

MEDYCyna WETERYNARYJNA

ORGAN POLSKIEGO TOWARZYSTWA NAUK WETERYNARYJNYCH

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

WYDANE Z POMOCĄ FINANSOWĄ POLSKIEJ AKADEMII NAUK

REDAKCJA

Redaktor naczelny: prof. dr Edmund PROST

Członkowie Komitetu Redakcyjnego: prof. dr Ryszard BADURA,
prof. dr Stanisław WOŁOSZYN

Sekretarz naukowy: doc. dr Elżbieta PEŁCZYŃSKA

RADA PROGRAMOWA

Dr Anatol BACHAREWICZ, prof. dr Henryk BALBIERZ, prof. dr Stanisław CAKAŁA, prof. dr Zygmunt EWY, doc. dr Stefan JAKUBOWSKI, prof. dr Lech JASKOWSKI, prof. dr Stefan KOSSAKOWSKI, prof. dr Tadeusz KRZYMOWSKI, prof. dr Zdzisław LARSKI, dyr. dr Henryk LIS, doc. dr Władysław LUTYŃSKI, prof. dr Edward PIŃKIEWICZ, prof. dr Zbigniew SAMBORSKI, prof. dr Wiktor STEFANIAK, prof. dr Abdon STRYSZAK, prof. dr Eustachy SZELIGOWSKI, doc. dr Krzysztof ŚWIEŻYŃSKI, prof. dr Marian TRUSZCZYŃSKI, prof. dr Janusz WELENTO, prof. dr Eugeniusz ŻARNOWSKI

PATOLOGIA I TERAPIA

HALINA ZEMBRZYCKA, TADEUSZ KŁOPOCKI, MAREK ŻAKIEWICZ

Zmiany ilościowe elementów morfotycznych krwi w przebiegu chemioterapii przeciwnowotworowej u psów^{*)}

Katedra Chirurgii z Kliniką, Wydział Weterynaryjny SGGW-AR ul. Grochowska 272,
03-849 Warszawa

Chemioterapia przeciwnowotworowa u ludzi ma swoją historię. Już w 1865 r. Lissauer (4) doniósł o korzystnym wpływie arsenu u chorych na białaczkę. Entuzjazm, jaki powstał po zastosowaniu energii promienistej w leczeniu nowotworów przyćmił jednak wartość obserwacji Lissauera i dopiero w 1931 r. zwrócono uwagę na działanie arsenianu potasowego w przewlekłej białaczce szpikowej.

Punktem zwrotnym obecnego stanu chemioterapii było po II wojnie światowej wprowadzenie do kliniki nowotworów iperytu azotowego. Po zachęcających początkach nastąpił intensywny rozwój badań, które sprawiły, iż obecnie dysponujemy wieloma związkami chemicznymi o działaniu przeciwnowotworowym (1, 3, 5, 10). Jednakże, ze względu na to, że komórki nowotworowe różnią się tylko nieznacznie w zakresie przemiany materii od szybko dzielących się komórek normalnych, leki przeciwnowotworowe muszą działać, i to szkodliwie, także na komórki normalne. Według danych piśmiennictwa (7, 9) prawie wszystkie cytostatyki naruszają erytropoezę, wpływają na zmniejszenie liczby granulocytów, wywierają wpływ na wytwarzanie płytek krwi. Zmia-

ny powyższe mogą się pojawiać w różnym okresie leczenia i nie u wszystkich chorych; są rozmaicie nasilone. Zależą nie tylko od stanu chorego, ale i od czasu leczenia, dawki i rodzaju cytostatyku. Po jednych lekach leukopenia pojawia się w początkowym okresie kuracji (endoksan), po innych nawet po zakończeniu leczenia (degranol). Na ogół zmiany we krwi cofają się po odstawieniu leku. Te toksyczne efekty ograniczają możliwości ciągłego stosowania leków cytostatycznych i praktycznie uniemożliwiają wyleczenie na tej drodze. Mogą one jednak stanowić cenne uzupełnienie leczenia chirurgicznego w przypadkach, gdy istnieją wątpliwości co do doszczętności wykonanego zabiegu lub gdy operacja jest niewskazana ze względu na zaawansowanie choroby nowotworowej (6). Wątpliwości wynikające z pozostawienia pojedynczych komórek w miejscu operowanym pogłębia fakt możliwości krążenia komórek nowotworowych we krwi w czasie rozwoju nowotworu w organizmie (2).

Celem pracy była ocena obrazu krwi w toku leczenia psów cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem, stosowanych w dawkach określonych jako najmniej skuteczne i dających najniższy odsetek objawów toksycznych.

^{*)} Praca wykonana w ramach programu PR-6.

Materiał i metody

Badania wykonano na 75 psach, samcach różnych ras i mieszańcach, u których badaniem klinicznym i histopatologicznym stwierdzono nowotwory sutka o różnej złośliwości i stopniu zaawansowania choroby.

Cyklofosfamid (VEB Jenapharm) podawano dożylnie w roztworze 1% raz dziennie przez cztery kolejne dni tygodnia, z trzydniową przerwą, po której ponawiano iniekcje leku w powyższy sposób. U 33 psów dzienna dawka leku wynosiła 50 mg/m² powierzchni ciała, u 26 zastosowano dawkę 75 mg/m². Wysokość dawki narzucał stan ogólny zwierząt — psom słabszym podawano dawki niższe.

Drugi cytostatyk, 5-fluorouracyl (Roche) podawano 16 psom, które podobnie jak poprzednie stanowiły zespół zróżnicowany pod względem ras i wieku. Lek podawano dożylnie po 100 mg/m² powierzchni ciała przez kolejne trzy dni, a następnie dawkę obniżano do połowy i lek stosowano co drugi dzień.

Cytostatyki stosowano przez sześć tygodni poprzedzających operację. Każdy pies z odpowiedniej grupy otrzymał więc 24 iniekcje cyklofosfamidu lub 21 wstrzyknięcie dożylnych 5-fluorouracylu. Wielkość powierzchni ciała określano na podstawie nomogramu opartego na formule Cowgill-Drabkina i podanego przez Smitha (8). Długość ciała niezbędną do określenia powierzchni mierzone po stronie brzusznej od czubka nosa do odbytu.

Krew do badania pobierano na czczo przed pierwszym podaniem leku, po czym w odstępach tygodniowych aż do zakończenia terapii przeciwnowotworowej. W sumie wykonywano przeciętnie siedem badań krwi u każdego z leczonych zwierząt. We krwi pobieranej na wersenian sodu określano: liczbę krwinek czerwonych w n 10¹²/l pełnej krwi i liczbę krwinek białych w n 10⁹/l pełnej krwi, przy zastosowaniu elektronicznego licznika Coulter Counter oraz liczbę krwinek płytkowych metodą komorową Bomskiego w n 10⁹/l pełnej krwi. Wykonano także badanie obrazu różnicowego krwinek białych.

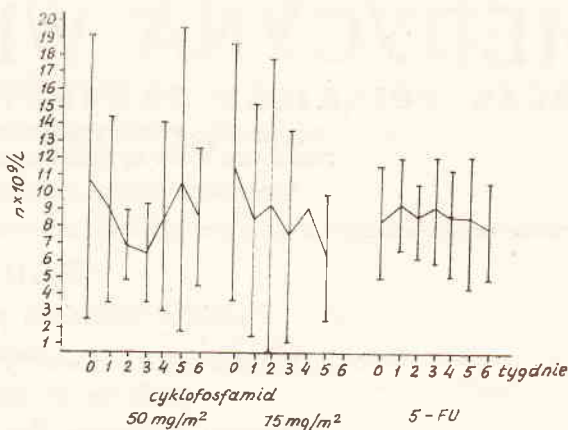
Dla uzyskanych wartości obliczano odchylenie standardowe oraz istotność różnic testem t-Studenta.

Wyniki i omówienie

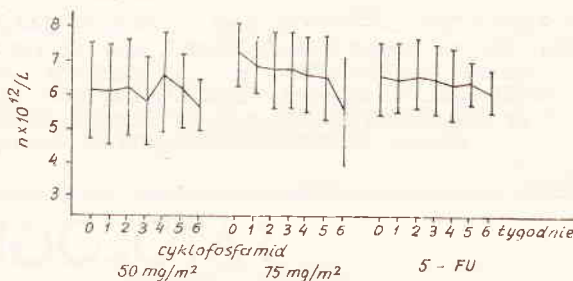
Cyklofosfamid w dawce 50 mg/m² powierzchni ciała nie powodował zmian w ilości erytrocytów (ryc. 2) i trombocytów (ryc. 3). Jedynie liczba leukocytów (ryc. 1) w czasie podawania tego leku ulegała stopniowemu zmniejszeniu osiągając najniższą wartość w trzecim tygodniu leczenia, a różnica w stosunku do wartości wyjściowych okazała się w tym badaniu statystycznie istotna. W kolejnych tygodniach leczenia następował wzrost liczby leukocytów, dzięki czemu wartości w piątym tygodniu leczenia okazały się bardzo zbliżone do ilości stwierdzonych przed rozpoczęciem leczenia.

Cyklofosfamid w dawce 50 mg/m² nie wywierał również większego wpływu na procentowy stosunek poszczególnych rodzajów krwinek białych. Stwierdzono jedynie w pierwszym i drugim tygodniu leczenia statystycznie istotny wzrost odsetka limfocytów oraz niewielki spadek granulocytów z jądrem pałeczkowatym i segmentowanym.

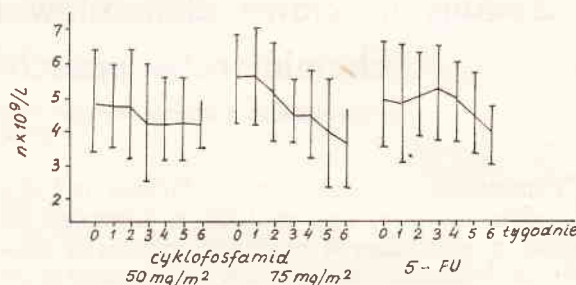
Znacznie większe zmiany w ilościach elementów morfotycznych krwi spowodował cyklofosfamid w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała. Liczba krwinek płytkowych obniżała się systematycznie w trakcie całego cyklu leczenia



Ryc. 1. Leukocyty



Ryc. 2. Erytrocyty



Ryc. 3. Trombocyty

osiągając najniższą wartość w ostatnim badaniu. Wyniki uzyskane między trzecim a szóstym tygodniem leczenia w zestawieniu z wartościami wyjściowymi dawały różnice statystycznie istotne ($p \leq 0,05$). Również liczba erytrocytów i leukocytów u zwierząt leczonych cyklofosfamidem w dawce 75 mg/m² ulegała od pierwszego do ostatniego badania systematycznemu obniżeniu. Wartości stwierdzane w poszczególnych badaniach dają w przypadku krwinek czerwonych i białych różnice statystycznie istotne ($p \leq 0,05$). Zaskoczeniem jest jedynie wynik badania liczby leukocytów w czwartym tygodniu leczenia, kiedy to nastąpił ich znaczny wzrost. Jednakże, jak wykazała dokładna analiza wartości uzyskanych u poszczególnych psów, na ten nieoczekiwany wynik ma wpływ wartość uzyskana u jednego psa, wynosząca w czwartym badaniu aż $83,2 \times 10^9/l$. Wydaje się nieprawdopodobne, aby tak olbrzymi wzrost liczby leukocytów mógł

być spowodowany podawaniem cyklofosfamidu.

Odsetek poszczególnych rodzajów krwinek białych u zwierząt leczonych cyklofosfamidem w dawce 75 mg/m² wykazywał istotne zmiany tylko w odniesieniu do granulocytów z jądrem pałeczkowatym i do limfocytów. Po pierwszym tygodniu leczenia następował dość gwałtowny i statystycznie istotny ($p \leq 0,05$) spadek odsetka granulocytów z jądrem pałeczkowatym, a wzrost odsetka limfocytów. W trakcie dalszego leczenia ilość granulocytów wzrastała osiągając najwyższą wartość w ostatnim badaniu (różnica statystycznie istotna przy $p \leq 0,05$), natomiast odsetek limfocytów ulegał systematycznemu obniżeniu do ostatniego badania, dając istotną różnicę ($p \leq 0,05$).

5-fluorouracyl w stosowanej dawce nie powodował istotnych zmian ilościowych w liczbie krwinek czerwonych, białych i trombocytów (ryc. 1, 2, 3). Również w tej grupie zwierząt nie stwierdzono zasadniczych przesunięć w obrazie różnicowym krwinek białych. Jedyne pewien niepokój budzi stosunkowo znaczne obniżenie się ilości trombocytów po szóstym tygodniu leczenia. Jednak, jak wykazała analiza statystyczna, różnica ta nie jest istotna ($p \leq 0,05$).

Wnioski

1. Cyklofosfamid w dawce dziennej 50 mg/m² pow. ciała podawany dożylnie psom z nowotworami sutka przez kolejne 4 dni z trzydniową przerwą i powtarzaniem iniekcji w ten sposób przez 6 tygodni nie powoduje zmian we krwi z wyjątkiem nieznacznego i przejściowego obniżenia liczby krwinek białych kosztem granulocytów z jądrem pałeczkowatym i segmentowanym.

2. Cyklofosfamid podawany analogicznie lecz w dawce 75 mg/m² pow. ciała wywołuje trombocytopenię, a także obniżenie liczby krwinek czerwonych i białych.

3. 5-fluorouracyl wstrzykiwany psom dożylnie w dawce 100 mg/m² pow. ciała przez trzy kolejne dni, a następnie po 50 mg/m² co drugi dzień przez 6 tygodni nie wpływa istotnie na obraz krwi leczonych psów.

Piśmiennictwo

1. Cardeilhac P. T.: J. Am. vet. Med. Ass. 156, 355, 1970.
2. Goldblatt S. A., Nadel E. M.: Cancer Progr. Butterworth, London 1963.
3. Hess P. W.: Vet. Clin. North Am. 7, 21, 1977.
4. Lissauer A.: Berl. klin. Wschr. 2, 403, 1865.
5. Madewell B. R.: Am. J. Vet. Res. 36, 1525, 1975.
6. McClelland R. B.: Cornell Vet. 53, 319, 1963.
7. Reimer E. E., Brichta G.: Int. Chemotherapiekongress, Wien 1967.
8. Smith H. W.: Principles of renal function. Oxford Univ. Press, New York 1957.
9. Witte S.: Die Wirkung von Zytostatika auf die Erythropoese. In: Chemo- und Immunotherapie der Leukosen and malignen Lymphome. Bohmann Verlag, Wien 1969.
10. Yoxall A. T.: Veterinary applications of the pharmacology of neoplasia. In: Pharmacological basis of small animal medicine. Oxford, Blackwell Sci. Publ. 1979, s. 211.

Adres autora: doc. dr habil. Halina Zembrzycka, ul. Grochowska 272, 03-849 Warszawa.

Зембжицкая Г., Клопоцкий Г., Жакевич Г. — Количественные изменения морфотических элементов крови в ходе противоопухолевой химиотерапии собак

Исследования провели на 75 суках с опухолями грудной молочной железы, леченных минимальными, эффективными, внутривенными дозами циклофосфамида или 5-флюороурацила. Выполняли каждую неделю морфологические исследования крови в течение 6-недельного лечения. Наблюдали понижение числа тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов соответственно росту дозы циклофосфамида. 5-флюороурацил не вызывал более значительных изменений числа кровяных телец.

Zembrzycka H., Kłopotki T., Zakiewicz M. — Quantitative changes of blood morphotic elements in the course of antitumour chemotherapy in dogs

Seventy five female dogs with mammary tumours were treated with a minimal effective doses of Cyclophosphamide or 5-Fluorouracyl, intravenously. Morphotic elements of blood were determined every week within 6 weeks of therapy. The decrease of the number of trombocytes, red blood cells and leukocytes was observed along with the increase of Cyclophosphamide dose. 5-Fluorouracyl did not induce significant changes in the number of blood cells.

FLANGANAN M., WILSON A. J., TREUMAN K. F., DUBEY J. P.: Powtórne transłożyskowe zakażenie *Toxoplasma gondii* u kóz mlecznych. (Repeat transplacental transfer of *Toxoplasma gondii* in dairy goats). J. Am. vet. med. Ass. 180, 1220—1221, 1982 (10).

Sześć kóz serologicznie ujemnych po zakażeniu doustnym oocystami *Toxoplasma gondii*, szczep GT-1 poroniło względnie urodziło zakażone potomstwo. W następnym roku, po pokryciu zdrowym trykiem, cztery kozy urodziły zdrowe kozłeta, piąta koza urodziła trzy zakażone kozłeta, szóstą urodziła jedno kozłecisko i jedno zakażone, które padło po 24 godzinach. *T. gondii* wyizolowano z kotyledonów łożyska, mózgu, serca, płuc, wątroby, mięśni uda i rdzenia kręgowego zakażonych kozłecisk. Badaniem mikroskopowym stwierdzono śródmiąższowe gruzelkowe zapalenie płuc, martwicę komórek wątroby, nieropne zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia serca i mózgu.

G.

ROWLINGS C. A., DAWE D. L., MCCALL J. W., KEITH J. C., PRESTWOOD A. K.: Cztery typy zakażeń utajonych wywołanych u psów przez *Dirofilaria immitis*. (Four types of occult *Dirofilaria immitis* infection in dogs). J. Am. vet. med. Ass. 180, 1323—1326, 1982 (11).

Zakażenia utajone, tj. zakażenia dojrzałymi postaciami *Dirofilaria immitis* przy braku krążących mikrofilarii, występują u psów w okresie prepatentnym, po zarażeniu jedną postacią płciową (samce względnie samice), jałowymi pasożytami co jest następstwem stosowania leków oraz w przypadku zakażenia organizmów odpornych. Sterylizację *D. immitis* można uzyskać stosując przez okres 2 dni thiacetarsemide w dawce 2,2 mg/kg masy ciała, a następnie przez 6 tygodni dithiasanine w dawce 11 mg/kg masy ciała.

G.