

SPECIFIKA VÝVOJE VETERINÁRNÍCH LÉČIV

Petr Zubáč, ÚChL

VETERINÁRNÍ LÉČIVO Z HLEDISKA VÝVOJE LÉČIV NA MOLEKULÁRNÍ ÚROVNI

| Požadavek | Aplikace |
|---|--|
| <u>Snadná aplikace</u> léčiva veterinárním lékařem, tj. zejména <i>parenteralia</i> | Modifikace molekuly léčiva, aby vznikla jeho kupř. sůl lehce rozpustná ve vodě na alespoň euacidní inj. roztok |
| Možnost použít jedno balení léčiva vícekrát, tj. <u>vícedávkové (parenterální) lékové formy</u> | Výběr takové kandidátské struktury na nové léčivo, která nebude obsahovat labilní a lehce reagující funkční skupiny, resp. přidání specifických stabilizátorů molekuly léčiva |
| Jelikož je „pacientova“ compliance <u>zprostředkována</u> jeho chovatelem, tak je zde preference léčiv s jednorázovou aplikací a účinkem přetrvávajícím v řádu dní a ne hodin | Zabránění mikrobiální kontaminace léčiva během opakovaných odběrů zejména v kontaminovaném prostředí (kupř. stáje) specifickými konzervanty, které se v humánních léčivech nepoužívají (benzalkoniumchlorid, parabeny) |
| „Specifické“ indikace veterinární medicíny: léčiva pro bezexcitační euthanazii, pro indukování potratu apod. | Vývoj léčiv s dlouhým biol. poločasem, s tvorbou depa v místě podání, s významnou vazbou na plazmatické bílkoviny; za všechny kupř. antibiotika typu LA – „long acting“ |
| Ochrana léčiv a veterinárních pracovníků před možným zneužitím ► prevence vzniku lékové závislosti a narkománie | Použití obsolentních humánních léčiv, které jsou značně toxické; využití „neúspěchu“ ve vývoji humánních léčiv (embutramid); vývoj nových léčiv pro dané indikace |
| Zohlednění rozdílné patofyziologie některých nemocí, specifických metabolických predispozicí a jiné biodostupnosti některých léčiv - na rozdíl od lidí | Vývoj léčiv v „ohrožených“ indikacích (silná analgetika, celková anestetika, trankvilizéry) tak, by nevykazovali větší návykový potenciál (kupř. eliminace čistých agonistů MOR) |
| | Vývoj léčiv, které nepodléhají metabolismu, jenž je deficitní u daného zvířecího druhu, úprava receptorového profilu léčiv tak, aby odpovídali patofyziologii nemoci zvířat |

VYBRANÉ SKUPINY VETERINÁRNÍCH LÉČIV

Specificky veterinární léčiva

VETERINÁRNÍ LÉČIVA CNS

Celkové anestetika:

- **Inhalační:** *izofluran, sevofluran*
- **Disociativní:** *ketamin, tiletamin* (ve fixní kombinaci se *zolazepamem*)
- Kombinují se s α_2 -agonisty* (samy o sobě jsou to sedativa/trankvilizéry):
xylazin, detomidin, medetomidin, dexmedetomidin, romifidin; tyto látky jsou používány VÝHRADNĚ ve veterinární medicíně (výjimku tvoří pouze dexmedetomidin, který se užívá na JIP jako sedativum)
- Specifikum veterinární anesteziologie:
tzv. **Hellabrunnská směs** (kombinace xylazinu 125 mg/ml a ketaminu 100 mg/ml v jednom roztoku)

Léčiva používaná v rámci celkové anestézie:

- **Opioidní analgetika:**
 - a.) parciální agonisté: *buprenorfin* inj.
 - b.) agonisté-antagonisté: *butorfanol* inj.
 - x.) humánní zejm. *morfin*
- **Neuroleptika:** *acepromazin* inj., PO gél
- **Humánní anestetika:** *propofol, thiopental*
- **Humánní hypnotika, anxiolytika:**
 - a.) benzodiazepiny: *midazolam* inj., *diazepam* inj.

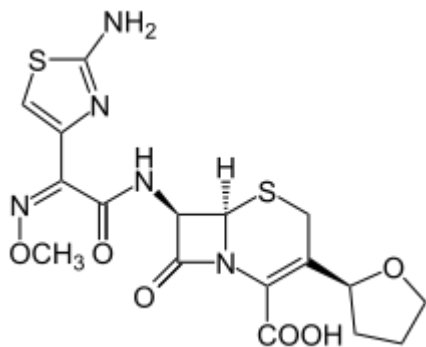
* Veterinární agonisté α_2 -adrenergických receptorů jsou lipofilní látky, které lehce pronikají do CNS (mozku), kde stimulují presynaptické autoreceptory, čímž vyvolávají pokles neurotransmise noradrenalinu a dopaminu mechanismem zpětné vazby. Výsledkem je sedace až silný útlum, myorelaxace, analgázie atp.

Vybraná antibiotika ve veterinární medicíně

Na rozdíl od humánní medicíny, jsou ve veterinární medicíně dostupné specificky veterinární antibiotika, která buďto přísluší do skupin, známých z hum. medicíny, nebo existují i specificky veterinární skupiny antibiotik:

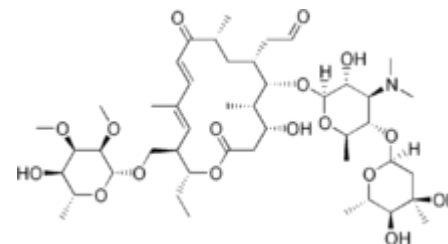
- **Cefalosporiny:** **Cefovecin** je specificky veterinární cefalosporin 3. generace, určen k terapii psů a koček; jedná se o **long-acting (LA)**, dlouhodobě působící antibiotikum, kde pouze 1 dávka (injekce) pokryje celou (14-denní) terapii bez nutnosti dalšího podávání léčiva. Jestli je zapotřebí terapie delší než 14 dní, podává se 1 dávka ve 14-denních intervalech. HVLP **Convenia**® inj. sicc.
- **Makrolidy:** **Tylosin** je velice rozšířený bakteriostatický veterinární makrolid, který se používá k léčbě citlivých infekcí v různých lékových formách (injekce, orální podání a intramamární suspenze). Často se kombinuje s jinými druhy ATB, ovšem kombinace s amfenikoly a linkosamidy působí antagonisticky!
- **PLEUROMUTILINY** jsou doménou veterinární medicíny, i když v důsledku nárůstu ATB rezistence se o tuto skupinu ATB začíná zajímat i humánní medicína. Jedná se o diterpenová antibiotika s koncovkou **-mulin**, které se vážou na peptidyl transferázu 50S podjednotky ribozomů bakterií, čímž blokují proteosyntézu. Produkují je vyšší houby rodu *Clitopilus sp.*
Valnemulin (Econor®) je určen k profylaxi i léčbě (GIT) infekcí prasat
Tiamulin byl vyvinut k léčbě infekcí prasat a drůbeže.
Retapamulin je prvním pleuromutilinem, který byl schválen pro humánní užití. Podává se topicky v přípravcích Altabax® a Altargo® k léčbě kožních infekcí u lidí (impetigo).
- Veterinární medicína pořád využívá některých antibiotik, které se v humánní medicíně již delší dobou nepoužívají pro vysokou toxicitu a jiné nežádoucí účinky. Příkladem může být **dihydrostreptomycin** v kombinovaném injekčním přípravku **SHOTAPEN**® injekční suspenze.

Vybraná antibiotika ve veterinární medicíně



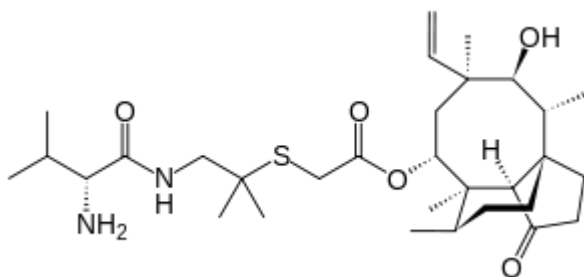
Cefovecin (Convenia®)

Biol. poločas: psi: 133 hod.; kočky: 166 hod.

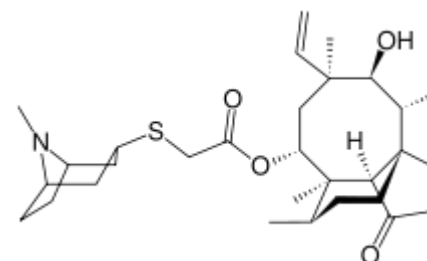


Tylosin

(různé obch. značky)



Valnemulin
(Econor®)



Retapamulin hum.
(Altabax® a Altargo®)

Specifická indikace veterinární medicíny

EUTANÁZIE

- Používají s zejména kompozitní přípravky, ovšem výjimkou nejsou ani jednosložkové (v tomto případě se však musí jednat o látku, která je schopna navodit anestézii a ve vysokých dávkách smrt většinou zástavou dýchání – **pentobarbital**: **Exagon**® 400 mg/ml injekční roztok; 100 ml; modré zbarvení roztoku má upozorňovat uživatele a zabránit záměně roztoků); k dispozici jsou i generické přípravky s obsahem pentobarbitalu 200 nebo 400 mg/ml, např. **Euthanimal**®, **PENBITAL**® a pod.
- Mezi nejznámější **kompozitní přípravky** určitě patří **T-61**®, který představuje kombinaci 3 látek:
 - a.) **celkového anestetika (embutramid** – který má úzký terapeutický index, proto se neprosadil v humánní medicíně v této indikaci; navíc není rozpustný ve vodě a taky nevytváří soli ve vodě rozpustné, proto je v daném přípravku rozpuštěn za pomoci dimethylformamidu /DMF/), které navodí okamžité bezvědomí a anestézii, čímž umožní i participuje na cíli - humánně usmrtit zvíře; u psa je dávka 25 mg/kg postačující k vyvolání hluboké celkové anestézie
 - b.) **periferního myorelaxancia (mebezonium-jodid** – který je specifický tím, že se používá výhradně pro účely eutanázie a neprosadil se v humánní medicíně), které zrelaxuje/paralyzuje svaly (myoparalytický = kurarizující účinek) včetně těch dýchacích a tím znemožní samovolné dýchání, což vede k anoxii a smrti
 - c.) **lokálního anestetika (tetrakain** – důvod, proč se do přípravků k eutanázii dávají lokální anestetika není úplně jednoznačný; především se udává, že je to proto, aby se zamezilo bolesti v místě podání, avšak některé zdroje uvádějí, že lokální anestetikum má působit toxicky na srdce a tím vyvolat jeho zástavu - tomu by odpovídal i fakt, že v kompozitních přípravcích jsou používána pouze značně toxická lokální anestetika, např. tetrakain nebo cinchokain)
- V USA se používá ještě kompozitní přípravek **Somulose**® injekční roztok, který obsahuje jako celkové anestetikum sekobarbital (strukturně blízký pentobarbitalu) a jako lokální anestetikum cinchokain (jedno z nejtoxičtějších lok. anestetik, kvůli své toxicitě je cinchokain schopen vyvolat zástavu srdce i bez hypoxie, což umožní eutanázii bez „lapání po dechu“ jako je tomu u jiných přípravků)

Specifická indikace veterinární medicíny

EUTANÁZIE

| Název přípravku | Účinná/é látka/y | Množství účinné látky v 1 ml | Cílový druh zvířat |
|------------------------------------|----------------------------|------------------------------|---|
| Exagon 100 ml a generika | § Pentobarbitalum natricum | 400 mg | koně, poníci, skot, prasata, psi, kočky, norci, fretky, králíci, drůbež, holubi, ptáci, plazi, exotická zvířata, zajíci, morčata, křečci, potkani, myši, ještěrky |
| T 61 50 ml | Embutramidum | 200 mg | nepotravinová zvířata |
| | Mebezoni iodidum | 50 mg | |
| | Tetracaini hydrochloridum | 5 mg | |
| Somulose 50 ml | § Secobarbitalum natricum | 400 mg | Psi, kočky, koně, skot |
| | Cinchocaini hydrochloridum | 25 mg | |

§ = patří mezi omamné a psychotropní látky