

MEDYCYNĄ WETERYNARYJNA

ORGAN POLSKIEGO TOWARZYSTWA NAUK WETERYNARYJNYCH

ZASOPISMO POŚWIĘCONE NAUCE I PRAKTYCE WETERYNARYJNEJ
ZAŁOŻONE W 1945 R. PRZEZ WYDZIAŁ WETERYNARYJNY W LUBLINIE

REDAKCJA

Redaktor naczelny: prof. dr Edmund PROST

Członkowie Komitetu Redakcyjnego: prof. dr Ryszard BADURA, prof. dr Jerzy MAZURCZAK, prof. dr Abdon STRYSZAK, doc. dr Stanisław WOŁOSZYN — sekretarz naukowy.

RADA PROGRAMOWA

Dr Anatol BACHAREWICZ, prof. dr Władysław BIELAŃSKI, prof. dr Zygmunt EWY, prof. dr Roman HOPPE, prof. dr Tadeusz JASTRZĘBSKI, prof. dr Lech JASKOWSKI, dyr. dr Zbigniew JARZĘBSKI, doc. dr Adam KADZIOLKA, płk dr Stefan KOSSAKOWSKI, prof. dr Stanisław KRAUSS, prof. dr Józef KULCZYCKI, prof. dr. Zdzisław LARSKI, prof. dr Jerzy LIPANOWICZ, dr Władysław LUTYŃSKI, dyr. dr Henryk OBERFELD, prof. dr Wincenty PEZACKI, prof. dr Wiktor STEFANIAK, prof. dr Marian TRUSZCZYŃSKI, prof. dr Aleksander ZAKRZEWSKI, prof. dr Eugeniusz ŻARNOWSKI.

PATOLOGIA I TERAPIA

TADEUSZ GARBULIŃSKI

Wrocław

Chemioterapeutyki w leczeniu weterynaryjnym*)

Badania Pawła Ehrlicha doprowadziły do odkrycia, że niektóre związki chemiczne nie tylko barwią drobnoustroje, ale również je zabijają. Od tego czasu rozpoczęły się poszukiwania za coraz to skuteczniejszymi związkami chemioterapeutycznymi. Musiały one często zbaczać z głównego traktu. Uboczne produkty syntezy okazywały się w działaniu bardziej interesujące. Ehrlich stwierdził przeciwmalaryczną aktywność błękitu metylowego i szeregu zasadowych barwników trójfenylometanowych. Dążąc poprzez syntezy do obniżenia ich toksyczności otrzymał dwuchloro-parafuksynę przewyższającą poprzednie związki i nazwaną trypanozanem. W kolejnych badaniach okazało się jednak, że czysta substancja działała słabiej od produktu technicznego. Czynne zanieczyszczenie było pochodną akrydyny, a dalsza kontynuacja badań doprowadziła do otrzymania trypaflawiny i rywanolu. Już wtedy biolog i lekarz wskazywał kierunki rozwoju chemii leków.

Wiadomo było od dawna, że trypanosomy podczas snu zimowego zwierząt będących ich żywicielami, nie znajdują odpowiednich dla siebie warunków rozwoju. Przyczyną jest zmniejszenie stężenia glukozy we krwi w czasie naturalnej hibernacji. Wyszło stąd wniosek, że substancje obniżające poziom cukru we krwi mogą ułatwiać leczenie trypanosomiozy. Jeszcze w latach 20-tych dokonano w angielskiej firmie May and Baker syntezy związku zwanego syntalimą, jak również pokrewnych

związków czynnych *in vitro* przeciw trypanosomom. Później otrzymano skuteczną w śpiączce pentaminę i po kilku latach germaninę, a u Hoechsta wyprodukowano znany w weterynarii berenil, skuteczny w babeziozie i trypanosomiozie. W dalszej przeróbce leku znikło działanie przeciwpierwotniakowe i antybakteryjne, natomiast pojawiła się aktywność przeciw schistozomom. Ponieważ należało one do trematodów, przeto zaczęto szukać dalszych pochodnych, czynnych wobec motylicy. Po wielu latach prace doprowadziły do syntezy 1,4-dwuaminodwufenylometanu. Niestety okazało się w badaniach na większych zwierzętach, że preparat wywołuje ślepotę. Dalsza chemiczna przeróbka preparatu doprowadziła jedynie do wyprodukowania hetolu, który jako chlorowany węglowodór nie jest w pełni bezpieczny. Zawile i skaliste są zatem drogi, którymi podążają razem — lekarz, biolog i chemik. Rzadko wieloletni trud uwieńczony zostaje sukcesem, ale dzięki wytrwałości, a nawet szlachetnemu uporowi możemy dziś mówić o dużych osiągnięciach chemioterapii. Zwłaszcza odkrycie penicyliny przez Aleksandra Fleminga wniosło w nią prawdziwą rewolucję.

Wprowadzenie penicyliny do leczenia wzbudziło wielkie nadzieje. Upatrywano w niej panaceum na wszystkie schorzenia. Dziś wiadomo, że tak nie jest. Okazało się, że antybiotyki wymagają zachowania ostrożności w stosowaniu, umiejętnego dawkowania, a nade wszystko rozsądnego ich wykorzystania.

Liczba antybiotyków występujących w obrocie krajowym wynosi około 20. Jeszcze mniej

*) Referat wygłoszony na plenarnym posiedzeniu IV Zjazdu PTNW odbytego w Warszawie w dniach 16—18.IV.1970.

używa się ich w praktyce lekarskiej, a kilka tylko dostępnych jest dla użytku weterynaryjnego. Antybiotyki można klasyfikować według chemizmu działania, pochodzenia biologicznego lub właściwości leczniczych. Podział z punktu widzenia terapii jest dla weterynarii najbardziej uzasadniony. Wg Wolter'a i Heilmeyer'a dzieli się antybiotyki na 6 grup.

1) wzorcowe (można je nazwać podstawowymi). Wyróżnia się wśród nich związki:

a) o względnie ograniczonym działaniu — penicylina, streptomycyna,

b) o szerokim zakresie działania — chloromycetyna (syn. Chloramfenikol, Detreomycyna), tetracyklina, ampicylina, cefalosporyny.

2) działające głównie na bakterie gram-dodatnie — grupa erytromycyny, bacytracyny, nowobiocyna, ristocetyna, wankomycyna, kwas fuzydynowy, antybiotyki peptolidowe, linkomycyna, ryfamycyna.

3) działające głównie na bakterie gram-ujemne — kanamycyna, neomycyna, kolistyna, gentamycyna, polimyksyna B i E, paromycyna.

4) antybiotyki o szczytowym wybiórczym działaniu:

a) fungistatycznym — gryzeofulwina, nystatyna, trychomycyna, amfoterycyna, hamycyna, notamycyna (syn. Pimarycyna).

b) na pierwotniaki — trychomycyna, fumagilina.

5) stosowane miejscowo — tyrotrycyna.

6) tuberkulostatyczne — streptomycyna, cykloseryna, kanamycyna, wiomycyna, tetracyklina, kapreomycyna.

Istnieją trzy różne mechanizmy działania antybiotyków:

1) hamowanie biosyntezy ścianek komórki bakteryjnej — penicylina, cefalosporyna, bacytracyna, cykloseryna, nowobiocyna, wankomycyna, rystacyna.

2) uszkodzenie błony cytoplazmatycznej (zaburzenia w przepuszczalności błony) — kolistyna, streptomycyna, grupa neomycyny.

3) hamowanie regulacji przemiany materii przez ograniczenie syntezy białek — chloramfenikol, ryfamycyna, antybiotyki peptydowe, tetracykliny.

W piśmiennictwie ostatnich lat omawianych jest kilka nowszych antybiotyków z grupy tetracykliny.

Metacyklina (syn. Rondomycyna), 6-metyleno-5-hydroksytetracyklina nieznacznie tylko przewyższa walory demetylochlortetracykliny zwanej demetyloaureomycyną. Ta ostatnia jest pochodną tetracykliny, natomiast metacyklina pochodną oksytetracykliny czyli terramycyny (oksyterracyliny). Obydwa antybiotyki (metacyklina i demetyloaureomycyna) wykazują szeroki zakres działania. Przy pomocy metacykliny uzyskuje się w porównaniu z innymi antybiotykami szczególnie dobre wyniki w leczeniu zakażeń dróg oddechowych. Przewyższa inne

w działaniu na gronkowca złocistego, paciorkowce ropotwórcze i dwoinki zapalenia płuc.

Nowym antybiotykiem jest limecyklina (syn. Tetralysal) — tetracyklino-L-metylenolizyna. Leczniczo nie jest on lepszy od poprzednich, posiada jednak tę wyższość, że jest dobrze rozpuszczalny w wodzie i tworzy roztwory o pH 7,8. Podobnie dobrze rozpuszczalnym antybiotykiem jest tetraweryna (syn. Reverin „Polfa”). Nadaje się do wstrzykiwań dożylnych i działaniem swym obejmuje bakterie gram-dodatnie i ujemne, riketsje, niektóre wirusy i pierwotniaki.

Weterynaria zainteresowała się tylozyną. Ten antybiotyk z grupy makrolidów znalazł najpierw zastosowanie w chronicznych schorzeniach układu oddechowego u drobiu (*Mycoplasma gallisepticum*). Próbowano nawet niszczyć PPLO w jajach przez ich zanurzenie w roztworze antybiotyku. Tylozyna była również użyta w kombinacji z innymi antybiotykami do zwalczania pastwiskowych wzdęć bydła (pasture bloat in cattle). Skuteczność tylozyny zanotowano także w leczeniu dyzenterii świń, powodowanej przez *Vibrio coli*. Antybiotyk podawano w wodzie do picia lub karmie; w kraju Janowski i Wijaszka uzyskali zadowalające rezultaty. Silven (Szwecja) badał *in vitro* aktywność tylozyny w stosunku do *Mycoplasma gallisepticum*. Działała ona znacznie silniej niż tetracyklina oraz kanamycyna i syntodecyna. Pneumonię u świń na tle mykoplazmozy leczył Switzer za pomocą tylozyny i lino-mycyny.

Postąpiły też naprzód badania nad mechanizmem działania makrolidów. Stwierdzono, że erytromycyna hamuje inkorporację fenyloalaniny do systemu chromozomalnego bakterii. Wypowiadane są ponadto opinie, że chloramfenikol i erytromycyna wykazują podobny sposób działania w stosunku do kwasu rybonukleinowego pośredniczącego w biosyntezie protein.

Są doniesienia, że makrocyklina w skład której wchodzi erytromycyna i tetracyklina, radykalnie przerywa postęp zakażeń w obrębie układu moczowo-płciowego z odpowiednimi wykładnikami w obrębie nasienia. Sprowadza do normy objętość ejakulatu, liczbę plemników, ich ruchliwość i przeżywalność, kilkakrotnie zmniejszoną przez chorobę; przywraca prawidłową budowę komórek i podnosi zawartość fruktozy w spermie. Jak wiadomo makrocyklina znajduje zastosowanie w przypadkach stwierdzenia oporności na większość powszechnie stosowanych antybiotyków.

Nowe makrolidy opisywane w piśmiennictwie światowym jak cyrramycyna i akumycyna nie przyjęły się jak dotąd w leczeniu weterynaryjnym.

W ostatnich latach notuje się nasilenie grzybic zwierzęcych. Znane są przypadki padnięć wskutek grzybiczego zapalenia żwacza, poja-

wiają się grzybice systemowe u cieląt po leczeniu antybiotykami, mykoplasmoza i aspergilloza ptaków. Cook uzyskiwał dobre wyniki w leczeniu mykoplasmozy indyków po jednorazowej większej dawce spiromycyny. Quenhorst zaleca zwalczać aspergillozę kurcząt przez dodawanie do wody amfoterycyny B. Kostin leczył kandydię ptaków nystatyną, zaś Mills w systemowej kandydiazie cieląt, powstałej w następstwie długotrwałego leczenia antybiotykami, stosował z powodzeniem 20% roztwór jodku potasu. Wydaje się, że kompleksowe leczenie grzybic za pomocą fungistatycznych antybiotyków i jodku potasu jest godne polecenia.

Oprócz powyżej wymienionych antybiotyków stosowane są w grzybicach — grzeofulwina i pimarycyna. Pierwsza służy do leczenia grzybic skóry, druga jest aktywna wobec drożdżaków i grzybów — *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor*, *Trichoderma*, *Cladosporium* i *Paecilomyces*. Stwierdzono jej skuteczność w oskrzelowo-płucnych mykozach powodowanych przez *Aspergillus fumigatus* oraz w różnych postaciach *vaginitis*, trichosomiazach i moniliazach.

Terapia w kokcydiozach oparta jest na szerokim asortymencie leków. Nitrofurany nie w każdej postaci kokcydiozy są w pełni skuteczne, co wymaga poszukiwania metod skojarzonego leczenia, którego próbował w kraju Zahaczewski i wsp. stosując z pożytkiem preparaty furanowe łącznie z sulfametazyną w kokcydiozie młodego bydła rzeźnego. Przed tym jeszcze Zarina i Klimes niezależnie od siebie opublikowali wyniki świadczące o nieskuteczności związków furanu u drobiu w *E. meleagridis* i znacznie słabszym efekcie leczniczym niż po sulfadimidynie w innych przypadkach kokcydiozy. Natomiast dobre wyniki uzyskuje się pod wpływem mieszaniny amprolium z sulfakinoksaliną, podawanej z wodą do picia. Na przykładzie Sulfisoksazolu (syn. Gantrisin) wykazano, że dodanie do sulfonamidu antagonistów kwasu foliowego (Folic — Folinic Acid) potęguje lecznicze działanie sulfonamidów w kokcydiozie, podobnie jak potęguje aktywność Ethopabatu (metylo-4-acetamino-2-etoksybenzoesanu), który analogicznie do sulfonamidów jest także antagonistą kwasu paraaminobenzoowego.

W terapii antybiotykowej stwierdzono u kurcząt skuteczność framycetyny (syn. Framygen, Genatosan) przeciw *E. tenella*, a chlorotetracykliny wobec *E. tenella* i *E. acervulina*, przy czym okazało się, że dodatek preparatu wapniowego wzmacnia to działanie. Ponadto Gerriets (1961) poczynił interesujące spostrzeżenie, że śmiertelność w kokcydiozie wywołanej przez *E. tenella* znacznie się obniża przez wprowadzenie do diety wit. K. Dodatni ten wpływ jest szczególnie widoczny w stanach ostrej hemoragii. Ponadto stwierdzono, że kojarzenie wit. K z innymi związkami chemioterapeutycznymi

np. z amprolium, również podnosi ich skuteczność.

W kokcydiozie bydła bardzo aktywną jest linkomycyna zarówno po podaniu *per os* jak i po iniekcjach domięśniowych. Godzi się w tym miejscu wspomnieć o próbach leczenia fenotiazyną kokcydiozy cieląt przez Chomczyński i Trusiak.

Z innych badań opublikowanych w światowym piśmiennictwie na temat chemioterapii w kokcydiozie wynika, że aktywność wykazują również następujące związki: ninhydrazon wobec *E. tenella* i *E. necatrix*; suramina, pamaquina oraz 6-azauracyl przeciw *E. tenella*; alfa-dwutiosemikarbazon wobec *E. necatrix*, *E. acervulina*, *E. maxima* i *E. burnetti*.

Z kolei kilka zdań na temat chemioterapii przeciwwirusowej. Ten dział chemioterapii jeszcze się nie rozwinął. Pewne właściwości przeciwwirusowe posiada amantadina (1964), wykazano to w doświadczalnych infekcjach myszy wirusem grypy A i A₂ oraz parainfluenzy wirusowej. Obiecujące wyniki uzyskali Japończycy w leczeniu wirusowego zapalenia mózgu za pomocą cefalomycyny oraz w testowaniu miromycyny, quinomycyny, minomycyny i aktidionu m. in. w chorobie Newcastle, a także wivomycyny aktywnej w pewnej mierze *in vivo* przeciw Newcastle, grypie i *encephalomyocarditis* (EMC). Stwierdzono także, iż właściwości przeciwwirusowe wykazuje distamycyna A, a to wobec *vaccinii*, *herpes simplex* i przeciw adenowirusom. Szereg innych związków wykazuje również podobne właściwości. Należy do nich sulfoniazyd i niektóre alfa-ketoaldehydy.

Wyniki uzyskiwane w doświadczeniach *in vitro*, niestety nie są na ogół potwierdzane *in vivo*, a co za tym idzie, rezultaty terapeutyczne są również bardzo ograniczone i niepewne. Główna trudność polega na tym, że wirusy rozmnażają się tylko wewnątrz komórek atakowanego organizmu. Do tego celu wykorzystują one albo swoje enzymy, albo indukują własne systemy enzymatyczne w komórce gospodarza. Gdyby się udało te układy enzymatyczne specyficznie zahamować, byłaby droga otwarta do chemioterapii przeciwwirusowej.

W ostatnich latach ukazało się wiele doniesień na temat zastraszająco szybkiego wzrostu opornych szczepów na antybiotyki. Są wśród nich także prace polskich ośrodków badawczych oparte na dużym materiale. Wskazują one na powagę tego zagadnienia, wynikłego w znacznej mierze z niefrasobliwego stosowania antybiotyków w żywieniu zwierząt i nieuzasadnionej naukowo profilaktyki antybiotykami, obliczonej na zmniejszenie skutków zaniedbań w zakresie zoohigieny. Jak bardzo nieekonomiczne i groźne w następstwach jest takie postępowanie pogwałcające podstawowe prawa biologiczne, posłużę się przykładami.

Wiadomo, że pod koniec lat 50-tych ustawodawstwo szeregu krajów zezwoliło na dodawanie antybiotyków do pasz zwierzęcych i do konserwowanej żywności. W związku z tym tylko na przestrzeni lat 1960—63 stwierdzono w Holandii wzrost oporności *S. typhimurium* na tetracykliny z 1,6% do 31,4%. W tym samym czasie na terenie Stanów Zjednoczonych śmiertelność i zachorowalność cieląt w wyniku salmonellozy stała się problemem alarmującym. Chemioterapia okazała się bezskuteczna. W Kanadzie w 1964 r. 91% szczepów *E. coli* wyizolowanych od drobiu była oporna na tetracykliny. Hemsley i wsp. opisując te badania wyrazili opinię, że ten zastraszająco szybki wzrost oporności bakterii wiąże się z powszechnym wykorzystywaniem antybiotyków w żywieniu zwierząt. W 1965 r. rumuńscy badacze Cernea i Batura badając oporność 135 chorobotwórczych szczepów *E. coli* wyisobnionych w ogniskach kolibacilozy stwierdzili, że spośród takich antybiotyków jak streptomycyna, aureomycyna, terramycyna, neomycyna, tetracyklina i polimyksyna, tylko neomycyna działa jeszcze skutecznie zarówno *in vitro* jak i *in vivo*.

W Polsce na przestrzeni 2 ostatnich lat (1968—69) wykonano szereg badań nad wrażliwością krajowych szczepów *E. coli*, *Pasteurella multocida*, *S. typhimurium*, *S. choleraesuis*, *S. dublin*, *S. gallinarum-pull.*, *Erysipelothrix insidiosa*, *Ps. aeruginosa*, *Proteus*, *Str. agalactiae*, *Staph. aureus*, *Diplococcus septicus*, *Bac. anthracis* — na antybiotyki, sulfonamidy i nitrofurany (Truszczyński i wsp., Tereszczuk i wsp., Madejski). Obiektem badań były setki szczepów jak w przypadku *E. coli* i dziesiątki innych. Badano oporność na chloromycetynę, streptomycynę, neomycynę, tetracyklinę, terramycynę, aureomycynę, erytromycynę, penicylinę, sulfatiazol, nitrofurazon, furazolidon i nitrofurantoinę. W rezultacie tych badań stwierdzono znaczny wzrost oporności w stosunku do wyników z lat 1964—65. Na większość antybiotyków oporność sięgała 70% przebadanych szczepów bakteryjnych. Spośród antybiotyków jedynie chloromycetyna i w mniejszym zakresie neomycyna wykazywały aktywność i nadal jeszcze mogą być stosowane w zwalczaniu salmonellozy, pasterelozy, różycy, zakażenia wymienia paciorkowcami bezmleczności i gronkowcami, zakażenia pałeczką odmieńca, a także w kolibakteriozach. Szczególnie dużą oporność stwierdzono na penicylinę, erytromycynę i tetracykliny. Dużo szczepów było opornych równocześnie na 3—5 antybiotyków stosowanych w naszym leczeniu weterynaryjnym.

Systematyczny wzrost oporności drobnoustrojów na antybiotyki wytrąca z rąk lekarza dotychczas bardzo skuteczną broń w zwalczaniu licznych schorzeń epizootycznych. Szczególnie niebezpieczne jest użycie w formie dodatku paszowego tetracyklin obdarzonych zdolnością wywoływania oporności krzyżowej.

Kłuciński wykazał w badaniach terenowych, że stosowanie oksytetracyliny paszowej wywołuje oporność beta-hemolitycznych *E. coli* na streptomycynę, neomycynę i chloromycetynę. Wynika stąd, że także ostatnie czynne jeszcze antybiotyki wymykają się nam z rąk z przyczyny wprowadzenia metod żywienia, które przeniknęły do naszego kraju z Zachodu, gdzie prywatny business, a nie społeczny interes utorował drogę takiemu wykorzystaniu odpadów gromadzonych przy produkcji i oczyszczaniu antybiotyków. Zwracałem na to uwagę jeszcze w 1962 r. w referacie na Wrocławskim Zjeździe PTNw. Dziś powstałe szkody wskutek nieuwzględnienia nie tyle głosów krytycznych, lecz podstawowej wiedzy o oporności, są już nieodwracalne. Wspominam o tym, by podkreślić, że stosunek nauk weterynaryjnych w Polsce do wspomnianych metod żywienia zwierząt był negatywny. Za szerzenie w naszym kraju oporności bakteryjnej i uczuleń dziś masowych u ludzi, przedstawiciele nauk weterynaryjnych nie są moralnie odpowiedzialni. Nigdy nie mogło być wydane odpowiedzialne lekarskie przyzwolenie na użycie antybiotyków w celach nielecniczych. Oczekiwane zaś ekonomiczne korzyści są również problematyczne. Mogę się w tym względzie powołać na badania Skulmowskiego, Krautforsta i Kozłowskiego, którzy stwierdzili wyższą śmiertelność zwierząt poddanych żywieniu paszami z dodatkiem antybiotyków oraz teratogenne działanie w okresie płodowym. Z badań zaś Brüggemanna wynika, że antybiotyki odkładają się w tkankach karmionych zwierząt i przebywają tam długi okres czasu. Zabiegi przetwórcze nie usuwają ich w pełni. W ten sposób stanowią one źródło uczuleń u ludzi. Opinia WHO i FAO w tej sprawie doprowadziła już w wielu krajach do wydania oficjalnego zakazu dodawania antybiotyków do pasz zwierzęcych. Można mieć nadzieję, że i nasz kraj wyciągnie stąd odpowiednie wnioski.

Powracając do właściwego tematu nawiążę jeszcze raz do badań krajowych nad wzrostem oporności, by z wniosków wypływających z tych badań nie uronić ważnego stwierdzenia, iż spośród trzech grup chemioterapeutycznych — antybiotyków, sulfonamidów i związków furanowych, te ostatnie są obecnie najsukcesowniej.

Na 450 szczepów *E. coli* wyizolowanych od świń dotkniętych chorobą obrzękową i od prosiąt chorych na *gastroenteritis*, jeden tylko szczep był oporny na nitrofurazon (Truszczyński i Ciosek). W latach 1964—65 podobne badania wykonano w Kanadzie (Hemsley i wsp.). Szczepy *E. coli* wyizolowano od drobiu. 91% szczepów było opornych na tetracykliny, a tylko 0,19% na nitrofurazon. Na znaczną aktywność nitrofurazonów w zwalczaniu kolibakteriozy prosiat zwracał uwagę w 1965 r. Dillard. W kolibakteriozie drobiu Graził próbował sto-

sować szczepionki z żywych i zabitych bakterii, ale skutecznym był tylko nitrofurazon. Tak więc w ostatnich latach związki furanowe wchodziły szerzej w chemioterapię i to nie tylko w lecznictwie weterynaryjnym. Zawodność antybiotyków i sulfonamidów, częste uczulenia, zmuszają medycynę do sięgania po furanowe rezerwy. Niezależnie od tego, że furazolidon znalazł zastosowanie w leczeniu infekcji pierwotniakowej, a pochodne izopropylowe i karboksymetylowe nitrofuralakrylamidu są skuteczne w ostrej schistosomiazie, to stosuje się obecnie u ludzi furazolidon w leczeniu biegunki na tle *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella* i *Proteus*, a nawet uzyskuje się znaczne polepszenie w zakażeniu *Entamoeba histolytica*. Medycyna nie donosi o poważniejszych przypadkach toksyczności nitrofuranów stosowanych również w pediatrii. Sporadycznie stwierdzane działania uboczne wyrażające się pobudzeniem żołądkowo-jelitowym i wzrostem napięcia mięśni szkieletowych natychmiast ustępuje po odstawieniu leku.

Wszystkie pochodne furanowe stosowane w krajowym lecznictwie weterynaryjnym, jak podają badania już zacytowane, wykazują dużą aktywność farmakologiczną i szerokie spektrum działania. Sugestię wysuwaną m. in. przez Tereszczuka i wsp., ażeby rozszerzyć krajowy asortyment leków opartych na nitrofuranach, należy ze wszech miar poprzeć. Jest ona, jak wynika chociażby z przytoczonych wyżej badań krajowych i zagranicznych, w pełni uzasadniona. Można się również spodziewać po doświadczeniach medycznych, że chemia pochodnych furanu będzie się nadal rozwijać.

Zanim nastąpi dalszy rozwój tej czy innej grupy chemioterapeutyków, nie powinniśmy jednak zaniedbać dostępnych nam obecnie dróg podnoszenia aktywności chemioterapii przez stosowanie leczenia kompleksowego lub wprowadzenie leków złożonych z więcej niż jednego związku aktywnego. Doświadczenia praktyki weterynaryjnej są po temu zachętą. Wykazano np., że skojarzenie aureomycyny z urotropiną daje lepsze efekty lecznicze niż sama aureomycyna w stosunku do *Salmonella Gärtneri* 16-krotnie, a do *E. coli* 4-krotnie (Archangielska). Perez proponuje do skojarzonego leczenia z antybiotykami i sulfonamidami dwumetylosulfo-tlenek (DMSO) wykazujący znaczną aktywność przeciwbakteryjną. Fortusznyj i wsp. stwierdzili, że bakteriostatyczne stężenia kolimycyny i miceryny zwiększają 10-krotnie skuteczność chlortetracykliny. Ciekawym jest tutaj fakt, że miano bakteriostatyczne kolimycyny i miceryny było niskie, a jednak po skojarzeniu z chlortetracykliną, efekt potencjalizacji działania zadziwiający. Skojarzona antybiotykoterapia jest w lecznictwie coraz szerzej stosowana. Nie chodzi tu tylko o tzw. antybiotyki złożone jak sigmamycyna czy makrocyclina. W medycynie praktykuje się od dawna połączenie nieswoistego leczenia bodźczego np. pano-

diny z antybiotykoterapią, co daje bardzo pomysne wyniki w przypadkach np. zakaźnego nieżytu dróg oddechowych, zapalenia oskrzeli itp. Tam gdzie trzeba obok zahamowania rozwoju drobnoustrojów wpłynąć pobudzająco na organizm, by podnieść jego własne siły odpornościowe, zastosowanie panodiny (w weterynarii biotropiny) z antybiotykiem jest zalecane. Przy tym warto wspomnieć, że np. penicylina prokainowa doskonale rozpuszcza się w panodinie. Otrzymuje się wówczas roztwór, a nie zawiesinę, która często zatyka igłę. Wydaje się, że drogi kompleksowego leczenia przy pomocy więcej niż jednego chemioterapeutyku są w weterynarii słabo uczęszczane. Tak było ongiś z sulfonamidami. Pojedyncze preparaty trzeba było podawać kilka razy dziennie, dopóki nie pojawił się polisulfamid znacznie mniej toksyczny i o większej sile bakteriobójczego działania niż pojedyncze jego składniki. Myślę, że przemysł Bio-Wet. zainteresuje się dalszymi mieszkankami chemioterapeutycznymi. Koledzy w terenie śmiało mogą eksperymentować w zakresie skojarzonego leczenia wykorzystując już dostępne leki. Należy tylko pamiętać, by nie mieszać takich preparatów w jednej strzykawce, co do których nie ma pewności, że istnieje pomiędzy nimi zgodność recepturowa. Nie wolno mieszać razem np. chloramfenikolu z glukohptonianem erytromycyny, z monobursztynianem hydrokortyzonu, z siarczanem polimyksyny, z chlorowodorkiem tetracykliny, z wankomycyną. Chlorowodorku tetracykliny nie mieszać razem z erytromycyną, z chloramfenikolem i z penicyliną G potasową. Ogólne wskazanie jest następujące. Jeśli nie ma pewności co do zgodności recepturowej leków, które mają być zastosowane jednocześnie, to należy podać je w oddzielnych iniekcjach. W USA wycofano z obrotu 78 mieszanek zawierających antybiotyki, co do których niedokładnie zbadano zgodności recepturowe.

Kończąc przegląd niektórych zagadnień chemioterapii pozwolę sobie na wyrażenie opinii, że mimo wszystko zanadto ufa się wszechpotedze leków w przywracaniu zwierzętom utraconego zdrowia, nie doceniając przy tym roli środowiska. Tymczasem w zaniedbaniu staje się ono czynnikiem usposabiającym do występowania epizootii, natomiast pod okiem dobrego gospodarza jest najistotniejszym narzędziem profilaktyki. Zaniedbywanie higieny i zabiegów antyepizootycznych, izolacji chorych zwierząt i niezapewnienie dietetycznego pokarmu sprzyja nie tylko szerzeniu się choroby, ale również utrudnia leczenie nawet za pomocą najlepszych metod chemioterapeutycznych. Niestety rzadko spotyka się prace badawcze z dziedziny roli środowiska w zwalczaniu epizootii z zastosowaniem leków i bez chemioterapii. Przykładem tych pożytecznych badań jest praca Kamyszka traktująca o wpływie warunków środowiska na rozwój grzybic u zwierząt. W

Estonii wydaje się następujące zalecenia w zakresie profilaktyki np. salmonelozy cieląt: 1) stworzyć dobre warunki sanitarne i żywieniowe, 2) szczepienie matek anakulturą salmonelozową przed ocieleniem lub szczepienie cieląt na 3—10 dzień po urodzeniu (Ridała). Jak widać na pierwszym miejscu stawia się wymagania zoohigieniczne.

Znaczenie poprawnych warunków środowiskowych dla zachowania zdrowia zwierząt i podnoszenia ich cech użytkowych, aczkolwiek na ogół pojmowane, nie jest jeszcze w praktyce przez służbę zootechniczną należycie doceniane. Gdyby przestrzegano zaleceń weterynaryjnych, mniej byłoby strat w gospodarce hodowlanej. Z jednej strony świadczy o tym rażąco przykład nieostrożności w przypadku podjęcia decyzji o dodawaniu antybiotyków do pasz, z drugiej zaś strony dowody dostarczone

przez ekonomiczne badania. Nachmansson w ZSRR obliczył, że w gospodarstwach w których nie oszczędzano na weterynarii, ogólne własne koszty produkcji w przeliczeniu na wyprodukowaną jednostkę były znacznie mniejsze niż w gospodarstwach, które ze względu na złe rozumianą oszczędność ograniczyły do minimum wydatki na cele weterynaryjne. Szkoda, że u nas nie prowadzi się podobnych badań. Może wówczas służby współpracujące z nami zrozumiałyby na czym polega kluczowa pozycja weterynarii w gospodarce hodowlanej i może bardziej niż obecnie, nasze zalecenia byłyby respektowane. Nie chodzi tutaj o zawodową zarozumiałość, ani o blaski splendoru dla weterynarii, gdyż zawsze cechowała ją należąta skromność, lecz przede wszystkim o dobro gospodarki narodowej.

Adres autora: prof. dr Tadeusz Garbuliński, Wrocław, ul. C. Norwida 29.

RYSZARD BADURA, ANDRZEJ MODRAKOWSKI, BOGDAN OSIŃSKI, JÓZEF UTZIG

Wartość znieczulenia halotanowego w oparciu o badania enzymatyczne

Katedra Chirurgii Wydziału Weterynarii WSR we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr R. BADURA

Halotan (Fluothane, Halothane, Narkotan) 2-bromo-2-chloro-1-1-1-trójfluoroetan dzięki swym własnościom chemicznym, fizycznym i stosunkowo niewielkiej toksyczności, w porównaniu z innymi środkami znieczulającymi (np. eterem, chloroformem), jest obecnie coraz częściej stosowany jako środek znieczulenia ogólnego we wszystkich specjalnościach chirurgicznych (6, 16, 24). Ostatnio jednak pojawiły się doniesienia o uszkodzeniach wątroby w wyniku działania halotanu, prowadzących nawet do zejścia śmiertelnego (4, 7, 10, 37).

Dla ustalenia stopnia uszkodzenia struktury komórek wątrobowych postanowiono zbadać aktywność niektórych enzymów, które w świetle współczesnych badań, spośród innych prób biochemicznych, w sposób szczególnie odzwierciedlają dynamikę chorób wątroby i pozwalają na ocenę zmian anatomicznych struktury komórek wątroby — a nie jej czynności (3, 20, 21, 22, 25, 26, 27, 37). Badano zachowanie się aminotransferazy asparaginianowej (AspAT — GOT) i alaninowej (ALAT — GPT), aldolazy (ALD), fosfatazy zasadowej (AP) i cholinesterazy (ChE) w surowicy krwi bydła w znieczuleniu halotanowym. Ten zespół enzymatyczny wybraliśmy celowo wychodząc z założenia, że takie całościowe badanie pozwoli na ustalenie bardziej wiarygodnych danych dotyczących toksycznego wpływu halotanu na wątrobę.

Materiał i metody

Biorąc pod uwagę ograniczone możliwości badań klinicznych, w których obserwacja izolowanego wpływu halotanu, jak zresztą i innych środków znieczulających, na poszczególne narządy jest jak się zdaje niemożliwa, prawdopodobieństwo wpływu samego urazu operacyjnego, niedotlenienie ustroju, nadmiar dwutlenku węgla, zaburzenia krążenia i wstrząsu na powstawanie uszkodzenia wątroby (6, 8, 20, 23, 24, 29) oraz nieswoistość badanych enzymów, doświadczenia przeprowadzone na zdrowych zwierzętach doświadczalnych. Wiadomo bowiem (9, 12, 26), że uwalnianie się transaminaz, aldolaz, fosfataz i cholinesteraz z rozpadających komórek nie jest cechą charakterystyczną tylko dla wątroby. Enzymy te występują i w innych tkankach, wobec czego w razie ich uszkodzenia aktywność tych zacyzów we krwi może wzrastać i nie będzie to dowodzić uszkodzenia wątroby. Stąd trudności przy interpretacji wyników z wykluczeniem współistnienia innych ognisk martwiczych ustroju.

Obiektem badań było 20 krów w wieku 5—7 lat, rasy ncb, wolne od gruźlicy i pasożytów, pochodzących z Rolniczych Zakładów Doświadczalnych WSR we Wrocławiu. U zwierząt tych oznaczano aktywność aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej, aldolazy, fosfatazy zasadowej i pseudocholinesterazy w surowicy krwi przed podaniem halotanu, w 30 minucie znieczulenia halotanowego, po budzeniu się zwierzęcia, po 24 godzinach i 3 dniach po upływie znieczulenia halotanowego. Aktywność AspAT i ALAT oznaczano metodą Reitmana i Fränkla (18, 28), ALD metodą Sibleya i Lehningera w modyfikacji Brunsa i Pulsa (5, 18), AP metodą Kinga-Armstronga (15), ChE metodą Hestrina w modyfikacji Vincenta i Segonzaca (35, 36). Krew do badań pobierano z żyły jarzmowej. Każde oznaczenie powtarzano 3-krotnie. Halotan wprowadzano dotchawiczo. Sen podstawowy uzyskiwano podaniem barbi-