

charakter z uwagi na wystąpienie u tych zwierząt uporczywej biegunki.

Fakt występowania kwasicy typu metaboliczno-oddechowego w grupie I jak również takiego typu alkalozu w II i IV grupie wskazuje na konieczność dokonywania pomiarów również w krwi tętniczej, co w warunkach praktyki klinicznej jest trudne do przeprowadzenia.

Tabl. Wyniki badań pH płynnej treści żwacza i krwi oraz HCO_3 i pCO_2 krwi krow chorych i zdrowych

Nazwa określonej wielkości	Krowy chore				Krowy zdrowe	
	wartości średnie (zakres wartości od-do)				wartości średnie (zakres wartości)	norma ustalowana obliczona wg wzoru $R \pm 2 X$
	grupa I	grupa II	grupa III	grupa IV		
pH płynnej treści żwacza	5,5 5,2-6,3	7,0 6,0-8,2	7,3 5,9-8,0	7,5 7,0-7,9	6,8 ± 0,3 6,4-7,4	6,2-7,4
pH krwi	7,184 6,450-7,340	7,336 7,269-7,385	7,305 7,269-7,381	7,372 7,320-7,452	7,319 ± 0,021 7,289-7,355	7,277-7,361
HCO_3 w mEq/L	16,1 4,4-20,2	22,2 18,7-25,1	21,4 17,5-24,3	21,5 19,8-23,0	22,50-145 19,5-24,7	19,58-25,42
pCO_2 w mmHg	42,9 32,0-67,8	44,1 33,9-51,9	45,6 36,3-53,1	40,0 34,4-45,2	41,13-35 41,3-55,0	40,1-54,1

\bar{x} = średnia arytmetyczna, x = odchylenie standardowe

Wnioski

1. W obserwowanych przypadkach niestrawności alimentarnej kwaśnej u bydła stwierdzono wahania w zakresie pH płynnej treści żwacza:

a) obniżenie wartości pH płynnej treści żwacza poniżej norm przyjętych za fizjologiczne (6,2—7,4) u zwierząt badanych w I dniu choroby,

b) prawidłowe z reguły wartości pH płynnej treści żwacza w II dniu choroby oraz zasadowej pH w III i IV.

2. Obserwowano wyraźne zaburzenia w stanie równowagi kwasowo-zasadowej u zwie-

rząt w I dniu choroby w postaci kwasicy metabolicznej wyrównanej lub kwasicy metabolicznej niewyrównanej.

3. U większości badanych zwierząt w II dniu choroby obserwowano prawidłowy stan równowagi kwasowo-zasadowej.

4. Stwierdzono współzależność pomiędzy pH płynnej treści żwacza a stanem równowagi kwasowo-zasadowej u zwierząt badanych w I i II dniu choroby.

Piśmiennictwo

1. Aalund O., Nielsen K.: Nord. VetMed. 12, 605, 1960.
2. Charton A.: Revue Path. comp. Méd. exp. 66, 141, 1966.
3. Dirksen G.: Vet. Med. Nachrichten 2, 79, 1965.
4. Dirksen G.: Schweizer Arch. Tierheilk. 109, 1, 1967.
5. Dunlop R. H.: Thesis of University of Minnesota, Minneapolis 1961.
6. Holtenius P., Bjork G., Hoflund S.: Dt. tierärztl. Wschr. 66, 554, 1959.
7. Hubert T. L.: J. Anim. Sci. 28, 98, 1969.
8. Hungate R. E., Dougherty R. W., Beyant M. P. Cello R. M.: Cornell Vet. 42, 423, 1952.
9. Janiak T.: Medycyna Wet. 21, 195, 1965.
10. Juhasz B., Szegedi B.: Arch. exp. VetMed. 22, 969, 1968.
11. Krystiew J. E.: VetMed. Nauki, Sof. 1, 97, 1964.
12. Krogh N.: Acta Vet. scand. 1, 74, 1959.
13. Krogh N.: Acta Vet. scand. 1383, 1960.
14. Krogh N.: Acta Vet. scand. 2, 103, 1961.
15. Krogh N.: Acta Vet. scand. 4, 41, 1963.
16. Kutas F.: Magy. Allatorv. Lap. 21, 112, 1966.
17. Maack H. R.: Inaug. Diss., Tierärztl. Hochschule, Hannover 1968.
18. Milton J., Allison H. J., Bucklin J. A., Dougherty R. W.: J. Anim. Sci. 23, 1164, 1964.
19. Pinkiewicz E.: Diagnostyka Laboratoryjna Chorób Zwierząt. Lublin, 1968.
20. Rosenberger G.: Die Klinische Untersuchung des Rindes. Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, 1964.
21. Ryan R. K.: Am. J. vet. Res. 25, 653, 1964.
22. Slanina L.: Vet. Glasn. 12, 933, 1966.
23. Slanina L.: Vet. Med. Praga 13, 143, 1968.
24. Szewcowa I. N.: Wietierinarija 41, 72, 1965.
25. Schafer M.: Mh. Vet.-Med. 19, 641, 1964.
26. Tremere A. W., Merrill W. G., Loost J. K.: J. Dairy Sci. 51, 1065, 1968.

Adres autora: lek. wet. Juliusz Szalecki, Lublin, Al. PKWN 40b, Katedra Chorób Wewnętrznych.

ZBIGNIEW ROLIŃSKI

Stężenia antybiotyku we krwi zwierząt domowych po stosowaniu tetraweryny „Polfa”

Katedra Farmakologii Wydziału Weterynarii WSR w Lublinie
Kierownik: prof. dr G. STĄSKIEWICZ

Pirolidyno-metylo-tetracyklina (Tetraverinum „Polfa”, Reverin, Syntetrin, Politetracyklina) jest antybiotykiem do stosowania parenteralnego, a zwłaszcza do iniekcji dożylnych. Pirolidyno-metylo-tetracyklina (PMT) odznacza się 2500 razy większą rozpuszczalnością aniżeli tetracykliny (1250 mg/ml). Dobra rozpuszczalność PMT rozciąga się na cały fizjologiczny zakres pH, dlatego też odczyny zapalne w miejscu iniekcji związane z wytrącaniem soli antybiotyku z roztworu, w przypadku PMT mają miejsce bardzo rzadko.

Tetraverinum „Polfa” jest to chlorowoderek PMT w postaci drobnych, żółtych kryształów o wzorze sumarycznym $(C_{27}H_{33}O_8N_3)HCl$ i ciężarze cząsteczkowym 563,7. PMT posiada korzystne pH punktu izoelektrycznego, bliskie

wartości fizjologicznych — 7,9, podczas gdy dla tetracyklin wynosi ono — 4,8, co zapewnia stabilność roztworu PMT w ustroju.

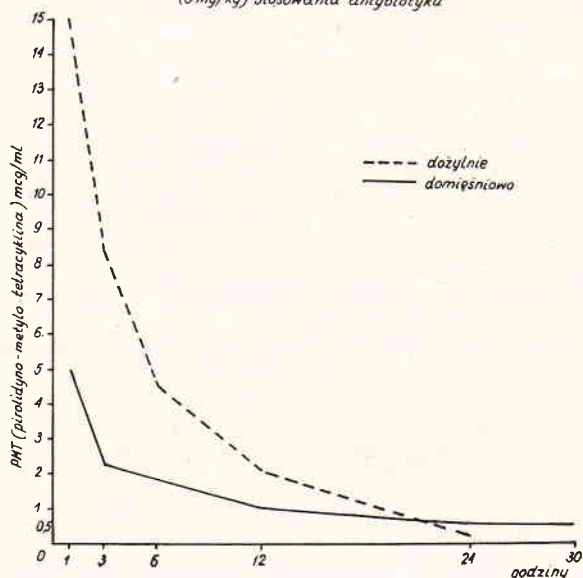
Badania nad własnościami farmakologicznymi, antybiotycznymi i terapeutycznymi PMT wykonane w kraju i za granicą wykazały wyższość PMT nad tetracyklinami.

Pod względem toksyczności PMT nie różni się w zasadzie od chlorowodorku tetracykliny, LD_{50} dla myszy po podaniu dożylnym dla obydwu preparatów wynosi 150 mg/kg, dla szczurów LD_{50} PMT po dożylnym podaniu wynosi 140 mg/kg, natomiast dla T-HCl 130 mg/kg (4).

Badania toksyczności podostrej na psach, które otrzymywały PMT dożylnie, dziennie 25 mg/kg — 15 razy w ciągu 3 tygodni oraz

100 mg/kgk doustnie przez 6 tygodni, nie wykazały niekorzystnego działania preparatu. (4). Badania na zwierzętach laboratoryjnych wykazały, po iniekcjach podskórnych, śródskórnych i dożylnych T-HCl i PMT, minimalne działanie uboczne PMT w porównaniu do T-HCl (4).

Ryc.1. Średnie stężenie PMT w plazmie koni po domięśniowym (5mg/kg) i dożylnym (5mg/kg) stosowaniu antybiotyku

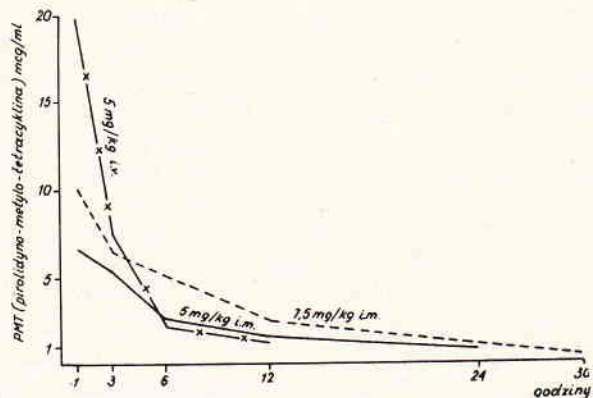


Sadowski i wsp. (11) dokonali oceny działania ubocznego Tetraverinum „Polfa” u ludzi i wykazali brak istotnych objawów miejscowych i dobrą tolerancję ogólną. U żadnego z 70 pacjentów leczonych tetraweryną nie stwierdzono objawów alergicznych i toksycznego uszkodzenia wątroby i nerek.

Badania nad siłą antybiotycznego działania PMT (Reverin) w porównaniu z T-HCl wykonane na szczepach wrażliwych i opornych na inne antybiotyki (streptomycynę, penicylinę, chloramfenikol, T-HCl) wykazały pełną równowartość obu preparatów (3). Stwierdzono również identyczne spektrum działania obu antybiotyków (3).

Wykonane w kraju badania porównawcze aktywności przeciwbakteryjnej *in vitro* tetraweryny i reweryny na 64 szczepach z bieżących przypadków klinicznych wyizolowanych od ludzi oraz na 46 szczepach muzealnych wykazały, że najniższe stężenia tetraweryny i reweryny hamujące wzrost są

Ryc.2. Średnie stężenia PMT w plazmie krwi po domięśniowym (5mg/kg i 7,5mg/kg) i dożylnym (5mg/kg) stosowaniu antybiotyku



takie same lub zgodne w stosunku do 105 spośród 110 badanych szczepów, co stanowi 95,5% (8).

Ritzerfeld (9) stwierdził, że stężenia PMT w granicach 25—50 mcg/ml surowicy, wywierają w krótkim czasie działanie bakteriobójcze na gronkowce, a niższe stężenia, począwszy od 10 mcg/ml, działają bakteriobójczo przy dłuższym okresie działania. Również Knothe i Mahler (7) stwierdzili, że wysokie stężenia PMT (25 mcg/ml) wyraźnie ograniczały przeżywalność szczepów *Staph. aureus* Nr 35 i *Streptococcus faecalis* E 534.

Wyżej wymienione stężenia są możliwe do uzyskania we krwi ludzi i zwierząt po dożylnym podaniu PMT (6, 7, 10, 12). Wagner i wsp. (13) eksperymentalnie dowiedli, że wysokie stężenia PMT we krwi, utrzymujące się nawet przez krótki czas, są terapeutycznie bardziej skuteczne niż długo utrzymujące się, ale niskie stężenia.

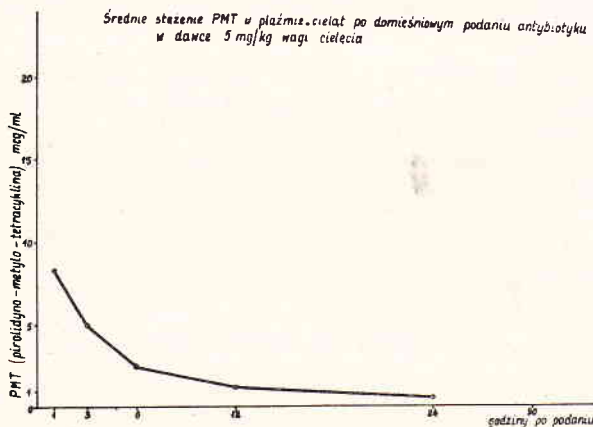
Sadowski i wsp. (11) dokonali oceny klinicznej tetraweryny „Polfa” u ludzi w przypadkach zapalenia płuc, nerek, ropnego zapalenia opon mózgowych, zapalenia pęcherzyka i dróg żółciowych oraz w ropnych powikłaniach po zabiegach operacyjnych, uzyskując 85% wyników korzystnych, w tym 65% bardzo dobrych i dobrych wyników, przede wszystkim przy stosowaniu dożylnym.

Jaksch (5) wykonał oznaczenie stężeń reweryny (Hoechst) we krwi koni, świń i psów.

Na podstawie obserwacji klinicznych u zwierząt, Becker (1) zaleca PMT (Reverin) w następujących jednostkach chorobowych:

Bydło: pneumonia, bronchopneumonia, powikłania poporodowe (septicemia), zatrzymanie łożyska, zapa-

Ryc.3. Średnie stężenie PMT w plazmie cieląt po domięśniowym podaniu antybiotyku w dawce 5 mg/kg masy ciała



lenie macicy, profilaktycznie po operacjach, choroby wychowu cieląt (biegunki, choroby infekcyjne dróg oddechowych, infekcja pępowin), zapalenie otrzewnej, zapalenie przyranne, zapalenie wymienia.

Świnie: mastitis, metritis, różycy, infekcyjne schorzenia dróg oddechowych, infekcyjne schorzenia przewodu pokarmowego, grypa prosiąt.

Konie: infekcje dróg oddechowych, zakażenia przyranne.

Kozy: zakażenia poporodowe, infekcje dróg oddechowych.

Psy: różne schorzenia infekcyjne, profilaktycznie po operacjach, zapalenie ucha zewnętrznego.

Celem pracy było ustalenie stężeń pirolidyno-metylo-tetracykliny (Tetraverinum — Polfa) we krwi zwierząt domowych, dla ustalenia dawkowania preparatu produkcji krajowej. Dostępna dotychczas w kraju PMT pod nazwą Reverin (Hoechst) produkowana jest pod postacią zawiesiny w oleju sezamowym.

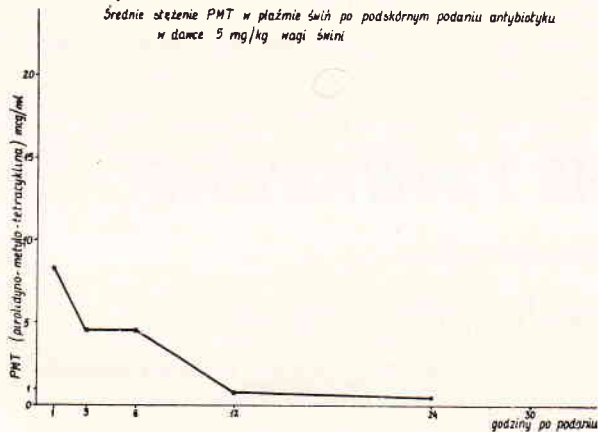
Materiał i metody

Badania przeprowadzono w Katedrze Farmakologii i Klinice Chorób Wewnętrznych WSR w Lublinie. Do badań użyto chlorowodoru tetracykliny „Polfa” przeznaczony do iniekcji domięśniowych (seria 368) oraz do iniekcji dożylnych (seria 212668) produkcji Tarchomińskich Zakładów Farmaceutycznych. Preparat do stosowania domięśniowego rozpuszczano w 2% roztworze nowokainy w stosunku 120 mg/ml, a preparat do stosowania dożylnego — w 13% roztworze polietylenoglikolu w stosunku 250 mg/10 ml. Iniekcje domięśniowe wykonywano wprowadzając całą dawkę w jedno miejsce lub rozkładając jednorazową dawkę na poszczególne iniekcje (od 2 do 3 miejsc).

Tetrawerynę stosowano u koni, krów i cieląt — domięśniowo, u koni i krów — dożylnie oraz u świń i prosiąt — podskórnie.

Ryc. 4.

Srednie stężenie PMT w płazmie świń po podskórnym podaniu antybiotyku w dawce 5 mg/kg wagi świń

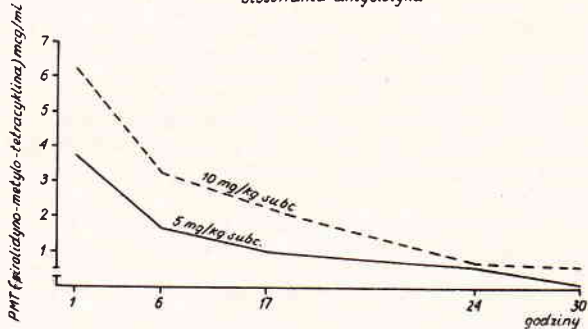


Określanie stężeń wykonano na 18 koniach, 6 krowach, 6 świńach, 6 cielętach i 12 prosiątach.

Próby krwi pobierano z reguły po 1, 3, 6, 12, 24 i 30 godzinach. Do momentu oznaczeń próby plazmy przechowywano w temperaturze $\pm 4^{\circ}\text{C}$. Przed iniekcją tetraweryny pobierano od wszystkich zwierząt krew i sprawdzano, czy surowica nie działa bakteriostatycznie na drobnoustroj testowy. Próby te dały wynik ujemny.

Określanie stężeń antybiotyku w płazmie dokonywano najpóźniej w ciągu 12 godzin od momentu pobrania krwi przy pomocy metody rozcieńczeń w jałowym bulionie o pH 7,2 (2).

Ryc. 5. Srednie stężenie PMT w plazmie prosiąt po podskórnym (5 mg/kg, 10 mg/kg) stosowaniu antybiotyku



Do sporządzenia roztworu standardowego antybiotyku użyto chlorowodoru tetracykliny o mocy 970 mcg/mg. Testowy szczep (*Streptococcus agalactiae* G 76) o wrażliwości 0,3 mcg/ml na chlorowodorek tetracykliny, hodowano przez 24 godziny na bulionie o pH 7,2. Hodowlę bulionową szczepu testowego

rozcieńczano tak, by końcowe stężenie bakterii wynosiło od 1000 do 10000 drobnoustrojów w 1 ml.

Oba szeregi rozcieńczeń (surowica badana i roztwór standardowy) wstawiano do termostatu i po 16 godzinach odczytywano wyniki, które są iloczynem otrzymanym z najwyższego rozcieńczenia badanej surowicy powodującej hamowanie wzrostu drobnoustroju testowego i najwyższego rozcieńczenia szeregu standardowego wykazującego brak wzrostu szczepu testowego. Jako dodatkową kontrolę zupełnego zahamowania wzrostu szczepu wzorcowego przez antybiotyk zawarty w płazmie badanej, stosowano w niektórych próbkach wysiewanie materiału z określonej probówki na płytkę agarową z krwią.

Wyniki

Uzyskane wyniki przedstawiono na ryc. 1—5. Wartość podano w mcg/ml plazmy w odniesieniu do chlorowodoru tetracykliny.

Zarówno po podskórnym stosowaniu preparatu u świń i prosiąt, jak też po domięśniowym i dożylnym u koni i krów, nie stwierdzano w miejscu iniekcji odczynów zapalnych. Przy podaniach domięśniowych i podskórnych nie stwierdzano powstawania odczynów zapalnych bez względu na to, czy całą dawkę preparatu wstrzykiwano w jedno miejsce, czy rozdzielano ją na dwie-trzy iniekcje. Stwierdzono również dobrą ogólną tolerancję zwierząt na lek.

Omówienie

Konie. Chlorowodorek PMT stosowany u koni domięśniowo w dawce 2,5 mg/kg zapewnia utrzymanie się stężenia leczniczego we krwi (śr. 2,08—0,62 mcg/ml) przez 12—14 godzin, a po dawce 5 mg/kg (śr. 5,0—0,62 mcg/ml) przez okres 24—30 godzin.

Chlorowodorek PMT stosowany dożylnie w dawce 5 mg/kg zapewnia utrzymywanie się wysokiego stężenia leczniczego (śr. 15,0—2,1 mcg/ml) przez okres 12—16 godzin.

Wyniki uzyskane u koni pozwalają polecać u tych zwierząt dawkę 5 mg/kg do stosowania dożylnego i domięśniowego. Jednak z uwagi na to, że dożylne iniekcje tetraweryny zapewniają występowanie stężeń bakteriobójczych, ta droga wprowadzania leku powinna mieć pierwszeństwo.

Bydło. Chlorowodorek PMT stosowany u bydła domięśniowo w dawce 5 mg/kg zapewnia utrzymywanie się stężenia leczniczego (śr. 6,7—0,93 mcg/ml) we krwi przez 24 godziny, po dawce 7,5 mg/kg (śr. 10,0—0,62 mcg/ml) przez 30 godzin, po dawce 10 mg/kg (śr. 15,0—0,93 mcg/ml) przez 30 godzin.

PMT-HCl stosowany dożylnie w dawce 2,5 mg/kg zapewnia utrzymywanie się stężenia leczniczego (śr. 9,16—1,45 mcg/ml) przez 9—11 godzin, a po dawce 5 mg/kg (śr. 20,0—1,25 mcg/ml) przez 12—16 godzin.

Na podstawie uzyskanych stężeń u bydła, należy polecać u tych zwierząt dawkę 5 i 7,5 mg/kg do stosowania domięśniowego i dawkę

5 mg/kg do stosowania dożylnego, dając pierwszeństwo dla dożylnego wprowadzania leku.

Cielęta. PMT-HCl stosowany u cieląt domięśniowo w dawce 5 mg/kg zapewnia utrzymywanie się stężenia leczniczego (śr. 8,3—0,62 mcg/ml) przez okres 24 godzin. Odpowiednio wysokie stężenia uzyskiwane po dawce 5 mg/kg pozwalają polecać tę dawkę do stosowania w lecznictwie.

Świnie. PMT-HCl stosowany u świń podskórnie w dawce 5 mg/kg zapewnia utrzymywanie się stężenia leczniczego (śr. 8,3—0,62 mcg/ml) przez okres 24 godzin. Stwierdzone stosunkowo wysokie stężenia u świń po dawce 5 mg/kg pozwalają polecać tę dawkę do stosowania w lecznictwie.

Prosięta. PMT-HCl stosowany u prosiąt podskórnie, w dawce 5 mg/kg zapewnia utrzymywanie się stężenia leczniczego (śr. 3,57—

1,04 mcg/ml) przez 12—14 godzin, a dawka 10 mg/kg (śr. 6,26—0,72 mcg/ml) przez okres 24 godzin. Stężenia uzyskane u prosiąt sugerują stosowanie w lecznictwie dawki 10 mg/kg.

Piśmiennictwo

1. Becker F.: Die blauen Hefte f. den Tierärztl. 1, 242, 1960.
2. Bray W. E.: Clinical laboratory methods. London 1957.
3. Fussgänger R.: Münch. Med. Wschr. 100, 665, 1958.
4. Hergott J., Ther L.: Münch. Med. Wschr. 100, 663, 1958.
5. Jaksch W.: Wien. Tierärztl. Mschr. 46, 240, 1961.
6. Kaplan M. A., Albright H., Buckwalter F. H.: A new tetracycline antibiotic for parenteral use. Antibiotics Annual 1959—1960, 365. Antibiotics INC. New York, 1960.
7. Knothe H., Mahler J.: Dtsch. Med. Wschr. 84, 1687, 1959.
8. Krasiejko I., Sadowski Z.: Pol. Tyg. Lek. 20, 1812, 1965.
9. Ritzfeld W.: Klin. Wschr. 38, 698, 1960.
10. Sadowski Z., Krasiejko I., Łętowska Z., Liszewska D.: Pol. Tyg. Lek. 20, 1772, 1965.
11. Sadowski Z., Łętowska Z., Liszewska D.: Pol. Tyg. Lek. 20, 1901, 1965.
12. Strauch D., Koch E.: München. Med. Wchnschr. 100, 668, 1958.
13. Wagner W. H., Schmidt W., Bauer F., Dittmar W.: Die Medizinische, 37, 1709, 1959.

Adres autora: dr Zbigniew Roliński, Lublin, ul. Weteranów 10 m. 2.

CHOROBY ZAKAŻNE I INWAZYJNE

ANTONI SPRYSZAK, CEZARIUSZ ŻÓRAWSKI, ZYGMUNT WIŚNIEWSKI

Krajowy standard tuberkuliny PPD ssaków

Pracownia Immunologii Gruźlicy Instytutu Weterynarii w Puławach
Kierownik: prof. dr A. SPRYSZAK

Puławskie Zakłady Przemysłu Bioweterynaryjnego w Puławach
Dyrektor: dr H. LIS

Materiał i metody

Opracowany w 1941 r. przez Florence Seibert ze szczepu DT *M. humanum* wzorzec tuberkuliny PPD, przyjęty został przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) jako międzynarodowy standard tuberkuliny PPD ssaków; 0.00002 mg czystego białka tuberkulinowego przyjęto jako jednostkę tuberkulinową (1, 5). Standard ten przechowywany jest w Statens Seruminstut w Kopenhadze, skąd w minimalnych ilościach wysyłany jest na zapotrzebowanie placówek naukowo-badawczych. W Central Veterinary Laboratory Weybridge sporządzono „Weybridge Mammalian PPD” z trzech szczepów gruźlicy typu ludzkiego DT, PN, C (1); służy on do standaryzacji produkowanej w Anglii tuberkuliny PPD ssaków. Oba standardy, międzynarodowy i angielski, są przygotowywane w postaci liofilizatu. W Polsce dla bieżącej kontroli krajowej tuberkuliny PPD ssaków używano dotychczas „narodowy wzorzec tuberkuliny PPD”, opracowany przez Brilla i Polityńską w 1956 roku (2) i od tego czasu przechowywany w postaci tuberkuliny skoncentrowanej.

Podjęto opracowanie krajowego standardu tuberkuliny PPD ssaków w stanie liofilizowanym, odpowiadającego pod względem aktywności biologicznej i swoistości standardowi międzynarodowemu, przenaczonego do kontroli produkowanej w kraju tuberkuliny PPD ssaków.

Tuberkulinę, przeznaczoną dla opracowania krajowego standardu PPD tuberkuliny ssaków, wyprodukowano według dokumentacji obowiązującej w Puławskich Zakładach Przemysłu Bioweterynaryjnego (3) z mieszaniny równych ilości hodowli szczepów *M. humanum* PN, DT, C, używanych aktualnie do produkcji tuberkuliny PPD ssaków. Zawartość oczyszczonego białka (PPD) w uzyskanej tuberkulinie określono mikro-metodą Kjeldahla i rozcieńczono ją do 1 mg w 1 ml. Aktywność biologiczną tej tuberkuliny zbadano na świnkach morskich uczulonych mieszaniną szczepów PN, DT, C, porównując do aktywności biologicznej międzynarodowego standardu PPD tuberkuliny ssaków. Standard ten otrzymano w stanie liofilizowanym ze Statens Seruminstut w Kopenhadze. Uczulenie świńek morskich, rozcieńczenie tuberkulin, jak również określenie liczby jednostek tuberkulinowych dokonano analogicznie, jak podano w pracy poprzedniej (6). Po określeniu liczby jednostek tuberkulinowych w 1 ml przygotowanej tuberkuliny, tuberkulinę rozlano do ampulek w ilości zawierającej 2 mg białka tuberkulinowego w każdej ampule, co powinno odpowiadać 100.000 jednostek tuberkulinowych (j.t.), po czym liofilizowano.

W liofilizowanym preparacie, w 10 losowo wybranych ampulkach, ponownie sprawdzono zawartość białka. Aktywność biologiczną liofilizowanego preparatu zbadano na sztucznie uczulonych świnkach morskich, stosując analogiczne postępowanie jak podano poprzednio (6). W dwóch badaniach przeprowadzonych kolejno: 1. na dziesięciu i 2. na piętnastu świnkach morskich użyto dla porównania międzynarodowy standard PPD z Kopenhagi. W trzech następnych badaniach przeprowadzonych na 24 świnkach morskich (po 8 w każdym badaniu) użyto standard PPD otrzymany z Central Veterinary Laboratory Weybridge. W sumie