

Biologiczne i terapeutyczne właściwości heparyny

Zakład Chorób Koni Bydgoskiego Oddziału Państwowego Instytutu Weterynaryjnego w Puławach, Al. Powstańców Wlkp. 10, 85-090 Bydgoszcz

Heparyna jest substancją wyodrębnioną w 1916 r. przez McLeana z wątroby psa. Zauważono, że związek ten hamuje krzepnięcie krwi. W 1918 r. Howell i Holt użyli po raz pierwszy nazwy – heparyna. Od osiemdziesięciu już lat trwają badania nad właściwościami i wykorzystaniem tej substancji (8, 10, 18).

Synteza i magazynowanie heparyny ma miejsce w komórkach tucznych, których najwięcej znajduje się w płucach, w błonie śluzowej jelit, w przydancie naczyń krwionośnych, w wątrobie, w nerkach i w wielu innych narządach. Preparaty handlowe heparyny otrzymywane są najczęściej z płuc wołu lub z błony śluzowej jelit świń. Stężenie tego związku podawane jest w jednostkach międzynarodowych i w miligramach. Jedną jednostkę międzynarodową stanowi 0,01 mg soli sodowej heparyny wołowej. Heparyna jest polimerycznym glikozoaminoglikanem, w skład którego wchodzi trzy jednostki monocukrowe, będące pochodnymi heksoz. Dobrze rozpuszcza się w wodzie, w roztworach soli obojętnych i w roztworach buforowych. Nie traci aktywności w zakresie pH 3,5 do 10,0 w ciągu wielu godzin. Jest również związkiem o znacznej termostabilności. Ma budowę niejednorodną. W preparatach handlowych wykazano 21 jej frakcji, o różnych masach cząsteczkowych: od 5000 do 37 000 daltonów (1, 2, 18).

W warunkach fizjologicznych heparyna nie występuje w krwi człowieka i większości zwierząt. Substancje heparynopodobne są stałym składnikiem jedynie krwi pępowinowej noworodka. Doniesienia na temat pojawienia się heparyny w krwi w stanach patologicznych nie są w pełni udokumentowane. Niektórzy twierdzą, że jest ona uwalniana do krwi pod wpływem czynników uszkodzających towarzyszących wstrząsowi anafilaktycznemu i peptonowemu. Jedynie u zwierząt zapadających w sen zimowy (np. jeź, wiewiórka, nietoperz, chomik) i u niektórych gatunków ryb – heparyna jest uwalniana do krwi z komórek tucznych (1, 10, 13).

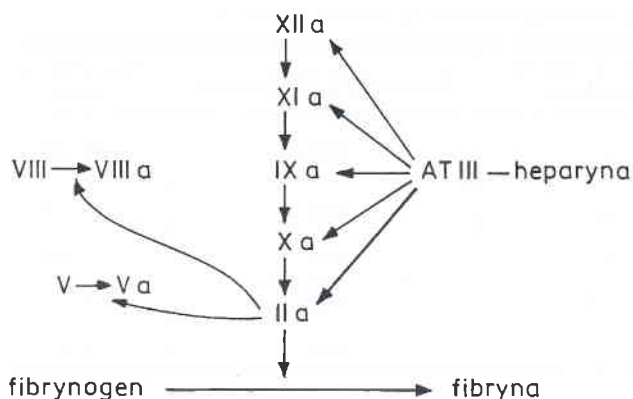
Okres półtrwania egzogennej heparyny w krwi wynosi średnio 90 minut, a rozrzut indywidualny mieści się w granicach od 30 do 360 minut. Zależy to od dawki, drogi i sposobu podania oraz od stanu fizjologicznego i czynnościowego ustroju. W zatorze płuc i w zakrzepach żylnych jest znacznie skrócony,

a w uszkodzeniu wątroby, w chorobach nerek oraz w hypotermii wydłużony. Część podanej dożylnie heparyny penetruje do przestrzeni pozanaczyniowej i do limfy. Degradacja tej substancji zachodzi w wątrobie, śledzionie, leukocytach i makrofagach. Część podanej heparyny (około 29%) w formie niezmienionej i w postaci metabolitów wydalana jest przez nerki z moczem (10, 18).

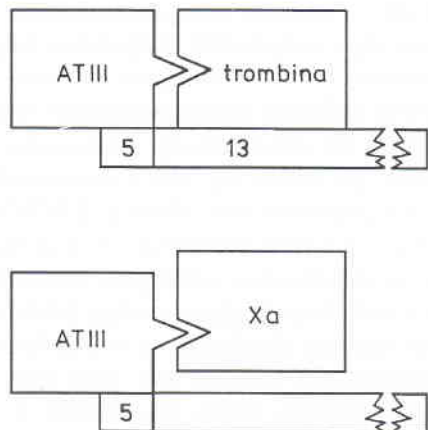
Biologiczne właściwości heparyny

Najważniejszą biologiczną właściwością heparyny egzogennej jest jej działanie antykoagulacyjne. Wywiera ona ponadto wpływ na aktywność szeregu enzymów nie związanych z układem krzepnięcia. Dotyczy to oddziaływania na niektóre hormony, składniki dopełniacza, przebieg reakcji alergicznych i zapalnych, rozrostu komórek oraz wiązania i neutralizacji leków i toksyn (1, 7, 9, 12, 15, 20, 22, 23).

Heparyna nie ma wpływu na szybkość biosyntezy czynników krzepnięcia, lecz działa wyłącznie na ich formy już zsyntetyzowane, hamując ich aktywność zarówno *in vivo* jak i *in vitro*. Przeciwwskrzepowe właściwości heparyny zależą przede wszystkim od jej współdziałania z antytrombiną III (AT III), jednym z naturalnych osoczowych inhibitorów krzepnięcia. Wiązanie tych dwóch związków zależy od obecności w cząsteczce heparyny specyficznego pentasacharydu. Tylko jedna trzecia cząsteczek heparyny zawiera sekwencję pentasacharydową. Pozostałe cząsteczki wykazują słabe działanie na układ krzepnięcia, nie są jednak pozbawione właściwości biologicznych. Mogą np. oddziaływać na płytki krwi i śródbłonek naczyń przyczyniając się do powikłań krwotocznych (2, 13). Kompleks heparyna – AT III inaktywuje szereg enzymów układu krzepnięcia, m.in. trombinę (IIa) oraz czynniki Xa, XIIa, XIa i IXa (ryc. 1). Aby zablokować trombinę, heparyna musi się związać zarówno z enzymem, jak i z AT III, natomiast unieczynnianie czynnika Xa wymaga jedynie połączenia się heparyny z AT III (ryc. 2). Cząsteczki heparyny zawierające mniej niż 18 reszt cukrowych nie są w stanie wiązać się jednocześnie z trombiną i AT III i dlatego nie mogą katalizować hamowania trombiny, zachowują jednak właściwości katalizowania reakcji hamowania czynnika Xa



Ryc. 1. Miejsca działania kompleksu AT III – heparyna w układzie krzepnięcia krwi (8)



Ryc. 2. Sposób hamowania trombiny i cz. Xa w zależności od liczby jednostek cukrowych w heparynie (8)

(2, 8, 10). Ponieważ AT III jest niezbędna do działania heparyny, w warunkach jej niedoboru działanie heparyny może być nieskuteczne. Dzieje się tak w schorzeniach wątroby kiedy synteza AT III może być upośledzona, po zażyciu niektórych preparatów hormonalnych (np. estrogenów) oraz przy nadmiernym zużyciu AT III w przebiegu rozsianego wewnątrznaczyniowego wykrzepiania (17, 18).

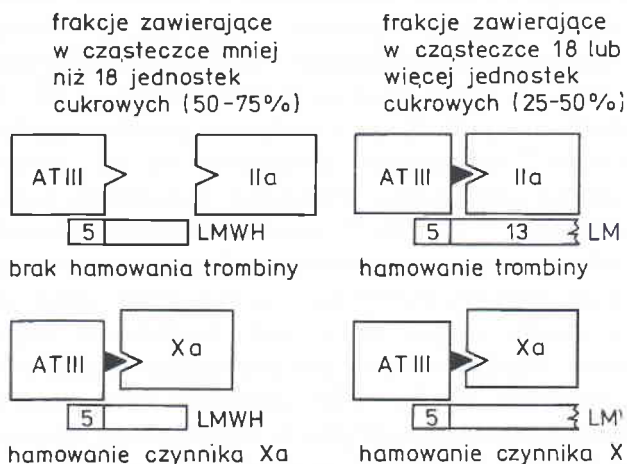
Chociaż heparyna należy do związków nietoksycznych, istnieje przy jej stosowaniu groźba wystąpienia różnych powikłań szczególnie jeśli stosuje się heparynę niefrakcjonowaną (długołańcuchową) i w dużych dawkach. Prócz powodowania wymienionej już małopłytkowości i występowania krwawień może też spowodować spadek liczby erytrocytów i stężenia hemoglobiny. U koni zaobserwowano takie zjawisko przy zastosowaniu dawek 320, 240 i 160 IU/kg m.c. heparyny standardowej podawanej podskórnie dziewięciokrotnie co 12 godzin w ciągu 4 dni (5, 6). U części pacjentów, którzy otrzymują heparynę obserwuje się przejściowy wzrost aminotransferaz, a po dłuższym stosowaniu może wystąpić osteoporoza, hipoadosteroidizm, martwica skóry, łysienie, reakcje alergiczne (8, 18).

Przypadki niepowodzeń przy stosowaniu heparyny, a zwłaszcza możliwość wystąpienia krwawień, były bodźcem do poszukiwań bardziej skutecznego

i pozbawionego działań ubocznych leku. Nowe perspektywy powstały po uzyskaniu heparyn o niskiej masie cząsteczkowej LMWH (low molecular weight heparin), które inaktywują głównie czynnik Xa przy braku lub słabym działaniu antytrombinowym (ryc. 3), LMWH zawiera jednak od 25 do 50% cząsteczek zawierających 18 lub więcej reszt cukrowych, które posiadają zdolność tworzenia kompleksów z AT III. Drobnocząsteczkową heparynę otrzymuje się przez frakcjonowanie lub depolimeryzację standardowej heparyny. Tab. 1 charakteryzuje dostępne na rynku heparyny drobnocząsteczkowe. Uzyskuje się je poprzez chemiczną lub enzymatyczną depolimeryzację łańcuchów polisacharydowych tego związku. W zależności od stosowanej metody średnia masa cząsteczkowa wynosi od 4500 do 6000 daltonów.

LMWH w porównaniu z heparyną niefrakcjonowaną wiążą się znacznie słabiej z białkami, z czego wynika ich lepsza biodostępność przy małych dawkach i bardziej przewidywalny efekt antykoagulacyjny. Heparyny drobnocząsteczkowe nie wiążą się z komórkami śródbłonna w hodowli komórkowej, co może tłumaczyć ich dłuższy okres półtrwania w osoczu (111-200 min.). Usuwane są głównie przez nerki, dlatego w niewydolności nerek czas ich biologicznej aktywności ulega wydłużeniu. LMWH wykazują mniejsze niż heparyna standardowa powinowactwo do czynnika von Willebranda, co jest zgodne z obserwacją, że w warunkach doświadczalnych wywołują mniej krwawień niż heparyna niefrakcjonowana, przy takim samym działaniu antykoagulacyjnym (2, 10, 17).

Innym, ważnym działaniem biologicznym heparyny jest aktywacja i uwalnianie z tkanek lipazy lipoproteinowej. Heparyna jest kofaktorem reakcji wymienionego enzymu z trójglicerydami w wyniku czego dochodzi do hydrolizy tych ostatnich. Hyperlipemia z dużą zawartością trójglicerydów jest stwierdzana w niektórych regionach świata u 65-80% populacji kuców, a czasem w przebiegu różnych chorób dochodzi do wzrostu stężenia tych związków



Ryc. 3. Działanie przeciwkrzepowe heparyn drobnocząsteczkowych – LMWH (8)

Tab. 1. Charakterystyka wybranych preparatów heparyny drobnocząsteczkowej wg Hirsha i Levina (2)

| Nazwa preparatu | Metody otrzymywania | Anty-Xa do anty-IIa (współczynnik) | Średnia masa cząsteczkowa | Okres półtrwania (min) |
|-----------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| Enoxaparine (Rhône-Poulenc Rorer) | benzylacja/alkaliczna depolimeryzacja | 2,7 | 4500 | 129–180 |
| Fragmin (KABI) | depolimeryzacja kwasem azotowym | 2,0 | 5000 | 119–139 |
| Fraxiparine (Sanofi) | depolimeryzacja kwasem azotowym | 3,2 | 4500 | 132–162 |
| Logiparin (NOVO) | enzymatyczna depolimeryzacja | 1,9 | 4500 | 111 |
| RD Heparin (Wyeth) | peroxydatywna depolimeryzacja | 2,0 | 6000 | 200 |

w krwi (13, 16, 22). Istnieje więc możliwość leczniczego zastosowania heparyny i w takich przypadkach.

Ostatnie lata przyniosły dowody wskazujące na przeciwzapalne i przeciwmiażdżycowe działanie heparyny (1, 8, 12, 20). W wielu badaniach doświadczalnych zaobserwowano, że heparyna hamuje proliferację i migrację komórek mięśni gładkich, co wpływa na ograniczenie przerostu błony wewnętrznej naczyń. Wykazano, że heparyna zastosowana w mniejszych dawkach (nie powodujących zaburzeń w układzie krzepnięcia) zapobiega rozwojowi doświadczalnego zapalenia stawów u szczurów, a nawet działa leczniczo u zwierząt z pełnoobjawowym zespołem chorobowym (12). U ludzi podjęto już udane próby doustnego leczenia heparyną reumatycznego zapalenia stawów (9). Mechanizm działania przeciwzapalnego heparyny nie jest jeszcze całkiem jasny, choć pojawia się coraz więcej hipotez tłumaczących obserwowane efekty kliniczne. Najbardziej popularną w chwili obecnej jest teoria o blokowaniu przez heparynę receptorów dla trójfosforanu inozytolu na komórce tłuszcznej i o hamowaniu w ten sposób degranulacji komórek i uwalnianie mediatorów zapalenia i enzymów takich jak: histamina, tryptaza, chymaza, prostaglandyny, leukotrieny, czynnik aktywujący płytki krwi, cytokiny, np. TNF alfa, czynniki chemotaktyczne dla komórek biorących udział w zapaleniu (1, 12).

Istnieją również doniesienia o działaniu immunostymulacyjnym heparyny. Wykazano, że wzmacnia indukowaną przez mitogeny proliferację limfocytów *in vitro*, a także produkcję interleukiny 2 (IL-2), ponadto ma pobudzający wpływ na proliferację limfocytów T indukowaną alloantigenami oraz na cytotoxiczność skierowaną przeciwko komórkom nowotworowym (7, 12, 23). W innych badaniach wykazano działanie przeciwnowotworowe heparyny związane z hamowaniem tworzenia naczyń guza, gdyż ma ona istotny wpływ na czynniki modulujące angiogenezę. Bardzo ciekawe jest przypadkowe odkrycie, że heparyna w obecności steroidów może jeszcze intensywniej hamować proces angiogenezy, co stwarza możliwość kontroli wzrostu kapilar (12).

W 1992 r. Międzynarodowy Zespół Specjalistów d/s Rozpoznania i Leczenia Astmy Oskrzelowej za-

proponował nową definicję astmy, według której jest ona przewlekłym schorzeniem zapalnym dróg oddechowych, w którym biorą udział różne komórki, m.in. mastocyty i eozynofile. Zapalenie to powoduje nadreaktywność oskrzeli na różne czynniki. W kontekście nowej definicji przeciwzapalne właściwości heparyny stały się dla badaczy interesującym tematem. Ostatnio pojawiło się kilka doniesień opisujących, że już jednorazowa dawka LMWH podana drogą wziewną hamuje wczesną i późną fazę reakcji alergicznej w astmie oraz zmniejsza nadreaktywność oskrzeli, co wskazuje na jej wyraźne przeciwzapalne i przeciwalergiczne działanie w warunkach klinicznych. Zmniejszeniu ulegała też pod wpływem heparyny powierzchnia bąbla po skórnych testach z alergenami, co tłumaczy się ewentualnym wiązaniem się tego związku z histaminą uwalnianą z komórek tłuszcznych (1).

Przedstawione dane wskazują, że heparyna wykazuje działanie przeciwzakrzepowe, przeciwzapalne, antyalergiczne i w pewnym sensie immunostymulujące i przeciwnowotworowe.

Spostrzeżenia na temat stosowania heparyny w różnych schorzeniach

Antykoagulacyjne działanie heparyny było podstawą do użycia jej w leczeniu. Teoretyczne wskazania do użycia heparyny w terapii są większe niż możliwości praktyczne ze względu na ogólnie znaną trudność ustalenia właściwej dawki terapeutycznej. Wiąże się to przede wszystkim z ogromnie zróżnicowanym, indywidualnym zapotrzebowaniem na ten lek. Zapotrzebowanie to w dużej mierze zależy od stężenia niektórych białek koagulacyjnych osocza, a zwłaszcza antytrombiny III, od liczby płytek krwi i od wagi ciała. Ze względu jednak na odmienną farmakokinetykę tego leku u osobników otyłych, dawkę należy obliczać w odniesieniu do tzw. prawidłowej wagi ciała. Jeżeli do wyliczonych trudności dodamy bardzo różnorodną aktywność przeciwzakrzepową dostępnych w praktyce preparatów heparyny, łatwo można zrozumieć, że leczenie heparyną mimo pewnych ustalonych schematów musi odbywać się zwłaszcza na początku z dużą ostrożnością.

Dawka heparyny standardowej podawanej w iniekcji dożylniej w pierwszych dwóch godzinach po zastrzyku może okazać się zbyt wysoka, natomiast niedostateczna w dwóch pozostałych. Ciągła infuzja pozwala uniknąć nadmiernych zwyczajów stężenia tego związku w surowicy i umożliwia zmniejszenie dawki dobowej o ok. 1/4 (15).

Ze względu na niebezpieczeństwo krwawień oznaczanie liczby płytek krwi wydaje się być konieczne zarówno przed rozpoczęciem leczenia jak i w jego trakcie. Nie ustalono dotąd metody laboratoryjnej, która pozwoliłaby na skuteczne i zarazem bezpieczne stosowanie heparyny. Największym uznaniem cieszy się mierzenie czasu kaolinowo-kefalinowego (PTT, APTT). Testem tym posługuje się obecnie większość laboratoriów w Polsce i na świecie. Uważa się, że dawka heparyny jest prawidłowo dobrana jeśli czas kaolinowo-kefalinowy wydłuża się od 1,5 do 2,5 raza w stosunku do normy (6, 8, 13, 15). Szczególna ostrożność w dawkowaniu heparyny obowiązuje przy obniżonych wartościach płytek krwi $< 150\ 000/\text{mm}^2$, przy stężeniu fibrynogenu $< 1,5\ \text{g/l}$ oraz przy wskaźniku protrombinowym niższym niż 50%.

Heparynę standardową można podawać dożylnie, podskórnie, domięśniowo, a frakcjonowaną ponadto w inhalacji, doustnie i zewnętrznie. U zwierząt lek ten stosowano do tej pory dość rzadko. Heparynę niefrakcjonowaną podawano koniom dożylnie i podskórnie w terapii chorób przewodu pokarmowego, w septicemii, endotoksemii i w ochwacie. Uważa się, że jest skuteczna w zapobieganiu wystąpienia ochwatu pochodzenia pokarmowego oraz w leczeniu rozsianego wewnątrznaczyniowego wykrzepiania i zatorów żylnych (3, 6, 17). Sprzeczne są natomiast informacje dotyczące zastosowanej dawki tego leku, co prawdopodobnie jest związane z użyciem różnych preparatów. Jedni autorzy uważają, że dawka prawidłowa wynosi 30 IU/kg m.c., a inni za prawidłową uważają 160 IU/kg m.c. (4, 5, 6, 16, 17). W badaniach własnych w trakcie testowania heparyny niefrakcjonowanej podawanej jednokrotnie dożylnie lub podskórnie zdrowym konikom polskim, uzyskano u większości koni wydłużenie 2-krotne czasu kaolinowo-kefalinowego już przy dawce 30 IU/kg m.c. (4). Można więc przypuszczać, że lecznicza dawka dla koni powinna być nieco większa. Ze względu na liczne uboczne skutki stosowania heparyny niefrakcjonowanej podejmowane były próby użycia u koni heparyny drobnocząsteczkowej. Ustalono, że zadowalający efekt terapeutyczny można uzyskać podając LMWH podskórnie w dawce 50 IU/kg m.c. (17). Nasze kliniczne doświadczenia z heparyną w terapii koni ograniczają się do stosowania jej w ochwacie i dotyczą heparyny standardowej. Z obawy przed powikłaniami podawano ją tylko na początku choroby i tylko w jednorazowej podskórnej dawce 40-80 IU/kg m.c., uzyskując pozytywne efekty. Nie

mieliśmy natomiast jeszcze sposobności wypróbowania działania heparyny frakcjonowanej.

Podskórne stosowanie heparyny frakcjonowanej wydaje się być szczególnie godne polecenia w weterynarii, gdyż jej skuteczność jest tak samo duża jak w przypadku heparyny podawanej dożylnie, mniejsze jest niebezpieczeństwo krwawień i innych powikłań, czas jej działania jest znacznie dłuższy, co pozwala podawać ją co 10-12 godzin (dożylnie co 3-4 godziny lub ciągły wlew dożylny), nie ma też konieczności kontroli laboratoryjnej. Mimo, że jej cena jest 5-krotnie wyższa niż heparyny standardowej, to jednak koszt jednej dawki dla konia nie przekracza 10 złotych. Coraz częściej w medycynie heparynę drobnocząsteczkową stosuje się w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych po dużych zabiegach chirurgicznych. Podanie niskiej dawki tego leku na godzinę przed planowanym zabiegiem a następnie co 12 godzin po wykonaniu operacji pozwoliło w dużej liczbie przypadków wyeliminować wystąpienie zatorów i zakrzepów w tętnicy płucnej (najczęstsze powikłanie) i w innych naczyniach krwionośnych (14, 19, 21). Należy też pamiętać, że heparyna jest lekiem przeciwzakrzepowym z wyboru w ciąży, ponieważ nie przechodzi przez łożysko (8).

Antykoagulacyjne działanie heparyny znoszą protaminy i polibren. W przypadkach przedawkowania tego leku i wystąpieniu powikłań krwotocznych neutralizuje się działanie heparyny poprzez podanie protaminy (preparat handlowy – siarczan protaminy). Przyjmuje się, że 1 mg protaminy unieczynnia 1 mg heparyny. Jeśli od podania heparyny upłynęło 1-2 godziny, dawkę protaminy należy obniżyć do połowy. Przedawkowanie protaminy grozi wystąpieniem bradykardii, zaburzeniami oddechu i spadkiem ciśnienia tętniczego krwi (11, 15, 18). Siarczan protaminy neutralizuje jednak działanie antykoagulacyjne heparyny standardowej, natomiast nie znosi całkowicie działania LMWH. Protamina tworzy prawdopodobnie kompleksy jedynie z frakcjami heparyny o większej masie cząsteczkowej (8).

Heparyny nie wolno stosować u pacjentów ze skazami krwotocznymi, przy krwawieniach, w nadciśnieniu tętniczym, retinopatii, przy rozległych urazach, uszkodzeniach mózgu, chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy, w chorobach wątroby i nerek, w poronieniu zagrażającym i w podeszłym wieku (18).

Jak wynika z dokonanego przeglądu piśmiennictwa, badania nad strukturą chemiczną heparyny oraz jej właściwościami fizykochemicznymi i biologicznymi są znacznie zaawansowane. Wpływ heparyny na procesy fizjologiczne ustroju poznano jednak wyłącznie w eksperymentach wykonanych przy użyciu heparyny egzogennej. Rola biologiczna i znaczenie w patologii heparyny endogennej nie są dotychczas wyjaśnione. Wiadomo, że zasoby tego związku chemicznego w ustroju są znaczne. Możliwość stero-

wania tempem biosyntezy heparyny i kontrolowania jej uwalniania do krwi, stanowić może istotną szansę wykorzystania endogennej heparyny, jako regulatora układu hemostatycznego, gospodarki lipoproteinowej i wielu innych procesów.

Piśmiennictwo

1. Antczak M., Cieślęwicz G., Kuna P.: *Medycyna* 2000, 53/54, 14, 1995.
2. Chojnowski K., Judkiewicz L., Sobol A.: *Acta hem. pol.* 23, 207, 1992.
3. Cohen N. D., Parson E. M., Seahorn T. L., Carter G. K.: *J. Am. vet. med. Ass.* 204, 250, 1994.
4. Dąbrowska J., Wiśniewski E., Marczak M., Krumrych W.: *Mat. X Konferencji Sekcji Fizjologii i Patologii Konia PTNW, Wenecja 1988*, s. 20.
5. Duncan S. G., Meyers K. M., Reed S. M.: *Am. J. vet. Res.* 44, 2271, 1983.
6. Gerhards H.: *Equine vet. J.* 23, 37, 1991.
7. Górski A., Łagodziński Z.: *Arch. Immun. Ther.* 39, 557, 1991.
8. Hirsh J., Fuster V.: *Circulation.* 89, 1449, 1994.
9. Imiela J., Nosarzewski J., Górski A.: *Arch. Immun. Ther.* 43, 313, 1995.
10. Judkiewicz L., Chojnowski K.: *Medycyna* 2000, 43/44, 34, 1993.
11. Kitani T., Nagarajan S. C., Shanberge I. N.: *Thromb. Res.* 17, 375, 1980.
12. Krasnowska M., Kwaśniewski A.: *Post. Hig.* 49, 661, 1995.
13. MacHarg M. A., Becht J. L.: *J. Am. vet. med. Ass.* 183, 129, 1983.
14. Malanowicz W., Latalto Z. S., Stanisławska J.: *Pol. Arch. Med. wew.* 52, 335, 1974.
15. Mamont B.: *Kard. Pol.* 26, 91, 1983.
16. McCann M. E., Watson T. D. G., Boundinot F. D., Moore J. N.: *Am. J. vet. Res.* 56, 1070, 1995.
17. Monreal L., Villatoro A. J., Monreal M., Espada Y., Angles A. M., Ruiz-Gopegui R.: *Am. J. vet. Res.* 56, 1281, 1995.
18. Roszkowska W., Worowski K.: *Post. Hig.* 38, 73, 1984.
19. Simon T. L., Hyers T. M., Gaston J. P., Harker L. A.: *Br. J. Haemat.* 39, 111, 1978.
20. Stajszczyk M., Gmiński J.: *Post. Hig.* 48, 275, 1994.
21. Tilsner V., Müller U., Reuter H., Readler A.: *Thromb. Res.* 17, 519, 1980.
22. Watson T. D. G., Burns L., Love S., Packard C. J., Sheperd J.: *Equine vet.* 24, 341, 1992.
23. Wąsik M., Górski A.: *Arch. Immun. Ther.* 42, 73, 1994.

Adres autora: dr Jolanta Dąbrowska, ul. Ujejskiego 64/137, 85-168 Bydgoszcz

Stan zaraźliwych chorób zwierzęcych w Polsce, według zgłoszenia Departamentu Weterynarii Ministerstwa Rolnictwa i Gospodarki Żywnościowej do Międzynarodowego Biura Epizootii, OIE za okres 1–31 lipca 1996 r.

1) **Wścieklizna psów i kotów** – wystąpiła w 14 województwach, a mianowicie (w nawiasach podano liczby chorych zwierząt) w warszawskim (1), krakowskim (1), elbląskim (2), kieleckim (1), lubelskim (1), olsztyńskim (1), piotrkowskim (1), płockim (2), przemyskim (2), radomskim (1), rzeszowskim (2), sieradzkim (1), suwalskim (1), tarnobrzeskim (2). Wścieklizna stwierdzona była w 19 zagrodach i objęła 14 kotów i 5 psów,

2) **Wścieklizna zwierząt gospodarskich** – wystąpiła w 6 województwach: krakowskim (1), częstochowskim (1), elbląskim (4), olsztyńskim (6), ostrołęckim (1), wrocławskim (1) u 14 szt. bydła,

3) **Wścieklizna zwierząt dzikich** – wystąpiła w 39 województwach: warszawskim (7), krakowskim (2), białostockim (2), bydgoskim (3), ciechanowskim (3), częstochowskim (3), elbląskim (8), gdańskim (3), jeleniogórskim (1), kaliskim (2), katowickim (4), kieleckim (7), konińskim (2), krośnieńskim (3), leszczyńskim (2), łomżyńskim (5), nowosądeckim (1), olsztyńskim (8), opolskim (1), ostrołęckim (7), pilskim (4), piotrkowskim (5), płockim (4), poznańskim (2), przemyskim (1), radomskim (10), rzeszowskim (4), siedleckim (13), sieradzkim (5), skierniewickim (1), suwalskim (6), tarnobrzeskim (7), tarnowskim (3), toruńskim (4), wałbrzyskim (2), wrocławskim (3), wrocławskim (1), zamojskim (2), zielonogórskim (1) i stwierdzona była u 130 lisów, 8 kun, 6 jenotów, 4 borsuków, 1 jelenia, wiewiórki, zająca i sarny,

4) **Szelestnica** – wystąpiła w jednej zagrodzie w województwie krośnieńskim (1),

5) **Otręt koni i bydła** – wystąpił w dwóch województwach: białkopodlaskim (1), olsztyńskim (2),

6) **Cholera drobiu** – wystąpiła w województwie katowickim (1),

7) **Myksomatoza** – wystąpiła w 6 województwach: krakowskim (1), bydgoskim (1), katowickim (2), krośnieńskim (1), opolskim (4), tarnobrzeskim (1),

8) **Pomór królików** – wystąpił w 6 województwach u 11 królików: krakowskim (1), białostockim (1), gorzowskim (3), kieleckim (1), tarnobrzeskim (1), zielonogórskim (2),

9) **Zgnilec złośliwy pszczoł** – wystąpił w 13 województwach: białostockim (1), ciechanowskim (2), gdańskim (3), koszalińskim (1), krośnieńskim (1), lubelskim (2), nowosądeckim (1), olsztyńskim (8), piotrkowskim (1), poznańskim (1), przemyskim (1), wrocławskim (1), zamojskim (1) i stwierdzony był u 32 pszczoł,

10) **Zgnilec łagodny pszczoł** – wystąpił w 4 województwach u 4 pszczoł: białostockim (1), lubelskim (1), piotrkowskim (1), słupskim (1).