

MEDYCYNĄ WETERYNARYJNA

ORGAN POLSKIEGO TOWARZYSTWA NAUK WETERYNARYJNYCH

CHASOPISMO POSWIECONE NAUCE I PRAKTYCE WETERYNARYJNEJ
ZALOZONE W 1945 R. PRZEZ WYDZIAŁ WETERYNARYJNY W LUBLINIE
WYDAWANE Z POMOCĄ FINANSOWĄ POLSKIEJ AKADEMII NAUK

REDAKCJA

Redaktor naczelny: prof. dr hab. Edmund PROST

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

Sekretarz naukowy: doc. dr hab. Elżbieta PEŁCZYŃSKA

RADA PROGRAMOWA

Prof. dr hab. Henryk BALBIERZ, prof. dr hab. Stanisław CAKAŁA, prof. dr hab. Zygmunt CYGAN, prof. dr hab. Zygmunt EWEY, prof. dr hab. Tomasz JANOWSKI, prof. dr Lech JASKOWSKI, prof. dr hab. Teodor JUSZKIEWICZ, prof. dr hab. Stefan KOSSAKOWSKI, prof. dr hab. Zdzisław LARSKI, dr hab. Henryk LIS, doc. dr hab. Władysław LUTYŃSKI, prof. dr hab. Kazimierz MARKIEWICZ, prof. dr hab. Michał MAZURKIEWICZ, prof. dr hab. Edward PINKIEWICZ, prof. dr hab. Kazimierz ROŚLANOWSKI, prof. dr hab. Zbigniew SAMBORSKI, prof. dr hab. Abdon STRYSZAK, prof. dr hab. Tadeusz STUDZINSKI, prof. dr hab. Eustachy SZELIGOWSKI, prof. dr hab. Marcin SZULC, doc. dr hab. Krzysztof SWIEZYŃSKI, prof. dr hab. Stefan TARCZYŃSKI, prof. dr hab. Marian TISCHNER, doc. dr hab. Jan TROPIŁO, prof. dr hab. Marian TRUSZCZYŃSKI, prof. dr hab. Janusz WAWRZKIEWICZ, prof. dr hab. Jerzy WISNIEWSKI

PATOLOGIA I TERAPIA

ZYGMUNT EWEY

Glikokortykoidy — ich właściwości i możliwości zastosowania w leczeniu zwierząt

Katedra Fizjologii Zwierząt Wydziału Zootechnicznego AR w Krakowie
al. Mickiewicza 24/28, 30-059 Kraków

Motywe do napisania artykułu były obserwacje autora, który zajmuje się badaniami nad zachowaniem się hormonów kory nadnercza w różnych stanach stresowych.

Poznanie czynności fizjologicznej kory nadnercza, właściwości i chemizmu wytwarzanych przez nią hormonów oraz syntezę ich analogów przysporzyło nam preparatów o bardzo szerokim zastosowaniu w leczeniu szeregu chorób metabolicznych.

Z części korowej nadnercza wyizolowano około 50 związków steroidowych. Uwzględniając ich właściwości biologiczne można podzielić je na 3 grupy: glikokortykoidy — wywierające wpływ na przemianę cukrowców, białek i tłuszczów, mineralokortykoidy — kierujące przemianami sodu, potasu i gospodarką wodną oraz steroidy korowe płciowe.

Ze względu na to, że w leczeniu najbardziej są wykorzystywane glikokortykoidy, zatem ich właściwości oraz możliwości zastosowania w leczeniu zostaną szerzej omówione.

Głównymi glikokortykoidami u ssaków są kortyzon i kortyzol (hydrokortyzon). U psa i świni dominuje sekrecja kortyzolu, natomiast u zwierząt przeżuwających występują obie formy w stanie równowagi dynamicznej. Podobnie u ptaków kortykosteron i hydrokortykosteron występują w stanie równowagi dynamicznej. W leczeniu medycznym w kraju stosowane są powyższe naturalne glikokortykoidy jako: *cortison hydrocortisonum aceticum* i *hydrocortisonum hemisuccinatum*. Ponadto przemysł farmaceutyczny produkuje ich analogi, które posiadają właściwości biologiczne przewyższające naturalne glikokortykoidy. Do najważniejszych z nich zaliczyć należy: encorton (prednizolon Δ^1 cortizon), encortolon (prednizolon Δ^1 hydrocortizon), polcortolon (9 α -fluoro-16 α -hydroksyprednizolon) i dexamethazon (9 α -fluoro-16 α -ametylprednizolon). Ich właściwości biologiczne podano w tab. 1.

Tab. 1. Porównanie mocy działania i działań niepożądanych preparatów kortykosterydowych

Oceniane parametry	Hydrocortison	Cortison	Encorton i encortolon	Paracortolon	Dexametazon
Odpowiadające sobie dawki (mg)	20	25	5	4	0,75
Porównanie mocy przeciwzapalnej	1	0,8	4	5	25,6
Zatrzymanie wody i sodu	++	++	+	0	++
Utrata potasu	++	++	++	+	++
Wzrost tkankienia i przyrosty masy ciała	++	++	++	zmniejszenie masy	++

Objaśnienia: +++ bardzo duże, ++ średnie, + małe, 0 wcale.

Właściwości metaboliczne węglowodanów, białek i tłuszczów

Jak wskazuje nazwa — glikokortykoidy wpływają na gospodarkę cukrową ustroju. Wprowadzone do organizmu zwiększają syntezę glukozy z aminokwasów i kwasów tłuszczowych, hamują spalanie cukrów w tkankach obwodowych, zwiększają zapasy glikogenu w wątrobie oraz podnoszą poziom cukru we krwi. Wprowadzone do ustroju powodują katabolizm białek i poprzez wydalenie z moczem związków azotowych pochodnych białek i kwasu moczowego doprowadzają do ujemnego bilansu azotowego. We krwi wzrasta poziom aminokwasów.

Wpływ hormonów glikokortykoidowych na przemianę tłuszczów nie jest dokładnie znany, wiadomo, że w procesie glikoneogenezy powstaje z tłuszczów glikoza oraz następuje uruchomienie zapasów tłuszczu tkankowego, zaś we krwi występuje lipenia oraz hipercholesteronemia.

Właściwości przeciwzapalne i antyalergiczne

Bardzo istotną właściwością glikokortykoidów jest zahamowanie, względnie zmniejszenie odczynu zapalnego powstałego pod wpływem czynników traumatycznych, infekcyjnych, czy też anafilaktycznych. Zdolności przeciwzapalne łączą się z ich działaniem uszczelniającym naczyń krwionośnych i zapobieganiu przerywania błon lizosomalnych. Utrzymują one lizosomy w stanie nienaruszonym i tym sposobem zapobiegają wypływowi enzymów proteolitycznych mających zdolności uszkodzenia otaczających tkanek. Hamują one zarówno reakcje hormonalne, jak i komórkowe.

Wpływ na gospodarkę wodną i elektrolitową

Glikokortykoidy w mniejszym stopniu aniżeli mineralokortykoidy wpływają na gospodarkę wodną i elektrolitową ustroju. Wzmagają wydalenie jonów potasu, natomiast zatrzymują jony sodu, chloru i wodę. Stopień aktywności oddziaływania na gospodarkę elektrolitową poszczególnych leków jest różny, o czym świadczą dane przedstawione w tab. 1.

Działania hematologiczne

Glikokortykoidy wprowadzone do ustroju powodują leukocytozę — wzrost liczby ciałek obojętnochnonnych, eozynopenię i limfopenię,

nie wpływają natomiast na liczbę czerwonych krwinek i płytek krwi.

Działanie endokrynologiczne

Sekrecją hormonów kory nadnercza kieruje wytwarzany przez podwzgórze czynnik uwalniający kortykoliberynę, która pobudza komórki części gruczołowej przysadki do sekrecji hormonu adrenokortykotropowego ACTH. Hormon ten z kolei pobudza do sekrecji glikokortykoidy z części korowej nadnerczy. Pomiędzy częścią korową nadnerczy a przysadką istnieje ujemne sprzężenie zwrotne i zbyt wysoki poziom hormonów korowych występujący przy hiperkortykoidyzmie, względnie przy długotrwałym podawaniu hormonów glikokortykoidowych powoduje zahamowanie wydzielania hormonów adrenokortykotropowych, co bardzo niekorzystnie objawia się po zaprzestaniu kuracji leczenia glikokortykoidami. Z innych mechanizmów endokrynologicznych należy wymienić możliwość obniżenia sekrecji hormonu tyreotropowego, a tym samym syntezy i konwersji hormonów tarczycy.

W spisie leków stosowanych w leczeniu ludzi można znaleźć liczne preparaty podawane w formie leków doustnych, zastrzyków o szybkim i przedłużonym działaniu, aerozoli, maści lub kropli do oczu, które są stosowane przy licznych schorzeniach — chorobach alergicznych, reumatologicznych, w leczeniu stanów zapalnych o nieustalonych przyczynach oraz jako immunopresory przy przeszczepach tkanek i narządów, w okulistyce itd.

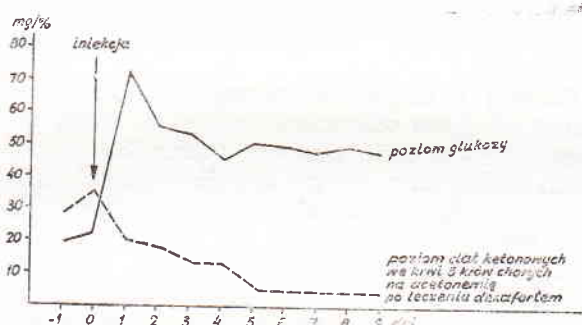
W spisie leków weterynaryjnych (1984) stosowanych w kraju zamieszczone są nieliczne preparaty, a mianowicie: cortison, hydrocortison, encorton i encortolon. Preparaty te są wytwarzane przez Polfę w dawkach stosowanych w lecznictwie ludzi. Wskazuje to na brak preparatów, które by były dogodne dla leczenia dużych zwierząt oraz ominięcie chyba jednego z najczęściej stosowanych w świecie nie tylko w lecznictwie ludzi, ale też zwierząt glikokortykoidów, jakim jest dexametason. Właściwości tego leku podano w tab. 1. Posiada on działanie przeciwzapalne, antyalergiczne i względnie oddziałuje na gospodarkę wodną i elektrolitową ustroju. Ujemną stroną jest wybiórcze hamowanie sekrecji ACTH, która — jak wiadomo — jest czynnikiem pobudzającym czynność kory nadnerczy. Dexametason wytwarzany jest w formie 1/2 i 1 mg tabletek, względnie w postaci kropli do oczu. Tak małe

dawki utrudniają zastosowanie tego leku w lecznictwie dużych zwierząt. Firmy zagraniczne wytwarzają preparaty dexamethasonu w większym stężeniu w formie zastrzyków o przedłużonym działaniu.

Firma holenderska Interwet wytwarza preparat dexamethason pod nazwą dexafort, który ma właściwości szybkiego i długotrwałego działania. Jest on mieszaniną fenylopropionianu oraz fosforanu sodowego dexamethasonu. Każdy mililitr płynu zawiera 2 mg fenylopropionianu oraz 1 mg soli fosforanosodowej. Związek fosforanosodowy działa natychmiast, natomiast fenylopropionian w zawiesinie kaolinowej działa przez okres 7 dni. W badaniach prowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych wykazano, że zastrzyki domięśniowe fosforanu sodowego mają półokres trwania 12 godzin, zaś fenylopropionianu — 51 godzin.

Właściwości przeciwzapalne, przeciwalergiczne i metaboliczne dexamethasonu zostały wykorzystane w lecznictwie różnych gatunków zwierząt. Obszerny artykuł poświęcony temu zagadnieniu przedstawili Janicki i Biel (4). Prezentują oni wyniki leczenia dexafortem szeregu jednostek chorobowych u koni związanych z zapaleniem stawów, ścięgien, kaletek stawowych oraz innych układów narządu ruchu.

U bydła właściwości dexamethasonu są wykorzystywane przy leczeniu acetonemii. Po wprowadzeniu około 20 mg dexamethasonu następuje obniżenie poziomu ciał ketonowych oraz podwyższenie poziomu glukozy, czego następstwem jest szybkie wyleczenie zwierząt (6).



Ryc. 1. Zachowanie się glukozy i ciał ketonowych we krwi krow leczonych dexafortem

Objaśnienia: ——— poziom glukozy, — — — poziom ciał ketonowych we krwi 5 krow chorych na acetonemię po leczeniu dexafortem.

Preparaty dexamethasonu są używane też do przyspieszenia porodu u krow. Adams i Wegner (1) oraz Welch i wsp. (7) wykazali, że zastrzyki domięśniowe 20 mg dexamethasonu, które podawano krowom będącym w 235–280 dnia ciąży powodowały poród. Mechanizm tego zjawiska polega na luteolitycznym działaniu preparatu, w następstwie czego następuje obniżenie poziomu progesteronu oraz przekazanie sygnału do nadnerczy płodu do rozpoczęcia porodu.

Glikokortykoidy mają szerokie zastosowanie

w lecznictwie małych zwierząt przy leczeniu wszelkiego rodzaju egzem, chorób alergicznych i reumatycznych (z zapaleniem stawów).

Glikokortykosterydy są bardzo cennym lekiem w okulistyce, w stanach zapalnych o podłożu alergicznym, jednak należy zwrócić uwagę, że stosowane przewlekłe do worka spojówkowego obniżają odporność tkanek oka na czynniki bakteryjne, wirusowe i grzybicze, dlatego też często stosuje się je wspólnie z antybiotykiem.

Leki hormonalne, a przede wszystkim glikokortykoidy, powinny być bardzo uważnie stosowane, gdyż oprócz cennych właściwości, podawanie ich przez dłuższy okres czasu w dużych dawkach powoduje niekorzystne działanie uboczne. Dotyczy to głównie małych zwierząt, bowiem w przypadku dużych zwierząt stosowane są przeważnie jednorazowo w dużych dawkach, które dają efekty lecznicze.

Nie jest wskazane stosowanie glikokortykoidów w ostatnim okresie ciąży, przy chorobach układu krążenia, chorobach nerek, cukrzycy, osteoporozie, chorobach wirusowych i grzybiczych. Glikokortykoidy mają silne działanie supresyjne na układ przysadkowo-nadnerczowy, bowiem przy ich długotrwałym podawaniu następuje zahamowanie sekrecji ACTH, a więc ustrojowego czynnika pobudzającego sekrecję hormonów kory nadnerczy. Dlatego też leki te winny być stosowane przez stosunkowo krótki okres czasu i w małych dawkach. W lecznictwie małych zwierząt stosowane są w tzw. sposób alternatywny, to znaczy przy dłuższej terapii co drugi dzień zwierzę dostaje małą dawkę i wówczas kora nadnerczy wytwarza i uwalnia własne hormony. Można też stosować równocześnie z kortykoidami ACTH, lecz w lecznictwie zwierząt jest to zbyt kosztowne.

Dalszą ujemną stroną działania glikokortykoidów jest właściwość obniżania odporności ustroju. Według danych Scotta (5) zastosowanie glikokortykoidów w terapii małych zwierząt powoduje zmniejszenie się fagocytozy makrofagów, ich właściwości chemotaktycznych, wytwarzania się przeciwciał i ich przedostawanie się z krwi obwodowej do miejsca stanu zapalnego. Obniżona również liczba limfocytów zmniejsza układy obronne. Autor ten podaje, że zarówno ludzie, jak i psy cierpiące na przerost kory nadnerczy oraz osobnicy, którzy otrzymują przez dłuższy okres czasu glikokortykoidy częściej są narażeni na infekcje bakteryjne. Nie zaleca się szczepień w okresie, gdy zwierzęta otrzymują preparaty glikoproteidowe, bowiem zmniejszona jest synteza przeciwciał.

Reasumując — stosowanie glikoproteidów w lecznictwie ma dużo pozytywnych stron, lecz terapia musi być właściwie prowadzona.

Piśmiennictwo

1. Adams W. M., Wagner W. C.: Biol. Reproduction 3, 223, 1970.
2. Ewy Z., Wierchoś E., Bielański A.: Theriology 23, 415, 1985.

3. Interwet International B. Holand (prospect).
4. Janicki A., Biel B.: Nowości Wet. 14, 47, 1984.
5. Scott D.: Current Veterinary, Therapy. W. B. Saunders Comp., Philadelphia 1980, s. 938—994.
6. Schöbel Ch.: Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 81, 316, 1968.

7. Welch R. A. S., Newling P., Anderson D.: New Zealand Vet. J. 21, 103, 1973.

Adres autora: prof. dr hab. Zygmunt Ewy, ul. Grabowskiego 5, 31-126 Kraków

WIESŁAW BAREJ, PIOTR OSTASZEWSKI

Cukrzyca a ketozy u przeżuwaczy

Katedra Fizjologii Zwierząt Wydziału Weterynaryjnego SGGW-AR,
ul. Nowoursynowska 166, 02-766 Warszawa

Nieco prowokacyjny tytuł tego artykułu wienien zwrócić uwagę czytelnika na podobieństwa i różnice zaburzeń metabolicznych cukrów, tłuszczów oraz białek u bydła i owiec w schorzeniach, których nazwy ustalono na podstawie objawów: cukrzyca — pochodzi od nadmiaru glukozy we krwi i wydalania tego cukru w moczu, zaś ketoza — od nadmiaru ciał ketonowych we krwi i ich wydalania w moczu.

W starych podręcznikach fizjologii, biochemii i interny można spotkać czasami informacje, że bydło jest odporne na spontaniczną cukrzycę, jaka występuje u psów i ludzi. W ostatnich latach pojawiają się jednak doniesienia w prasie weterynaryjnej na temat klasycznych objawów cukrzycy u przeżuwaczy. Baker i wsp. (1) opisali kilka przypadków cukrzycy u cielnych krów wysokomlecznych ras z typowymi objawami zakwaszenia moczu (pH około 5,0), 4—5-krotnym wzrostem wydalania ciał ketonowych z organizmu i poziomem glukozy we krwi około 120 mg/100 ml. Już po kilku dniach stosowania insuliny (200—400 jedn./dzień) objawy cukrzycy ustąpiły z tym, że krowy otrzymywały insulinę aż do wycielenia.

Cukrzyca doświadczalna

Owce i bydło z eksperymentalnie wywołaną cukrzycą stanowią model zwierząt przeżuwających z kontrolowanymi zaburzeniami przemian związków organicznych i mineralnych, zaburzeń spowodowanych niedoborem insuliny. Niedobór insuliny w organizmie, wyrażony niskim jej stężeniem we krwi, można wywołać różnymi substancjami chemicznymi, uszkadzającymi komórki β wysepek trzustkowych. Od lat trzydziestych najczęściej stosowaną taką substancją jest alloksan. Ten stosunkowo prosty związek chemiczny wprowadzony do krwi w sposób swoisty uszkadza komórki β wysepek trzustkowych, powodując już w kilkanaście godzin od podania całkowitą ich nekrozę z zanikiem wszelkich struktur komórkowych (7). Wielkość dawki decyduje o liczbie uszkodzonych komórek i możliwości ewentualnego ich powtórnego namnożenia. Przeżuwacze pod tym względem są odporniejsze na działanie alloksanu niż pies, szczur, a nawet króliki. Objawia się to między innymi tym, że liczba uszkodzo-

nych komórek jest mniejsza, zdolność proliferacyjnej odnowy — większa. Większość zwierząt przeżuwających przeżywa eksperymentalnie wywołaną cukrzycę, powracając do pełnego zdrowia po kilku tygodniach. Własne obserwacje — zgodne z opisanymi w literaturze — wskazują, że w rozwijającej się cukrzycy u przeżuwaczy można wyróżnić trzy fazy. Faza pierwsza, występująca w 1—4 godz. po podaniu czynnika cukrzycotwórczego, charakteryzuje się przejściową hiperglikemią. W drugiej fazie (4—24 godz.) pojawiają się zanikowe zmiany w komórkach β , czemu towarzyszy spontaniczne uwalnianie zgromadzonej tam insuliny. Stężenie insuliny we krwi wzrasta, zaś poziom cukru spada. W trzeciej fazie (24—120 godz.) pojawiają się zmiany charakterystyczne dla niedoboru insuliny: hiperglikemia, wzrost stężenia we krwi ciał ketonowych, tłuszczów, wolnych kwasów tłuszczowych, aminokwasów ketogenicznych. Zmianom tym towarzyszy kwasica. Poziom glukagonu we krwi może być zachowany bez zmian, czasem obserwuje się jego nieznaczny wzrost.

Rozwój i natężenie cukrzycy alloksanowej zależą od stanu odżywienia zwierząt. Dieta wysokobiałkowa, duża zawartość związków azotowych niebiałkowych, jak też dieta niskobiałkowa sprzyjają wywołaniu cukrzycy przez alloksan (6).

Innym czynnikiem wywołującym cukrzycę u zwierząt, w tym także przeżuwających, jest streptozotocyna. Jest to antybiotyk, który wybiórczo uszkadza komórki β wysepek trzustkowych bez uszkadzania nerek i nadnerczy, co czasami ma miejsce przy cukrzycy alloksanowej. Streptozotocyna doprowadza także do spadku wydzielania insuliny i do hiperglikemii, nie powodując jednak zmian w przemianie tłuszczowej (tab. 1). Prawdopodobnie różnice między cukrzycą alloksanową i streptozotocynową wynikają z innego mechanizmu działania tego antybiotyku (redukuje procesy utleniania), braku działania na nadnercza i równoległych do insuliny zmian glukagonu.

Objawy cukrzycowopodobne wywołuje ksy-lazyna, znana powszechnie jako Rompun. Zmiany wywołane podaniem Rompunu przedstawiono na ryc. 1. Zmiany te są krótkotrwałe i polegają na blokowaniu α_2 receptorów adrener-