

**NEŽELJENA REAKCIJA NAKON INTRAMUSKULARNE  
APLIKACIJE LEKA: PRIKAZ SLUČAJA\*****UNDESIRED REACTION FOLLOWING INTRAMUSCULAR  
APPLICATION OF MEDICINE: CASE HISTORY****M. Stevančević, B. Toholj, A. Potkonjak\*\***

*U ovom radu opisana je terapija rane na vratu konja, koja je nastala kao posledica zapaljenske reakcije posle aplikacije leka. Na kliničkom pregledu smo ustanovili da je reč o rani na vratu, koja je nastala na mestu davanja leka, kao posledica ne pridržavanja principa asepse i antiseptike prilikom aplikacije. Uočeni su izraženi tkivni defekt veličine 10×10×5 cm i nekroza koja je zahvatila kožu, potkožno tkivo, kutani mišić i muskulaturu vrata. U ventralnom delu rane se nalazi džep sa nakupinom eksudata i hipergranulacijom. Terapija se zasnivala u aseptičnom tretmanu okoline rane, „osvežavanju” rubova rane, ispiranju rane, odstranjivanju hipergranulacije, drenaži, zaštiti od isušivanja, antibiotskom tretmanu. Rana je zarasla per secundam intentionem.*

*Ključne reči: neželjeni efekti lekova, zarastanje rana, hipergranulacija, drenaža*

**Uvod / Introduction**

Aplikacija lekova kod domaćih životinja osim povoljnog, ponekad može imati i negativno dejstvo. Negativno dejstvo adekvatno primenjenog leka (doza, mesto, način), nazivamo neželjenim efektima leka. Neželjeni efekti lekova se odnose na : neželjena dejstva na organe i organske sisteme, alergijske reakcije, embriotoksičnost, teratogenost, mutagenozu, kancerogenezu, imunotoksičnost, gonadotoksičnost i dr. Ponekad, zbog svoje hemijske građe, lek može delovati i iritativno, pa čak i oštetiti tkivo na mestu aplikacije (Čupić i sar. 2007).

\* Rad primljen za štampu 20. 02. 2009. godine

\*\* Dr sci. vet. med. Milenko Stevančević, profesor, dr sci. vet. med. Bojan Toholj, asistent, sci. vet. med. Aleksandar Potkonjak, asistent, Departman za veterinarsku medicinu, Poljoprivredni fakultet Novi Sad

### **Materijal i metode / *Material and methods***

U okviru izvođenja praktične nastave za studente V. godine veterinarske medicine pozvani smo od strane kolega iz terenske veterinarske službe, da pregledamo konja sa otvorenom ranom na vratu. U slučaju koji opisujemo pacijent je bio konj, kastrat, star 7 godina, vranac, sa belom zvezdom na čelu.

Iz dostupnih anamnestičkih podataka saznali smo da je konj lečen od količnih napada dvadesetak dana ranije. Ordinirajući veterinar je obavio klinički pregled, nakon čega je primenio simptomatsku terapiju, aplikujući metamizol-natrijum u komercijalnoj formulaciji, koja je namenjena za parenteralnu upotrebu. Preparat metamizola je aplikovan u muskulaturu vrata konja, u propisanoj dozi. Nakon dejstva leka, količni napadi su trajno prestali, što ukazuje na to da je uzrok kolika vetovatno bio manji funkcionalni poremećaj sistema organa za varenje, praćen spazmom glatke muskulature. Metamizol spada u grupu nesteroidnih antiinflamatornih lekova. On deluje snažno analgetički, antipiretički i antiinflamatorno, a efikasno otklanja i bol uzrokovan spazmom glatke muskulature (Čupić i sar., 2007). Metamizol je zbog toga indikovao za otklanjanje bola različite etiologije, uključujući i količne bolove kod konja.

Kliničkim pregledom, konstatovali smo da su opšte zdravstveno stanje i kondicija konja zadovoljavajući. Vrednosti trijasa su bile u normalnim granicama za vrstu. Primećena je hipokinezija vrata prilikom kretanja, verovatno usled bola koji je životinja osećala prilikom pomeranja. Gutanje je bilo nešto otežano pa je vrat životinje bio ispružen. Adspekcijom je uočena rana na levoj strani vrata, pozicionirana u kaudalnoj polovini, na središnjem delu širine vrata, na mestu gde je izvršena aplikacija pomenutog leka, prilikom terapije kolika. Klinička manifestacija eventualnih sistemskih neželjenih efekata primenjenog leka nije uočena.



Slika 1. Konj sa ranom na vratu  
*Figure 1. Horse with neck wound*

Pregledom rane uočava se tkivni defekt veličine 10×10×5 cm. Tkivna destrukcija je obuhvatila kožu, potkožno vezivno tkivo, kožni mišić, a delimično i mišić vrata. Rubovi rane su pravilnih ivica, sasušeni i delimično uvrnuti prema unutrašnjosti. U dubini rane se uočava manja količina granulacionog tkiva (slika 2). Pomoću olučaste sonde u ventralnom delu rane otkriven je džep u kome je nakupljen eksudat (slika 3). U ventralnom delu rane registrovana je hipergranulacija, divlje meso (*caro luxurians*), koje se širi izvan rubova rane u njenom ventralnom segmentu (slika 2). U rani su prisutna i strana tela: komadići slame, dlake. Zbog smetnji u sekundarnom zarastanju rane, odlučili smo se za terapiju. Terapija



Slika 2. Izgled rane  
*Figure 2. Appearance of wound*



Slika 3. Pregled rane olučastom sondom  
*Figure 3. Wound examination using pipe-like probe*

koju smo primenili bazirala se na: aseptičnoj obradi okoline rane, uklanjanju stranih tela i nekrotičnog tkiva (debridment), osvežavanju rubova rane, ispiranju (lavaži) rane, održavanju potrebne vlažnosti u rani, sprovođenju antibiotske zaštite i adekvatnoj drenaži (ceđenju) rane.



Slika 4. Obrada okoline rane  
*Figure 4. Processing area around wound*

Aseptična obrada kože u okolini rane podrazumeva šišanje, uklanjanje dlake i slepljenog eksudata. Šupljina rane je tokom šišanja kože zaštićena sterilnom gazom kako bi se sprečila naknadna kontaminacija rane. Nakon eksponiranja kože, uočili smo crvenilo usled nakupljanja sasušenog eksudata. Kožu u okolini rane smo aseptično tretirali sa rastvorom povidon joda, a zatim smo izvršili i premazivanje cink-vitaminskom mašću (Veterinarski zavod, Zemun), kako bismo pospešili epitelizaciju na rubovima rane. Ispiranje je imalo za cilj da se iz rane odstrane nakupljeni eksudat i strana tela (slika 5). Za inicijalno ispiranje korišten fiziološki rastvor (Hemofarm, Vršac) pod pritiskom (špric), a zatim i 3% rastvor vodonik-peroksida (Zorka Pharma, Šabac). Terapija je nastavljena uklanjanjem hipergranulacije na ventralnom delu rane (slika 6).

Zbog nakupljanja eksudata u ventralnom džepu rane, bilo je potrebno evakuisati sekret pravljenjem kontraincizije i postavljanjem drena – gumene cevčice. Na taj način je omogućena evakuacija eksudata iz rane. Nakon završenog ispiranja, rana je više puta namazana sa antibiotskom mašću, sa bacitracinom i neomicinom kao aktivnim sastojcima (Enbecin, Galenika, Zemun). Odlučili smo se za ovakav farmaceutski oblik jer se antibiotik iz masti otpušta sporije. Primena antibiotika u drugom obliku (sprej, prašak) mogla bi da naškodi mladom granulacionom tkivu koje je počelo da se formira na dnu rane. Osim toga, ova kombinacija antibiotika ima širok spektar antibakterijskog dejstva. Parenteralna aplikacija,



Slika 5. Ispiranje vodonik peroksidom  
*Figure 5. Rinsing with hydrogen peroxide*



Slika 6. Uklanjanje hipergranulacije  
*Figure 6. Removal of hypergranulation*

zbog nepromenjenog opšteg zdravstvenog stanja životinje nije bila potrebna. Kako bismo održali potreban nivo vlage u rani i ubrzali proces epitelizacije na rubovima rane, ranu smo tretirali i neutralnom mašću (Cink – vitaminska mast, Veterinarski zavod, Zemun). Nakon ovako obavljenog tretmana šupljinu rane smo ispunili neadherentnom, parafinskom, sterilnom gazom (Romed, Holandija), kako bi smo sprečili kontaminaciju rane. Za neadherentnu gazu smo se opredelili jer se prilikom njenog uklanjanja ne oštećuje i mlado granulaciono tkivo, pošto je proces granulacije bio u toku. Kozmetika rane je vršena svakodnevno ispiranjem

fiziološkim rastvorom, menjanjem gaze i drena. Dren je uklonjen nakon 5 dana. Nakon 15 dana, granulaciono tkivo je u potpunosti ispunilo tkivni defekt. Dalji tok lečenja je bio usmeren na sprečavanje isušivanja i sprečavanje onečišćenja rane, što se postiglo nanošenjem cink-vitaminske masti i prekrivanjem rane neadherentnom gazom. Epitelizacija na rubovima rane odvijala se veoma efikasno jer je vaskularna podloga (granulaciono tkivo) bila kvalitetna i izdašna.

### **Rezultati / Results**

Nakon 30 dana epitelizacija je bila potpuna. Usledile su faze zarastanja rane (remodeliranje i kontrakcija), tako da je nakon 90 dana bilo vidljivo ulegnuće prekriveno dlakom.



Slika 7. Izgled obolelog mesta 90 dana nakon terapije  
*Figure 7. Appearance of affected area 90 days after therapy*

### **Diskusija / Discussion**

Metamizol je derivat pirazolona sa analgetičkim, antiflogističkim i spazmolitičkim delovanjem i upotrebljava se kod jakih bolova različitog porekla. Kao potencijalni neželjeni efekti primene ovog leka (opisani kod ljudi i životinja), navode se urtikarija i druge kožne reakcije, oštećenje kostne srži (agranulocitoza, leukopenija i trombocitopenija), prolazne smetnje u funkciji bubrega sa pratećom oligurijom ili anurijom i proteinurijom, hipotenzija i anafilaktički šok (Bellegrandi i sar., 1999). Neželjeni efekti metamizola, slični ovom, opisani u našem radu nisu pronađeni u literaturi. Tako da se nastajanje rane na vratu konja ne može sa sigurnošću pripisati metamizolu. Stoga, uzrok nastale inflamacije na vratu konja (koji su inače osetljivi na intramuskularne injekcije) sa posledičnom nekrozom tkiva, bi najverovatnije mogao biti propust, odnosno nepridržavanje principa asepse i anti-



sepse, prilikom primene navedenog leka. Primenjena terapija se zasnivala na osnovnim postulatima zbrinjavanja rana koje zarastaju *per secundam intentionem*.

Proces zarastanja rane je složen mehanizam kojim se vrši regeneracija ili reparacija oštećenog tkiva. Zarastanje rana predstavlja dinamičan biološki proces, čiji kvalitet i tok prvenstveno zavise od regenerativnih kapaciteta ćelija zahvaćenog tkiva, zatim od veličine traume kao i proliferacije vezivne strome koja treba da ispuni nastali defekt. Radi lakšeg izučavanja ovaj, inače kontinuiran, proces je podeljen na faze: stadijum inflamacije, stadijum reparacije, fibroblastična faza, faza epitelizacije, faza kontrakcije i remodelirajuća faza (Vasić, 1996). Manje neinficirane i hirurške rane zarastaju bez prisustva granulacionog tkiva (*per primam intentionem*). Međutim, zarastanje većih tkivnih defekata i inficiranih rana podrazumeva granulaciono tkivo koje popunjava tkivni defekt, pa za takve rane kažemo da zarastaju *per secundam intentionem*. Smetnje u sekundarnom zarastanju rane mogu bitno usporiti, pa i onemogućiti, proces zarastanja rane. U sekundarne smetnje zarastanju rane spadaju: hipergranulacija, nakupljanje sekreta, strana tela i dr. Hipergranulacija se naročito često javlja kod konja (što je predispozicija vrste) (Vasić, 1996). U rani opisanoj u prikazanom slučaju, bili su evidentni znaci sekundarnog zarastanja, ali i smetnje koje mogu da prate ovaj vid zarastanja: hipergranulacija, nakupljanje sekreta i kontaminacija rane. Kako bismo omogućili nesmetan tok zarastanja rane, terapija je bila usmerena na odstranjivanje smetnji u zarastanju, podsticanju granulacije, zaštiti granulacionog tkiva, podsticanju epitelizacije osvežavanjem rubova rane, odvođenju sekreta iz rane dreniranjem i antibiotskoj zaštiti.

#### **Literatura / References**

1. Bellegrandi S, Rosso R, Mattiacci G, Zafro A. Combined immediate- and delayed-type hypersensitivity to metamazole. *Allergy* 1999; 54: 78-92.
2. Čupić V, Muminović M, Kobal S, Romel V. *Farmakologija za studente veterinarske medicine*, Beograd, Sarajevo, Ljubljana, Skoplje, 2007.
3. Čupić V, Dobrić S, Kobal S, Milovanović M, Ivanović S. Ispitivanje i praćenje neželjenih efekata u toku razvoja leka. *Zbornik radova i kratkih sadržaja 19. savetovanja veterinara Srbije, Vrnjačka Banja*, 26-29. septembar 2007; 169-83.
4. Vasić J. *Osnovi veterinarske hirurgije*, Fakultet veterinarske medicine, Beograd 1996.

#### **ENGLISH**

#### **UNDESIRED REACTION FOLLOWING INTRAMUSCULAR APPLICATION OF MEDICINE – CASE HISTORY**

**M. Stevančević, B. Toholj, A. Potkonjak**

The paper describes the therapy of a neck wound in a horse that occurred as a consequence of an inflammatory reaction to an administered medicine. During the clinical

examination, we established that it was a neck wound that had occurred as a consequence of an inflammatory reaction on the spot where the medicine had been administered. There was an expressed fist-size tissue defect, with necrosis covering the skin, the subcutaneous tissue, the cutaneous muscle, and the neck musculature. The ventral part of the wound contained a pocket with exudate and hypergranulation. Therapy was based on aseptic treatment of the area around the wound, trimming the edges of the wound, washing the wound, removing hypergranulation, draining, protecting the area from drying, applying treatment with antibiotics. The wound healed *per secundam intentionem*.

Key words: undesired effects of medicines, wound healing, hypergranulation, drainage

## РУССКИЙ

### ПОКАЗ СЛУЧАЯ-НЕЖЕЛАТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВА ПОСЛЕ ВНУТРИМЫШЕЧНОЙ АППЛИКАЦИИ У ЛОШАДИ

М. Стеванчевич, Б. Тохоль, А. Потконяк

В этой работе описана терапия раны на шее лошади, возникшая как последствие воспалительной реакции, возникшей вследствие давания лекарства. На клиническом осмотре мы установили, что речь идёт о ране на шее, возникшая как последствие воспаления на месте давания. Присутствующий выраженный тканевый дефект величиной кулака, при чём некроз захватила кожу, подкожную клетчатку, подкожную мышцу и мускулатуру шеи. В вентральной части раны был присутствующий карман с накоплением экссудата и гипергрануляцией. Терапия основывалась в асептическом лечении окружения раны, "освежения" рубцов раны, полоскания раны, утраниении гипергрануляции, дренажа, охраны от осушения, антибиотическом лечении. Рана зажила *per secundam intentionem* (вторичным натяжением).

Ключевые слова: нежелательные эффекты лекарств, заживление ран, гипергрануляция, дренаж