

BRONISŁAW HAUPTMAN

Tczew

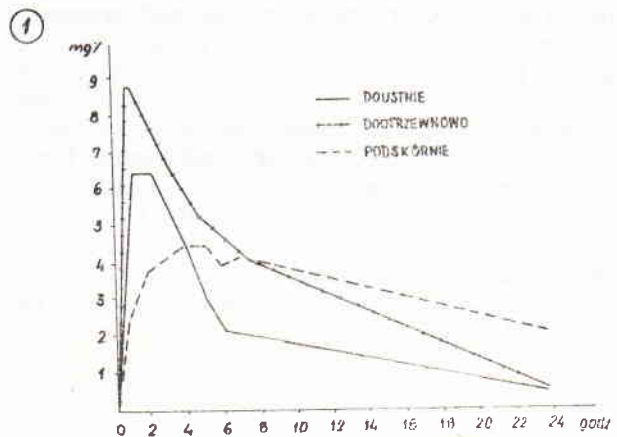
Poziom sulfanilamidu we krwi zwierząt domowych po podaniu podskórnym i dootrzewnowym

Wprowadzenie antybiotyków o coraz to szerszym zasięgu działania oraz preparatów furanowych do chemoterapii schorzeń bakteryjnych ludzi i zwierząt nie wpłynęło zasadniczo na pozycję zajmowaną przez sulfamidy. Znajdują one nadal bardzo szerokie zastosowanie w leczeniu zakażonych ran, złośliwego zgnilca pszczoł, olbrzymiej grupy schorzeń przychówka a przy pasterelozie i kokcydiozie drobiu oraz królików przewyższają zdecydowanie wiele zalecanych specyfików. Nowe możliwości stwarza użycie sulfamidów o przedłużonym działaniu. Osiąga się dzięki nim wyleczenia zastarzałych procesów ropnych płuc i opłucnej, w których całkowicie zawiodły antybiotyki i metody leczenia operacyjnego (4), doskonałe rezultaty w przebiegu zapalenia miedniczek nerkowych i nerek (11), przewlekłego nieżytu oskrzeli (14, 16) i jaglicy (1).

Skuteczność stosowania sulfamidów z antybiotykami lub innymi chemoterapeutykami daleko przewyższa wartość każdego z tych składników zastosowanego osobno. Na przykład u myszy poddanych oparzeniu a następnie zakażeniu przez *Pseudomonas aeruginosa* po zastosowaniu sulfadiazyny ze streptomycyną uzyskano wyzdrowienia u 100%, podczas gdy leczenie tylko jednym z tych środków dawało wyniki o 20% gorsze (17). Sulfaguaniidyna z furazolidonem działa skutecznie przeciw beta-hemolitycznym pałeczkom okrężnicy wydzielonym w przypadkach enterotoksemii prosiąt (12). Sulfadoksyna z trimetoprimem wprowadzona do lecznictwa pod nazwą „Borgal” znajduje zastosowanie w leczeniu chorób przychówka, zakażeniach przyranych, infekcjach narządu oddechowego i moczopłciowego (7) oraz zakażeniach wywołanych przez *Haemophilus influenzae*, *Salmonella typhimurium* i gronkowce (2). Na podkreślenie zasługuje fakt, że w tym preparacie bardziej czynną jest sulfadoksyna. Podobnie sulfametaksazol z trimetoprimem nie ustępuje penicylinie pod względem efektywności w leczeniu szkarlatyny (3) a w przypadkach infekcji dróg moczowych znacznie przewyższa chloramfenikol (15). Ogólnie dostępne piśmiennictwo krajowe i zagraniczne zawiera dużo podobnych przykładów. Podano więc tu tylko niektóre osiągnięcia ostatniego czasu.

Podobnie jak antybiotyki również sulfamidy mają swoje strony ujemne. Stosowanie większych ich dawek domięśniowo jest niepraktyczne. Wymaga wykonania kilka iniekcji w różnych miejscach, jest bolesne, powoduje miej-

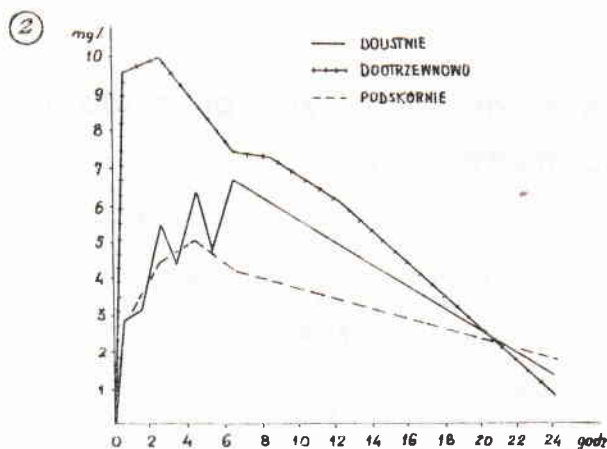
scowe odczyny w tkance mięśniowej a uderzeniowe dawki dożylnie wywołują niekiedy wstrząs polekowy. Doustne podawanie sulfamidów, teoretycznie najłatwiejsze, jest poważnie utrudnione w przypadkach braku apetytu a w ogóle bardzo trudne u świń. Duże dawki doustne wywołują u psów uporczywe wymioty a u owiec biegunkę. Doustnie wprowadzane sulfamidy wywołują niepożądany wpływ na florę bakteryjną, niezbędną do prawidłowego przebiegu procesów trawienia i syntezy ważniejszych witamin.



Ryc. 1. Poziom sulfanilamidu we krwi królików

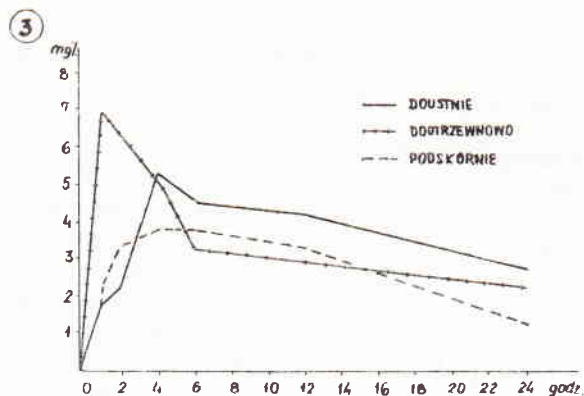
Resorpcja sulfamidów z ran nie ma praktycznego znaczenia w zakażeniach ogólnych. Jednak stężenia uzyskiwane tym sposobem w tkankach przyranych są niemożliwe do osiągnięcia na jakiegokolwiek innej drodze okrężnej. Tkanki przyranne posypane mieszaniną marfanilu z prontosalbiną wykazują stężenie 200 mg%, podczas gdy po zadaniu tych sulfamidów doustnie, osiąga się zaledwie 15 mg% (5). Fakt tak intensywnego wchłaniania się sulfamidów z ran nasunął myśl zbadania resorpcji tych leków wprowadzanych dootrzewnowo.

Resorpcja i zachowanie się poziomu sulfamidów stosowanych doustnie względnie pozajelitowo w postaci roztworów ich soli sodowych znalazły wyczerpujące opracowania (10). Brak natomiast w dostępnym piśmiennictwie danych o wprowadzaniu nierozpuszczalnych względnie słabo rozpuszczalnych leków dootrzewnowo i podskórnie. W przypadku sulfamidów korzyści takiej metody byłyby oczywiste. Uzyskanoby eliminację niedogodności drogi doustnej, dożytnej oraz domięśniowej i drażniącego działania samych rozpuszczalników.



Ryc. 2. Poziom sulfanilamidu we krwi psów.

Do badań wybrano sulfanilamid (synonimy: pabiamid, prontalbin, prontosil album, streptocyd biały), który zarazem jest podstawowym ciałem czynnym wszystkich preparatów tej grupy i w znacznym stopniu reprezentuje wiele ich właściwości. Jest on trudno rozpuszczalny w wodzie (1:250), resorbuje się łatwo i szybko z błon śluzowych, tkanki podskórnej i ran. Znajduje duże zastosowanie w leczeniu ran, zapaleniu skóry, jelitowej postaci kokcydiozy królików (6), zatrzymaniu łożyska i zapaleniu macicy a ponadto okazał się najbardziej efektywnym w przypadkach doświadczalnej nokardiozy (18).



Ryc. 3. Poziom sulfanilamidu we krwi świń

Materiał i metody

Badania przeprowadzono na królikach i psach (po 20 sztuk) oraz cielętach, owcach, świniami i kurczętach wagi 0,9 kg (po 10 sztuk).

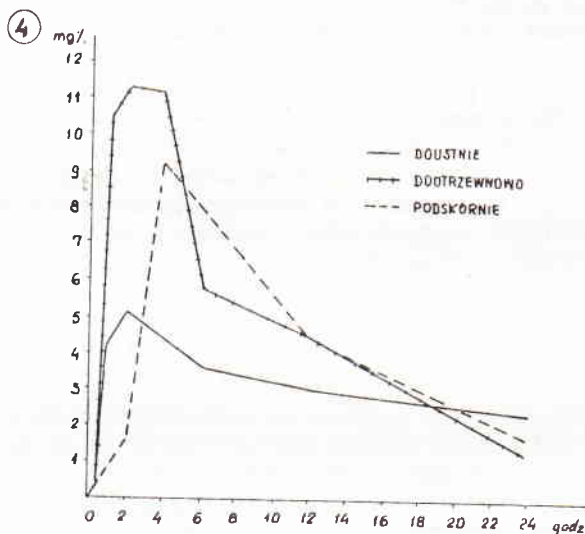
Sulfanilamid wprowadzano w dawce 0,2/kg wagi zwierzęcia doustnie (u królików i kurcząt przy pomocy zgłębnika), podskórnie i dootrzewnowo w postaci 20% zawiesiny w jadalnym oleju arachidowym, podgrzany do temperatury ciała.

Stężenie we krwi określano za pomocą metody polegającej na diazowaniu wolnej grupy aminowej w kwaśnym roztworze azotynu sodowego i związaniu uzyskanego połączenia diazo tymolem (8). Roztwory standardowe sporządzono rozpuszczając 1,0 sulfanilamidu w 1000 ml 0,001 n NaOH i wykonując następnie potrzebne rozcieńczenia pochodne (9). Do

odczytów wykorzystano fotokolorometr elektryczny Spekol.

Wyniki

Poziom sulfanilamidu we krwi królików, psów, cieląt, owiec, świń i kurcząt w zależności od drogi wprowadzenia przedstawiają ryc. 1—6. Przed przystąpieniem do właściwej pracy wykonano badanie morfologiczne krwi cieląt i świń po dootrzewnowym wprowadzeniu zawiesiny sulfanilamidu. Oznaczenia przeprowadzane co 6 godzin przez 2 doby nie wykazały



Ryc. 4. Poziom sulfanilamidu we krwi owiec

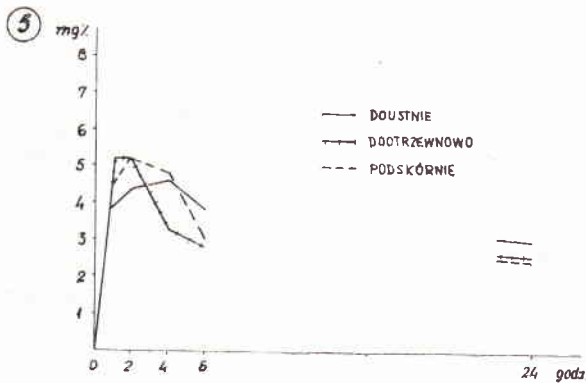
odchyień od normy. Nie stwierdzono też w tym okresie u badanych zwierząt zmian ciepłoty wewnętrznej, tętna i oddechów. Ponieważ doświadczenia wykonywano na cielętach z czynnym już żwaczem, zbadano czy szybkość resorpcji nie jest uzależniona od stanu wypełnienia przewodu pokarmowego. Wyniki przedstawia ryc. 7.

O m ó w i e n i e

Głównym celem pracy było wykazanie przydatności dootrzewnowej metody wprowadzania sulfanilamidu *in substantia*. Celowość takiej metody uzasadniał znany fakt dużych możliwości resorpcyjnych otrzewnej uwarunkowanych wielką powierzchnią błon surowicznych oraz licznymi naczyniami krwionośnymi i limfatycznymi. Według Wegnera w ciągu godziny z jamy otrzewnowej resorbuje się ilość płynu dochodząca nawet do około 9% wagi ciała zwierzęcia (19). Rozpuszczone substancje przenikają bezpośrednio do krwi przez układ żyły wrotnej a resorpcja większych cząstek odbywa się przez naczynia limfatyczne.

Uzyskane w niniejszej pracy wyniki potwierdziły skuteczność takiej właśnie drogi podawania badanego preparatu. Wprowadzony do otrzewnowo sulfanilamid pojawił się bardzo szybko we krwi wszystkich gatunków badanych zwierząt, osiągając w pierwszym okresie zna-

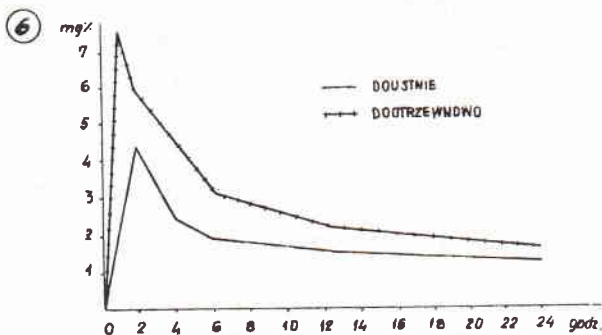
cznie wyższe stężenie niż przy innych sposobach podania. Krzywa stężeń w ogólnym zarysie może być porównana do wartości uzyskiwanych przez Juszkiewicza (10) po dożylnym wprowadzaniu roztworów sulfamidów. Wysoki poziom utrzymuje się u cieląt do 24 godzin, u psów do około 20 godzin, natomiast u innych gatunków zwierząt stwierdza się pewne różnicowanie. I tak na przykład u królików, owiec i świń po 6—8 godzinach stężenia spadają do poziomu uzyskiwanego po podaniu podskórnym a nawet nieco poniżej.



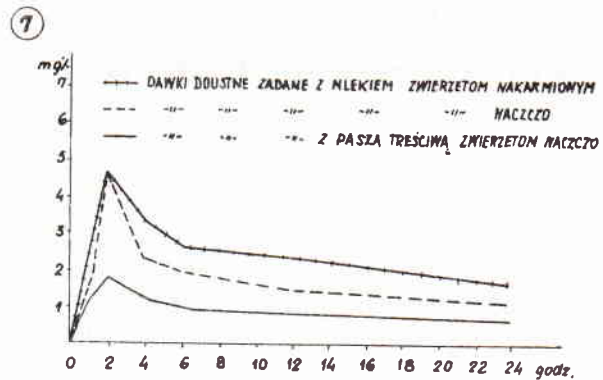
Ryc. 5. Poziom sulfanilamidu we krwi kurcząt

U świń stężenia są niższe od uzyskiwanych drogą doustnego wprowadzenia preparatu. Wyjątek stanowią kurczęta, u których różnice między stężeniami po różnych sposobach podania sulfanilamidu były nieznaczne. Nadmienić należy, że ze względów technicznych (trudności w pobraniu większej ilości krwi), ograniczono się u kurcząt do oznaczeń w ciągu pierwszych 6 godzin i po upływie doby.

Największą wartość praktyczną mają wyniki uzyskane u cieląt, gdzie wyraźnie zaznacza się wyższość dootrzewnowej metody w porównaniu z doustną. Stężenie uzyskiwane drogą doustną jest niższe bez względu na postać zadanego leku (w płynie, w paszy) i stan wypełnienia przewodu pokarmowego (na czczo, po nakarmieniu).



Ryc. 6. Poziom sulfanilamidu we krwi cieląt



Ryc. 7. Poziom sulfanilamidu we krwi cieląt w zależności od sposobu zadania leku i stopnia wypełnienia przewodu pokarmowego.

Wnioski

1. Dootrzewnowe wprowadzenie sulfanilamidu w postaci zawiesiny w oleju zapewnia szybkie pojawienie się leku we krwi w znacznie wyższych stężeniach niż po podaniu doustnym lub podskórnym.

2. Uzyskane wyniki sugerują przydatność tej metody dla celów terapeutycznych.

Piśmiennictwo

1. Bietti G. B.: Am. J. Ophthalm. 5, 1569, 1967.
2. Bohm E.: Berl. Munch. tierärztl. Wschr. 6, 105, 1971.
3. Cargnel A., Moroni M.: Ref. zur. 4, 73, 1971.
4. Diacenko G. M., Navolockaja T. I.: Ref. zur. 3, 1968.
5. Domagk G., Hegler J.: Cnemothérapie bakterieller Infektionen 1944.
6. Durr U., Senrecke W.: Dt. tierärztl. Wschr. 17, 435, 1970.
7. Gehring W., Hamza B., Lindner H., Marx D., Walser K.: Berl. Munch. tierärztl. Wschr. 6, 105, 1971.
8. Hau A. K.: Arch. Dermatol. 1, 52, 1940.
9. Hecht G.: Dermatol. Wschr. 261, 1938.
10. Juszkiewicz T.: Annis Univ. Mariae Curie-Skłodowska Sect. DD 7, 1954.
11. Kurokawa Kazuo: Ref. zur. 5, 89, 1968.
12. Madrov Chr.: Mh. Vet. Med. 13, 502, 1968.
13. Meyer Jones L.: Farmakologia i farmakoterapia weterynaryjna PWRiL, 1964.
14. Müller M., Ulmer W. T.: Arzneimittelforsch. 7, 872, 1967.
15. Pasero G., Palla R.: Ref. zur. 4, 74, 1971.
16. Pines A.: Br. Med. J. 5359, 202, 1968.
17. Rosenthal S. M.: Brit. J. Pharmac. 3, 537, 1968.
18. Scholer H. I.: Ref. zur. 3, 97, 1969.
19. Sarabin I. G., Sajchamanov M. Ch.: Veterinarija, Moskva, 3, 76, 1966.

Adres autora: dr Bronisław Hauptman, Tczew, ul. Dzierżyńskiego 29.

PASS D. A., THOMSON R. G.: Rozległość rozmieszczenia Pasteurella haemolytica typ 1 w błonie śluzowej jamy nosowej krów. (Wide distribution of Pasteurella haemolytica type 1 over the nasal mucosa of cattle). Can J. comp Med., 35, 181—196, 1971 (3).

Badania nad miejscem namnażania Pasteurella haemolytica w jamie nosowej przeprowadzono na 15 cielątach w wieku 4—6 miesięcy. Na podstawie średniej ilości kolonii w wysiewach z nozdrzy badane sztuki podzielono na cztery klasy. Po uboju po dokonaniu wysiewów z 15 miejsc błony śluzowej jamy nosowej miejsca wysiewów badano histologicznie i metodą immunofluorescencji. Pasteurella haemolytica izolowano z wszystkich 15 miejsc od cieląt u których przyżyciowo wyosobniono duże ilości kolonii z wymazów z jamy nosowej. W tych przypadkach kiedy P. haemolytica izolowano w małych ilościach (1—300 kolonii) izolowano ją jedynie z niektórych miejsc jamy nosowej. W oparciu o metodę immunofluorescencji pośredniej wykazano obecność antygeny pastereleli na powierzchni komórek nabłonka jamy nosowej. Antygen nie występował w komórkach lub w przestrzeniach międzykomórkowych oraz w pęcherzykach i przewodach gruczołów jamy nosowej. Z.