

## PATOLOGIA I TERAPIA

JERZY MAZURCZAK

## Aktualne poglądy na zastosowanie w lecznictwie weterynaryjnym sulfonamidów uzupełnionych antymetabolitami kwasu foliowego

Instytut Fizjologii Zwierząt Wydziału Weternarii SGGW w Warszawie  
Dyrektor: prof. dr J. MAZURCZAK

Terapia sulfonamidami przechodziła swój okres rozkwitu, a w następstwie wprowadzenia do lecznictwa na szeroką skalę antybiotyków zeszła na plan drugi. Obecnie obserwuje się ponowny nawrót do stosowania tych związków w lecznictwie. Nowe osiągnięcia w zakresie przemian pośrednich komórki bakteryjnej pozwoliły na znaczne poszerzenie możliwości działania bakteriostatycznego i bakteriobójczego sulfonamidów, pod warunkiem, że jednocześnie zostaną zastosowane związki upośledzające przemiany pośrednie komórki bakteryjnej na etapie syntezy kwasów nukleinowych.

Takie działania wykazują pochodne 5-benzyl-piryminy. Wykrycie tych zależności i ich potwierdzenie w doświadczeniach laboratoryjnych oraz w praktyce weterynaryjnej przebiegało równoległe z badaniami nad rolą PAB i kwasu foliowego w przemianach pośrednich komórki bakteryjnej i w tkankach makroorganizmu.

Wiadomo jest, że efekt bakteriostatyczny sulfonamidów oparty jest na konkurencyjnym działaniu tych związków w stosunku do PAB, który jest czynnikiem wzrostowym dla bakterii. Badania te wykonywane w poprzednich dziesięcioleciach stanowią obecnie materiał dokumentacji historycznej, i są ogólnie znane.

Bardziej szczegółowo należy omówić badania, które doprowadziły do syntezy pochodnych benzyl-piryminy i zastosowania ich jako istotnego składnika o synergistycznym działaniu terapeutycznym wspólnie z sulfonamidami.

Pierwsze prace z lat 1937—1945 donosiły o wykryciu związków mających działanie przeciwanemiczne u ssaków i wzrostowe u bakterii. Określono je jako grupę związków kwasu foliowego. W tym czasie pojawiło się szereg prac, które w różny sposób określały pochodne kwasu foliowego. Mitchell i wsp. (16) wprowadził termin „folic acid”, Stokstad (22, 23) określał te związki terminem LCF („Lactobacillus casei factor”). Schumacher i wsp. (21) określali je jako czynnik R + S. Inni autorzy (5, 11, 17) określali te związki jako witaminy B<sub>10</sub>, B<sub>11</sub>.

Z badań tych wynikało, że ta grupa związków ma wyraźne działanie wzrostowe dla bakterii, jak również jest niezbędna dla wyżej uorganizowanych organizmów zwierzęcych, u któ-

rych jej niedobory wywołują przede wszystkim zespół objawów związanych z syntezą kwasów nukleinowych. W miarę poznawania właściwości biologicznych tych związków przeprowadzono ich analizę i następnie syntezę, które wykazały, że we wszystkich tych przypadkach chodzi o ten sam związek i grupę jego pochodnych, które wywodzą się od kwasu foliowego (kwas pteroilglutaminowy C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>O<sub>6</sub>N<sub>7</sub>). Kwas foliowy izolowany z materiału bakteryjnego jak również z materiału zwierzęcego nie wykazuje różnic w budowie związku podstawowego, natomiast różnice występują w jego pochodnych.

Równoległe z badaniami nad kwasem foliowym prowadzono badania nad związkami o antagonistycznym działaniu. Doprowadziły one do pierwszej syntezy antywitminy (Seeger i wsp. — 1947). Następne lata przyniosły szybki postęp w tej dziedzinie i lista związków opartych na strukturze aminopteryn jako antymetabolitów kwasu foliowego zaczęła się szybko rozrastać. Te antymetabolity wywierały działanie hamujące na procesy przemianowe kwasu foliowego i tym samym można było w łatwy sposób uzyskać objawy niedoboru kwasu foliowego. Pod wpływem pochodnych aminopteryn hydrogenazy kwasu foliowego ulegały inaktywowaniu, i w ten sposób kwas pteroilglutaminowy nie mógł być włączany w cykl przemian jakim podlega w warunkach pełnej aktywności specyficznych hydrogenaz.

Warto nadmienić, że początkowe badania nad antymetabolitami kwasu foliowego rokowały duże możliwości praktyczne jako czynnik hamujący leukopoezę (8, 15). Przekonano się rychło, że korzyści zastosowania tych związków w klinice białaczek nie przyniosły pokładanych w nich nadziei i przez szereg lat badania te miały większy aspekt teoretyczny niż praktyczny. Dalsze badania pozwoliły na uzyskiwanie drogą syntezy nowych związków jako czynników hamujących aktywność reduktaz kwasu foliowego, tym samym mających działanie jako antywitminy. Obecnie lista tych związków jest obszerna (14). Stosując różne pochodne aminopteryn i sprawdzając ich aktywność w stosunku do *Str. faecalis* stwierdzono bardzo różnicowany ich efekt działania, tym bardziej, że ich halogenowe analogi w odniesieniu do *Str.*

*faecalis*, *Lact. casei* i *Staph. aureus* były aktywne, tj. hamowały wzrost tych drobnoustrojów (13). Ciekawym spostrzeżeniem było wykrycie, że związki te w doświadczeniach na zwierzętach były 500 razy mniej toksyczne niż znane wcześniej aminopteryny (9).

Rozwijające się badania w tym kierunku zmierzały do syntezy takich antymetabolitów, które wykazywałyby hamujące działanie na reduktazy bakteryjne biorące udział w przemianach kwasu foliowego, natomiast nie wpływały na analogiczne układy enzymatyczne warunkujące przemiany kwasu foliowego w komórkach zwierzęcych. Badania prowadzone przez Hutchingsa i wsp. (10) doprowadziły do otrzymania związku określonego jako trimetoprim (2,4-dwuamino-5-3,4,5-trójmetoksy-benzyl-pyrimidyna) (TMP). Syntezę tego preparatu rozpoczęto od badań nad 2,4-dwuamino-5-benzyl-pyrimidyną (9).

Śledząc postęp badań w tym zakresie należy odnotować jako jedną z istotniejszych prac — badania Bushby i wsp. (3). Autorzy ci wykorzystali współdziałanie antymetabolitów PAB — a więc sulfonamidów i antymetabolitów kwasu foliowego, ponieważ PAB i kwas foliowy są istotnymi czynnikami wzrostowymi drobnoustrojów. Na tym założeniu pojawiło się określenie mówiące o działaniu TMP jako związku potęgującego działanie sulfonamidów („Trimethorpmim a sulphonamide potentiator”).

Równolegle z tymi badaniami pojawiają się doniesienia o korzystnym bakteriostatycznym i bakteriobójczym oddziaływaniu na drobnoustroje tych związków pod warunkiem jednoczesnego stosowania sulfonamidów i czynników hamujących aktywność hydrogenazy kwasu foliowego (6).

W swoich dokładnie i dobrze metodycznie opracowanych doświadczeniach Bushby udowodnił działania efektu wzmocnienia TMP przy jednocześnie stosowanych sulfonamidach. Istotną sprawą było w tej pracy określenie drobnoustrojów, na które taki układ szczególnie działa, wybór sulfonamidu i wzajemnych proporcji (sulfonamid : trimetoprim). W badaniach *in vitro* wymienieni autorzy uzyskali dla TMP różne wartości MIC (terminem tym określa się najmniejsze stężenie chemoterapeutyku wykazujące działanie bakteriostatyczne) dla dość szerokiego spektrum drobnoustrojów Gram-dodatnich jak i Gram-ujemnych. Jedynie *Pseudomonas aeruginosa* i *Cl. perfringens* nie wykazały zahamowania wzrostu, mimo że w środowisku TMP było w stężeniu pow. 100 mcg/ml. Wartości MIC innych drobnoustrojów wahały się w dość dużych granicach, maksymalnie do 4 mcg/ml. Analogiczne wartości MIC dla wybranego przez wyżej wymienionych autorów sulfonamidu, którym w ich doświadczeniach była sulfadiazyna (SD) mieściły się w granicach od 0,5 do 125 mcg/ml. Jeśli oba czynniki, tj. TMP i SD zostały w podłożu agarowym zmie-

szane w równych proporcjach, wówczas MIC dla poszczególnych związków było mniejsze niż w oznaczeniach MIC, kiedy w podłożu znajdował się tylko TMP lub tylko SD.

Zależności te najlepiej ilustruje przykład zaczerpnięty z pracy Bushby i wsp. (tab. 1). Autor posługuje się w pracy określeniem FIC tłumacząc to jako MIC częściowe dla poszczególnych składników użytych do badań (fractional inhibitory concentration = FIC) indeks FIC stanowi sumę poszczególnych FIC (oznaczenia te wprowadzono wg Elion i wsp. — cyt. za 3).

Tab. 1. Efekt wzmocnienia działania sulfamidów przez dodanie do środowiska agarowego w różnych proporcjach TMP (oznaczenia wykonano używając jako drobnoustroju testowego *Proteus vulgaris* — CN 329)

Stosunek TMP/SD w po- dłożu	Minimalne stężenie hamujące — MIC				indeks FIC
	trimetoprim		sulfadiazyna		
	mcg/ml	FIC	mcg/ml	FIC	
—	0,32	1,00	0,00	0,00	—
1:1	0,16	0,50	0,16	0,03	0,53
1:4	0,08	0,25	0,32	0,06	0,32
1:25	0,04	0,12	0,63	0,13	0,25
1:125	0,01	0,06	1,25	0,25	0,31
—	0,00	0,00	5,00	1,00	—

Na przykładzie podanym w tab. 1 można prześledzić efekt synergistycznego działania TMP i SD, a mianowicie:

1. MIC dla *P. vulgaris* dla TMP wynosi 0,32 mcg/ml,
2. MIC dla *P. vulgaris* dla SD wynosi 5,00 mcg/ml.

MIC dla TMP wynosi 0,32 mcg/ml, ale jeśli w podłożu znajdują się oba składniki (TMP i SD) wówczas MIC a raczej FIC dla TMP wynosi wielokrotnie mniej. SD działa w stężeniu MIC dla *P. vulgaris* wynoszącym 5,0 mcg/ml. Jeżeli do środowiska dodany zostanie TMP w stosunku do SD jak 1:1, to wówczas MIC dla SD nie będzie wynosiło 5,0 mcg/ml ale znacznie mniej, i w tym przypadku 0,16 mcg/ml. W tym doświadczeniu obserwuje się wielokrotną skuteczność SD w stosunku do *P. vulgaris* jeśli do środowiska dodany jest TMP.

Opisane wyniki doświadczeń Bushby i wsp. spowodowały większe zainteresowanie się TMP. Zaczęto badać analogiczne układy, tzn. sulfonamidy i TMP w stosunku do różnych patogennych drobnoustrojów. Badania te były bardzo obiecujące, tym bardziej, że TMP nie wpływał na aktywność reduktaz zwierzęcych. Z badań nad toksycznością TMP dla zwierząt wykazano, że jest on  $10^4$  razy mniej aktywny w stosunku do reduktaz zwierzęcych (2). Bardzo niska toksyczność TMP dla organizmu zwierzęcego pozwoliła na różnorodny jego zastosowanie, a więc był podawany doustnie, domięśniowo, lub dożylnie w połączeniu z różny-

mi formami sulfonamidów. Warto podkreślić jest to, że charakterystyka rozmieszczenia TMP w tkankach jest zbliżona do sulfonamidów. Stwierdzono, że po podaniu TMP myszkom w dawce 7 mg/20 g wagi ciała, już po 15 min wykrywano TMP we wszystkich tkankach, szczególnie w wątrobie i nerkach (3). Te właściwości jeszcze bardziej zachęcają do wykorzystania TMP w lecznictwie.

W następnych pracach potwierdzono właściwości „potęgowania” efektu sulfonamidów poprzez dodanie TMP (2). Z tych doświadczeń można przytoczyć wyniki, jakie uzyskano dla niektórych drobnoustrojów. Mianowicie dla *Str. pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae* i *Kl. aerogenes* MIC dla sulfametaksazolu wynosiło powyżej 100 mcg/ml. Jeśli ten sulfonamid zmieszano z TMP w proporcji 20:1, wówczas MIC dla tych drobnoustrojów wynosiło 1—4 mcg/ml. Tym przykładem potwierdzono potęgujący efekt sulfonamidów po dodaniu TMP. Przeprowadzone badania na szczepach bakteryjnych izolowanych od zwierząt wykazały również celowość dodawania TMP do sulfonamidów mających zastosowanie w lecznictwie weterynaryjnym (2).

Te zachęcające wyniki spowodowały dalsze badania, które miały na celu określenie najbardziej optymalnych stosunków między TMP a wybranym sulfonamidem, tak aby można było uzyskać odpowiednio skuteczne stężenie *in vivo*. Badania w tym kierunku przeprowadził Rehm (19). Doświadczenia tego autora były brane później wielokrotnie za podstawę w dalszych praktycznych badaniach. W pracy tej autor udowodnił, że najbardziej korzystne efekty terapeutyczne uzyskuje się stosując 5 części sulfadoksyny i 1 część TMP, względnie 9 części sulfonamidu i 1 część TMP.

Badania, które opisano w niniejszym opracowaniu, zostały stosunkowo szybko wykorzystane w praktyce weterynaryjnej. Na ten temat pojawiły się liczne opracowania, i coraz większa liczba ich jest ogłaszana. W badaniach tych sprawdzano nie tylko działanie TMP, ale wykorzystując podwójny układ blokowania przemian metabolicznych komórki bakteryjnej wypróbowano różne układy czynników blokujących reduktazy kwasu foliowego i różne sulfonamidy. Przykładem takich prac jest doniesienie Ehrensa i wsp. (7). Autorzy ci w doświadczeniach na kurczętach sprawdzili skuteczność tych preparatów po sztucznym zakażeniu *S. pullorum*. Przebieg tych doświadczeń był następujący: po podaniu 0,2 ml 16-to godzinnej hodowli bulionowej zarazka, terapię rozpoczęto po 24 godzinach podając następujące sulfonamidy: sulfadimetoksynę i sulformetoksynę.

Jako czynników potęgujących działanie sulfonamidów użyto TMP i diaveridyny — analog TMP posiadający 3 grupy  $\text{OCH}_3$  w pierścieniu benzenowym — wówczas kiedy TMP posiada

tylko dwie takie grupy (nazwa handlowa połączenia sulfadimetoksyny z diaveridyną — Rofenon).

W doświadczeniu tym procent śmiertelności kurcząt po podaniu samych sulfonamidów wynosił 71,5—95% badanego pogłowia. Po zastosowaniu sulfametoksyny z TMP śmiertelność wynosiła tylko 16% kurcząt. Tak niska śmiertelność kurcząt jest wynikiem synergistycznego działania na komórkę bakteryjną sulfonamidów o wzmocnionym działaniu w mechanizmie podwójnego bloku metabolicznego. Należy również zaznaczyć, że diaverdina zastosowana w połączeniu z sulfadimetozyną nie była tak skuteczna i śmiertelność sięgała 25—36%. Z tego przykładu wyraźnie wynika, że wysoki efekt terapeutyczny sulfonamidów można uzyskać wówczas, kiedy uzupełni się ich działanie TMP.

Przeżywalność kurcząt była również znacznie dłuższa, niż po samych preparatach sulfonamidowych podawanych oddzielnie. W porównaniu do furazolidonu efekt uzyskiwany po zastosowaniu sulfonamidów z czynnikami potęgującymi ich działanie jest znacznie lepszy. Grupy kurcząt otrzymujące furazolidon padały do 50 dnia po zakażeniu. Natomiast procent śmiertelności w grupach otrzymujących TMP wraz z sulfonamidem w stosunku 5 lub 10:1 nie przekraczał 20% całego pogłowia.

Z badań mających wyraźny aspekt praktyczny należy wymienić opracowanie Böhni (1). Autor ten przeprowadził badania nad wartością leczniczą sulfonamidów wzmocnionych działaniem TMP. Z badań tego autora wynika, że dawka terapeutyczna takich połączeń jest znacznie mniejsza niż samych sulfonamidów. Stosując *in vitro* stężenie SD 6,25 mcg/ml i 0,0195 mcg/ml TMP otrzymywał dawkę bakteriostatyczną dla *E. coli*, wówczas kiedy analogiczna dawka sulfametazyny wynosiła 25 mcg/ml, a dawka OTC w przypadku szczepu wrażliwego wynosiła 0,78 mcg/ml.

Ten sam autor sprawdzał szybkość narastania oporności na określone antybiotyki i sulfonamidy oraz narastanie oporności w stosunku do SD + TMP. Po 10 pasażach oporność dla SD + TMP zwiększyła się 2-krotnie, natomiast po takiej samej ilości pasażów oporność w stosunku do sulfametazyny zwiększyła się 32-krotnie. Należy zaznaczyć, że te stosunki dla różnych drobnoustrojów układają się w różnych proporcjach, ale w każdym przypadku intensywność narastania oporności dla mieszaniny SD + TMP była mniejsza niż dla samych sulfonamidów lub antybiotyków. Porównania te szczególnie niekorzystnie przedstawiają się dla antybiotyków. W jednym z doświadczeń autor wykazał, że po 32 pasażach *E. coli* oporność w stosunku do ampiciliny zwiększyła się 128-krotnie, dla SD + TMP tylko 32-krotnie.

Na podstawie doświadczeń wykonywanych *in vitro* można wnioskować o dużych korzyściach zastosowania takiego postępowania w

stosunku do tych zespołów chorobowych, w których czynnik bakteryjny przestał być wrażliwy na same sulfonamidy, a także przestaje być wrażliwy na działanie antybiotyków. Przeprowadzone doświadczenia *in vivo* na myszach i szczurach zakażonych różnymi patogennymi drobnoustrojami potwierdziły badania *in vitro*. Z tych doświadczeń wynika, że  $CD_{50}$  dla SD + TMP przy zakażeniu szczurów *Staphylococcus aureus* wynosi 1,99 mg/kg w dawce doustnej, natomiast dawka analogiczna oksytetracyliny wynosiła w tym samym doświadczeniu 5,8 mg/kg, dawka sulfametazyny była jeszcze większa i wynosiła 11,5 mg/kg. Takie same zależności stwierdzono przy innych zakażeniach doświadczalnych. Przytaczając wyniki, jakie ten autor otrzymał zakażając myszki *E. coli*, należy zwrócić uwagę, że porównanie działania oksytetracyliny i SD + TMP wypadło jeszcze bardziej korzystnie dla SD + TMP. We wszystkich tych doświadczeniach stosowano proporcje: 5 cz. SD i 1 cz. TMP (1).

Te zachęcające wyniki badań znalazły swe potwierdzenie również w praktyce weterynaryjnej. Na ten temat ukazały się doniesienia wskazujące na wysoce korzystne wyniki w leczeniu szeregu zespołów chorobowych, które dotychczas stosowanymi metodami były trudne do wyleczenia. Na uwagę zasługuje publikacja Rhema i wsp. (20), w której autorzy opisują wyniki leczenia sulfadoksyna, trimetoprimem i leczenie za pomocą obu tych związków zmieszanych w stosunku 5 : 1. Obserwacje kliniczne były przeprowadzone na 1808 przypadkach chorobowych u przeżuwaczy i 1606 sztukach trzody chlewnej. Pod względem klinicznym były to bakteryjne zakażenia przewodu pokarmowego i układu oddechowego. Całość materiału poddano analizie komputerowej. Uzyskane wyniki potwierdzają wyraźnie korzystne działanie obu związków podawanych jednocześnie w łącznej dawce 15 mg/kg.

Opublikowano również wyniki badań nad doustnym podawaniem SD + TMP jako środka profilaktycznego i stymulującego przyrosty wagowe u trzody chlewnej (12). Doświadczenia wykonano na 2925 sztukach warchlaków, którym podawano do paszy 60 ppm tego preparatu w różnych stosunkach, tj. 9 cz. SD i 1 cz. TMP, względnie 5 cz. SD i 1 cz. TMP. Grupa kontrolna otrzymywała 80 ppm OTC w paszy typu starter i 100 ppm w paszy typu finisz. Zwierzęta otrzymywały ww dodatki w okresie między 28 a 80 dniem życia. Przyrosty wagowe w grupie otrzymującej dodatek SD + TMP w stosunku 9 : 1 były wyższe niż w grupie kontrolnej (otrzymującej OTC) o 6%, natomiast w grupie doświadczalnej otrzymującej analogiczny preparat ale w stosunku 5 : 1 przyrosty były wyższe od kontroli o 15%. Zużycie paszy w grupach doświadczalnych było mniejsze niż w grupie kontrolnej średnio o 0,2 kg. Nie można jednak stwierdzić, czy ten wynik jest istotny,

ponieważ autorzy nie podają wyników obliczeń statystycznych. W pracy podane są wyniki upadków, które w grupie otrzymującej OTC wahały się średnio w granicach 2,5—3,9%, w grupie badanej nie przekraczały 1,4%. Ten pozytywny wynik uzyskano w grupie, w której stosowano SD + TMP w stosunku 5 : 1. Należy jednak zaznaczyć, że mimo stosowania tych preparatów, ilość interwencji lekarskich we wszystkich grupach była znaczna i nie wykazała wyraźnie zdecydowanego obniżenia w grupach doświadczalnych. W konkluzji autorzy wnioskuje o lepszych efektach uzyskiwanych po stosowaniu SD + TMP niż po podawaniu OTC.

Należy również odnotować, że Rhem i wsp. (18) przeprowadzali badania nad stosowaniem sulfonamidów i związków dwuaminopirymidynowych w leczeniu i zapobieganiu kokcidiozie u drobiu. W swych pracach stosowali cztery różne sulfonamidy: sulfizoksazol, sulfametoksazol, sulformetoksyn i sulfadimetoksyn oraz trzy różne związki dwuaminopirymidyn. Z tych związków używali trimetoprim, diaveridynę i pyrimethaminę. W kolejnych doświadczeniach były zastosowane różne proporcje między poszczególnymi składnikami, jak również podawano różne ich ilości w paszy lub wodzie do picia. Uzyskane rezultaty były zmienne zależnie od zastosowanych kombinacji. Zdaniem cytowanych autorów pełny efekt zabezpieczający przed zachorowaniem uzyskano po zastosowaniu diaveridyny z sulfametoksazolem po zmieszaniu tych związków w stosunku 3 : 1 lub 4 : 1 i podaniu do paszy w dawkach 200 ppm.

W ostatnim czasie ukazuje się coraz więcej publikacji na temat wyników uzyskiwanych w terapii weterynaryjnej w przebiegu różnorodnych chorób bakteryjnych po zastosowaniu gotowych preparatów handlowych zawierających przede wszystkim SD i TMP (Borgal — Hoechst).

Na podstawie dotychczasowych danych można wnioskować, że sulfonamidy w połączeniu z odpowiednio dobranymi inhibitorami reduktaz kwasu foliowego, mogą z dużym pożytkiem być stosowane w lecznictwie weterynaryjnym.

#### Piśmiennictwo

1. Böhni E.: Tierärztl. Wschr., 84, 87, 1971.
2. Barnett M., Bushby S. R. M.: Vet. Rec., 87, 43, 1970.
3. Bushby S. R. M., Hitchings G. H.: Br. J. Pharm. Chemother., 33, 72, 1968.
4. Burchall J. J., Hitchings G. G.: Molec. Pharmac., 1, 126, 1965.
5. Briggs G. M. jr., Luckey T. D., Elvehjem C. A., Hart E. B.: J. Biol. Chem., 148, 163, 1943.
6. Elion G. B., Singer S., Hitchings G. H.: J. Biol. Chem., 208, 477, 1954.
7. Ehrsam H., Rhem W. F.: Untersuchungen zur Wirkung Potenzierter Sulfonamide bei Salmonellen-Infektionen des Geflügels. V. Int. Kongr. Chemother., Wien 1967 str. 915.
8. Farber S., Diamond L. K., Mercer R. D., Sylvester R. R., Wolf J. A.: New Engl. J. Med., 238, 787, 1948.
9. Hitchings G. H., Bohonos N., Hegated D. M., Elvehjem C. A., Peters W. H.: J. Biol. Chem., 140, 631, 1941.
10. Hitchings G. H., Burchall J. J., Ferone R.: Symposia of the Society for General Microbiology. Biochem. Stud. of Antimicrobial Drugs, 294—300, 1966.

11. Hogan A. G., Parrott E. M.: J. Biol. Chem., 128, XLVI, 1939.
12. Ivos J., Doplihar S.: Veterinarski Archiv., 41, 1, 1971.
13. Isaka S.: Nature, 169, 74, 1952.
14. Martin G. J., Tolman L., Moss J.: Arch. Biochem., 12, 318, 1947.
15. Meyer L. M., Fink H., Sawitsky A., Rowen M., Ritz M. D.: Amer. J. clin. path., 19, 119, 1949.
16. Mitchell H. K., Snell E. E., Williams R. J.: Am. Soc., 63, 2284, 1941.
17. O'Dell B. L., Hogan A. G.: J. Biol. Chem., 149, 323, 1943.
18. Rhem W. F., Thommen H., Weiser H.: Tierärztl. Wschr., 81, 340, 1958.
19. Rhem W. F.: Progress in antimicrobial and anticancer chemotherapy — Proc. 6-th Int. Congr. Chemoth., II, 382, 1970, Univ. Tokyo Press.
20. Rhem W. F., White G.: Vet. Rec., 87, 39, 1970.
21. Schumacher A. E., Heuster G. F., Norris L. C.: J. Biol. Chem., 135, 313, 1940.
22. Stokstad E. L. R.: J. Biol. Chem., 139, 475, 1941.
23. Stokstad E. L. R., Hutchings B. L., Subbarow Y.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 48, 261, 1946.

Adres autora: prof. dr Jerzy Mazurczak, Warszawa, Grochowska 272.

MACIEJ CHWILCZYŃSKI, BARBARA BLENAU

## Odległe wyniki leczenia złamań trzonów kości udowych u psów

Instytut Chorób Niezakaźnych Wydziału Weterynarii SGGW w Warszawie  
Dyrektor: doc. dr M. ZAKIEWICZ

Szereg publikacji omawiających złamania kości udowych u psów obejmuje głównie tematykę związaną z rozpoznawaniem złamań, ich rodzajami, występującymi objawami, metodami leczenia i patologią (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11). W przedstawionej pracy prześledzono odległe wyniki gojenia się złamań kości udowych zarówno przy postępowaniu zachowawczym jak i operacyjnym.

Obserwacji poddano 21 psów w wieku od 2 m-cy do 5 lat, obojga płci, różnych ras o wadze od 3 do 26 kg. Zwierzęta były leczone w Klinice Chirurgicznej Instytutu Chorób Niezakaźnych z rozpoznaniem złamań kości udowych. Czas obserwacji wynosił dla poszczególnych osobników od 5 m-cy do 4,5 roku. Wszystkie zwierzęta przed leczeniem kierowano na badanie rentgenowskie, na podstawie którego określano rodzaj złamania i ewentualne zmiany patologiczne w kości. Większość psów leczona była metodami zachowawczymi; otrzymywały one preparaty zawierające wapń, witaminy z jednoczesnym ograniczeniem ruchu. Część psów leczono operacyjnie metodą otwartą. Osteosyntezy dokonywane przez wprowadzenie gwoźdźcia od miejsca złamania w bliższy odłamek przez dół krętarzowy na zewnątrz, po czym po nastawieniu złamania pobijano go w kierunku dalszego odłamku kości aż do istoty gąbczastej. W jednym przypadku wykonano operację wprowadzając gwoździe w dalszy odłamek kości udowej i guzowatość kości piszczelowej, przemieszczając go następnie w jamę szpikową bliższego odłamku kości. W okresie rekonwalescencji przeprowadzono wywiad z właścicielem zwierzęcia, wykonywano badanie kliniczne i rentgenowskie. Z przeprowadzonego wywiadu uzyskiwano informacje o czasie no jakim zwierzę zaczęło obciążać chora kończynę, jego stanie ogólnym i zachowaniu. W badaniu klinicznym zwracano uwagę na postawę, zachowanie się w ruchu, długość kończyn tylnych, zanik mięśni pośladkowych i udowych, deformacje kości, ruchomość w stawach kończyny, zmiany zapalne w okolicy złamania. Ba-

daniem rentgenowskim oceniono bliźnię kostną, strukturę kości, odchylenia w przebiegu osi długiej kości i ewentualne zmiany zapalne.

Czas po jakim zwierzęta zaczęły obciążać chorą kończynę wahał się od 2 tygodni do 3,5 m-ca. Dwa psy nie używały kończyny do momentu kontroli (po 4,5 roku oraz po 9 miesiącach). W dwóch przypadkach właściciele spostrzegli pojawienie się okresowej kulawizny w związku ze zmianą pogody. U jednego zwierzęcia występowały podobne objawy po forsownym biegu.

Podczas badania klinicznego prawidłową postawę stwierdzono u 15 psów (z tego 5 leczone operacyjnie). Dwa przypadki nieprawidłowej postawy w postaci odwiedzenia stopy na zewnątrz obserwowano u psów leczonych zachowawczo. Skrócenie kończyny wystąpiło u 11 osobników (w tym leczone operacyjnie). Dwa przypadki nieobciążania kończyny, łącznie z zanikiem mięśni pośladkowych i całej kończyny stwierdzono u psów z wykonaną osteosyntezą. Ponadto obserwowano u trzech zwierząt po zabiegach operacyjnych brak ruchomości w stawie kolanowym, skokowym oraz ograniczenie ruchomości w stawie biodrowym. Liczne przetoki otwierające się na chorym udzie i podudziu notowane u psa, który przechodził dwie kolejne operacje usuwania martwaków kostnych (ryc. 1).

W obrazie rentgenowskim prawidłowy przebieg osi długiej kości stwierdzono w 15 przypadkach (w tym u 4 psów stosowano operację zestawienia odłamków) w dwóch niewielkie złamania osi długiej kości (jeden po osteosyntezie). Wyraźne przemieszczenie odłamków stwierdzono u 4 psów, w tym u jednego po operacji. Struktura kości w miejscu złamania w większości przypadków była prawidłowa. U 5 osobników na rentgenogramach uwidoczniła się silnie wyrażona bliźnię kostna, w tym u 4 zwierząt leczonych zachowawczo (ryc. 2). U jednego zwierzęcia rejestrowano zmiany zapalne połączone z obecnością martwaka kostnego (ryc. 1).