

Кашубкевич Ц., Мадэй Я. А. — Патоворфология недостатка меди у ягнят.

На основании клинических, анатомопатологических и биохимических исследований установили первый раз в Польше случай энзоотической атаксии ягнят (Swayback) на почве недостатка меди. Клинические симптомы сводились к появлению расстройства движения, парезов и параличей. В височных и затвылочных долях мозга встречали желеобразные фокусы размягчения выступающие симметрически в обоих полушариях. Демиелинизация и размягчение нервной ткани сопровождалась пролиферацией микроглии, большой активностью макрофагов и расстройством кровообращения (гемостаз, экстравазации, повышенная проницаемость сосудов). Проявлением повреждения сосудов было повышение активности щелоческой фосфатазы и аденозинтрифосфатазы.

Kaszubkiewicz C., Madej J. A. — Pathomorphology of Cu deficiency in lambs.

On the basis clinical, anatomopathological and biochemical examinations the authors have diagnosed the first case of enzootic ataxy in lambs (Swayback) caused by the deficiency of cuprum. The disease characterized by distinct morphological lesions in the central nervous system and clinical symptoms in the form of ataxy, paresis and paralysis. In the brain in both cerebral hemispheres there were present gelatinous emollient foci situated in the temporal and occipital lobes. Along with demyelization and emolition of the nervous tissue there appeared proliferation of glia cells, high activity of phagocytes and disturbances in the blood circulation (haemostasis, extravasation, increased permeability). As a result of the damage of vessels there was found an increased activity of basic phosphatase and adenosine-tri-phosphatase.

KAZIMIERZ MARKIEWICZ, ZYGMUNT KULETA, ANDRZEJ DEPTA, ZBIGNIEW ŁUCZAK

Badania skuteczności terapeutycznej preparatu Ditrivet u cieląt i prosiąt

Z Instytutu Chorób Niezakaźnych Wydziału Weterynaryjnego AR-T w Olsztynie

W związku ze zjawiskiem oporności drobnoustrojów na antybiotyki, wielu autorów zwraca od szeregu już lat uwagę na celowość stosowania w zwalczaniu chorób bakteryjnych, w tym również przewodu pokarmowego i układu oddechowego, preparatów sulfonamidowych (1, 3, 8, 11, 12, 14, 19). Zagadnienie to zasługuje obecnie tym bardziej na uwagę, że bliższe poznanie przemiany pośredniej bakterii pozwoliło na wprowadzenie do terapii czynnika upośledzającego te procesy na etapie syntezy kwasów nukleinowych. Hitchings i wsp. (13) otrzymali związek p.n. trimethoprim (2,4-dwuamino-5-3, 4,5-trójmetoksy-benzyl-pirimidina) mający właściwości antymetabolitu o działaniu hamującym aktywność reduktaz bakteryjnych, biorących udział w przemianie kwasu foliowego. Trimethoprim (TMP) nie wywiera jednak takiego wpływu na analogiczne układy enzymatyczne warunkujące metabolizm kwasu foliowego w komórkach zwierzęcych. Wg Baretta i wsp. (2) związek ten jest 10^4 razy mniej aktywny w stosunku do reduktaz zwierzęcych niż bakteryjnych, rozmieszczenie jego natomiast w tkankach podobne jest do rozmieszczenia większości sulfonamidów. Połączenie tego związku w odpowiednim stosunku z sulfonamidem wykazuje synergistyczne działanie przeciwbakteryjne (6, 13, 19). Bushby i wsp. (5, 6) wykazali, że stosując trimethoprim z sulfadiazyną w równych częściach, można uzyskać zahamowanie wzrostu bakterii kosztem znacznie niższych dawek niż przy użyciu każdego z tych składników osobno. Również Ham-

za i wsp. (12), przeprowadzając badania nad skutecznością leczniczą preparatu Borgal, stanowiącego połączenie TMP i sulfadoksyny w stosunku 1:5, wyrażają pogląd, że połączenie takie pozwala na zmniejszenie dawki sulfonamidu do połowy przy zachowaniu tej samej efektywności terapeutycznej związku. Podobne wyniki uzyskali też Böhni (4) oraz Markiewicz i wsp. (18) odnośnie preparatu Trivetrin.

Celem niniejszej pracy było ustalenie skuteczności leczniczej preparatu Ditrivet, produkcji krajowej, w zwalczaniu stanów zapalnych przewodu pokarmowego i układu oddechowego u cieląt i prosiąt oraz ewentualnego szkodliwego działania ubocznego preparatu u tych zwierząt.

Materiał i metody

Badaniem objęto 658 zwierząt, w tym 183 cielęta i 128 prosiąt chorych na kolibakteriozę. Cielęta były różnej płci, w wieku od kilku dni do kilku tygodni, rasy nizinnej, czarno-białej, prosięta — od kilku dni do 3 m-cy, rasy wielkiej białej. Rozpoznanie choroby opierano na wynikach badań klinicznych i bakteriologicznych. Preparat stosowano doustnie raz dziennie przez 5—7 kolejnych dni w dawce 6,25 i 12,5/50 kg ciężaru ciała (kg c.c.), co stanowi 15 i 30 mg czystej substancji/1 kg c.c. U wszystkich zwierząt wykonano przed, w czasie i po leczeniu przedmiotowe badania kliniczne, a u 60 cieląt, w tym 30 chorych na bronchopneumonię i 30 na kolibakteriozę, ponadto przed i w 24 godziny po zakończeniu podawania leku — badania hematologiczne krwi obwodowej i biochemiczne surowicy.

U 12 cieląt zdrowych przeprowadzono również oznaczenie stężenia preparatu w surowicy z tym, że u 6 z nich po doustnym podaniu w dawce 15 mg/kg, u pozostałych 6 sztuk — 30 mg czystej substancji/

kg c.c. Poziom preparatu w surowicy określano metodą mikrobiologiczną kolejnych rozcieńczeń wobec szczepu *Shigella flexneri*. Badano też wrażliwość izolowanych szczepów bakteryjnych na omawiany preparat, posługując się metodą dyfuzyjno-krążkową.

Ze wskaźników hematologicznych oznaczano zawartość hemoglobiny i liczbę krwinek czerwonych metodą kolorymetryczną, liczbę hematokrytów — metodą mikrohematokrytu i liczbę krwinek białych — metodą komorową. W surowicy określano poziom białka całkowitego — metodą biuretową, frakcje białkowe — metodą elektroforezy bibułowej, aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i alaninowej (AlAT) — metodą Reitmana-Frankela, fosfatazy alkalicznej (AP) — metodą Bessey-Lowry, cholinesterazy (ChE) — metodą Molandera oraz zawartość elektrolitów Na i K — metodą fotometrii płomieniowej przy użyciu aparatu Elaphokol firmy Zeiss i Cl — metodą Brunsza. Powyższe oznaczenia wykonano bezpośrednio po pobraniu krwi.

Wyniki

Będący przedmiotem badań preparat Ditrivet stanowi połączenie trimethoprimu i sulfadiazyny w stosunku 1:5 (trimethoprim 0,02, sulfadiazyna 0,10, basis ad 1,00). Jest to lek w postaci białego proszku, dający z wodą równomierną, utrzymującą się przez dłuższy czas zawieszinę, przeznaczony do stosowania doustnego.

Z wyosobnionych szczepów *Salmonella*, *Escherichia* i *Pasteurella* nie wykazywały oporności, natomiast *Erysipelothrix*, a zwłaszcza *Staphylococcus* i *Streptococcus* były na badany preparat mniej wrażliwe. Czas utrzymywania się preparatu w surowicy cieląt po jednorazowym podaniu doustnym w dawce 15 mg/kg c.c. wynosił 12 godzin, w dawce 30 mg/kg c.c. — 24 godziny.

Cielęta i prosięta objęte doświadczeniem pochodziły z ośrodków produkcji wielkostadnej. Obraz kliniczny związany zarówno z odoskrzelowym zapaleniem płuc jak i kolibakteriozą był typowy, a objawy chorobowe średnio nasilone. Przebieg obu procesów był w większości przypadków ostry. Wyniki leczenia przedstawia tab. 1, a badań hematologicznych i biochemicznych odpowiednio tab. 2 i 3.

i Tribissen f-my Wellcome i inne) wiąże się z wrażliwością drobnoustrojów na sulfonamid i trimethoprim oraz synergistycznym ich działaniem. Ogólnie uważa się, że oporność drobnoustrojów w stosunku do tych preparatów nie odgrywa aktualnie większej roli. Wyniki badań własnych uzyskane w tym zakresie pokrywają się w znacznym stopniu z powyższą opinią. Wyosobnione od chorych zwierząt szczepy okazały się wrażliwe na badany preparat, a niektóre z nich jak paciorkowce i gronkowce wykazywały niewielką tylko oporność.

Skuteczność omawianych preparatów w zwalczaniu infekcji bakteryjnych u zwierząt wiąże się również z szybkim ich wchłanianiem się z przewodu pokarmowego i osiąganiem odpowiedniego stężenia w tkankach i krwi. Bushby i wsp. (6) wykazali na myszkach, że trimethoprim już w 15 minut po podaniu może być wykryty w tkankach, szczególnie w wątrobie i nerkach. Obecność preparatu we krwi u badanych cieląt stwierdzono w 2 godziny po doustnym podaniu preparatu, a czas utrzymywania się do 24 godzin. Szybkie wchłanianie się leku z przewodu pokarmowego tłumaczy skuteczność jego działania w przebiegu zakażeń bakteryjnych ogólnoustrojowych i dotyczących poszczególnych narządów.

Wyniki badań nad wartością leczniczą preparatu nie odbiegały od wyników uzyskanych w tym zakresie przez innych autorów. Zarówno w przebiegu stanów infekcyjnych przewodu pokarmowego jak i układu oddechowego otrzymano wysoki stopień wyleczenia. Z ogólnej liczby 646 zwierząt poddanych terapii u 572

Tab. 1. Wyniki leczenia zwierząt

Gatunek zwierząt	Liczba zwierząt	Rozpoznanie kliniczne	Dawka leku w mg/kg c.c.	Wyniki leczenia		
				wyleczenie	poprawa lub okresowe ustąpienie objawów	zejście śmiertelne
cielęta	183	odoskrzelowe zapalenie płuc	15 — 30	158	23	2
cielęta	237	kolibakterioza	15 — 30	209	21	7
prosięta	128	odoskrzelowe zapalenie płuc	15 — 30	116	9	3
prosięta	100	kolibakterioza	15 — 30	89	9	—

Omówienie wyników

Stosowanie w praktyce weterynaryjnej preparatów sulfonamidowych z trimethoprimem, jako antymetabolitem hamującym aktywność reduktaz bakteryjnych biorących udział w przemianie kwasu foliowego, wydaje się jak najbardziej uzasadnione, wobec występującego zjawiska narastania oporności drobnoustrojów na najczęściej używane w praktyce antybiotyki. Wysoka skuteczność lecznicza preparatów tej grupy (Borgal f-my Hoechst, Trivetrin

miało miejsce całkowite wyleczenie, co stanowi 88,5%, u 62 — częściowa lub okresowa poprawa (9,5%) u pozostałych 12 stosowanie leku nie dało zamierzonego efektu (2%). Pierwsze wyniki korzystnego działania preparatu obserwowano w większości przypadków po 3 dniach, a ustępowanie objawów chorobowych i powrót do zdrowia po 5 dniach leczenia. U kilku cieląt i prosiąt stwierdzono w parę dni po ustąpieniu objawów lub częściowej poprawie klinicznej nawrót i ponowne nasilenie choroby.

Tab. 2. Średnie wartości wskaźników hemogramu, białka całkowitego i frakcji białkowych u cieląt

Gatunek zwierząt	Liczba zwierząt	Rozpoznanie kliniczne	Czas badania	Zawartość hemoglob. w g%	Liczba krwinek czerw. w mil.	Liczba hematokr. w %	Liczba kr. białych	Białko całkowite w g%	Frakcje białk. w % wzgl.			
									Albuminy	Globuliny		
										alfa	beta	gamma
Cielęta	30	odoskrzelowe zapalenie płuc	przed leczeniem	9,7	5.471	33,6	7.956	5,86	41,9	22,8	15,5	19,7
			po leczeniu	9,5	5.235	32,3	8.165	5,89	43,4	22,5	14,2	19,8
Cielęta	30	kolibakterioza	przed leczeniem	9,8	5.431	33,8	8.183	6,43	34,4	26,8	13,9	24,8
			po leczeniu	10,0	5.458	34,4	8.911	6,72	39,0	23,5	12,6	24,8

Podobną w przybliżeniu skuteczność badanego preparatu odnotowano w stanach zapalnych układu oddechowego jak i przewodu pokarmowego. Nie stwierdzono też wyraźnej różnicy w skuteczności leczenia chorych zwierząt w zależności od zastosowanej dawki preparatu w wysokości 15 i 30 mg czystej substancji/kg c.c. Zdaniem innych autorów (1, 11, 20) zwiększenie dawki leczniczej preparatu Trivetin, która wynosi 15 mg/kg c.c., nie przyczynia się także do uzyskania lepszych efektów leczenia.

Stosunkowo słabsze wyniki uzyskane u cieląt w stanach przewlekłych choroby, zwłaszcza enzootycznego odoskrzelowego zapalenia płuc, związane są z bardziej zaawansowanymi zmianami chorobowymi w ustroju i zmniejszoną przez to możliwością jego mechanizmów obronnych. Wskazuje to, zgodnie z ogólnie przyjętymi poglądami, na niewątpliwie korzyści możliwie wczesnego przystępowania do leczenia tych stanów chorobowych u zwierząt.

Wyniki wykonywanych w czasie trwania doświadczenia badań hematologicznych krwi obwodowej i biochemicznych surowicy stanowią potwierdzenie skutecznego działania leczniczego i braku szkodliwego działania ubocznego preparatu Ditrivet. Wartości poszczególnych wskaźników hemogramu nie wykazywały w następstwie przeprowadzonego leczenia istotnych różnic w porównaniu do wyników odpowiednich oznaczeń wykonanych przed jego rozpoczęciem. Zmiany natomiast w zachowaniu się białek surowicy, polegające na niewielkim wzroście poziomu albumin i spadku globulin gamma, podobnie jak też i obniżenie aktywności AspAT i AP, pozostają prawdopodobnie

w związku z ustępowaniem stanu upośledzenia czynności wątroby, jakie mogło mieć miejsce u tych zwierząt w okresie trwania choroby (16, 17). Stwierdzone w tym czasie różnice w zachowaniu się elektrolitów w surowicy cieląt chorych na kolibakteriozę, manifestujące się wydatnym zwiększeniem poziomu sodu i nieznacznym spadkiem potasu, są również następstwem pozytywnych wyników leczenia. W przebiegu biegunki dochodzi bowiem do odwodnienia organizmu i zaburzeń w układzie elektrolitów związanych ze znacznym spadkiem zawartości sodu i miernym zwiększeniem potasu. Obserwowane w badaniach własnych zachowanie się elektrolitów u cieląt w czasie trwania i po ustąpieniu biegunki zgodne jest z wynikami otrzymanymi w tym zakresie przez innych autorów (7, 9).

Wyniki badań klinicznych i laboratoryjnych przemawiają za dobrą tolerancją omawianego preparatu przez poddane leczeniu zwierzęta. Wpływa na to stosunkowo niska dawka lecznicza sulfonamidu, jaką można stosować w związku z synergistycznym działaniem przeciwbakteryjnym obu składników preparatu oraz nieszkodliwością dla zwierząt trimethoprimu w dawce terapeutycznej. Związek ten, jak już wspomniano, rozmieszczony jest w tkankach podobnie do sulfonamidów, ale jego aktywność w stosunku do reduktaz zwierzęcych jest znikoma w porównaniu do bakteryjnych (18).

W oparciu o uzyskane wyniki badań należy stwierdzić, że preparat Ditrivet jest wysoce

Tab. 3. Średnie wartości aktywności enzymów oraz zawartości Na, K i Cl w surowicy cieląt

Gatunek zwierząt	Liczba zwierząt	Rozpoznanie kliniczne	Czas badania	AspAT w IU	ALAT w IU	AP j.B.	ChE ΔpH	Cl mEq/l	Na mEq/l	K mEq/l
cielęta	30	odoskrzelowe zapalenie płuc	przed leczeniem	34,0	7,0	0,76	0,09	—	—	—
			po leczeniu	22,1	8,0	0,64	0,13	—	—	—
cielęta	30	kolibakterioza	przed leczeniem	55,8	8,4	1,06	0,14	70,9	132,9	5,6
			po leczeniu	37,2	8,7	0,78	0,10	71,6	139,4	5,2

skutecznym lekiem w zwalczaniu zakaźnych stanów zapalnych układu oddechowego oraz przewodu pokarmowego u cieląt i prosiąt i w dawce leczniczej wynoszącej 15—30 mg czystej substancji/kg c.c. nie wywołuje on objawów szkodliwego działania ubocznego.

Piśmiennictwo

1. Aviado D. M., Singh G., Berkley R.: *Chemotherapy* 14, 37, 1969.
2. Barnett M., Bushby S. R. M.: *Vet. Rec.* 37, 43, 1970.
3. Becker W., Daerr H. G.: *Blauen Hefte Tierärztl.* 45, 195, 1971.
4. Böhm E.: *Blauen Hefte Tierärztl.* 49, 429, 1972.
5. Bushby S. R. M., Barnett M.: *Proceedings 5 International Congress of Chemotherapy, Vienna 1967.*
6. Bushby S. R. M., Hitchings G. H.: *Brit. J. Pharm. Chemother.* 53, 72, 1968.
7. Depta A.: *Rozprawa doktorska, WSR Olsztyn, 1972.*
8. Drew C. D. M., Hughes D. T. D., Jenkins G. C.: *Proceedings 5 International Congress of Chemotherapy, Vienna 1967.*
9. Fayet I. C.: *Revue Elev.* 25, 57, 1970.
10. Garrod L. P., Waterworth P. M.: *Proceedings 5 International Congress of Chemotherapy, Vienna 1967.*
11. Glawisching E., Manath E., Schenk H., Schulbi W., Winkler R., Werner-Tutschku V.: *Wien. Tierärztl. Mschr.* 59, 3, 1972.
12. Hamza B., Rhem W. F.: *Blauen Hefte Tierärztl.* 48, 387, 1972.
13. Hitchings G. H., Herman T. A., Hurlbet B. S., Bushby S. R. M.: *Proceedings 3 International Congress of Chemotherapy, Stuttgart 1964.*
14. Hitchings G. H., Falco E. A., Eliou G. B., Singler S., Waring G. B., Hutchison D. J., Burchenal J. H.: *Arch. Biochem. Biophys.* 40, 479, 1952.
15. Ivos J., Doplihar S.: *Vet. Arh.* 41, 1, 1971.
16. Kwiatkowski T.: *Pol. Arch. wet.* 9, 577, 1966.
17. Markiewicz K., Kuleta Z., Borzemski J.: *Zesz. Nauk. AR-T Weterynaria* 1, 1973.
18. Markiewicz K., Markiewicz Z., Kuleta Z., Depta A.: *Nowości Weterynarii* 3, 295, 1974.
19. Mazurczak J.: *Medycyna Wet.* 28, 612, 1972.

Adres autora: prof. dr Kazimierz Markiewicz, 10-728 Olsztyn-Kortowo, Wydział Weterynaryjny AR-T.

Маркевич К., Кулета З., Дэпта А., Лучак З. — Исследования по терапевтической эффективности препарата Ditrivet у телят и поросят.

Исследования подвергли 658 животных, в том числе 420 телят и 226 поросят больных бронхопне-

вмонией или колибактериозом. У 30 телят больных бронхопневмонией и у 30 больных колибактериозом исследовали кровь на содержание гемоглобина, гаматокритное число, количество красных и белых кровяных телец, а сыворотку крови на полный белок, белковые фракции, на элекролиты Na, K, Cl и на активность энзимов: AspAT (глутаматаспараттрансаминаза), AlAT (глутаматаланинтрансаминаза), AP (алкалическая фосфатаза) и ChE (холинэстераза).

Определяли также чувствительность выделенных бактерий, а у 12 здоровых телят также концентрации препарата в сыворотке крови. Препарат Ditrivet применяли терапевтически перорально в форме суспензии в воде или в молоке 1 раз в день в течение 5 очередных дней в дозах 6,25 г и 12,5 г/50 кг ж.в. Из числа 646 животных полное излечение получили у 572, частичное улучшение у 62 больных. У остальных 12 животных действие препарата оказалось неэффективным. Побочного вредного действия препарата не наблюдали.

Markiewicz K., Kuleta Z., Depta A., Łuczak Z. — The therapeutic efficacy of „Ditrivet” in calves and piglets.

The examinations have been carried out on 658 animals, i.e. on 420 calves and 226 piglets with the symptoms of bronchopneumonia or colibacteriosis. Histological examinations were performed in 30 calves with pneumonia and 30 with colibacteriosis. There were determined the content of haemoglobin, haematocrite, the number of erythrocytes and leukocytes, the total protein and protein fractions of the serum, the amount of Na, K, Cl, the activity of AspAT, AP, and ChE. The sensitivity pattern of isolated bacteria was determined as well. The concentration of the drug was tested in 12 normal calves. „Ditrivet” was given orally in the form of a suspension in water or milk once a day for 5 successive days at the dose of 6.25 and 12.5 per 50 kg of liveweight. Out of 646 animals there were cured 572; in 62 there was noted a partial improvement and in 12 the drug appeared to be ineffective. There were not found any side-effects.

WRAY C., SOJKA W. J., PATERSON A. B.: *Badania nad powstawaniem oporności na chloramfenikol u Salmonella typhimurium. (Studies on the development of chloramphenicol resistance in Salmonella typhimurium).* *Res. Vet. Science* 18, 94—99, 1975 (1).

Terapia za pomocą chloramfenikolu ostrych i chronicznych infekcji wywołanych przez *Salmonella typhimurium* u myszy, nie powoduje powstawania mutantów opornych na ten antybiotyk. Natomiast in vitro formy odporne powstają stosunkowo łatwo. Przeniesienie oporności na chloramfenikol ze szczepu *E. coli* X12 na szczep *S. typhimurium* 5235 uzyskano u 15 spośród 20 badanych myszy. Zwierzętom zastosowano doustnie duże dawki szczepów wraz z antybiotykiem. Kiedy przeprowadzono podobne badania u zwierząt, którym nie podano antybiotyku, wówczas udało się wyizolować jedynie nieliczne szczepy odporne za chloramfenikol od 3 spośród 18 badanych myszy. Wykazano również, że zjadliwość opornych szczepów *S. typhimurium* powstałych in vitro i in vivo nie różni się od zjadliwości szczepów wyjściowych.

W.W.

JESSETT D. M., RAMPTON C. S.: *Występowanie przeciwciał przeciwko wirusowi IBR u bydła w Kenii. (The incidence of antibody to infectious bovine rhinotracheitis virus in Kenyan cattle).* *Res. Vet. Science* 18, 225—226, 1975 (2).

W okresie od 1966 do 1974 r. przebadano 3204 surowice otrzymane od bydła pochodzące z 34 obwo-

dów (na 42 obecne) na terenie Kenii. Badania przeprowadzone testem seroneutralizacji wykazały obecność przeciwciał w surowicy zwierząt pochodzących ze wszystkich obwodów. U bydła w wieku powyżej 2 lat miana były najwyższe. Ponadto przebadano surowice kóz, w których również wykazano obecność przeciwciał przeciw wirusowych. Wyniki dowodzą o powszechnym występowaniu tego schorzenia na terenie Kenii.

W.W.

BUTLER E. J., CURTIS M. J.: *Działanie endotoksyny E. coli na stężenie elementów mineralnych w płazmie ptactwa domowego. (The effects of Escherichia coli endotoxin on the concentrations of mineral elements in the plasma of the domestic fowl).* *Res. Vet. Science* 18, 36—40, 1975 (1).

Wprowadzenie dożylnie endotoksyny *E. coli* (serogrupa 0 111: B₄) 8—9 tygodniowym ptakom powodowało spadek poziomu potasu i wapnia w ich płazmie w okresie 9 godz. po iniekcji. Zmiany w koncentracji potasu wiązały się z nieznacznym wzrostem stężenia sodu, a niekiedy ze spadkiem magnezu (wówczas gdy notowano spadek wapnia). Zjawisko to może być spowodowane właściwościami wiązania się endotoksyny z metalem, jej powinowactwem do błon komórkowych i oddziaływaniem na wydzielanie się hormonów adrenokortykotropowych.

W.W.