

- W., Schubert H., Wirth W.: Dt. Patentanmeldung der Farbfabriken Bayer AG vom 5.7.1932. nr 1173475.
 3. Fritsch R.: Prakt. Tierarzt 13, 484, 1972.
 4. Nowak M.: Kurzzeit — Narkose mit Diazepam, Xylazin und Ketamin beim Pferd. Praca dokt. WS Wet. Hannover 1983.
 5. Pezcat G., Borkowska E.: Medycyna Wet. 26, 403, 1970.
 6. Ratajczak K.: Medycyna Wet. 43, 676, 1987.

7. Ratajczak K.: Anestezjologia weterynaryjna. PWRiL, Warszawa 1985.
 8. Ratajczak K.: Zesz. Nauk. AR Wrocław — Weterynaria, rozprawy nr 76, 1989.

Adres autora: dr hab. Kornel Ratajczak, ul. Zaolziańska 6a/12, 53-334 Wrocław

STANISŁAW GARWACKI, WOJCIECH KARLIK,
 JOZEF RUTKOWSKI, MARIA WIECHETEK

Wpływ głodzenia na dystrybucję sulfamerazyny podawanej dożylnie u owiec

Katedra Farmakologii i Toksykologii Wydziału Weterynaryjnego SGGW,
 ul. Nowoursynowska 166, 02-766 Warszawa

Summary

Effect of starvation on the distribution of sulfamerazine administered in sheep intravenously

The experiments were carried out on 8 mature ewes fed ad libitum or being on starvation diet. Sulfamerazine was administered at a dose of 60 mg per 1 kg of body weight intravenously. During starvation the biological half-life of sulfamerazine in the blood plasma was prolonged (not significantly). The results of sulphonamide determinations in the rumen contents of sheep showed that a significant amount of the drug administered intravenously penetrated to the forestomachs and its amount was much higher in the rumen contents of starved sheep than in those fed ad libitum; beginning from the 10th hour after sulfamerazine administration its level was much higher in the rumen contents than in the blood plasma. On the basis of the results one can claim that sulfamerazine concentration in the forestomachs is depending not so much on its increased inflow into the forestomachs as on a decreased outflow related with the pH value of the forestomach contents. Due to a high level of sulphamides in the forestomachs of starved ruminants the rate of their elimination from the body can be diminished.

Problem kinetyki leków stosowanych u zwierząt przeżuwiających rozpatrywany bywa najczęściej w aspekcie ich doustnego podawania, a więc w powiązaniu z wpływem mikroorganizmów i transportem przez błonę śluzową z treści przedżołądków do krwi. Wiadomo jednak, że leki przenikają także z krwi do treści przedżołądków przez błonę śluzową oraz dostają się do niej ze śliną. Dotyczy to również sulfonamidów (2, 7). Transport sulfonamidu przez błonę śluzową przedżołądków odbywa się na zasadzie biernej dyfuzji. Jego intensywność zależy, między innymi, od różnicy pH po obydwu jej stronach (2), którego wahania są znacznie większe w treści przedżołądków niż krwi, a ich wielkość zależy od jakości oraz ilości spożywanego pokarmu.

Celem podjętych badań było określenie wpływu głodzenia na kinetykę sulfamerazyny u owiec. Planując te badania brano pod uwagę fakt, że przy wielu chorobach infekcyjnych wymagających stosowania chemioterapeutyków, a między innymi sulfonamidów, następuje u zwierząt obniżenie, a nawet zanik apetytu. Warto jednocześnie podkreślić, że inni autorzy (6, 12) publikowali wyniki badań mających na celu określenie wpływu chorób infekcyjnych na kinetykę sulfonamidu. Jednakże ten wpływ rozpatrywano głównie w oparciu o ewentualne efekty spowodowane działaniem toksyn bakteryjnych czy gorączki.

Material i metody

Doświadczenie przeprowadzono na 8 dorosłych owcach o masie ciała 36—54 kg (w okresie karmienia do woli) z kastrulowanymi przetokami żwacza. Owce miały ciągły dostęp do mieszanki treściwej CJ oraz siana łąkowego i wody, a podczas głodzenia tylko do wody. Sulfamerazynę podawano dożylnie w dawce 60 mg/kg m.c. Czas infuzji wynosił 30 sek. W doświadczeniach przeprowadzonych podczas głodzenia sulfamerazynę wprowadzano w 36 godzin po zaprzestaniu podawania pokarmu. W tym czasie masa ciała zwierząt obniżała się średnio o 4,8%. Podczas doświadczeń przeprowadzonych na głodzonych owcach pokarmu nie podawano przez okres pobierania prób do badań.

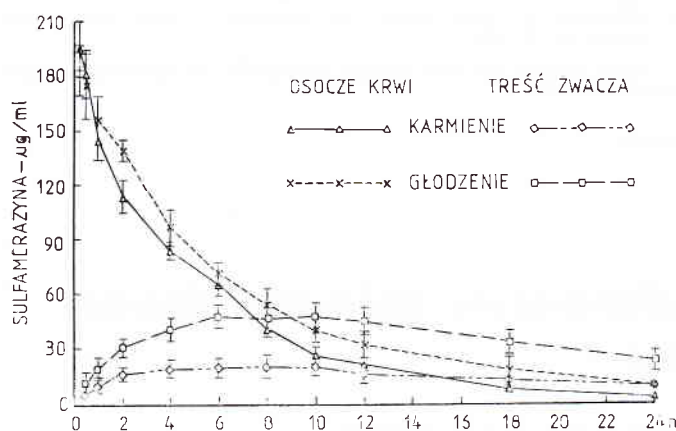
Próbki krwi oraz treści żwacza pobierano od owiec przed wprowadzeniem sulfamerazyny oraz w różnym czasie po jej wprowadzeniu. Czas pobierania próbek zaznaczono przy podawaniu wyników (ryc. 1). Jednocześnie w tych samych okresach co próbki treści żwacza pobierano próbki moczu kolekcjonowanego ciągle z użyciem cewnika. W osoczu krwi oraz treści żwacza oznaczano poziom sulfamerazyny (całkowity) za pomocą metody Braitona i Marshalla (3). Oznaczano pH próbek treści żwacza i moczu pobranych od wszystkich owiec. We krwi pobieranej w doświadczeniach przeprowadzanych na 5 owcach oznaczano parametry równowagi kwasowo-zasadowej krwi (w pracy podano tylko wyniki oznaczeń pH).

Przy obliczaniu parametrów farmakokinetycznych sulfamerazyny (podanych w pracy) zastosowano procedurę dla otwartego modelu jednokompartamentowego. Istotność różnic między wartościami średnimi oceniano za pomocą testu t-Studenta.

Wyniki i omówienie

Poziom sulfonamidu w osoczu krwi był wyższy po dożylnym wprowadzeniu sulfamerazyny u owiec głodzonych niż u karmionych do woli (ryc. 1). Różnice między poziomami sulfonamidu w osoczu krwi oraz wartościami jego parametrów kinetycznych u zwierząt karmionych do woli lub głodzonych (tab. 1) były wyraźnie zaznaczone, ale nieistotne statystycznie.

Przyjmując, że głównym sposobem eliminacji sulfonamidów z organizmu zwierzęcego jest wydalanie z moczem i biorąc pod uwagę znaczne różnice pH moczu owiec przy głodzeniu i karmieniu do woli należałoby oczekiwać większego zróżnicowania poziomów sulfamerazyny w osoczu krwi niż obserwowane w niniejszym doświadczeniu. Obniżenie pH moczu owiec w następstwie głodzenia (tab. 2) sprzyja zwiększeniu reabsorpcji zwrotnej sulfamerazyny w kanalikach nerkowych. Teoretycznie w moczu u owiec głodzonych poziom niezdysonowanej formy sulfonamidu powinien być prawie dwukrotnie wyższy niż u karmionych do woli. Wobec tego można przypuszczać, że podczas głodzenia doszło do przesunięcia sulfonamidu z puli osoczowej.



Ryc. 1. Poziom sulfamerazyny w osoczu krwi i treści żwacza owiec

Otrzymane wyniki wskazują, że znaczne ilości sulfamerazyny podanej owcom dożylnie przenikają do przedzwołdków (ryc. 1). Jednocześnie koncentracja sulfonamidu w treści żwacza zwierząt głodzonych była istotnie wyższa niż u zwierząt karmionych, a od 10 godz. po jego dożylnym podaniu w treści żwacza zwierząt głodzonych była znacznie wyższa niż w osoczu krwi (ryc. 1).

Atef i wsp. (1) pojawianie się dożylnie wprowadzanego sulfonamidu w treści przedzwołdków wiąże z jego dopływem ze śliną. Sulfonamid o $pK_a = 7,1$, jakim jest sulfamerazyna, może osiągać znacznie wyższy poziom w ślinie niż w osoczu krwi. Różnic poziomów sulfamerazyny w treści żwacza zwierząt karmionych i głodzonych obserwowanych w obecnym doświadczeniu nie należy jednak tłumaczyć zmianami w ilości dopływającej do przedzwołdków śliny, gdyż jej wydzielanie u zwierząt przeżuwiających nie ulega znacznym zmianom zależnym od podaży pokarmu. Nie należy jej chyba również wiązać z obniżeniem aktywności mikroorganizmów przedzwołdków podczas głodzenia i zmniejszeniu rozpadu sulfonamidu. Wyniki doświadczeń Nielsen i wsp. (10) wskazują bowiem, że bezpośredni wpływ mikroorganizmów przedzwołdków na sulfonamid jest raczej niewielki. Wydaje się, że stwierdzona różnica w koncentracji sulfonamidu w treści przedzwołdków zwierząt karmionych i głodzonych wynika głównie ze zmiany jej odczynu. Podczas doświadczenia pH treści żwacza owiec było stosunkowo stałe i wynosiło $7,63 \pm 0,22$ przy głodzeniu oraz $6,13 \pm 0,45$ w przypadku karmienia do woli (tab. 2). pH panujące w treści przedzwołdków owiec głodzonych sprzyjało więc zatrzymywaniu sulfamerazyny i w następstwie tego utrzymywaniu się jej wyższego poziomu.

Podanie sulfonamidu nie wywoływało zmian pH, a także zmian innych parametrów równowagi kwasowo-zasadowej krwi. U owiec głodzonych pH krwi było nieco niższe niż u karmionych (tab. 2). Obniżenie pH krwi było jednak zbyt małe, aby mogło zdecydowanie wpłynąć na dystrybucję sulfamerazyny między treścią żwacza a krwią. Mogło jednak sprzyjać zatrzymywaniu sulfamerazyny w treści żwacza. Jednocześnie przy głodzeniu doszło najprawdopodobniej do obniżenia pH płynu wewnątrzkomórkowego i pomimo przesunięcia sulfonamidu do treści żwacza nie zmieniła się objętość jego dystrybucji (tab. 1).

Trudno jest ocenić efekty związane z obecnością sulfonamidu w treści przedzwołdków. Przeważnie uważa

Tab. 1. Wybrane parametry kinetyczne sulfamerazyny po dożylnym wprowadzeniu u owiec karmionych do woli oraz głodzonych ($n = 8$)

Parametr	Owce karmione do woli	Owce głodzone ¹⁾
β (1/h)	0,177	0,131
C_0 ($\mu\text{g/ml}$)	173,5	165,4
$t_{1/2G}$ (h)	3,93	5,29
V_d (L/kg)	0,35	0,37
C_L (L/h)	2,702	2,005

Objaśnienie: ¹⁾ sulfamerazynę wprowadzano w dawce: 60 mg/kg m.c. po 36 godz. od zaprzestania podawania pokarmu, a następnie owce nie otrzymywały pokarmu przez cały czas pobierania próbek.

Tab. 2. pH krwi, treści żwacza i moczu u owiec karmionych do woli oraz głodzonych ($\bar{x} \pm SD$)

Płyn ustrojowy	Karmienie do woli	Głodzenie ¹⁾
Krew ($n = 60$)	$7,44 \pm 0,04$	$7,35 \pm 0,02$
Treść żwacza ($n = 96$)	$6,13 \pm 0,45$	$7,63 \pm 0,22^{**}$
Mocz ($n = 96$)	$7,23 \pm 0,83$	$6,13 \pm 0,60^*$

Objaśnienia: * $p < 0,1$; ** $p < 0,01$, ¹⁾ sulfamerazynę wprowadzano w dawce: 60 mg/kg m.c. po 36 godz. od zaprzestania podawania pokarmu, a następnie owce nie otrzymywały pokarmu przez cały czas pobierania próbek.

się, że sulfonamidy powodują obniżenie aktywności mikroorganizmów przedzwołdków i propaguje się używanie u dorosłych przeżuwaczy preparatów sulfonamidowych przeznaczonych do podawania parenteralnego. Jednak opinie o niekorzystnym wpływie sulfonamidów na mikroorganizmy przedzwołdków nie potwierdzają wyniki odpowiednich badań (9, 11). Z drugiej strony uwzględniając intensywniejsze wchłanianie sulfonamidów podanych doustnie u dorosłych przeżuwaczy niż u młodych (10) można podważać zasadność opinii o konieczności ich parenteralnego wprowadzania u tych zwierząt, tym bardziej, że po takim podaniu przedostają się one również do przedzwołdków.

W dyskusji na temat zmian w dystrybucji sulfamerazyny stwierdzonych w niniejszym doświadczeniu ograniczono się do porównania wyników w aspekcie jakościowym, gdyż dane różnych autorów w odniesieniu do kinetyki sulfonamidów są rozbieżne. Np. De Backer i wsp. (4) podają, że czas połowicznej eliminacji sulfamerazyny u owiec wynosi 5,6 h, a Losch i wsp. (8) — 3,7 h. W poprzednim doświadczeniu (5) przeprowadzonym na mniejszej liczbie zwierząt niż użyto w obecnym, uzyskano dane wskazujące, że czas połowicznej eliminacji sulfamerazyny u owiec karmionych do woli wynosi 5,7 h. Natomiast obliczenia oparte na wynikach obecnego doświadczenia wskazują, że wynosi on 3,9 h (tab. 1). Podczas głodzenia czas połowicznej eliminacji sulfamerazyny przedłużał się o ok. 35%. Wartości te uzyskano przy uwzględnieniu procedury dla modelu jednokompartamentowego. Do takiego modelu dopasowano bowiem program pobierania próbek krwi do badań. Dokonując obliczeń z uwzględnieniem modelu dwukompartamentowego otrzymuje się dane wskazujące na duże różnice w kinetyce sulfamerazyny u owiec karmionych do woli i głodzonych, potwierdzające opinię o jej zmniejszonej eliminacji z ciała owcy podczas głodzenia. Czas połowicznej eliminacji obliczony z uwzględnieniem takiego modelu wynosi 4,2 h oraz 13,4 h odpowiednio u owiec karmionych do woli oraz głodzonych.

Porównując wyniki obecnych doświadczeń z danymi innych autorów (6, 12) można twierdzić, że do większych zmian w kinetyce sulfonamidu u przeżuwaczy dojdzie na skutek zniesienia/zmniejszenia apetytu towarzyszącego chorobie niż wpływu gorączki lub endotoksyn bakteryjnych. Wydaje się, że zmiany w dystrybucji sulfonamidu u owiec towarzyszące głodzeniu i polegające głównie na wzroście jego zawartości w treści przedżołądków wynikają ze zmian wartości pH tej treści. Nasuwa się w związku z tym pytanie: czy na dystrybucję sulfonamidu w ciele przeżuwacza wpłyną również zmiany pH treści przedżołądków zależne od jakości i ilości podawanego pokarmu. Można także twierdzić, że przy rozpatrywaniu zmian w kinetyce leków u zwierząt chorych należy zwracać uwagę na spożycie pokarmu.

Wnioski

1. Znaczna ilość sulfamerazyny przenika z krwi do treści przedżołądków u owiec.

2. Poziom sulfamerazyny w treści żwacza jest znacznie wyższy po jej dożylnym podaniu u owiec głodzonych niż karmionych.

3. Zmiany powstające w organizmie przeżuwacza na skutek obniżenia spożycia pokarmu spowodowanego stanem chorobowym mogą wpływać na dystrybucję sulfonamidu.

Piśmiennictwo

1. Atef M., Salem A. A., Al-Samarrae S. A., Zafer S. A.: Zbl. Vet. Med. A. 28, 113, 1981.
2. Austin F. H.: Fed. Proc. 23, 1001, 1967.
3. Bratton A. C., Marshall E. K.: J. Biol. Chem. 128, 537, 1939.
4. De Backer P., Belpaire F. M., Bogaert M. G., Debackere M.: Am. J. Vet. Res. 43, 1744, 1982.
5. Garwacki S., Hornik H., Karlik W., Dąbrowski J.: Acta Vet. Scand. Supp. 87, 145, 1991.
6. Heinze W., Losch K., Schlüter H., Nattermann H., Böttcher C.: Mh. Vet.-Med. 39, 746, 1984.
7. Jenkins W. L., Davis L. E., Boulos B. M.: Am. J. Vet. Res. 36, 1771, 1975.
8. Losch K., Heinze W., Mieth K., Lender S.: Arch. exper. Vet. med., Leipzig, 34, 451, 1980.
9. Nestic P., Ibrovic M.: Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 73, 403, 1963.
10. Nielsen P., Romvary A., Rasmussen F.: J. Vet. Pharmacol. Therap. 1, 37, 1978.
11. Pashov D., Droumev D., Koychev V., Dimitrova D., Dyakov L., Zhelyaskova Z., Vulchanova R., Daskalova O.: Acta Vet. Scand. Supp. 87, 147, 1991.
12. Van Gogh H., Van Miert A. S. J. P. A. M.: Zbl. Vet. Med. A, 24, 503, 1977.

Adres autora: prof. dr hab. Stanisław Garwacki, ul. Malawskiego 1 m. 15, 02-641 Warszawa

TEODOR JUSZKIEWICZ, MARIA MINTA,
BOGUMIŁ BIERNACKI, BOGDAN WŁODARCZYK

Wpływ selenu na prenatalny rozwój szczurów

Zakład Farmakologii i Toksykologii Instytutu Weterynarii, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Summary

Effect of selenium on prenatal development in rats

Selenium as sodium selenite was injected subcutaneously to rats on day 9 of gestation in single doses of 2.0, 1.0 and 0.5 mg Se/kg or on days 6—15 of gestation in daily dose of 0.5 mg Se/kg. Before term (21 day) dams and fetuses were examined.

No evidence of maternal toxicity or teratogenic malformations in any selenium treated group were observed. The reproductive parameters as well as those of fetal development, were found to be better in groups treated with single doses of selenium i.e. 1.0 and 0.5 mg/kg than in controls. Some increase in total number of resorptions was recorded in rats receiving selenium in a dose of 0.5 mg Se/kg from 6th to 15th day of gestation. In this group of animals and in a group given single injection of 2.0 mg Se/kg maternal body weights were lower than those in rats injected with smaller single doses of 1.0 mg Se/kg and 0.5 mg Se/kg.

Wśród szeregu pierwiastków niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu szczególnie kontrowersyjny jest selen (2). Rozbieżne są jak dotąd wyniki badań określające optymalne dawki selenu dla poszczególnych gatunków zwierząt. Jest on dla zdrowia niebezpieczny zarówno w nadmiarze, jak i przy niedoborze w diecie (4).

Badania środowiskowe i laboratoryjne wykazały, że selen może także powodować zaburzenia w rozrodzie zwierząt (1, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 14). Wprawdzie pasze naturalne w Polsce nie zawierają na ogół nadmiaru seleniu, to niebezpieczeństwo przedawkowania tego mi-

kroelementu jest duże ze względu na bardzo wąski zakres bezpieczeństwa między niezbędnym stężeniem tego pierwiastka a jego dawką toksyczną (15).

Uzupełnienie niedostatecznej podaży seleniu dokonuje się poprzez dodawanie tego mikroelementu (najczęściej w postaci seleninu sodowego) do pasz, wprowadzanie związków seleniu do nawozów mineralnych lub bezpośrednio do organizmu zwierząt w drodze iniekcji (4).

Podjęte badania miały na celu prześledzenie wpływu seleniu na ciążę i embriogenezę szczura.

Materiał i metody

Preparat. Selenin sodowy, Na_2SeO_3 , czysty bezwodny (Fluka, Chemika-Biochemica, Switzerland). Do podskórniego (s.c.) podawania zwierzętom sporządzano roztwory wodne używając płynu do iniekcji tak, aby 0,5 ml przypadowało na 100 g masy ciała (m.c.) zwierzęcia.

Zwierzęta. Szczury białe rasy Wistar w wieku 4—5 miesięcy zakupione w hodowli zwierząt laboratoryjnych PAN (Łomna Las k. Warszawy). Zwierzęta przebywały w pomieszczeniach, w których zapewniono 12-godzinny czas oświetlenia i stałą temperaturę otoczenia ($20 \pm 2^\circ\text{C}$). Wodę i paszę granulowaną Murigran podawano *ad libitum*. Po dwutygodniowej kwarantannie od dnia zakupu, samice łącznie z samcami (5 samic + 2 samce) na okres nocy. Następnego dnia rano oddzielano samice, u których w wymazach pochwoowych stwierdzano obecność plemników. Dzień oddzielenia pokrytych samic przyjmowano jako pierwszy dzień ciąży (d.c.). Od użytych do doświadczenia 81 zapłodnionych samic uzyskano 81 miotów łącznie liczących 710 płodów (na 740 implantacje jaj).

Dawkowanie. Podzielone na pięć grup szczury otrzymywały s.c. w 9 d.c. jednorazowo: grupa I — kontrolna, płyn do iniekcji bez Se; grupa II — 2,0 mg Se/kg; grupa III — 1,0 mg Se/kg; grupa IV — 0,5 mg Se/kg. Zwierzę-