

medycyna weterynaryjna

ORGAN POLSKIEGO TOWARZYSTWA NAUK WETERYNARYJNYCH

Czasopismo poświęcone nauce i praktyce weterynaryjnej, założone w 1945 r. przez Wydział Weterynaryjny UMCS w Lublinie. Wydawane z dotacją Komitetu Badań Naukowych.

Referowane w: Focus On: Veterinary Science and Medicine, Veterinary Bulletin, Index Veterinarius

REDAKCJA

Redaktor naczelny: prof. dr hab. Edmund PROST. Członkowie Komitetu Redakcyjnego: prof. dr hab. Ryszard BADURA, prof. dr hab. Stanisław WOŁOSZYN, prof. dr hab. Elżbieta PEŁCZYŃSKA — sekretarz naukowy.

Sekretarz redakcji:
mgr Maria WITKIEWICZ-TOKARSKA

Sekretarz administracyjny:
dr Krzysztof SZKUCIK

RADA PROGRAMOWA

Prof. dr hab. Stanisław Cakala, prof. dr hab. Zygmunt Cygan, prof. dr hab. Zygmunt Ewy, prof. dr hab. Tomasz Janowski, prof. dr hab. Teodor Juszkiewicz, prof. dr hab. Stefan Kossakowski, prof. dr hab. Zdzisław Larski, prof. dr hab. Władysław Lutyński, prof. dr hab. Józef Maleszewski, prof. dr hab. Michał Mazurkiewicz, prof. dr hab. Kazimierz Roslanowski, 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, prof. dr hab. Krzysztof Świeżyński, prof. dr hab. Stefan Tarczyński, prof. dr hab. Marian Tischner, prof. dr hab. Jan Tropiło, prof. dr hab. Marian Truszczyński, prof. dr hab. Janusz Wawrzekiewicz.

ZBIGNIEW ROLIŃSKI, ROMANA FURMAGA

artykuł przeglądowy

Przegląd niepożądanych działań leków weterynaryjnych w latach 1988 – 1992 na podstawie raportów amerykańskich i australijskich

Katedra Farmakologii Wydziału Weterynaryjnego AR, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

Summary

Side-Effects of Veterinary Drugs in Years 1988—1992 on the Basis of American and Australian Reports

In this review article some side-effects of veterinary drugs found by the Center for Veterinary Medicine and Adverse Drug Reaction Subcommittee were discussed. Many such cases were observed in all species of slaughter animals and in dogs and cats. In general, side-effects were noted most often following the usage of anti-parasitic drugs, chemiotherapeutics, surgical narcoleptic preparations and live vaccines.

Wszystkie leki weterynaryjne podlegają rejestracji na podstawie oceny skuteczności działania, stopnia szkodliwości i jakości formy leku. Badania przedrejestracyjne są prowadzone na małych grupach zwierząt i nie uwzględniają wszystkich gatunków (ras), wieku, płci itp. Dlatego ten rodzaj badań nie zapewnia wyczerpującej informacji o wszystkich

ubocznych działaniach leków. W krajach o unormowanych przepisach dotyczących rejestracji i obrotu lekami dla zwierząt działają specjalne gremia specjalistów (urzędowe lub stowarzyszeń naukowych) sprawujące nadzór nad dalszą porejestracyjną oceną leków. Taka ocena dokonywana przez ankietowanych lekarzy praktyków prowadzi do wykrycia wielu nieznananych, rzadkich lub indywidualnych reakcji zwierząt na leki, które nie zostały stwierdzone w badaniach przedrejestracyjnych.

Wspomniane gremia specjalistów (komisje) zajmują się zbieraniem i oceną nadsyłanych przez lekarzy informacji o przejawach ubocznego działania leków lub braku ich skuteczności. Przyjmowane są tylko te informacje, które odpowiadają ściśle pojęciu działania ubocznego leku; ma ono miejsce przy wystąpieniu anormalnej reakcji organizmu w przypadku, gdy lek został zastosowany we właściwej dawce i celu zgodnym ze wskazaniem.

W USA zbieraniem informacji o ubocznych działaniach leków zajmuje się Ośrodek ds. Medycyny

Weterynaryjnej (Center for Veterinary Medicine-CVM), stanowiący sekcję Food and Drug Administration (FDA). Natomiast w Australii sprawy te prowadzi Komisja ds. Ubocznych Działań Leków (Adverse Drug Reaction Subcommittee-ADRSC), działająca przy Australijskim Towarzystwie Weterynaryjnym (AVA). Raporty ogłaszane przez te komisje są podzielone na poszczególne działy w zależności od gatunku zwierząt z wyszczególnieniem najbardziej charakterystycznych reakcji ubocznych organizmu, spowodowanych przez podstawowe dla tych zwierząt leki.

Celem tego opracowania jest zbiorcze przedstawienie głównych przejawów działania ubocznego szeregu leków pod kątem przybliżenia tych obserwacji naszym lekarzom praktykom.

PSY

Szczepionki. Przypadki nadwrażliwości poszczepiennej były przedmiotem kilkunastu doniesień. Reakcje tego typu, jakkolwiek nieuniknione, stanowią zwykle mały procent przypadków poszczepiennych. Przytoczone reakcje dotyczyły użycia szczepionek przeciwko nosówce, parwowirusowi i parainfluenze. Towarzyszące objawy można uszeregować następująco: obrzęki (zwłaszcza głowy), świąd skóry, ciężkie wymioty aż do wstrząsu anafilaktycznego, wymagającego terapii przeciwwstrząsowej. W raporcie zamieszczono również informację o przypadkach odczynów w miejscu iniekcji oraz reakcji „błękitnego oka” (blue eye) związane ze stosowaniem szczepionki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby.

Chemioterapeutyki. W tej grupie leków reakcje uboczne miały albo charakter uczuleń, albo działania toksycznego lub ujemnego wpływu na przemiany metaboliczne organizmu (5). W pierwszej grupie, kilka doniesień dotyczyło reakcji uczuleniowych po sulfonamidach, w postaci bolesnego obrzęku stawów, sztywności kończyn, podwyższonej ciepłoty wewn. Doniesienia te podkreślają szczególną wrażliwość dobermanów na sulfonamidy, przypuszczalnie z uwagi na odmienny tor metaboliczny tych leków u tej rasy (3). Raport podaje również informacje o reakcjach ubocznych po stosowaniu *per os* amoksyliny i połączenia amoksyliny z kwasem klawulonowym (anoreksja, świąd, wymioty, biegunka, ataksja, zaburzenia równowagi i dezorientacja lub letarg). Wykryto również przypadki anemii hemolitycznej po stosowaniu tej kombinacji antybiotyków. Należy również przytoczyć możliwe przypadki reakcji miejscowych (b. silny odczyn w miejscu iniekcji) po penicylinach o przedłużonym działaniu oraz reakcjach uczuleniowych po cefalosporinach. W jednym z raportów podano przypadek zejścia śmiertelnego po doustnym podaniu klindamycyny, poprzedzonego drgawkami, a następnie letargiem.

Leki przeciwzapalne. Reakcje po glikokortykosteroidach miały przeważnie charakter uczuleniowy, a w jednym przypadku po iniekcji prednizolonu odnotowano zejście śmiertelne, poprzedzone wymiotami i depresją. W trakcie stosowania fenylobutazonu i prep. Flunixin (poch. kwasu flufenamowego o działaniu p/zapalnym) stwierdzono pojawianie się wybroczy na błonach śluzowych z towarzyszącymi wymiotami, biegunką i upośledzeniem funkcji nerek.

Narkotyki chirurgiczne. Na 27 doniesień w tej grupie o reakcjach ubocznych, 5 przypadków było

śmiertelnych (halotan, thiamylal, ketamina).

Leki przeciwwrobacze. Doniesiono o 26 przypadkach zejść śmiertelnych na 256 psów odrobaczanych podawaniem doustnym iwermektyny. Miały też miejsce reakcje uboczne po stosowaniu *per os* mebendazolu (2 padnięcia na 14 leczonych — wymioty, anoreksja, letarg) oraz dietylkarbamazyny (27 padnięć na 145 leczonych — anoreksja, wymioty, uszkodzenie wątroby, żółtaczką, biegunka, drgawki).

Leki hormonalne. Wymienione w raportach progestageny powodowały u psów odczyny miejscowe po iniekcjach, przerosty gruczołu mlekowego oraz reakcje uczuleniowe. Oddziaływanie uboczne estrogenów związane było z wywoływaniem anemii, krwawieniami z błon śluzowych nosa. Obserwowano również brak efektów terapii prowadzonej przy użyciu estrogenów.

KOTY

Szczepionki. Wykazano stosunkowo dużą liczbę zejść śmiertelnych wśród kotów poddawanych immunoprofilaktyce żywymi szczepionkami; na 29 doniesień — w 22 przypadkach reakcje poszczepienne zakończyły się padnięciami kotów. Okazało się, że na żywe szczepionki reagują szczególnie koty ras orientalnych. Doniesiono również o reakcjach poszczepiennych w postaci wysokiego wzrostu ciepłoty po wszystkich szczepionkach przeciwko pikornawirusom kocim (*calicivirus*). W przypadku szczepionek inaktywowanych obserwowano reakcje uczuleniowe w przypadkach nadwrażliwości osobniczej, bez zejść śmiertelnych.

Narkotyki chirurgiczne. Stanowią grupę leków dającą u kotów stosunkowo ciężkie reakcje uboczne; w tym połowa zarejestrowanych przypadków (to jest 23) zakończyła się zejściem śmiertelnym (ketamina — 19, thiamylal — 4). Manifestujące się przy tym objawy to: obrzęk płuc, osłabienie oddechów, osłabienie akcji i zatrzymanie serca.

Leki przeciw pasożytnicze. W raportach doniesiono, że leki przeciwkropaszytom na bazie pyretroidów mogą powodować szereg efektów toksycznych, chociaż wcześniej uważano je za związki stosunkowo nieszkodliwe dla ssaków (1). W przeglądzie toksyczności pyretroidów u kotów ujawniono 116 przypadków działania toksycznego, objawiających się głównie ślinotokiem, obwodowymi i ośrodkowymi neuropatiami, zaburzeniami w oddychaniu, drgawkami, a nawet padnięciami kotów (3,4% przypadków), (7). W raportach doniesiono również o miejscowym działaniu drażniącym i wywoływaniu uczuleń skórnych w wyniku używania obróżek p/pchłom na bazie związków fosforoorganicznych. Doniesiono również o działaniach ubocznych występujących po stosowaniu leków przeciw pasożytom wewn. (prazikwantel, febantel, embonian pyrantelu). Reakcje dotyczące 16 kotów pojawiły się w ciągu kilku godzin od podania tych leków w postaci wymiotów, ataksji, letargu. Wszystkie koty powróciły do zdrowia. Połowa tych przypadków dotyczyła kotów ras orientalnych. Doniesiono również o pojawieniu się biegunki u kilku kotów po zastosowaniu kombinacji lewamizol plus niklozamid.

Zastosowanie johimbiny (antagonisty ośrodkowego receptora alfa₂) dla odwrócenia działania uspokajająco-nasennego ksylazyny (agonisty ośrodkowego receptora alfa₂) spowodowało padnięcie kota już po

5 min. od podania tego leku. Podejrzewaną przyczyną takiej niespodziewanej reakcji była zaawansowana anemia u wspomnianego kota, prowadząca po johimbynie do niezrekompensowanego deficytu tlennego w mózgu.

KONIE

Różne leki. Na 39 doniesień dotyczących reakcji ubocznych u koni, 12 dotyczyło lokalnych reakcji w miejscu wstrzyknięcia leku (analgetyki, witaminy, szczepionki).

Szczepionki. Wykazano szereg przypadków braku właściwości immunogennych szczepionki przeciw grypie w trakcie epizootii tej choroby u koni w 1990 r. w USA.

Barbiturany. Raport przestrzega przed kierowaniem mięsa końskiego od zwierząt poddanych eutanazji barbituranami do ferm zwierząt futerkowych, w związku z przypadkami masowych zatruc w następstwie skarmiania takiego mięsa.

Antybiotyki. Trzy przypadki dotyczyły reakcji uczuleniowych na penicylinę prokainową (2 przypadki) i kloksacylinę (1 przypadek). Wystąpienie objawów miało miejsce w 5 min. od iniekcji (skórne objawy uczuleniowe, ataksja, ruchy manewrowe, drgawki). Reakcje uboczne u koni na penicylinę prokainową mogą mieć charakter wstrząsu anafilaktycznego na penicylinę (jeżeli koń był wcześniej leczony penicylinami) lub mogą być przejawem toksycznego działania samej prokainy (2, 6).

BYDŁO

Preparaty mineralno-witaminowe. Reakcje o charakterze uczuleniowym dotyczyły 12 przypadków (6 preparatów iniekcyjnych, 6 do stosowania *per os*), w tym u 8 zwierząt objawy kształtowały się w różnym stopniu — od nagłej zapaści do słabiej zaznaczonych reakcji w postaci drżenia mięśni, potów, zaburzeń w oddychaniu.

Prostaglandyna F₂ alfa. Rokrocznie w raportach opisywane są reakcje uczuleniowe po stosowaniu tej prostaglandyny; w 1990 r. na 5 krów reagujących, dwie sztuki padły.

Leki przeciwrobacze. Na pierwszy plan w tej grupie leków wywołujących działanie uboczne należy wysunąć iwermektynę; na 809 leczonych przypadków, u 73 sztuk wystąpiły objawy uboczne (utrata łaknienia, porażenie zadu, ataksja, pokładanie się, atonia żwacza), w tym 5 sztuk padło. W przypadku monenzyny na 12 767 sztuk bydła leczonego, zareagowało 5556 sztuk (utrata łaknienia, biegunka, ataksja, pokładanie się, letarg), w tym 249 padło.

Lewamizol stosowany miejscowo (*pour-on*) może powodować u bydła (na 4433 leczone sztuki zareagowało 910 sztuk) reakcje w postaci łuszczenia skóry, wyłysień, owrzodzeń skóry oraz biegunki. Ponadto odnotowano po lewamizolu zjawisko uwrażliwienia skóry na promienie słoneczne, prowadzące do rozległych obrzęków (14 sztuk padło).

Leki przeciwzapalne. Przyczyną dwóch nagłych padnięć krów było podanie deksametazonu. Ewentualne podłoże takiej reakcji nie zostało w raporcie wyjaśnione. Doniesiono również o ostrej zapaści z silnymi skurczami m. szkieletowych w wyniku dożylniej iniekcji niesterydowego leku przeciwzapalnego, pochodnej kwasu flufenamowego (*prep. Flu-*

nixin). Uważa się, że tego typu leki powinno się stosować z dużą ostrożnością u bydła anemicznego, odwodnionego lub osłabionego.

Chemioterapeutyki. Amoksycylina, kloksacylina i cefapiryna podane jako preparaty dowymieniowe w okresie zasuszenia; powodowały występowanie w mleku pozostałości tych antybiotyków jeszcze przez 14 dni od zakończenia okresu karencji. W związku z tym w raporcie sugerowano zaostrzenie kontroli pozostałości antybiotyków w mleku po stosowaniu preparatów dowymieniowych o przedłużonym działaniu.

OWCE

Szczepionki. Doniesiono o silnych miejscowych odczynach u 745 owiec po szczepieniach przeciw wąglikowi. Obserwowano nekrotyczne zapalenie tkanki łącznej i owrzodzenia skóry wokół miejsca iniekcji; postępujący proces zapalny spowodował padnięcie kilku owiec. Prowadzone są dalsze badania wyjaśniające, czy taka reakcja była spowodowana przez szczepionkę, czy inne czynniki. Reakcje po inaktywowanych szczepionkach sprowadzały się w trzech przypadkach do występowania hipokalcemii i zatrucia ciężowego oraz w jednym przypadku — reakcji uczuleniowej.

Leki przeciwrobacze. Stosowanie monenzyny u owiec jako kokcydiostatyku spowodowało na 1300 leczonych sztuk, działanie uboczne u 52 sztuk, w tym 42 owce padły. Jako domniemaną przyczynę padnięć podano uszkodzenie serca (wysięki osierdziejowe i opłucnowe). Odnotowano również padnięcia owiec w wyniku stosowania monenzyny jako stymulatora wzrostu, w którym to przypadku koncentracja końcowa tego leku w paszy okazała się zbyt wysoka.

Przy stosowaniu u jagniąt kąpieli przeciwko kleszczom na bazie związków fosforoorganicznych obserwowano kulawki, zaburzenia w oddychaniu i przypadki zapaści.

ŚWINIE

Chemioterapeutyki. Doniesiono o uszkodzeniach odbytu i sromu u 16 loszek leczonych dimetridazolem, tylozyną lub linkomycyną. Owrzodzenia były przypuszczalnie rezultatem zaburzeń w normalnej florze bakteryjnej j. grubych, prowadzących do powstania drażniących substancji odpowiedzialnych za zmiany patologiczne okolicy kroczka.

Narkotyki chirurgiczne. Raporty informują o stosunkowo częstych przypadkach nekrozy małżowiny usznej po dożylnych infuzjach różnego rodzaju narkotyków chirurgicznych.

Leki przeciwrobacze. Ciężkie reakcje uboczne obserwowano po parenteralnym stosowaniu iwermektyny; na 656 sztuk świń zareagowało 306 zwierząt, w tym 80 sztuk padło. Objawy u reagujących świń były zróżnicowane: miejscowo — obrzęki w miejscu iniekcji, a dalej utrata łaknienia, ataksja, pokładanie się, poronienia, uszkodzenia nerek, obrzęki oraz letarg zazwyczaj kończący się padnięciem. Znacznie mniej liczne efekty uboczne powodował lewamizol (*per os*); na 40 leczonych świń, 3 zareagowały, w tym 2 padły (padnięcie było poprzedzone gwałtownym osłabieniem i letargiem). Liczne reakcje uboczne spowodowało również leczenie pyrantelem; na 725 leczonych świń, zareagowało 669, w tym 29 zwierząt

padło Główne objawy to raptowna utrata łaknienia i otępienie. W kilku przypadkach stwierdzono brak skuteczności tego leku.

Antybiotyki. Podawanie tiamuliny *per os* z karmą spowodowało u 289 świń wystąpienie objawów ubocznych (na 4820 leczonych), w tym 184 zwierzęta padły (głównie zmiany patologiczne — rozległe uszkodzenia okrężnicy). Tylozyna podawana parenteralnie — spowodowała padnięcia 115 świń na 198 leczonych (ślinotok, nadwrażliwość ogólna, pokładanie się, otępienie).

DROB

Doniesiono o padnięciu 1/4 pogłowia piskląt z fermy przemysłowej na skutek posocznicy po szczepieniu ptaków szczepionką przeciw chorobie Mareka. Od padłych piskląt izolowano bakterie z rodzaju *Pseudomonas* i *E. coli*. Bakterie z rodzaju *Pseudomonas* zostały również wyizolowane z zamkniętego pojemnika z rozpuszczalnikiem. Skażenie szczepionki może czasami mieć miejsce, przy czym nie zawsze zjawisko to może wystąpić w trakcie wytwarzania szczepionki. Jest obowiązkiem lekarza upewnić się przed przystąpieniem do akcji profilaktycznej, czy szczepionka lub rozpuszczalnik są klarowne, a pojemnik szczelnie zamknięty. Pojemnik może mieć niewłaściwą etykietę, co stanowi winę producenta. Etykieta może ulec zniszczeniu w trakcie przechowywania w chłodni i szczepionka w pojemniku z nieczytelną etykietą powinna być szczególnie starannie sprawdzona.

MARIAN TRUSZCZYŃSKI, ZYGMUNT PEJSKAK
Puławy

DYSKUSJA

Konieczność rejestracji przypadków ubocznych działań leków dla zwierząt nie wymaga chyba specjalnego komentarza. Rejestry takie są od dawna prowadzone w szeregu krajach w przypadku leków stosowanych u ludzi (4). Szeroka konfrontacja działania leków dokonywana przez praktyków umożliwia uzupełnienie naszej wiedzy o nie poznanych dotychczas efektach preparatów weterynaryjnych. Zbieranie takich informacji i ich odpowiednie rozpowszechnianie powinno znajdować się w kręgu zainteresowań wszystkich lekarzy praktyków również w naszym kraju. Ta publikacja ma między innymi na celu wzbudzenie zainteresowania odnośnych instytucji dla stworzenia w Polsce warunków prowadzenia analizy i rejestru skuteczności i efektów ubocznych leków weterynaryjnych.

Piśmiennictwo

1. Brander G. C., Pugh D. M., Bywater R. J., Jenkins W. L.: W: Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics, wyd. 5, Balliere Tindall, London 1991.
2. Chapman C. B., Courage P., Nielson I. L., Sitarm B. R., Huntington P. J.: Aust. Vet. J. 69, 129, 1992.
3. Cribb A. E., Spielberg S. P.: Vet. Res. Commun. 14, 241, 1990.
4. Edwards I. R.: Med. Toxicol. 2, 305, 1987.
5. English P. B.: Veterinary Annual 25, 292, 1985.
6. Nielson I. L., Jacobs K. A., Huntington P. J., Chapman C. B., Pool R.: Aust. Vet. J. 65, 181, 1988.
7. Valentine W. M., Beazley V. R.: Current Veterinary Therapy. Saunders K. R. W., Philadelphia 1989.

Adres autora: prof. dr hab. Zbigniew Roliński, ul. Weteranów 10, 20-038 Lublin

artykuł przeglądowy

Rodzaje adiuwantów i ich możliwości pobudzania układu immunologicznego

Znane są stosunkowo liczne choroby zakaźne, jak na przykład: salmoneloza, kolibakterioza, pastereloza, mykoplazmoza, przeciw którym nie udaje się uzyskać wystarczająco silnej odporności przeciwnfekcyjnej po zastosowaniu szczepionek, zwłaszcza inaktywowanych. W związku z tym od dawna podejmowane są badania nad możliwością zwiększenia efektu immunogennego szczepionek przeciw tego rodzaju chorobom, między innymi poprzez łączenie substancji antygenowych z adiuwantem.

Zakres pojęciowy adiuwantu

Ramon (28) w 1925 r. dowiódł jako pierwszy, że dodanie do szczepionki (anatoksyny) przeciwężcowej i przeciwbłoniczej agaru, tapioki, lecytyny lub saponiny wzmacnia, w porównaniu do szczepionek bez tych dodatków, u osobników szczepionych, poziom swoistych antytoksyn. Podał też pierwszą definicję adiuwantu. Zgodnie z nią jest to substancja, która użyta w kombinacji ze swoistym antygenem szczepionkowym — podnosi odpowiedź immunologiczną powyżej poziomu, który uzyskuje się w wyniku po-

dania samego antygeny. Według Ślopka (31), za adiuwant uważa się substancję wstrzykiwaną z antygenem, która nieswoiście wzmacnia lub modyfikuje odpowiedź immunologiczną na ten antygen. Dzięki adiuwantowi odpowiedź humoralna lub komórkowa jest intensywniejsza niż to ma miejsce po podaniu samego antygeny.

Według danych Vanselova (34) pojęcie adiuwantu obejmuje trzy następujące określenia: immunomodulator, immunopotencjator i immunoadiuwant.

Za immunomodulatory uważa się substancje, które działają na system immunologiczny i posiadają w tym względzie możliwość zwiększenia lub zmniejszenia jego aktywności.

Immunopotencjatory, w przeciwieństwie do poprzednich, wyłącznie wspomagają uruchomioną przez antygen swoistą odpowiedź immunologiczną. Biorą też udział w odnowie odporności, która uległa wcześniej depresji. Wymienione właściwości posiada np. lewamizol (2).

Immunoadiuwanty są szczególnie skuteczne po podaniu równocześnie z antygenem, choć nie koniecznie w to samo miejsce. Cechą ich jest zwiększenie