzęku płuc.

Długotrwałe leczenie przewlekłej niewydolności serca

- a) elementy leczenia, w zakresie których wypracowano jednolite stanowisko:
- Spironolakton: 0,25-2 mg/kg p.o. co 12-24 godz.
 - Nie należy rozpoczynać leczenia z zastosowaniem β -blokerów.
- b) elementy leczenia, w zakresie których nie uzyskano kompromisu:
- Wielu panelistów zaleca stosowanie hydrochlorotiazydu (dodatkowo do furosemidu).
 - Niektórzy paneliści zwiększają częstotliwość stosowania pimobendanu, tj. podają lek (0,3 mg/kg) co 8 godz.*
 - Niektórzy paneliści zalecają stosowanie digoksyny (0,0025-0,005 mg/kg p.o. co 12 godz.) do leczenia migotania przedsionków (do czasu, aż nie wystąpią działania niepożądane uniemożliwiające dalsze stosowanie leku), podczas gdy inni rekomendują jej stosowanie u wszystkich pacjentów w stadium D z rytmem zatokowym (o ile nie istnieją przeciwwskazania do stosowania leku).

- Niektórzy paneliści stosują syldenafil (1-2 mg/kg p.o. co 12 godz.) w „zwykłych” przypadkach, a inni u pacjentów z zaawansowaną CVHD powiklaną nadciśnieniem płucnym.
- Większość panelistów jest zdania, że nie należy przerywać terapii β -blokerami rozpoczętej we wcześniejszym stadium, ale należy zredukować ich dawkę, jeżeli stwierdza się: bradykardię, hipotensję i niepoddające się kontroli skrócenie oddechu.
- Uważa się, że β -blokerzy mogą być użyteczne w redukcji komorowej odpowiedzi na migotanie przedsionków (po stabilizacji i digitalizacji).
- Niektórzy paneliści zalecają stosowanie leków przeciwkaszlowych i bronchodylatorów.

Powyższy schemat postępowania skupia się na farmakoterapii CVHD i nie obejmuje wszystkich zaleceń postulowanych przez ACVIM, dotyczących innych aspektów (np. monitorowanie choroby) postępowania z pacjentem zagrożonym tą chorobą lub cierpiących na nią. Szczegółowo dane zob. Atkins i wsp., 2009.

* W związku z tym, że tak częste podawanie leku jest niezgodne z dawkowaniem rejestracyjnym, należy poinformować o tym właściciela i uzyskać zgodę na takie leczenie.

Należy nadmienić, że uważa się, iż wyżej przedstawione wytyczne można również stosować do psów z DCM. Znajduje to pokrycie w bieżących zaleceniach kardiologów weterynaryjnych (Israël N, 2009; Oyama 2009; Martin, 2010), co do trybu wdrażania leczenia i doboru leków u pacjentów z tą chorobą.

Sugerowany schemat leczenia kardiomiopatii rozstrzeniowej u psów (Israël N, 2009; Oyama 2009; Martin, 2010)

Pacjent bez objawów klinicznych

Choroba obecna (szmery, powiększenie komór serca), brak objawów CHF, występują objawy kompensacji w badaniu radiograficznym lub echokardiograficznym.

- Lek z grupy ACEI ???¹.
- Kontrola arytmii, jeśli jest taka potrzeba².

Łagodna lub umiarkowana CHF

- Lek z grupy ACEI; zwykle zalecane: enalapril (0,5 mg/kg p.o. co 12 godz.) lub benazepril (0,25-0,5 mg/kg p.o. co 24 godz.).
- Pimobendan: 0,25-0,3 p.o. mg/kg co 12 godz.
- Kontrola arytmii, jeśli jest taka potrzeba².

Zaawansowana przewlekła CHF

Powszechnie zalecane leczenie obejmuje kombinację trzech leków:

- Lek z grupy ACEI; zwykle zalecane: enalapril (0,5 mg/kg p.o. co 12 godz.) lub benazepril (0,25-0,5 mg/kg p.o. co 24 godz.).
- Pimobendan: 0,25-0,3 p.o. mg/kg co 12 godz.
- Furosemid: 1-2 mg/kg p.o. co 12 godz. (jeżeli jest taka potrzeba, można zwiększyć dawkę do 4-6 mg/kg p.o. co 8 godz.).
- Kontrola arytmii, jeśli jest taka potrzeba².
- Jeżeli działanie furosemidu jest niewystarczające, należy dołączyć hydrochlorotiazyd.

Wielu autorów zaleca, aby dodatkowo stosować³:

- Spironolakton: 2 mg/kg p.o. co 24 godz.
- Digoksynę: u dużych psów (> 22 kg) 0,22 mg/m² (lub 0,003-0,005 mg/kg) co 12 godz.; u małych psów (< 22 kg) 0,005-0,008 mg/kg co 12 godz.

¹ Obecnie istnieją tylko bardzo ograniczone dowody naukowe uzasadniające celowość stosowania leków grupy ACEI w tym stadium choroby. Tym niemniej niektórzy autorzy zalecają stosowanie ACEI na tym etapie DCM.

² W celu zmniejszenia tachyarytmii nadkomorowych i częstotliwości reakcji komór na migotanie przedsionków stosuje się digoksynę (niektórzy wskazują na diltiazem jako możliwą alternatywę ← ostrożnie z uwagi na ujemny efekt inotropowy leku). Jeżeli nie udaje się kontrolować/opanować zaburzenia z zastosowaniem tego leku, zaleca się dołączenie diltiazemu lub β -blokeru (propranolol, atenolol); z uwagi na ryzyko bradykardii (wszystkie wymienione leki cechuje ujemne działanie chronotropowe) oraz ujemne działanie inotropowe, należy zaczynać od niskich dawek i stopniowo je zwiększać, aż do uzyskania optymalnego efektu.

³ Niektórzy autorzy zalecają, aby dodatkowo stosować β -bloker, tak jak jest to rekomendowane w algorytmach leczenia DCM u człowieka. U ludzi cierpiących na tę chorobę stosowanie β -blokerów w odpowiednich dawkach wydłuża życie pacjenta, jednakże brak jest dowodów wskazujących, że można oczekiwać takiego efektu u psów z DCM. Główna obawa co do bezpieczeństwa stosowania β -blokerów u pacjentów z upośledzoną czynnością skurczową serca wiąże się z ujemnym działaniem inotropowym tych środków (ryzyko pogłębienia dysfunkcji skurczowej; przy dzisiejszym stanie wiedzy nie można powiedzieć, czy jest to realne zagrożenie w przypadku stosowania niskich dawek β -blokerów u psów, w których czynność skurczowa mięśnia sercowego nie jest mocno upośledzona). Należy jednak podkreślić, że na dzień dzisiejszy kwestia bezpieczeństwa, celowości i skuteczności stosowania β -blokerów u psów z niewydolnością serca związaną z dysfunkcją skurczową jest nieustalona. Większość członków międzynarodowego panelu kardiologów weterynaryjnych utworzonego przy ACVIM (2009) nie zaleca wprowadzania β -blokerów do leczenia psów z niewydolnością serca na tle przewlekłej choroby zastawek.

Pamiętaj: podstawą leczenia przewlekłej zastoinowej niewydolności serca u psów jest potrójna kombinacja leków:

- **furosemid:**
 - przeciwdziałanie zastojom,
 - zmniejszenie obciążenia wstępnego,
- **inhibitor konwertazy angiotensyny:**
 - zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca,
 - hamowanie remodelingu mięśnia sercowego,
- **pimobendan:**
 - poprawa funkcji skurczowej mięśnia sercowego,
 - zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego.

Według obecnych zaleceń rola digoksyny w farmakoterapii niewydolności serca w większości wypadków powinna się ograniczać do leczenia arytmii występujących w przebiegu tej choroby.

Leczenie zaburzeń rytmu serca u psów z zastoinową niewydolnością serca według zaleceń Goodwin i Strickland (2001)

1. Leczenie tachyarytmii nadkomorowych

- Decyzja o podjęciu leczenia tachyarytmii nadkomorowych jest uzależniona od częstości skurczów komór występujących w odpowiedzi na pobudzenie przedsionkowe.
- Przy rytmie komór powyżej 180/min. zmniejsza się ich wypełnienie krwią i objętość wyrzutowa. Rytm komór u pacjentów z migotaniem przedsionków

w przebiegu CHF waha się w zakresie 200-240/min. W tych przypadkach należy jak najszybciej zmniejszyć liczbę skurczów komór (poprzez zwalnianie przewodnictwa przez węzeł przedsionkowo-komorowy). Zniesienie migotania przedsionków u tych pacjentów jest mało prawdopodobne, a powrót do prawidłowego rytmu jest najczęściej krótkotrwały. W większości przypadków zaleca się stosowanie digoksyny:

- u dużych psów (> 22 kg) 0,22 mg/m² (lub 0,003-0,005 mg/kg) co 12 godz.
- u małych psów (< 22 kg) 0,005-0,008 mg/kg co 12 godz.
- przy rytmie komór powyżej 220/min. lek podaje się w dawce nasycającej doustnie (0,01-0,02 mg/kg) lub dożylnie (0,005-0,01 mg/kg co godzinę, do czterech podań; podawać powoli, przez 30-45 sekund), a następnie w dawkach podtrzymujących.
- Po kilku dniach od podjęcia leczenia należy ocenić liczbę pobudzeń komorowych, ponieważ monoterapia z zastosowaniem digoksyny często nie jest wystarczająca do uzyskania dostatecznie skutecznego zwolnienia rytmu komór. Jeżeli nie udało się tego uzyskać, należy dodać diltiazem lub β-bloker:
 - diltiazem: 0,5-1,5 mg/kg p.o. co 8 godz.
 - atenolol: 0,25-1 mg/kg p.o. co 12 godz.
 - propranolol: 0,2-1 mg/kg p.o. co 6 godz.; 0,02-0,06 mg/kg i.v. w ciągu 5-10 min
- Ze względu na ryzyko bradykardii (zarówno digoksyna, jak i diltiazem oraz β-blokery wywierają działanie chronotropowo ujemne) i pogłębienia upośledzonej czynności skurczowej (w odniesieniu do pacjentów z dysfunkcją skurczową; diltiazem i β-blokery wywierają działanie inotropowo ujemne), pacjent musi być monitorowany.
- Dożylnie lub doustne podanie digoksyny jest zalecane u psów przed podaniem dobutaminy, jeżeli występuje ostre migotanie przedsionków; celem tego jest przeciwdziałanie chronotropowo dodatniemu efektowi dobutaminy, który mógłby niebezpiecznie zwiększyć rytm komór.

2. Leczenie tachyarytmii komorowych

- Komorowe zaburzenia rytmu serca są groźniejsze niż arytmie nadkomorowe; mogą one prowadzić do migotania komór. Najczęściej stwierdza się pojedyncze, przedwczesne pobudzenia komorowe i napadowy częstoskurcz komorowy.
- W związku z tym, że arytmie pochodzenia komorowego towarzyszą najczęściej niedotlenieniu, leczenie powinno przede wszystkim obejmować tlenoterapię i likwidację obrzęku płuc.
- Leczenie konieczne jest wtedy, gdy zmniejsza się objętość minutowa serca, bądź istnieje ryzyko niestabilności elektrycznej. Przeciwdziałanie częstoskurczowi komorowemu jest wskazane wtedy, gdy częstość skurczów serca wynosi

ponad 160/min. (przy mniejszej liczbie skurczów, należy stosować mniej agresywne schematy leczenia przeciwarrytmicznego).

- Lekiem z wyboru przy zwiększonej częstości skurczów komór jest lidokaina w dawce 2-4 mg/kg; czas dożylnego podawania wynosi 15 sekund; dawkę leku można powtórzyć trzykrotnie w odstępach 5-10 minutowych.
- Jeżeli lidokaina okazała się nieskuteczna, należy zastosować prokainamid (8-12 mg/kg).
- Jeżeli podanie prokainamidu nie przyniosło skutku, a zaburzenia rytmu serca zagrażają życiu, to należy rozważyć dożylną podanie β -blokerów (np. esmolol w dawce 0,05-0,1 mg/kg w wolnym wstrzyknięciu dożylnym co 5 min.; dawka całkowita: 0,5 mg/kg) lub meksyletyny, bądź tokainidu. Przed użyciem tych leków zalecane jest skonsultowanie się z lekarzem specjalizującym się w kardiologii weterynaryjnej, z uwagi na poważne działania uboczne.

Leczenie kardiomiopatii przerostowej (HCM) u kotów

- Istotą HCM jest dysfunkcja czynności rozkurczowej serca.
- W HCM występuje nadmierny wzrost masy kardiomiocytów, co przekłada się na pogrubienie mięśnia sercowego, czego efektem jest: a) dysfunkcja czynności rozkurczowej komory (tj. upośledzenie relaksacji); b) osłabienie tzw. podatności mięśnia sercowego (tj. zwiększenie jego sztywności) i c) zmniejszenie objętości lewej komory (nie zawsze).
- Następstwami powyższego są m.in.:
 - niedostateczne wypełnianie krwią komór i wynikające z tego zmniejszenie objętości wyrzutowej,
 - coraz większe ciśnienie napełniania lewej komory serca, prowadzące do wzrostu ciśnienia końcoworozkurczowego w lewej komorze i lewym przedsionku, co prowadzi do zastoju w krążeniu płucnym i obrzęku płuc,
 - kompensacyjne zwiększenie częstotliwości skurczów serca (aby utrzymać pojemność minutową), którego nieodłączną konsekwencją jest skrócenie czasu wypełniania lewej komory, co dodatkowo przyczynia się do zastoju krwi w krążeniu płucnym oraz niedokrwienia mięśnia sercowego.
- Integralnym elementem choroby jest niedokrwienie mięśnia sercowego.
- U niektórych pacjentów dochodzi do zwężenia drogi odpływu z lewej komory (obstrukcyjna kardiomiopatia przerostowa; HOCM - hypertrophic obstructive cardiomyopathy).
- Konsekwencją powyższych, a także i innych zaburzeń, jest niewydolność serca. Biorąc pod uwagę patomechanizm kardiomiopatii przerostowej zrozumiałe jest, że wskazania i przeciwwskazania do stosowania leków wpływających na kurczliwość mięśnia sercowego stanowią przeciwieństwo tych, dotyczących kardiomiopatii

rozstrzeniowej. Leki działające chronotropowo i inotropowo ujemnie (diltiazem i β -blokery) oraz luzitropowo (bezpośrednio relaksacyjnie) dodatkowo (diltiazem), stanowią podstawę leczenia HCM przede wszystkim z uwagi na to, że:

- poprawiają dysfunkcję rozkurczową:
 - bezpośrednio, tj. poprzez działanie relaksacyjne wobec mięśnia sercowego (diltiazem),
 - pośrednio, tj. poprzez wydłużenie czasu napełniania komór (wynik ujemnego efektu chronotropowego).
- przeciwdziałają kompensacyjnemu wzrostowi tempa pracy serca oraz zaburzeniom rytmu serca towarzyszącym HCM (wynik ujemnego efektu chronotropowego),
- wywierają działanie kardioprotekcyjne jako skutek tzw. ekonomizacji pracy serca, czyli jej zmniejszenia w granicach fizjologicznych (wynik ujemnego efektu chronotropowego i inotropowego): → ograniczenie zużycia tlenu → poprawa bilansu tlenowego → ochrona przed niedotlenieniem mięśnia sercowego → zmniejszone ryzyko następstw niedotlenienia mięśnia sercowego, tj. poważnych zaburzeń rytmu serca oraz włóknienia mięśnia sercowego ← działanie kardioprotekcyjne.
- hamują progresję choroby i przeciwdziałają wystąpieniu jej objawów jawnych.

Jakich leków nie należy stosować u kotów z HCM?

- Leków działających chronotropowo dodatnio (np. dobutamina), gdyż skracają przerwę rozkurczową, a w konsekwencji czas napełniania komór.
- Leków działających inotropowododatnio (np. digoksyna i pimobendan), gdyż mogą zwiększać utrudnienie odpływu krwi z lewej komory.
- Leki działające chronotropowo i inotropowo dodatnio nie powinny być również stosowane z uwagi na to, że wzmagając pracę serca zwiększają zużycie tlenu (pogorszenie bilansu tlenowego), tym samym zwiększając ryzyko wystąpienia lub skalę niedotlenienia mięśnia sercowego (→ nasilenie progresji choroby i jej objawów).
- Leków o silnym działaniu wazodylatacyjnym w leczeniu długoterminowym:
 - rozszerzanie żył → spadek ciśnienie napełniania prawej komory → pogorszenie napełniania komory → zmniejszenie objętości wyrzutowej → kompensacyjne przyspieszenie pracy serca → pogłębianie choroby,
 - rozszerzanie tętnic w przebiegu choroby ze zmniejszoną objętością wyrzutową serca grozi niedociśnieniem.

Bieżący status ACEI w leczeniu HCM u kotów

Biorąc pod uwagę fakt, że leki z grupy ACEI wywierają działanie rozszerzające zarówno wobec żył, jak i tętnic, zasadniczo powinny być przeciwwskazane do stosowania u pacjentów z HCM. Jednakże działanie wazodylatacyjne ACEI jest

w rzeczywistości słabe, a korzyści związane z hamowaniem aktywacji układu RAA potencjalnie duże. Wiadomo, że na pewnym etapie HCM dochodzi do aktywacji tego układu, co pociąga za sobą całą lawinę negatywnych następstw patofizjologicznych i patomorfologicznych. Wielu autorów bierze pod uwagę stosowanie leków z grupy ACEI u kotów z HCM, o ile doszło do aktywacji układu RAA, jakkolwiek powinien temu towarzyszyć (szczególnie początkowo) uważny monitoring ciśnienia krwi. Należy też wspomnieć, iż w pewnych badaniach wykazano, że stosowanie enalaprilu u pacjentów z HCM ograniczało grubość ściany serca.

Leczenie HCM u kotów sugerowane przez Atkinsa (2006)

Asymptomatyczna HCM	Symptomatyczna HCM	Symptomatyczna HOCM
<ul style="list-style-type: none"> • Atenolol • +/- Enalapril • +/- Kwas acetylosalicylowy 	<ul style="list-style-type: none"> • Diltiazem; jeżeli mimo stosowania diltiazemu częstotliwość pracy serca jest przyspieszona, należy zamienić lek na atenolol lub dołączyć do niego atenolol. • Furosemid • +/- Nitrogliceryna • +/- Tlenoterapia • +/- Enalapril • +/- Kwas acetylosalicylowy 	<ul style="list-style-type: none"> • Atenolol • Diltiazem • Furosemid • Tlenoterapia • +/- Enalapril • +/- Kwas acetylosalicylowy
Uwagi i komentarze		
<ul style="list-style-type: none"> • Wyżej wymienione leki nie stanowią dla siebie alternatywy, lecz powinny być stosowane łącznie. • +/- w zależności od potrzeb oraz uznania lekarza. • Niektórzy autorzy zalecają stosowanie sedacji u pacjentów z ostrą niewydolnością krążenia, np.: 0,02 mg/kg buprenorfiny lub 0,2 mg/kg butorfanolu + 0,05 mg/kg acepromazyny. • Kwas acetylosalicylowy wywiera słabe działanie przeciwzakrzepowe; zasadniczo jest to środek profilaktyczny. Bardziej agresywną formą terapii jest podawanie warfaryny. Lek wskazany jest u pacjentów szczególnie zagrożonych chorobą zakrzepową: z rozstrzenią lewego przedsionka, u których wystąpiły już wcześniej zaburzenia zakrzepowe oraz u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka (np. z migotaniem przedsionków). Leczenie i zapobieganie chorobie zakrzepowej: warfaryna (0,1 mg/kg/24 godz.; dawkowanie regulować w oparciu o INR: 2-3). Jeżeli wymagane jest natychmiastowe działanie przeciwzakrzepowe, należy w pierwszych dniach stosowania warfaryny dołączyć heparynę, gdyż działanie antykoagulacyjne warfaryny, jak wszystkich antywitamin K, występuje z opóźnieniem, tj. po ok. 2-3 dniach. Sugerowane dawkowanie heparyny w leczeniu choroby zakrzepowo-zatorowej: 220 IU/kg i.v.; po 3 godz. podawać 66-200 IU/kg s.c. co 6 godz., aż do czasu ujawnienia się przeciwzakrzepowego działania warfaryny. Leki „rozpuszczające” zakrzep, tj. fibrynolityczne (np. streptokinaza) i trombolityczne (rekombinowane tkankowe aktywatory plazminogenu, np. alteplaza), praktycznie nie są stosowane u zwierząt. Wykazano, że podawanie alteplazy u kotów z zakrzepicą aorty doprowadzało w 50% przypadków do rekanalizacji naczynia, ale bardzo wysoka cena tego typu leków ogranicza, a wręcz uniemożliwia ich zastosowanie w praktyce weterynaryjnej. Tańszą opcją są fibrynolityki I generacji (streptokinaza), ale poważne niebezpieczeństwa związane ze stosowaniem tych środków w połączeniu z brakiem wiedzy na temat ich skuteczności klinicznej u małych zwierząt, nie dają podstaw do ich wdrażania w terapię zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u kotów. 		

Sugerowane dawkowanie

- Atenolol: 1,1-2,5 mg/kg (maksymalnie 6,25-12,5 mg/kota) p.o. co 12/24 godz.
- Diltiazem: 1,75-2,5 mg/kg (lub 7,5 mg/kota)¹ p.o. co 8 godz.; alternatywnie w preparacie o przedłużonym działaniu¹; jeżeli mimo stosowania diltiazemu częstość pracy serca jest przyspieszona należy zamienić lek na atenolol lub dołączyć do niego atenolol.
- Enalapril: 0,5 mg/kg co 24 godz.
- Furosemid: jeżeli występuje obrzęk płuc 2-4 mg/kg i.v., i.m.; następnie 1-2 mg/kg i.v., i.m., s.c. co 8-12 godz. Po ustąpieniu objawów obrzęku płuc zmniejszać stopniowo dawkę leku, wydłużać odstępy między dawkami i przejść na leczenie doustne: 1-4 mg/kg (lub 5,25/kota) co 12-24-48 godz. (w zależności od odpowiedzi na leczenie).
- Nitrogliceryna jako 2% maść: 1-1,5 cm pasek maści na skórę; w stanach ostrych co 4-6 godz.; w leczeniu przewlekłym (pacjenci z nieprzewidywalnymi napadami duszności) 1-2 razy dziennie.²
- Kwas acetylosalicylowy: 25 mg/kg co 3 dni.

¹ Dawkowanie dotyczy preparatów o niezmodyfikowanym uwalnianiu. Dawka leku w preparatach o przedłużonym działaniu jest inna: *Dilacor XR*: 30 mg/kota [1/2 wewnętrznej tabletki (60 mg) umieszczonej wewnątrz kapsułki (240 mg), co 24 (12 godz.) godz. (preparat niedostępny w Polsce)]. Brak precyzyjnych danych na temat dawkowania preparatów o przedłużonym działaniu dostępnych w Polsce; orientacyjne dawkowanie takich preparatów to 20-30 mg/kota co 24 godz. (a w niektórych przypadkach co 12 godz.). Wśród blokerów kanałów wapniowych jedyną alternatywą dla diltiazemu jest werapamil (silne działanie chronotropowo i inotropowo ujemne, luzitropowo dodatnie, słabe rozszerzanie tętnic, brak wpływu na żyły), jednak u kotów lek ten ma bardzo zmienną biodostępność, stąd jego stosowanie grozi zatruciem i niepewnym efektem terapeutycznym. Pamiętaj: amlodypina (oraz inne blokery kanałów wapniowych z grupy pochodnych dihydropirydyny) nie jest alternatywą dla diltiazemu, gdyż nie zwalnia pracy serca i silnie rozszerza tętnice.

² Głównym problemem związanym ze stosowaniem nitrogliceryny i w ogóle azotanów, jest szybko występująca tolerancja na ich działanie; im rzadziej używa się tych leków, tym bardziej zmniejsza się ryzyko/opóźnia się wystąpienie tego zjawiska.

Leczenie komorowych zaburzeń rytmu serca u kotów z CHF według zaleceń Goodwin i Strickland (2001)

Leczenie komorowych zaburzeń rytmu serca u kotów z CHF jest dużo trudniejsze niż u psów. Koty są bardziej wrażliwe na przedawkowanie lidokainy. Arytmie ustępują zwykle po tlenoterapii i usunięciu płynu z jamy opłucnowej. W razie potrzeby zaleca się podanie lidokainy w dawce 0,25-0,75 mg/kg w trwającym 5 min. wstrzyknięciu dożylnym; następnie wlew dożylny w tempie 10-20 µg/kg/min. Alternatywą dla lidokainy jest procainamid: 3-8 mg/kg co 6-8 godz.

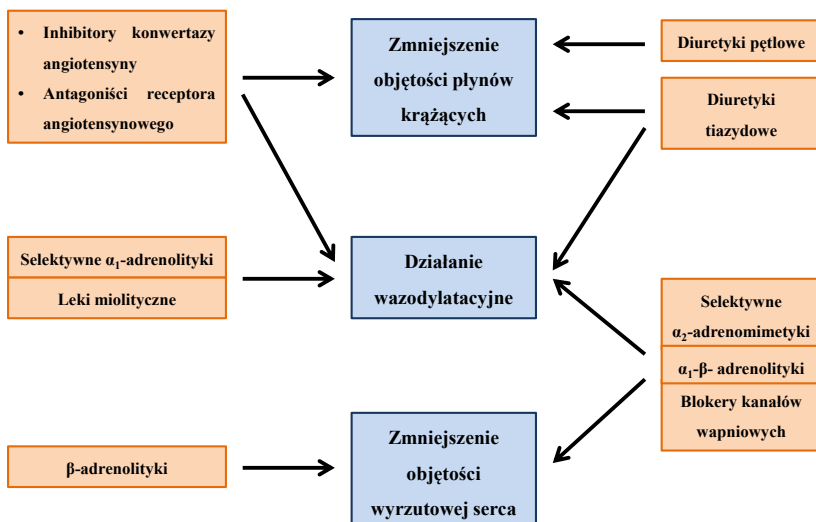
Farmakoterapia nadciśnienia tętniczego

Pod względem przyczyny nadciśnienie można podzielić na pierwotne i wtórne.

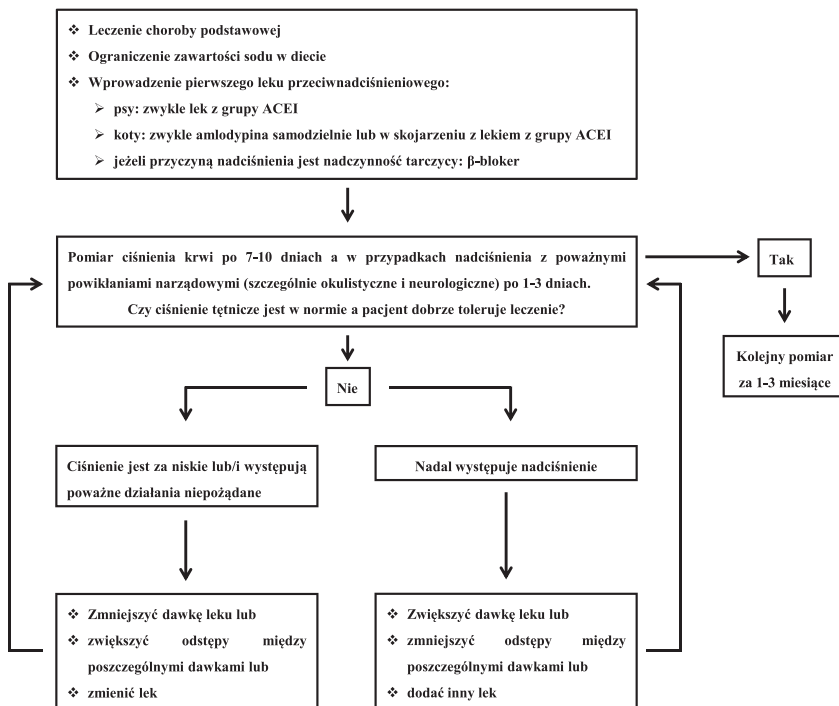
- Nadciśnienie pierwotne (zwane też samoistnym albo idiopatycznym) jest chorobą, w której nadmiernemu wzrostowi ciśnienia tętniczego nie towarzyszy żadna uchwytana przyczyna (przynajmniej w świetle dzisiejszego stanu wiedzy nie udaje się jej ustalić).
- Nadciśnienie wtórne to zaburzenie, w przypadku którego udało się ustalić przyczynę, zwaną w tym kontekście chorobą pierwotną; stąd nazywane jest też nadciśnieniem objawowym.

U ludzi najczęstszą formą nadciśnienia jest nadciśnienie pierwotne (ok. 90% przypadków choroby nadciśnieniowej). U małych zwierząt występuje ono znacznie rzadziej; jedne badania wskazują, że dotyczy to ok 20%, a inne, że mniej niż 10% przypadków nadciśnienia u kotów (niski odsetek pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym może też mieć związek z tym, że część przypadków nie jest zdiagnozowana, ponieważ w weterynarii rzadko bada się ciśnienie krwi w celach profilaktycznych). U małych zwierząt nieporównanie częściej diagnozuje się nadciśnienie wtórne, które może być wywołane różnymi chorobami. Należą do nich: choroby nerek, nadczynność tarczycy, nadczynność kory nadnerczy, cukrzyca, nadczynność przytarczyc, hiperkalcemia, pierwotny aldosteronizm i in. Najczęstszą przyczyną nadciśnienia u małych zwierząt mają być choroby nerek. Przyjmuje się, że u większości psów i kotów z chorobami nerek występuje nadciśnienie. Mechanizmy patofizjologiczne prowadzące do nadciśnienia w chorobach nerek to zatrzymanie w organizmie sodu i wody oraz aktywacja układu RAA. Jeżeli jest to możliwe, należy leczyć chorobą podstawową. Jeżeli nadciśnienie grozi powikłaniami narządowymi, niezależnie od leczenia choroby podstawowej (np. podawania leków przeciwtarczycowych u pacjentów z nadczynnością tarczycy), należy znormalizować podwyższone ciśnienie z zastosowaniem leków przeciwnadciśnieniowych. W większości przypadków nadciśnienia wtórnego u zwierząt nie ma możliwości leczenia przyczynowego; dotyczy to m.in. przewlekłych chorób nerek. W tym ostatnim przypadku normalizacja ciśnienia krwi nie tylko przeciwdziała powikłaniom narządowym nadciśnienia, ale także może hamować progresję choroby nerek.

Główne kierunki działania leków przeciwnadciśnieniowych



Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym u małych zwierząt - ogólne wytyczne ACVIM (Brown i wsp. 2007)



Sugerowany przez Atkinsa (2012) algorytm doboru leków do terapii nadciśnienia u kotów

Krok	Układ RAA niezaktywowany		Układ RAA zaktywowany	
	Brak tachykardii	Tachykardia obecna	Brak tachykardii	Tachykardia obecna
I	Amlodypina + enalapril	Atenolol	Amlodypina + enalapril	Atenolol + enalapril
W przypadku braku zadowalającej odpowiedzi:				
II	Podwoić dawkę amlodypiny	Dodać enalapril i amlodypinę	Podwoić dawkę amlodypiny	Dodać amlodypinę
W przypadku braku zadowalającej odpowiedzi:				
III	Dodać atenolol	Podwoić dawkę amlodypiny	Dodać atenolol	Podwoić dawkę amlodypiny
W przypadku braku zadowalającej odpowiedzi (ma to rzadko miejsce):				
IV	Dodać furosemid			
Uwagi i komentarze				
<ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli jest to możliwe, niezależnie od leczenia przeciwnadciśnieniowego, należy leczyć chorobę podstawową. • Tachykardia: częstotliwość pracy serca ≥ 200. • Aktywacji układu RAA należy się spodziewać u pacjentów z chorobami nerek, serca oraz przyjmujących niektóre leki (przede wszystkim wazodylatacyjne oraz diuretyki pętlowe). • We wszystkich przypadkach Atkins zaleca ograniczenie zawartości sodu w diecie. • Mówiąc o „braku zadowalającej odpowiedzi” ma się na myśli brak skuteczności leczenia względem ciśnienia tętniczego, a nie częstotliwości skurczów serca. Jeżeli podanie atenololu pacjentowi z tachykardią nie doprowadziło tempa pracy serca do normy, zaleca się podwojenie dawki leku. Jeżeli mimo tego tachykardia nadal się utrzymuje, Atkins sugeruje, aby lekiem następnego rzutu nie była amlodypina (jak to jest podane wyżej), ale diltiazem z uwagi na to, że w przeciwieństwie do amlodypiny lek ten zwalnia pracę serca. <p style="text-align: center;">Sugerowane dawkowanie leków stosowanych w terapii nadciśnienia u kotów (dotyczy postaci do podawania p.o.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • β-blokerzy: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Atenolol: 1,1-2,5 mg/kg (maksymalnie 6,25-12,5 mg/kota) p.o. co 12-24 godz. ➤ Propranolol: 2,5-5 mg/kota co 8 godz. • Blokery kanałów wapniowych: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Amlodypina: 0,625 mg/kota (lub 0,1-0,25 mg/kg; maksymalnie 0,5 mg/kg) co 24 godz. ➤ Diltiazem: 1,75-2,5 mg/kg (lub 7,5 mg/kota) p.o. co 8 godz. (dotyczy preparatów o niezmodyfikowanym uwalnianiu; dawkowanie preparatów o przedłużonym działaniu zob.: Leczenie HCM). • ACEI: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Enalapril: 0,5 mg/kg co 24 godz. ➤ Benazepril: 0,25-0,5 mg/kg co 12-24 godz. • Miolityki: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Hydralazyna: 2,5* mg/kota co 12-24 godz. • Leki moczopędne: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Furosemid: 1-2 mg/kg co 12-24 godz. 				

- Hydrochlorotiazyd: 1-2 mg/kg co 12 godz.
 - Spironolakton: 1-2 mg/kg co 12 godz.
- * Lek może wywołać ostre niedociśnienie, dlatego leczenie należy rozpoczynać od małych dawek, z czasem stopniowo je zwiększając.

Algorytm doboru leków do terapii nadciśnienia u psów

Krok	Sugerowany przez Henik i Brown (2008)	Sugerowany przez autora
I	Lek z grupy ACEI: zwykle zalecany enalapril lub benazepril	Lek z grupy ACEI: enalapril lub benazepril (choroba nerek)
Ocena efektu po 2 tygodniach stosowania; jeżeli nie uzyskano właściwej odpowiedzi na leczenie sugeruje się:		
II	Dodać amlodypinę	Dodać amlodypinę w niskiej dawce
Ocena efektu po 2 tygodniach stosowania; jeżeli nie uzyskano właściwej odpowiedzi na leczenie sugeruje się:		
III	Dodać hydralazynę	Zastosować amlodypinę w pełnej dawce
Ocena efektu po 2 tygodniach stosowania; jeżeli nie uzyskano właściwej odpowiedzi na leczenie sugeruje się:		
IV	-	Dodać <ul style="list-style-type: none"> • α_1-adrenolityk: prazosyna lub • β-bloker: zalecany atenolol
Ocena efektu po 2 tygodniach stosowania; jeżeli nie uzyskano właściwej odpowiedzi na leczenie sugeruje się:		
V	-	<ul style="list-style-type: none"> • Zamienić atenolol na prazosynę lub • Zamienić prazosynę na hydralazynę
Uwagi i komentarze		
<ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli jest to możliwe, niezależnie od leczenia przeciwnadciśnieniowego, należy leczyć chorobę podstawową. • Nie ulega wątpliwości, że ACEI są najczęściej rekomendowanymi lekami I rzutu do terapii nadciśnienia u psów. W przypadkach opornych na leczenie tymi środkami, liczni autorzy zalecają dołączenie amlodypiny. • Powyższy algorytm nie dotyczy przypadków nadciśnienia wynikających z nadmiernej pracy serca, tak jak ma to miejsce w przebiegu nadczynności tarczycy; w tych przypadkach lekami przeciwnadciśnieniowymi I rzutu są środki działające inotropowo i chronotropowo ujemnie: β-blokery (ewentualnie diltiazem). • Nie można kojarzyć β-blokerów z takimi blokerami kanałów wapniowych, jak werapamil i diltiazem z uwagi na to, że obie grupy wywierają działanie inotropowo i chronotropowo ujemnie (wyjątkiem są pacjenci z tachykardią nie poddającą się leczeniu β-blokerami); sumowanie się tych wpływów grozi upośledzeniem czynności skurczowej mięśnia sercowego, ale przede wszystkim silną bradykardią i blokiem przedsionkowo-komorowym. Można kojarzyć β-blokery z blokerami kanałów wapniowych z grupy pochodnych dihydropirydyny (np. amlodypiną i nifedypiną) z uwagi na to, że leki te nie wywierają ujemnego działania chronotropowego, a ich ujemny wpływ inotropowy nie jest tak mocno wyrażony, jak w przypadku diltiazemu i werapamilu. 		

Sugerowane dawkowanie leków stosowanych w terapii nadciśnienia u psów
(dotyczy postaci do podawania p.o.)

- **ACEI:**
 - Enalapril: 0,5 mg/kg co 12-24 godz.
 - Benazepril: 0,5 mg/kg co 12-24 godz.
 - **Blokery kanałów wapniowych:**
 - Amlodypina: 0,1-0,25 mg/kg co 24 godz.
 - **α_1 -adrenolityki:**
 - Prazosyna: 0,5-2* mg/kg co 8-12 godz.
 - **β -blokery:**
 - Atenolol: 0,25-1 mg/kg co 12 godz.
 - Propranolol: 0,2-1 mg/kg co 8 godz.
 - **Miolityki:**
 - Hydralazyna: 0,5-2* mg/kg co 12 godz.
 - **Leki moczopędne:**
 - Furosemid: 1-4 mg/kg co 8-24 godz.
 - Hydrochlorotiazyd: 2-4 mg/kg co 12-24 godz.
 - Spironolakton: 1-2 mg/kg co 12 godz.
- * Lek może wywołać ostre niedociśnienie, dlatego leczenie należy rozpoczynać od małych dawek, z czasem stopniowo je zwiększając.

Skuteczność leków przeciwarytmicznych w terapii różnych zaburzeń rytmu serca u psów (Miller i Adams, 2009)

	Arytmie nadkomorowe				Arytmie komorowe			
	Bradykardia zatokowa	Częstoskurcz przedsionków	Trzepotanie przedsionków	Migotanie przedsionków	Przedwczesne skurcze komorowe	Częstoskurcz komorowy	Migotanie komór	Symptomatyczny blok przedsionkowo-komorowy II i III stopnia
Metoda farmakologiczna								
Atropina	+++	0	0	0	0	0	0	+++
Digoksyna	0	+++	+++	+++	0	0	0	0
Izoproterenol	++	0	0	0	0	0	0	++
Lidokaina	0	0	0	0	+++	+++	0	0
Fenytoina	0	+	0	0	++	++	0	0
Prokainamid	0	++	++	+	+++	+++	0	0
Propranolol	0	++	++	++	+	+	0	0
Chinidyna	0	+	++	+	+++	++	0	0
Metody elektryczne								
Kardiowersja	0	+	+++	++	0	+++	+++	0
Stymulacja	+	+	+	0	0	+	0	+++

+++ Lek lub procedura I wyboru (odpowiedź bardzo dobra); ++ lek lub procedura II wyboru (odpowiedź dobra); + lek lub procedura III wyboru (odpowiedź dostateczna, ale lek jest rzadko wskazany do stosowania w tym typie arytmii); 0 lek jest przeciwwskazany do stosowania. W wielu przypadkach stosuje się terapię skojarzoną w oparciu o leki I i II rzutu.

Główne leki stosowane w chorobach układu krążenia małych zwierząt – zestawienie w oparciu o podstawowy kierunek działania w jego powiązaniu z zastosowaniem klinicznym [według Gordon i Kittleson (2008) w modyfikacji własnej]

Grupa leków lub substancja czynna	Główne zastosowanie kliniczne
Leki zmniejszające obciążenie wstępne	
<ul style="list-style-type: none"> • Nitrogliceryna • Diuretyki pętłowe: furosemid 	<ul style="list-style-type: none"> • Ostra zastoinowa niewydolność serca związana z dysfunkcją skurczową • Kardiogeny obrzęk płuc
<ul style="list-style-type: none"> • Diuretyki pętłowe: furosemid • Diuretyki tiazydowe: hydrochlorotiazyd* 	<ul style="list-style-type: none"> • Przewlekła zastoinowa niewydolność serca związana z dysfunkcją skurczową
<ul style="list-style-type: none"> • Diuretyki pętłowe: furosemid* • Diuretyki tiazydowe: hydrochlorotiazyd* 	<ul style="list-style-type: none"> • Nadciśnienie tętnicze
Leki zmniejszające obciążenie następcze / rozszerzające naczynia tętnicze	
<ul style="list-style-type: none"> • Hydralazyna* • Amlodypina* 	<ul style="list-style-type: none"> • Przewlekła zastoinowa niewydolność serca związana z dysfunkcją skurczową
<ul style="list-style-type: none"> • Hydralazyna* • Amlodypina† 	<ul style="list-style-type: none"> • Nadciśnienie tętnicze
Leki zmniejszające obciążenie wstępne i następcze / rozszerzające żyły i tętnice	
<ul style="list-style-type: none"> • ACEI: np. enalapril i benazepril • α_1-adrenolityki (np. prazosyna)* 	<ul style="list-style-type: none"> • Ostra i przewlekła zastoinowa niewydolność serca związana z dysfunkcją skurczową • Nadciśnienie tętnicze
<ul style="list-style-type: none"> • Pimobendan 	<ul style="list-style-type: none"> • Przewlekła zastoinowa niewydolność serca związana z dysfunkcją skurczową
<ul style="list-style-type: none"> • Pimobendan • Nitroprusydek sodu 	<ul style="list-style-type: none"> • Ostra zastoinowa niewydolność serca związana z dysfunkcją skurczową
<ul style="list-style-type: none"> • Nitroprusydek sodu 	<ul style="list-style-type: none"> • Przełom nadciśnieniowy
Dodatnie działanie inotropowe	
<ul style="list-style-type: none"> • Pimobendan • Digoksyna* (słabe działanie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Przewlekła zastoinowa niewydolność serca związana z dysfunkcją skurczową
<ul style="list-style-type: none"> • Selektywni (dobutamina) lub nieselektywni agoniści receptora β_1-adrenergicznego (epinefryna) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ostra zastoinowa niewydolność serca związana z dysfunkcją skurczową
Ujemne działanie inotropowe i chronotropowe (β-blokery i diltiazem) oraz poprawa relaksacji mięśnia sercowego (diltiazem)	
<ul style="list-style-type: none"> • Diltiazem • β-blokery (np. atenolol) 	<ul style="list-style-type: none"> • Niewydolność serca związana z dysfunkcją rozkurczową (kardiomiopatia przerostowa)
Dodatnie działanie chronotropowe	
<ul style="list-style-type: none"> • Selektywni (dobutamina) lub nieselektywni agoniści receptora β_1-adrenergicznego (izoproterenol) • Parasympatykolytyki: atropina i glikopyrolat 	<ul style="list-style-type: none"> • Istotne hemodynamicznie bradyarytmie, np. bradyarytmia zatokowa i blok przedsionkowo-komorowy

Ujemne działanie chronotropowe	
<ul style="list-style-type: none"> • β-blokery (np. atenolol) • Diltiazem • Digoksyna • Amiodaron 	<ul style="list-style-type: none"> • Tachykardie: migotanie przedsionków oraz inne istotne hemodynamicznie arytmie nadkomorowe (często wymagana jest terapia skojarzona, np. digoksyna i diltiazem)
Modulacja neurohormonalna (w tym hamowanie remodelingu mięśnia sercowego)	
<ul style="list-style-type: none"> • ACEI • Antagoniści aldosteronu: spironolakton • β-blokery (?)*# 	<ul style="list-style-type: none"> • Niewydolność serca związana z dysfunkcją skurczową
<ul style="list-style-type: none"> • β-blokery • Antagoniści aldosteronu: spironolakton • ACEI (?)*# 	<ul style="list-style-type: none"> • Niewydolność serca związana z dysfunkcją rozkurczową
Leki zwężające naczynia	
<ul style="list-style-type: none"> • Dopamina i epinefryna • Wazopresyna 	<ul style="list-style-type: none"> • Obniżenie ciśnienia nie wynikające z obniżenia rzutu serca, np. wstrząs
Leki przeciwarytmiczne	
<ul style="list-style-type: none"> • Klasa I: prokainamid i.v., i.m.* 	<ul style="list-style-type: none"> • Ostre arytmie nadkomorowe
<ul style="list-style-type: none"> • Klasa I: prokainamid p.o.* 	<ul style="list-style-type: none"> • Przewlekłe arytmie komorowe
<ul style="list-style-type: none"> • Klasa I: lidokaina i.v. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ostra arytmia komorowa (lek podstawowy)
<ul style="list-style-type: none"> • Klasa I: meksyletyna p.o.* 	<ul style="list-style-type: none"> • Przewlekłe arytmie komorowe (większa skuteczność w skojarzeniu z β-blokerem)
<ul style="list-style-type: none"> • Klasa II: β-blokery p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • Przewlekłe arytmie nadkomorowe
<ul style="list-style-type: none"> • Klasa II: β-blokery p.o.* 	<ul style="list-style-type: none"> • Ostre i przewlekłe arytmie komorowe (zwykle w skojarzeniu z innymi lekami)
<ul style="list-style-type: none"> • Klasa III: amiodaron p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • Przewlekłe arytmie nadkomorowe i komorowe
<ul style="list-style-type: none"> • Klasa III: sotalol p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • Przewlekłe arytmie komorowe (szczególnie u bokserów)
<ul style="list-style-type: none"> • Klasa IV: diltiazem p.o., i.v. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ostre i przewlekłe arytmie nadkomorowe
<ul style="list-style-type: none"> • Inne: digoksyna p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • Przewlekłe arytmie nadkomorowe (najlepiej w skojarzeniu z β-blokerami lub diltiazemem)
<p>* Środek nie jest zalecany jako lek I rzutu dla podanego wskazania/wskazań; w zależności od rodzaju leku i wskazania może być traktowany jako: a) środek wspomagający leczenie podstawowe; b) alternatywa dla leku podstawowego, jeżeli nie może on zostać zastosowany; c) lek zamienny względem środków I lub I i II rzutu, w przypadku ich nieskuteczności.</p> <p>† Najczęściej lek I rzutu u kotów a II u psów.</p> <p># Celowość i bezpieczeństwo stosowania β-blokerów u zwierząt z dysfunkcją skurczową mięśnia sercowego są kontrowersyjne (zob. Sugerowany schemat leczenia kardiomiopatii rozstrzeniowej u psów); również bezpieczeństwo podawania leków z grupy ACEI u pacjentów z dysfunkcją rozkurczową mięśnia sercowego może budzić pewne wątpliwości (zob. Bieżący status ACEI w leczeniu HCM u kotów).</p>	

Główne pozycje piśmiennictwa, na podstawie których opracowano niniejszy rozdział

- Atkins C.* (2012) Hypertension. *Veterinary Focus*, 22, 17-23
- Atkins C.* (2006) Management of feline hypertrophic cardiomyopathy: innovations and controversies. Proceedings of the North American Veterinary Conference 2006, Orlando, Floryda.
- Atkins C., Bonagura J., Ettinger S., Fox P., Gordon S., Haggstrom J., Hamlin R., Keene B., Luis-Fuentes V., Stepien R.* (2009) Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 1142-1150.
- Brown S., Atkins C., Bagley R., Carr A., Cowgill L., Davidson M., Egner B., Elliott J., Henik R., Labato M., Littman M., Polzin D., Ross L., Snyder P., Stepien R.*, American College of Veterinary Internal Medicine (2007) Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 542-558.
- Goodwin J. K., Strickland K. N.* (2001) Leczenie zaburzeń rytmu serca u psów i kotów z zastoinową niewydolnością serca. *Weterynaria po dyplomie*, 2, 27-34.
- Gordon S.G., Kittleson M.D.* (2008) Drugs used in the management of heart disease and cardiac arrhythmias, 380-457. W: *Small Animal Clinical Pharmacology*. Red. Maddison J.E., Page S.W., Church D.B., wydanie II, Elsevier Saunders, Filadelfia.
- Henik R.A., Brown S.A.* (2008) Systemic hypertension, 277-286. W: *Manual of Canine and Feline Cardiology*. Red. Tilley L.P., Smith F.W.K., Oyama M.A., Sleeper M.M., wydanie IV, Elsevier Saunders, St. Louis.
- Israël N.* (2009) Treatment of canine congestive heart failure. Dostępność: http://www.acapulco-vet.be/service.php?module=library&action=get_file&target=91&options
- Martin M.* (2010) Treatment of congestive heart failure. VICAS Winter Conference 2010. Cork, Irlandia.
- Miller M.W., Adams H.W.* (2009). Antiarrhythmic agents, 575-601. W: *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, 771-802. Red. Riviere J.E., Papich M.G., wyd. IX, Wiley-Blackwell, Ames.
- Niziolek R., Garncarz M.* (2005) Farmakoterapia chorób serca u kotów. *Weterynaria w praktyce*, 1, 36-43.
- Oyama M.A.* (2009) Cardiac drugs for treatment of canine heart failure. *Clinician's Brief*, 7, 56-59.
- Ware W.A.* (2003; wydanie polskie 2008) Choroby układu sercowo-naczyniowego, 1-243. W: *Choroby wewnętrzne małych zwierząt*. Red. Nelson R.W., Couto C.G. Red. wydania polskiego Lechowski R., Niziolek R. wyd. III (Mosby Elsevier, Missouri) a I polskie (Elsevier Urban & Partner, Wrocław).

**LEKI STOSOWANE
W ZABURZENIACH
BEHAWIORALNYCH
MAŁYCH ZWIERZĄT**

Charakterystyka głównych grup leków stosowanych w terapii zaburzeń behawioralnych małych zwierząt

Leki przeciwdepresyjne (LPD)

Podstawowym mechanizmem działania LPD jest nasilenie neurotransmisji w układzie serotonergicznym lub serotonergicznym i noradrenergicznym; niektóre leki wpływają także aktywnie na układ dopaminergiczny lub selektywnie na układ noradrenergiczny. Jest to zbieżne z powszechnie przyjętym poglądem na temat patomechanizmu depresji, zgodnie z którym główną przyczyną choroby jest osłabienie przekazywania w układzie serotonergicznym lub serotonergicznym i noradrenergicznym. Istnieją trzy podstawowe mechanizmy działania LPD, w oparciu o które klasyfikuje się te środki:

a) Inhibitory wychwyty zwrotnego monoamin:

- Nieselektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny, noradrenaliny i dopaminy, czyli trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD): amitryptylina, klomipramina, imipramina, doksepina, nortryptylina, opipramol i in.
- Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI): wenlafaksyna i milnacipran.
- Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI): fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, fluwoksamina, citalopram i escitalopram.
- Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny (NRI): reboksetyna.
- Inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i dopaminy (NDRI): bupropion.

b) Inhibitory monoaminooksydazy:

- Nieodwracalne i nieselektywne inhibitory MAO: fenelzyna.
- Odwracalne, selektywne inhibitory MAO-A (RIMA): moklobemid i tolokساتon.

c) Leki o receptorowych mechanizmach działania:

- Antagoniści receptora α_2 -adrenergicznego: mianseryna.
- Antagoniści receptora α_2 -adrenergicznego oraz receptorów serotonergiczných 5-HT₂ i 5-HT₃ (NaSSA): mirtazapina.
- Inhibitory wychwyty serotoniny blokujące receptor serotoninowy 5-HT₂ (SARI): trazodon.

Zwiększenie stężenia neuroprzekaznika w szczeliny synaptycznej nie powoduje w sposób bezpośredni (tj. przez pobudzenie receptorów postsynaptycznych) efektu przeciwdepresyjnego i prawdopodobnie trwałego efektu przeciwlękowego i przeciwoobsesyjnego. Gdyby tak w istocie było, działanie przeciwdepresyjne tych leków ujawniałoby się od razu, a nie z kilkunastodniowym lub kilkutygodniowym

opóźnieniem. Zwiększenie stężenia neuroprzekaźnika w szczelinie synaptycznej stanowi raczej punkt wyjścia dla zmian wtórnych, związanych bezpośrednio z efektem terapeutycznym. Zmiany te mają charakter procesów adaptacyjnych występujących w określonych typach receptorów i prowadzą do „przestrojenia” procesu neurotransmisji w kierunku korzystnym z terapeutycznego punktu widzenia. Taki procesami adaptacyjnymi jest prawdopodobnie trwale zmniejszenie gęstości presynaptycznych receptorów α_2 -adrenergicznych i 5-HT_{2C} (tj. receptorów hamujących) w układzie serotoninergicznym i noradrenergicznym oraz zwiększenie gęstości postsynaptycznych receptorów α_1 -adrenergicznych i być może 5-HT₁ (tj. receptorów pobudzających).

LPD a lęk

Istnieją dwie przeciwne teorie na temat powstawania lęku. Teoria nadmiaru serotoniny sugeruje, że u pacjentów z chorobami przebiegającymi z lękiem występuje podwyższony poziom wydzielania serotoniny lub nadwrażliwość postsynaptycznych receptorów serotoninowych. Z kolei teoria niedoboru serotoniny zakłada, że serotonina w pewnych okolicach mózgu może wpływać hamująco na występowanie napadu paniki, a jej niedobór napad taki ułatwia. Większość danych przemawia za słusznością drugiej z tych hipotez; potwierdza to też fakt wysokiej skuteczności leków podnoszących poziom serotoniny w terapii zaburzeń lękowych. Nie jest wykluczone, że zarówno nadmiar, jak i niedobór serotoniny mogą odpowiadać za powstawanie lęku.

Efekty farmakologiczne LPD:

1. **Główne efekty farmakologiczne** tych leków, czyli takie, które determinują efekt przeciwdepresyjny to działanie:
 - aktywizujące, tj. odhamowujące obniżony napęd psychoruchowy,
 - poprawiające obniżony nastrój i wytwarzające nastrój dobrego samopoczucia.
2. **Efekty dodatkowe**, czyli takie, które nie decydują o właściwościach przeciwdepresyjnych, ale mogą mieć pozytywne znaczenie w terapii niektórych typów depresji (np. przebiegających z fobiami lub lękiem) oraz w terapii innych chorób i zaburzeń psychicznych; należą tu działania:
 - przeciwłękowe,
 - przeciwfobiowe,
 - przeciwagresyjne,
 - przeciwobsesyjne.

Wszystkie LPD poprawiają nastrój i działają mniej lub bardziej aktywizująco, natomiast tylko niektóre z nich wywierają znaczne działanie przeciwłękowe, bądź działają istotnie przeciwobsesyjnie i przeciwfobiowo (SSRI i TLPD) i antyagresyjnie (SSRI). W weterynarii wykorzystuje się głównie te dodatkowe efekty farmakologiczne, jakkolwiek dostępne są doniesienia w literaturze na temat występowania depresji u małych zwierząt i jej leczenia z zastosowaniem LPD.

Zastosowanie kliniczne LPD. Obecnie w terapii zaburzeń behawioralnych małych zwierząt używa się leków z grupy TLPD i SSRI, a ponadto trazodon. Główne zastosowanie tych leków to terapia:

- depresji,
- dermatoz behawioralnych (np. łysienie psychogenne lub przewlekłe wylizywanie się u kotów i psów); leki zalecane to: amitryptylina, klomipramina lub fluoksetyna,
- agresji dominacyjnej u psów; leki podstawowe: klomipramina lub fluoksetyna,
- agresji u kotów, kiedy u podłoża tego zachowania leżą zaburzenia lękowe; zalecane leki z grupy SSRI lub TLPD,
- lęku separacyjnego; leki podstawowe: klomipramina, fluoksetyna lub paroksetyna.
- fobii dźwiękowych; leki zalecane to: amitryptylina, klomipramina, doksepina, fluoksetyna i fluwoksamina,
- stereotypii i zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (ZOK); leki podstawowe: klomipramina, fluoksetyna lub paroksetyna.

Uwagi: Efekty farmakologiczne ujawniają się z dużym opóźnieniem, tj. po 2-6 tygodniach, w zależności od rodzaju leku i rodzaju efektu farmakologicznego (działanie przeciwłękowe zwykle występuje szybciej niż działanie przeciwdepresyjne). Według Overall (2010) czas leczenia to zwykle 4-6 miesięcy. W medycynie człowieka czas stosowania LPD u pacjentów z depresją to minimum 6 miesięcy przy jej pierwszym epizodzie. Tak długi czas jest niezbędny do wytworzenia korzystnych i trwałych zmian w zakresie neurotransmisji w mózgu.

Działania niepożądane TLPD:

- Wynikające z blokowania receptorów układu parasympatycznego: suchość w ustach, zaburzenie akomodacji oka, zmniejszona produkcja łez, tachykardia, zatrzymanie moczu.
- Wynikające z blokowania receptorów α_1 -adrenergicznych układu współczulnego: hipotonia ortostatyczna.
- Wynikające z blokowania receptorów histaminergicznych H_1 : nadmierna sedacja, ospałość, wzrost apetytu.
- Inne: zaburzenia rytmu serca, wymioty i niezdolność ruchowa.

Działania niepożądane SSRI: łagodna sedacja, ospałość, brak apetytu i spadek masy ciała. Mogą także wystąpić zaburzenia w oddawaniu moczu, zaburzenie funkcji seksualnych i rozszerzenie źrenic.

W związku z brakiem działań receptorowych, SSRI wydają się bardziej bezpieczne niż TLPD; TLPD są lekami o stosunkowo wąskim marginesie bezpieczeństwa (ich indeks terapeutyczny w medycynie człowieka wynosi ok. 3).

Dawkowanie LPD znajdujących zastosowanie u małych zwierząt

Substancja czynna	Nazwa handlowa i postać	Dawkowanie
TLPD		
Amitriptylina	<i>Amitriptylinum VP</i> , tabletki	Psy: 1-2 mg/kg p.o. co 12 godz. Koty: 0,5-2 mg/kg p.o. co 12-24 godz.; zaczynać od dawki 0,5 mg/kg p.o. co 12 godz.
Imipramina	-	Psy: 1-2 mg/kg co 12-24 godz. lub 2-4 mg/kg co 12-24 godz. (zaczynać od niskich dawek). Koty: 0,5-1,0 mg/kg p.o. co 12-24 godz.; zaczynać od 0,5 mg/kg co 12 godz.
Klomipramina	<i>Clomicalm*</i> , tabletki	Psy: 1 mg/kg p.o. co 12 godz. przez 2 tygodnie, następnie 2 mg/kg p.o. co 12 godz. przez 2 tygodnie, następnie 3 mg/kg p.o. co 12 godz. przez 4 tygodnie; inna możliwość: 2 mg/kg co 12 godz. przez 8 tygodni (Overall, 2010); Dawka zalecana przez producenta preparatu <i>Clomicalm</i> : 1-2 mg/kg co 12 godz. lub 2-4 mg/kg co 24 godz. Koty: 0,5 mg/kg co 24 godz.
SSRI		
Fluoksetyna	<i>Reconcile*</i> , tabletki	Psy: 1-2 mg/kg p.o. co 24 godz. Koty: 0,5-1 mg/kg p.o. co 24 godz.
Paroksetyna	<i>Seroxat</i> , tabletki	Psy: 1 mg/kg p.o. co 24 godz. Koty: 0,5-1 mg/kg p.o. co 24 godz.
Sertralina	<i>Asentra</i> , tabletki	Psy: 1 mg/kg p.o. co 24 godz. Koty: 0,5 mg/kg p.o. co 24 godz.
SARI		
Trazodon	-	Psy: 1-3 mg/kg co 12 godz.

*Preparat weterynaryjny

Neuroleptyki; w medycynie człowieka znane przede wszystkim jako leki przeciwpsychotyczne

Mechanizm działania jest związany z hamowaniem przekaźnictwa dopaminergicznego. Neuroleptyki blokują receptory dopaminergiczne (D) w OUN i na obwodzie, ale ich działanie przeciwpsychotyczne wynika z blokowania receptorów D₂ w układzie mezolimbicznym. Neuroleptyki atypowe dodatkowo hamują przewodnictwo serotonergiczne w wyniku blokowania receptorów 5-HT_{2A}; z tym wiąże się ich skuteczność w tłumieniu negatywnych objawów schizofrenii.

Efekty farmakologiczne:

- **Podstawowe efekty farmakologiczne:** znoszą objawy wytwórcze, tj. działają przeciwomamowo i przeciwurojeniowo. Zaburzenia psychotyczne u zwierząt są niewiadomą, stąd te efekty nie są wykorzystywane w weterynarii.
- **Dodatkowe efekty farmakologiczne:** silne działanie uspokajające, hamowanie agresji, zmniejszenie aktywności psychomotorycznej i emocjonalnej oraz

reaktywności na bodźce zewnętrzne (zobojętnienie emocjonalne prowadzące do apatyczności). Niektóre neuroleptyki wykazują działanie przeciwwymiotne. To właśnie te efekty farmakologiczne neuroleptyków są wykorzystywane w weterynarii.

Zastosowanie kliniczne; leki te są stosowane doraźnie do:

- uspokajania i poskramiania zwierząt (wyeliminowanie reakcji obronnych zwierząt podczas krępowania lub badania),
- obniżenia ekscytacji, ruchliwości i agresji zwierząt spowodowanych różnymi czynnikami stresowymi,
- premedykacji pacjentów przed znieczuleniem ogólnym,
- terapii objawowej wymiotów oraz profilaktyki i terapii choroby lokomocyjnej,
- leczenia niektórych przypadków epizodów lękowych.

Leków tych zwykle nie stosuje się długotrwale, jakkolwiek znajdują się rekomendacje dotyczące możliwości długotrwałego leczenia ZOK u psów z zastosowaniem haloperidolu, ale bez wątplenia nie jest to lek I rzutu w terapii tej choroby.

Najważniejsze działania niepożądane: objawy pozapiramidowe (np. spowolnienie ruchowe, niepokój ruchowy, mimowolne skurcze mięśni i mimowolne ruchy), bradykardia, hipotensja, zmiany w obrazie krwi oraz wzmaganie wydzielania prolaktyny.

Dawkowanie neuroleptyków znajdujących zastosowanie u małych zwierząt

Substancja czynna	Nazwa handlowa i postać	Dawkowanie
Pochodne fenotiazyny		
Acepromazyna	<i>Sedalin Gel*</i> , żel doustny	Psy: 0,5-2,2 mg/kg p.o. co 6-8 godz. Koty: 1,1-2,2 mg/kg p.o. co 6-8 godz.
Chlorpromazyna	<i>Fenactil</i> , krople doustne	1-2 mg/kg p.o. co 6-24 godz.
Pochodne butyrofenonu		
Haloperidol	<i>Haloperidol WZF</i> , tabletki	Sedacja: 0,02-0,04 mg/kg i.m., p.o. co 24 godz. Leczenie ZOK u psów: 0,05-0,1 mg/kg p.o. co 12 godz.
*Preparat weterynaryjny zarejestrowany do stosowania u psów		

Leki przeciwłękowe / anksjolityki

a) Benzodiazepiny (BZD)

Mechanizm działania: W mechanizmie działania tych leków kluczową rolę odgrywa układ GABA-ergiczny, który jest głównym układem hamującym w OUN ssaków. Wiele wewnątrzmoźgowych układów, takich jak m.in. cholinergiczny, noradrenergiczny i dopaminergiczny, pozostaje pod hamującym wpływem układu GABA-ergicznego. BZD będąc agonistami kompleksu receptorowego GABA-A naśladują działania kwasu GABA, co tym samym prowadzi do hamowania aktywności tychże układów.

Efektami farmakologicznymi tego są: działanie przeciwlękowe, uspokajające, nasenne, miorelaksujące i przeciwdrgawkowe. Poszczególne leki wykazują jednak różnice względem wyżej wymienionych działań. I tak możemy wyróżnić benzodiazepiny o zrównoważonym profilu klinicznym lub o przeważającym działaniu anksjolitycznym, nasennym, miorelaksacyjnym i przeciwdrgawkowym:

- zrównoważony profil kliniczny: diazepam, chlorodiazepoksyd, bromazepam,
- przeważające działanie przeciwlękowe: alprazolam, lorazepam, oksazepam, prazepam i medazepam,
- silne działanie miorelaksacyjne: tetrazepam,
- silne działanie przeciwdrgawkowe: diazepam i klonazepam,
- silne działanie nasenne/uspokajające: estazolam, flunitrazepam i nitrazepam.

Zastosowanie kliniczne w odniesieniu do terapii zaburzeń behawioralnych

Ogólnie rzecz ujmując, BZD są stosowane w zaburzeniach behawioralnych, którym towarzyszy lęk lub w ogóle leży u ich podstaw. Głównymi wskazaniami do stosowania tych leków są:

- lęk separacyjny u psów; zwykle w charakterze leków pomocniczych stosowanych łącznie z lekami podstawowymi (klomipraminą lub fluoksetyną); z wyboru alprazolam,
- fobie dźwiękowe (alprazolam i oksazepam) oraz inne fobie,
- sytuacje wywołujące mocno wyrażone objawy strachu (np. pacjenci reagujący paniką na wizytę w lecznicy).

Leki te są zasadniczo wskazane do stosowania u pacjentów z zaburzeniami lękowymi i przeciwwskazane u zwierząt cierpiących na zaburzenia agresywne (w tym na agresję dominacyjną), jednakże uważa się, że nie dotyczy to wszystkich tego typu zachowań:

- Jeżeli objawy lękowe stanowią maskę agresji (tj. u podstaw lęku leży agresja), to stosowanie tych leków jest przeciwwskazane, gdyż obniżają one samokontrolę zwierzęcia, co może prowadzić do nasilenia agresji. Pamiętaj: BZD odhamowują agresję u zwierząt.
- Jeżeli agresja jest manifestacją lęku lub strachu (tj. u podstaw agresji leżą lęk lub strach → np. agresja u zwierzęcia będącego ofiarą agresji, czyli tzw. agresja defensywna), to stosowanie tych środków jest uzasadnione i wskazane: tłumiąc odczuwanie lęku lub strachu, znoszą lub przynajmniej redukują agresję.

Najważniejsze działania niepożądane: hepatotoksyczność (opisywana u kotów leczonych diazepamem), zwiększony apetyt, paradoksalna nadreaktywność (koty), nadmierna wokalizacja (koty), agresja w wyniku odhamowania mechanizmów kontrolujących emocje, spowolnienie psychoruchowe, zaburzenia czucia głębokiego („nietrafione skoki” u kotów; z czasem dochodzi do kompensacji tego zaburzenia). Innym działaniem jest upośledzenie pamięci, a więc utrudnione uczenie się, co ogranicza zastosowanie BZD u zwierząt w trakcie terapii behawioralnej.

Uwagi dodatkowe: Należy pamiętać, że dłuższe stosowanie BZD prowadzi do uzależnienia, stąd po zakończeniu terapii mogą wystąpić objawy zespołu abstynencyjnego. Jeżeli zapada decyzja o zakończeniu kuracji, nie należy nagle odstawiać leku, lecz stopniowo zmniejszać jego dawkę.

Dawkowanie BZD w terapii zaburzeń behawioralnych u małych zwierząt

Substancja czynna	Nazwa handlowa i postać	Dawkowanie
Alprazolam	<i>Afobam</i> , tabletki	Psy: 0,01-0,1 mg/kg p.o. w przypadku napadu lęku panicznego/fobicznego. Dawka maksymalna to 4 mg/psa/24 godz. Przy dawkach 0,75-4 mg/psa należy spodziewać się zaburzeń koordynacji ruchowej i ospałości. W leczeniu długotrwałym lęku separacyjnego (pomocniczo do TLPD i SSRI): 0,02-0,1 mg/kg p.o. co 12 godz. Koty: 0,0125-0,025 mg/kg p.o. co 12 godz. (górne zakresy dawki dla kotów o małej m.c. a dolne dla kotów o dużej m.c.; u kotów otluszczonych zaczynać od niskich dawek).
Klorazepat	<i>Cloranxen</i> , tabletki	Psy: 0,5-2,2 mg/kg p.o. co najmniej na 1 godz. przed zaistnieniem czynnika prowokującego lęk (np. pozostawienie zwierzęcia przez właściciela, huk petard); jeśli trzeba, powtórzyć po 4-6 godz. W leczeniu długotrwałym lęku separacyjnego (pomocniczo do TLPD i SSRI): 0,5-2,2 mg/kg co 8-24 godz. Koty: 0,2-0,4 mg/kg p.o. co 12-14 godz.; 0,5-2,2 mg/kg p.o., jeżeli wymagany jest bardzo silny efekt.
Diazepam	<i>Relanium</i> , tabletki	Psy: 0,5-2,2 mg/kg p.o. co najmniej na 1 godz. przed zaistnieniem czynnika prowokującego lęk; jeśli trzeba, powtórzyć po 4-6 godz. Koty: 0,2-0,4 mg/kg p.o. co 12-24 godz. Zaczynać od dawki 0,2 mg/kg p.o. co 12 godz.
Oksazepam	<i>Oksazepam TZF</i> , tabletki	Psy: 0,2-1 mg/kg p.o. co 12-24 godz. Koty: 0,2-0,5 mg/kg p.o. co 12-24 godz.; w niektórych sytuacjach stosowane są wyższe dawki: 1-2,5 mg/kg.

b) Agoniści receptorów serotoninergicznych: buspiron (*Spamilan*, tabletki)

Mechanizm działania jest bardzo słabo poznany. Efekt przeciwłękowy jest związany z pobudzeniem receptorów serotoninergicznych 5-HT_{1A} w układzie limbicznym. Główna hipoteza zakłada, że buspiron aktywując długotrwale presynaptyczne receptory 5-HT_{1A} (tj. receptory hamujące), doprowadza z czasem do ich odwrażliwienia, co zmniejsza ich hamujące działanie na wydzielanie serotoniny; efektem tego jest zwiększone uwalnianie serotoniny. Tym tłumaczy się opóźnione działanie przeciwłękowe buspironu.

Efekty farmakologiczne: w odróżnieniu od BZD, działanie buspironu jest czysto przeciwłękowe (stąd klasyfikowany jest przez niektórych jako lek „anksjoselektywny”). Pamiętaj: lek ten nie wywiera działania nasennego, przeciwdrgawkowego

i sedatywnego. Efekt buspironu zaczyna ujawniać się dopiero po ok. 2 tygodniach stosowania, a jego szczyt jest osiągnięty po 4-6 tygodniach podawania.

Zastosowanie kliniczne: W literaturze znajdują się doniesienia o stosowaniu buspironu w stereotypiach i ZOK u małych zwierząt, a ponadto u kotów z problemem znakowania moczem. U psów lek nie okazuje się być skuteczny jako monoterapia lęku separacyjnego lub napadów paniki występującej w przebiegu fobii związanej z burzą. Główne zastosowanie kliniczne buspironu to funkcja pomocnicza względem leków podstawowych, tj. leków z grupy TLPD i SSRI, w terapii lęku separacyjnego u psów (1-2 mg/kg co 12 godz). Takie kombinacje leków są skuteczne w leczeniu ZOK u ludzi, ale brak jest rekomendacji na temat łącznego stosowania buspironu z TLPD lub SSRI w leczeniu tej choroby u psów.

Farmakoterapia wybranych zaburzeń behawioralnych u małych zwierząt

Farmakoterapia zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (ZOK; OCD), (Overall, 2010; Boothe 2012; Seibert, 2013)

Leki podstawowe (I rzutu)

- **Klomipramina** (TLPD; *Clomicalm**, *Anafranil*, tabletki):
 - Psy: 1 mg/kg p.o. co 12 godz. przez 2 tygodnie, następnie 2 mg/kg p.o. co 12 godz. przez 2 tygodnie, następnie 3 mg/kg p.o. co 12 godz. przez 4 tygodnie; inna możliwość: 2 mg/kg co 12 godz. przez 8 tygodni (Overall, 2010); niektórzy autorzy zalecają mniejsze dawki leku (1-3 mg/kg/24 godz.).
 - Koty: 0,5 mg/kg co 24 godz.
- **Fluoksetyna** (SSRI; *Reconcile**, *Bioxetin*, *Seronil*, tabletki):
 - Psy: 1-2 mg/kg p.o. co 24 godz.
 - Koty: 0,5-1 mg/kg p.o. co 24 godz.
- **Paroksetyna** (SSRI; *Seroxat*, tabletki):
 - Psy: 1 mg/kg p.o. co 24 godz.
 - Koty: 0,5-1 mg/kg p.o. co 24 godz.

Inne leki mogące znaleźć zastosowanie w leczeniu w ZOK

- **Naltrekson** (antagonista receptorów opioidowych: *Adepend*, tabletki): 1-2,2 mg/kg p.o. co 8-12 godz. (psy)
- **Haloperidol** (neuroleptyk, pochodna butyrofenonu; *Haloperidol WZF*, tabletki): 0,05-0,1 mg/kg p.o. co 12 godz. (psy)

Uwagi i komentarze

- Wymienione leki są zalecane do stosowania alternatywnego, a nie skojarzonego (pamiętaj: nie należy łączyć TLPD z SSRI, jak również stosować tych leków z inhibitorami MAO, gdyż łatwo prowadzi to do zespołu serotoninowego).
- Cukrzyca jest przeciwwskazaniem względnym do stosowania TLPD i SSRI; u chorych na cukrzycę konieczne może być dostosowanie dawkowania leków przeciwcukrzycowych.

* Preparat weterynaryjny

Farmakoterapia lęku separacyjnego u psów (Sherman, 2008)

Leki podstawowe

Leczenie długoterminowe; efekt terapeutyczny opóźniony, lecz trwały, tj. utrzymujący się po zaprzestaniu kuracji:

- **Klomipramina** (TLPD; *Clomicalm*¹, *Anafranil*, tabletki): 1-2 mg/kg co 12 godz. lub 2-4 mg/kg co 24 godz.
- **Fluoksetyna** (SSRI; *Reconcile*², *Bioxetin*, *Seronil*, tabletki): 1-2 mg/kg p.o. co 24 godz.
- **Paroksetyna** (SSRI; *Seroxat*, tabletki): 0,5-2 mg/kg co 24 godz.

Leki pomocnicze, czyli takie, które bywają stosowane dodatkowo do leków podstawowych

a) Leki o natychmiastowym (BZD) lub stosunkowo szybkim (trazodon) działaniu

- Zwykle stosowane do leczenia krótkoterminowego; efekt terapeutyczny natychmiastowy, lecz krótkotrwały, tj. ustępujący wraz z zaprzestaniem stosowania leku.
- Leki te mogą być pomocne w znoszeniu objawów choroby w początkach leczenia środkami podstawowymi (zanim ujawni się efekt klomipraminy lub fluoksetyny) lub w przypadkach zaostrzeń choroby; mogą też być stosowane samodzielnie, kiedy wymagany jest szybki, ale krótkotrwały efekt anksjolityczny:
- **Alprazolam** (BZD; *Afobam*, *Xanax*, tabletki): 0,02-0,1 mg/kg p.o. co 12 godz.
- **Klorazepat** (BZD; *Cloranxen*, tabletki): 0,5-2,2 mg/kg co 8-24 godz.
- **Lorazepam** (BZD; *Lorafen*, tabletki): 0,02-0,1 mg/kg co 12 godz.
- **Trazodon** (SARI): 1-3 mg/kg co 12 godz.³

b) Leki o opóźnionym działaniu stosowane w długotrwałej terapii

- **Buspiron** (agonista receptorów serotoninergeicznych; *Spamilan*, tabletki): 1-2 mg/kg co 12 godz.⁴

Uwagi i komentarze

Pamiętaj:

- Działanie lecznicze leków z grupy TLPD i SSRI występuje ze znaczącym opóźnieniem, ale zwykle ma charakter trwały.
- Działanie lecznicze BZD jest ściśle objawowe: po zaprzestaniu leczenia objawy wracają; co więcej, może wystąpić „efekt odbicia”.

^{1,2} Terapia lęku separacyjnego stanowi wskazanie rejestracyjne do stosowania preparatów *Clomicalm* i *Reconcile*; dawkowanie klomipraminy i fluoksetyny podano według zaleceń producenta tych preparatów (w literaturze znajdują się również inne propozycje dawkowania, w tym ta, którą przedstawiono dla leczenia ZOK).

¹ *Clomicalm* – zalecenia producenta: Podawanie preparatu przez 2-3 miesiące wraz z zastosowaniem odpowiednich metod wychowawczych prowadzi do ustąpienia zaburzeń w zachowaniu psa. W uzasadnionych przypadkach leczenie należy przedłużyć. W przypadku braku poprawy, po 2 miesiącach leczenia należy przerwać podawanie preparatu.

² *Reconcile* – zalecenia producenta: Poprawa kliniczna w leczeniu lekiem *Reconcile* spodziewana jest w ciągu 1 lub 2 tygodni. Jeśli w ciągu 4 tygodni nie nastąpiła poprawa, należy ponownie ocenić leczenie przypadku. Badania kliniczne wykazują, że korzystną reakcję wykazywano do 8 tygodni leczenia fluoksetyną.

³ Podane dawkowanie trazodonu dotyczy preparatów o niezmodyfikowanym uwalnianiu; brak danych o dawkowaniu preparatów o przedłużonym uwalnianiu, jak dostępny w Polsce *Trittico CR*. Należy dodać, że trazodon wywołuje stosunkowo szybki efekt przeciwlękowy, natomiast nie jest jasne, czy wywiera długotrwałe działania lecznicze, jak to czynią leki podstawowe.

⁴ Efekt buspironu zaczyna ujawniać się dopiero po ok. 2 tygodniach stosowania, a jego szczyt jest osiągnięty po 4-6 tygodniach podawania.

Farmakoterapia agresji dominacyjnej u psów (Overall, 1999)

Leki podstawowe – najczęściej zalecane:

- **Klomipramina** (TLPD; *Clomicalm, Anafranil*, tabletki): 1 mg/kg p.o. co 12 godz. przez 2 tygodnie, następnie 2 mg/kg p.o. co 12 godz. przez 2 tygodnie, następnie 3 mg/kg p.o. co 12 godz. przez 4 tygodnie; inna możliwość: 2 mg/kg co 12 godz. przez 8 tygodni.
- **Fluoksetyna** (SSRI; *Reconcile, Bioxetin, Seronil*, tabletki): 1-2 mg/kg p.o. co 24 godz.; początkowo 8 tygodni.

Czas potrzebny do wystąpienia efektu to minimum 1-2 (klomipramina) i 3-5 (fluoksetyna) tygodni.

Leki podstawowe – rzadziej zalecane:

- **Amitriptylina** (TLPD; *Amitriptylinum VP*, tabletki): 1-2 mg/kg p.o. co 12 godz.
- **Imipramina** (TLPD; brak preparatu zarejestrowanego w Polsce): 1-2 mg/kg co 12-24 godz.
- **Paroksetyna** (SSRI; *Seroxat*, tabletki): 1 mg/kg p.o. co 24 godz.; początkowo 8 tygodni.
- **Sertralina** (SSRI; *Asentra*, tabletki): 1 mg/kg p.o. co 24 godz.; początkowo 8 tygodni.

Leki pomocnicze

- **Karbamazepina** (lek normotymiczny; *Amizepin*, tabletki): 0,5-1,25 mg/kg p.o. co 8 godz., początkowo przez 14-30 dni, następnie 4-8 mg/kg co 12 godz.

Benzodiazepiny nie są zalecane, ponieważ u niektórych pacjentów mogą wzmocnić agresję, szczególnie w tych przypadkach, gdy prawidłowe mechanizmy hamowania są upośledzone. Stosowanie tych leków ogranicza się tylko do sytuacji, w których agresja wynika ze strachu lub lęku (u podstawy agresji leży zachowanie defensywne).

Niezależnie od farmakoterapii, powyższe choroby powinny być dodatkowo leczone z zastosowaniem stosownej terapii behawioralnej.

Kombinacje leków, które bywają stosowane u małych zwierząt w niektórych chorobach przebiegających z lękiem (Sherman, 2009; Overall, 2010)

- Klomipramina + alprazolam
- Amitriptylina + alprazolam
- Fluoksetyna + alprazolam
- Paroksetyna + alprazolam
- Fluoksetyna + trazodon
- Fluoksetyna + trazodon

Główne pozycje literatury wykorzystane do opracowania niniejszego rozdziału

- Boothe D.W., Mealey, K.A.* (2012) Drugs that modify animal behavior, 903-931. W: Small animal clinical Pharmacology & Therapeutics. Red. Boothe D.W., wyd. II, Elsevier Saunders, St. Louis.
- Kostowski W.* (2007). Leki przeciwdepresyjne, 133-153. W: Farmakologia. Podstawy farmakoterapii, tom II. Red. Kostowski W., Herman Z.S., wyd. III, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa.
- Overall K.* (2010) Pharmacological modification of behavior in dogs and cats. *Veterinary Focus*, 20, 27-36.
- Overall K.* (1999) The role of pharmacotherapy in treating dogs with dominance aggression. *Veterinary Medicine*, 94, 1049-1056 .
- Seksel K.* (2008). Behaviour – modifying drugs, 126-147. W: Small Animal Clinical Pharmacology. Red. Maddison J.E., Page S.W., Church D.B., wyd. II, Elsevier Saunders, Filadelfia.
- Sherman B.L.* (2009). Drugs affecting animal behavior, 509-538. W: *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*. Red. Riviere J.E., Papich M.G., wyd. IX, Wiley-Blackwell, Ames.
- Sherman B.L.* (2008) Separation anxiety in dogs. *The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 30, 27-42.
- Seibert L.M.* (2013) Compulsive disorders in dogs and cats. West Virginia Veterinary Medical Association: 2013 Annual Spring Meeting Notes & Proceedings.

ISBN 978-83-63503-17-8



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



Publikacja współfinansowana przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego
Projekt: Wzmocnienie potencjału dydaktycznego UWM w Olsztynie