

WOJCIECH RADOMIŃSKI, MARIAN KONDRACKI

Skuteczność działania preparatu „Randomycyna” w profilaktyce i terapii chorób nowo narodzonych cieląt

Z Pracowni Badania Chorób Młodych Zwierząt Instytutu Weterynarii w Puławach

Ogólnie znane i powszechnie stosowane antybiotyki z grupy tetracyklin straciły na swej skuteczności. Jest to następstwem szybkiego nabywania oporności przez większość bakterii w stosunku do tych preparatów a w związku z tym powstawania dużej ilości szczepów opornych (4, 5). Szczególnie w praktyce weterynaryjnej ze względu na częste używanie tetracyklin w mieszankach paszowych przydatność terapeutyczna tych związków wyraźnie maleje (7, 8, 9, 10).

Ostatnio pojawił się na rynku krajowym nowy preparat z grupy tetracyklin pod nazwą „Randomycin” (*methacyclinum hydrochloricum*). Preparat ten produkowany jest przez Krakowskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” na licencji Pfizera. Zgodnie z opinią producenta Randomycyna jest silnie działającym antybiotykiem o szerokim spektrum działania, wysokim indeksie terapeutycznym i bardzo dobrze resorbującym się z przewodu pokarmowego. Szczególnie zalecana jest między innymi w zakażeniach *E. coli*. Zarazki te, jak wiadomo, odgrywają dosyć istotną rolę w patologii zwierząt młodych. Wobec trudności w uzyskaniu optymalnych warunków zoohigienicznych w hodowli wielkostatadnej i przemysłowej zwierząt poszukiwanie środków i metod profilaktyczno-leczniczych typu medycynalnego jest w naszych warunkach nadal aktualne.

Celem niniejszej pracy była ocena w warunkach laboratoryjnych preparatu „Randomycin” w porównaniu do Oxytetracyliny jak również sprawdzenie jego przydatności w warunkach terenowych.

Materiał i metody

Przedmiotem badań były 194 terenowe szczepy *E. coli* wyosobnione z przypadków kolibakteriozy cieląt. Szczepy te były uprzednio sprawdzone biochemicznie i oznaczone serologicznie (6).

Badania *in vitro* obejmowały oznaczenie stopnia wrażliwości tych szczepów na Randomycynę i Oxytetracynę a następnie określenie szybkości nabywania oporności wybranych szczepów *E. coli* w stosunku do tych preparatów. Do określenia szybkości nabywania oporności wybrano 14 szczepów należących do szczególnie chorobotwórczych dla cieląt, o budowie antygenowej najczęściej spotykanej w Polsce. Przy selekcji poszczególnych serotypów kierowano się tym, ażeby były one wrażliwe na niską koncentrację badanych preparatów oraz ażeby pochodziły z przypadków o typowych dla kolibakteriozy objawach klinicznych i zmianach anatomopatologicznych.

Badania *in vitro* wykonano na bulionie zwykłym z dodatkiem poszczególnych preparatów w określonym stężeniu. Nabywanie oporności przez *E. coli* obserwowano w następstwie pasażu hodowli na pożywkach o wzrastającej koncentracji preparatu.

W przypadku Oxytetracyliny poszczególne szczepy pasażowano aż do uzyskania oporności na pożywkę w stężeniu preparatu 50 mcg/ml, natomiast dla Randomycyny końcowe stężenie preparatu wynosiło 5 mcg/ml. Przy ustalaniu stężenia końcowego dla Randomycyny kierowano się tym, że w badaniach nad wrażliwością *in vitro* zaobserwowano 10-krotnie silniejsze działanie bakteriostatyczne tego preparatu w porównaniu do Oxytetracyliny.

Badania *in vivo* wykonano na królikach przy użyciu 2 szczepów *E. coli* O78:K80(B). Po ustaleniu najmniejszej dla nich (0,5 ml zawiesiny bakteryjnej o gęstości 3° skali McFarlanda) dawki śmiertelnej zakażano je dożylnie. Po około 3 godz. od momentu zakażenia, z chwilą wystąpienia ogólnych objawów klinicznych, królikom podawano domięśniowo preparaty 2 razy dziennie. Dawkę preparatu ustalano w zależności od wrażliwości *E. coli* *in vitro*. Jednorazowa dawka Randomycyny wynosiła 0,7 mg/kg, natomiast Oxytetracyliny 2 mg/kg. Pasaże wykonywano aż do uzyskania oporności w stosunku do Randomycyny 5 mcg/ml, a Oxytetracyliny 50 mcg/ml. Zarazek do kolejnych pasażów odzyskiwano z narządów wewnętrznych królików padłych względnie zgładzonych po 2–4 dniach w momencie ustąpienia objawów chorobowych. Do bezpośredniej izolacji zarazka używano podłoża McConkey’a z dodatkiem odpowiedniego preparatu. W ten sposób uzyskiwano mutanty najbardziej odporne, które stosowano do dalszego zakażenia. Po każdym pasażu sprawdzano serologicznie tożsamość zarazka, a jednocześnie kontrolowano wzrost oporności *in vitro*.

Badania *in vivo* obejmowały porównanie na myszkach działania terapeutycznego tych preparatów w stosunku do serotypu O78:K80(B) o nabytej oporności *in vitro* i *in vivo* w zestawieniu z grupą kontrolną zakażoną serotypem w pełni wrażliwym. Myszki zakażano zawiesiną bakteryjną z hodowli agarowej. Gęstość jej ustalano wg skali McFarlanda w ten sposób, ażeby 0,3 ml tej zawiesiny podanej dootrzewnowo stanowiło najmniejszą dawkę śmiertelną. Okres obserwacji myszek wynosił 48 godzin. Antybiotyki podawano domięśniowo 2 razy dziennie, w dawkach jednorazowych wynoszących dla Randomycyny 0,5 mg/szt., dla Oxytetracyliny 1,5 mg/szt. (zgodnie ze wskazaniem producenta).

W celu uzupełnienia badań Randomycynę przekazano do sprawdzenia jej skuteczności w warunkach terenowych w wybranych gospodarstwach społeczno-tych. Dawkę preparatu ustalono na 0,3 g *pro dosi* 3 × dziennie dla cielęcia przez 3 dni.

Wyniki

Uzyskane wyniki wykazały, że spośród 194 przebadanych szczepów *E. coli* 154 szczepy były odporne na Oxytetracynę powyżej 50 mcg i Randomycynę powyżej 15 mcg. Z uwagi na to, że oporność tego stopnia przekraczałaby dawkę terapeutyczną, z dalszych badań grupę tę wyeliminowano. Znaczna ilość szczepów (ponad 80%) *E. coli* opornych na Oxytetracynę jest zjawiskiem ogólnie znanym tak, że wyniki badań własnych znajdują potwierdzenie w licznej literaturze krajowej i zagranicznej (1, 2, 3). Wśród

pozostałych szczepów w ilości 40 szt. (19,6%) uznanych jako wrażliwe zaobserwowano korelację we wrażliwości na badane preparaty. Szczepy te były wrażliwe zarówno na Randomycynę jak i Oxyterracynę z tym, że efekt bakteriostatyczny Randomycyny, w zdecydowanej większości, okazał się 10-krotnie silniejszy. Wszystkie szczepy wrażliwe poddane zostały dalszej analizie, której wyniki zestawiono w tab.

Tab. 1. Porównanie wrażliwości *in vitro* szczepów *E. coli* na odpowiednie stężenie Randomycyny i Oxyterracyny

Stosunek stopnia wrażliwości (w)	Randomycyna w mcg/ml	Oxyterracyna w mcg/ml	Liczba szczepów	Razem w poszczeg. grupach
w = 1:10	0,4	4	1	32
	0,6	6	4	
	0,8	8	10	
	1,0	10	5	
	0,4	6	1	
	0,4	8	1	
	0,6	4	1	
	0,6	8	2	
	0,6	10	1	
	0,8	6	1	
w ≠ 1:10	0,8	10	3	8
	1,0	8	2	
	2,0	12	1	
	2,0	20	1	
	2,0	22	1	
	4,0	14	1	
	6,0	18	1	
	8,0	20	1	
	8,0	14	1	
	8,0	18	1	

1. Tabela ta przedstawia porównanie wrażliwości *in vitro* szczepów *E. coli* na odpowiednie stężenie Randomycyny i Oxyterracyny. Z tab. 1 wynika, że liczba szczepów opornych na Randomycynę do 1 mcg/ml oraz Oxyterracynę do 10 mcg/ml w relacji 1:10 wynosiła 32. Pozostałe 8 szczepów wykazywało oporność na Randomycynę większą od 1 mcg/ml (2—8 mcg/ml), a na Oxyterracynę większą niż 10 mcg/ml (12—22

Tab. 2. Oporność wyjściowa *in vitro* i liczba pasażi badanych szczepów do uzyskania oporności na 5 mcg dla Randomycyny oraz 50 mcg dla Oxyterracyny w 1 ml pożywki

Nr szczepu	Serotyp	Randomycyna		Oxyterracyna	
		oporność wyjśc.	liczba pasażi	oporność wyjśc.	liczba pasażi
84	078	0,2	8	4	8
115	078	0,8	9	4	9
14	0101	0,2	14	4	11
60	0101	0,1	9	2	8
81	09	0,2	6	6	9
57	045	0,2	13	6	11
92	045	0,4	14	4	7
47	0115	0,2	14	10	9
56	0115	0,1	13	2	17
105	017	0,4	12	8	11
87	026	0,2	10	6	8
196	023	0,2	9	8	5
36	086	0,6	6	6	10
25	088	0,4	18	6	6

mcg/ml), przy czym stopień oporności wobec siebie był różny. Szczepy te można by określić jako mniej wrażliwe na badane preparaty.

W doświadczeniu nad nabywaniem oporności *in vitro* nie zaobserwowano istotnych różnic między Randomycyną a Oxyterracyną (tab. 2). Oporność wyjściowa badanych szczepów wynosiła odpowiednio dla Randomycyny 0,1—0,8 mcg/ml, a dla Oxyterracyny 2—10 mcg/ml. Ażeby uzyskać oporność badanych szczepów na ustalone uprzednio stężenia trzeba było wykonać w przypadku Randomycyny 6—18 pasażi, natomiast dla Oxyterracyny 6—17. Badania nad nabywaniem oporności *in vivo* wykonane na królikach, a przedstawione w tab. 3 potwierdziły, że nie ma wyraźnych różnic pod tym względem między w/w preparatami. W celu uzyskania szczepów opornych na Randomycynę w stężeniu 5 mcg/ml trzeba było wykonać 8 i 2 pasażi, a dla Oxyterracyny w stężeniu 50 mcg/ml — 2 i 7 pasażi.

Tab. 3. Nabywanie oporności *in vivo* przez 2 szczepy *E. coli* O78:K80(B) na Randomycynę i Oxyterracynę w doświadczeniu wykonanym na królikach

Nr szczepu	Rodzaj preparatu	Oporność początkowa <i>in vitro</i> (mcg/ml)	Liczba pasażi	Oporność <i>in vivo</i> po pasażach <i>in vivo</i> (mcg/ml)
84	Randomycyna	0,2	8	5
	Oxyterracyna	4,0	2	50
115	Randomycyna	0,8	2	5
	Oxyterracyna	4,0	7	50

W wykonanych badaniach spróbowano także sprawdzić orientacyjnie na myszkach skuteczność badanych leków przy użyciu szczepów *E. coli* O78:K80(B) z nabytą opornością *in vitro* i *in vivo* w porównaniu do szczepu wyjściowego, stanowiącego kontrolę. Wyniki przedstawione w tab. 4 wskazują na znamienne różnice wśród myszek zakażanych szczepami opornymi i wrażliwymi. Dane te potwierdzają efekt nabytej oporności zarówno w stosunku do Randomycyny jak i Oxyterracyny.

Tab. 4. Ocena skuteczności badanych preparatów na myszkach przy użyciu szczepu O78:K80(B) z nabytą opornością *in vitro* i *in vivo* w porównaniu do szczepu wyjściowego

Oporność nabyta	Randomycyna	Oxyterracyna
<i>In vitro</i>	3/6	6/6
<i>In vivo</i>	6/6	6/6
Kontrola	1/6	3/6

Wyniki badań uzyskane w warunkach terynowych przy leczeniu kolibakteriozy Randomycyną były zmienne. Poprawę uzyskiwano najczęściej w jelitowej formie kolibakteriozy, przy czym objawy biegunki ustępowały zwykle po dwukrotnym zadaniu leku w dawkach terapeutycznych.

tycznych. Obserwacje te poczyniono głównie na terenie województwa koszańskiego oraz częściowo w bliskim sąsiedztwie Puław.

Wnioski

1. Na podstawie badań własnych zaobserwowano korelacje w zakresie i stopniu wrażliwości *in vitro* badanych szczepów *E. coli* między Rndomycyną a Oxytetracyclną. W badaniach tych Rndomycyna okazała się jedynie preparatem 10-krotnie silniejszym od Oxytetracyclny.

2. Badania nad szybkością nabywania oporności *in vitro* i *in vivo* wskazują na zbieżność w ocenie obu preparatów.

3. Wyniki terenowych badań nad właściwością terapeutyczną Rndomycyny wykazały jej skuteczność w jelitowej formie (biegunka) kolibakteriozy.

4. Nie stwierdzono różnic w zakresie działania bakteriostatycznego Oxytetracyclny i Rndomycyny w stosunku do badanych pałeczek okrężnicy.

Piśmiennictwo

1. Bartos J.: Vet. Med. Praga 14, 235, 1969.
2. Glantz P. J.: Cornell Vet. 52, 552, 1962.
3. Kondracki M.: Medycyna Wet. 23, 355, 1967.
4. Kondracki M.: Bull. vet. Inst. Puławy 17, 1, 1973.
5. Mazurek J.: Medycyna Wet. 27, 284, 1970.
6. Radomiński W., Kondracki M.: Medycyna Wet. 24, 217, 1968.
7. Savov D.: Vet. Med. Nauki, Sof. 4, 63, 1967.
8. Smith H. W., Crabb W. R.: Vet. Rec. 60, 24, 1957.
9. Smith H. W.: Nature Lond. 218, 728, 1968.
10. Sokol A., Kappel Z., Mikula I.: Folia vet. 11, 101, 1967.

Adres autora: doc. dr Wojciech Radomiński, ul. Partyzan-
tów 57, 24-100 Puławy.

Радоминский В., Кондрачки М. — Эффективность препарата Рндомидин в профилактике и терапии болезней новорожденных телят.

Целью исследований были оценка в лабораторных условиях препарата Рндомидин (метациклин) в сравнении с окситетрацином (окситетрациклином) а также проверка его активности на практике. В лабораторных условиях определяли степень чувствительности к обоим антибиотикам штаммов *Escherichia coli*, а потом скорость приобретения этими штаммами *in vitro* и *in vivo* антибиотикоустойчивости.

Установили, что штаммы чувствительные к окситетрацину являются чувствительными также к рндомидину и наоборот. Рндомидин оказался однако препаратом действующим ок. 10 раз сильнее чем окситетрацин. Скорость приобретения антибиотикоустойчивости против обоим антибиотикам как *in vitro* так и *in vivo* была одинаковая. Результаты исследований терапевтического действия рндомидина указывают на его эффективность особенно в кишечной форме колібактеріоза (понос).

Radomiński W., Kondracki M. — The efficacy of „Rndomycin” in prophylaxy and therapy of new born calves diseases.

The purpose of the studies was the determination of the efficacy of rndomycin in comparison to oxytetracin in laboratory and field conditions. In laboratory there was determined sensitivity of *E. coli* strains against rndomycin and oxytetracin and frequency of occurrence of antibiotic resistance *in vitro* and *in vivo*. It was found that the strains sensitive to oxytetracin or rndomycin are also sensitive to the second antibiotic studied. Rndomycin appeared to be 10 times more active than oxytetracin. There were not found any differences in the frequency of the occurrence of antibiotic resistance *in vitro* or *in vivo* against two antibiotics under study. Field studies showed a high therapeutic value of rndomycin, especially in enteric form of colibacteriosis.

STANISŁAW PATYK, WŁADYSŁAW KLISZEWSKI

Spostrzeżenia nad pierwszymi w Polsce przypadkami nużycy bydła

Z Instytutu Biologicznych Podstaw Produkcji Zwierzęcej
AR we Wrocławiu

Z Instytutu Zootechnicznego w Czechnicy

Obserwacje poczyniono w wychowalni buhajów w Czechnicy. Obsada wychowalni kompletowana była ze zwierząt własnego chowu i pochodzących z innych gospodarstw. Zwierzęta te znajdują się pod stałą kontrolą lekarsko-weterynaryjną. Z początkiem czerwca 1973 r. zauważono u 4 buhajów (nr hodowlane: 117, 310, 44, 47), w wieku około jednego roku pochodzących z innych gospodarstw, obecność na skórze guzów i guzków. U jednego (117) odnotowano 12 dużych guzów, umiejscowionych na prawej stronie szyi i głowy. Guzy te, średnicy 10—30 mm, były wyraźnie odgraniczone od otaczającej je skóry i częściowo pozbawione włosa. U 3 pozostałych (310, 44, 47) występowały słabo wyczuwalne, drobne, wielkości ziarna prosa

lub pszenicy, pokryte lekko nastroszonym włosem guzki. Ilość i rozmieszczenie ich przedstawiały się różnie. U buhaja nr 310 stwierdzono bardzo liczne guzki po obu stronach kłębu, na całej lewej łopatce, tylnej części szyi, prawej stronie grzbietu. U reszty zwierząt zaobserwowano niewielką ilość guzków zlokalizowanych przede wszystkim na stronie grzbietowej ciała. Kondycja i stan odżywienia buhajów były dobre. W uprzednim okresie w wychowalni notowano występowanie grzybicy skórnej.

Do badania parazytologicznego pobrano od wszystkich buhajów głębokie żeszkrobiny oraz treść z niektórych guzków i guzków. Każdy miał na szczycie mały otvorek, przez który było