

LECZNICTWO I PROFILAKTYKA

TEODOR JUSZKIEWICZ

NOWE ANTYBIOTYKI. I. CHLOROMYCETYNA

Z Zakładu Farmakologii Wydziału Weterynaryjnego UMCS
Kierownik: z. prof. doc. dr. G. STAŚKIEWICZ

Od czasu gdy do zwalczania chorób zakaźnych użyta została penicylina, prace nad antybiotykami stały się jednym z ważniejszych zamówień społecznych dla laboratoriów naukowych.

Pierwszeństwo badań nad antybiotykami należy do uczonych rosyjskich. W 1872 roku P o ł o t i e b n o w ogłosił pracę pt. „O znaczeniu pleśni w patologii“, w której zwrócił uwagę na właściwości lecznicze roztworów zielonej pleśni (*Penicillium*). Inny uczony rosyjski M a n a s s i e i n (1871) wysiewał zarodniki zielonego pędzłaka i zauważył, że w pożywce „nigdy nie rozwijały się bakterie“. L e b i e d i n s k i ogłosił w 1877 roku pracę doktorską gdzie wskazuje na działanie antagonistyczne *Penicillium glaucum* w stosunku do bakterii znajdujących się w przewodzie pokarmowym. Rosyjski lekarz weterynaryjny T a r t a k o w s k i opublikował w 1904 roku pracę nad działaniem zielonej pleśni na niektóre zarazki chorobotwórcze dla zwierząt.

Wspomnieć też należy o ważnym spostrzeżeniu jakiego dokonał w 1908 roku we Francji polski biolog Nitsch. W czasie panującej wówczas epidemii cholery zauważono, że choroba omija dwa miasta — Lyon i Wersal. Nitsch doszedł do wniosku na podstawie swych badań, że powietrze w tych miastach zawiera bakterie o właściwościach antybiotycznych w stosunku do zarazka cholery. Punktem jednak zwrotnym w dziedzinie antybiotyków było oddanie do użytku penicyliny (w ZSRR J e r m o l i e w a i B a l e z i n o w a a w krajach anglosaskich — F l e m i n g, F l o r e y i inni).

Z roku na rok otrzymywano w ostatnim dziesięcioleciu coraz to inne, nowe środki z tej grupy. Obecnie wiadomo, że antybiotyki otrzymać można nie tylko z promieniowców, grzybków, czy bakterii, ale też z owadów, roślin, a nawet wyższych organizmów zwierzęcych. Już P r a t t i D u f r e n o y w swym podręczniku z 1949 r. wymieniają w tablicach 160 antybiotyków, dziś, jak należy sądzić, ogólna liczba ich przekroczyła 300 pozycji. Nie wiele z nich jednak znalazło zastosowanie w praktyce, nieliczne tylko wytrzymały konkurencję penicyliny, działającej na wszystkie nieomal drobnoustroje gramododatnie, i współzawodnictwo ze streptomycyną, hamującą wzrost drobnoustrojów gramujemnych i prątków kwasoodpornych.

Aby nowy antybiotyk zyskał prawo obywatelstwa trzeba, by okazał się on bardziej aktywny czy praktyczny niż penicylina lub streptomycyna w walce z zarazkami penicylino- i streptomycynowrażliwymi, albo żeby okazał się skuteczniejszy

przeciw innym zarazkom opornym na znane antybiotyki. Trzeba także, żeby był on pozbawiony toksyczności. Żąda się od niego w końcu, aby nie wytwarzał opornych szczepów bakteryjnych tym bardziej że coraz częściej dostrzegane przez klinicystów zjawisko oporności, świadczące o tym, że bakterie są w stanie utracić wrażliwość na atakujący ich czynności związek chemiczny, okazało się stałą cechą dziedziczną danego szczepu bakteryjnego.

Odkrycie w 1944 r. streptomycyny zwróciło szczególną uwagę na promieniowce (*Streptomyces*), które przebywając w glebie powodują rozpad resztek roślin i tworzą z nich próchnicę. Najwięcej wiadomości odnośnie drobnoustrojów z tej grupy zawdzięczamy uczonemu radzieckiemu K r a s i l n i k o w o w i, który opracował dokładną systematykę promieniowców i badał ich właściwości antybiotyczne. B u r k h o l d e r (1946) pracował nad wyosobnieniem tych drobnoustrojów z różnych gleb i zdołał wyizolować około 20.000 typów promieniowców. Szczepy te badane były przez E h r l i c h a i J o s l y n a (1947—1948) pod względem zdolności tworzenia antybiotyków. Badania te już po kilku latach zostały uwiecznione powodzeniem. Otrzymano szereg antybiotyków, z których szczególne znaczenie kliniczne zyskały: chloromycetyna, aureomycyna, terramycyna i neomycyna. Trzy pierwsze z nich okazały się bardzo skutecznymi środkami chemoterapeutycznymi o potężnym działaniu statycznym na bakterie, a ostatni - neomycyna - również o silnych własnościach zabijania zarazków.

Badania nad otrzymaniem antybiotyków z innych grup drobnoustrojów były dotychczas mniej szczęśliwe. Studia nad antybiotykami z grzybków dostarczyły substancji (aspergilina, klawacyyna, flawicydyna, mykoina, trichoteina itd.), które pod względem wartości leczniczych ustępują penicylinie i dlatego nie znalazły zastosowania w medycynie i weterynarii. Podobnie wiele antybiotyków otrzymanych z bakterii (antibiotyna xG, bacitracyna, gramicydyna, licheniformina, polimeksyna, subtilina, tyrocydyna, tyrotrycyna itd.) mimo nieraz wyraźnych własności terapeutycznych nie znajduje jak dotąd szerszego zastosowania klinicznego, ze względu na dużą toksyczność.

Nie zatrzymując się nad znanymi już antybiotykami — penicyliną, streptomycyną — chcę podać krótką charakterystykę antybiotyków z ostatniego pięciolecia które ze względu na swe zalety stają się niezbędne nie tylko w klinice ludzkiej, ale i zwierzęcej.

Teoretyczne zapoznanie się lekarzy weterynaryjnych z najnowszymi antybiotykami jest tym bardziej niezbędne, ponieważ wiadomo jest na podstawie doświadczenia z penicyliną i streptomycyną, że przejście jakiegoś nowego, skutecznego środka leczniczego z laboratorium do sze-

rokiej praktyki zachodzi obecnie niesłychanie szybko i należy stale oczekiwać nowych, bardziej skutecznych chemoterapeutyków. Zwłaszcza wobec faktu przeprowadzenia ostatnio syntezy chemicznej chloromycetyny w Polsce, znaczenie nowych antybiotyków dla szerokiego lecznictwa nabiera szczególnej wagi.

Należy tutaj jednocześnie wyrazić uznanie pod adresem Centralnego Zarządu Weterynarii, który w swoim czasie potrafił zaopatrzyć służbę weterynaryjną (PZLZ) w odpowiedni asortyment preparatów penicylinowych i jednocześnie życzyć, aby obecnie, w okresie walki o podniesienie hodowli w Polsce, nadal wprowadzał do lecznictwa nowe, skuteczne środki chemoterapeutyczne.

Chloromycetyna (Chloramfenikol)

W r. 1947—1948 otrzymano nowy antybiotyk z płynnej hodowli promieniowca *Streptomyces venezuelae*, wyosobnionego z próbek ziemi, pobranych w pobliżu Caracas (Wenezuela). Ten sam antybiotyk uzyskano też niezależnie z promieniowca wyizolowanego z ziemi kompostowej w Urbana (Illinois). Największe zasługi nad wyosobnieniem krystalicznego antybiotyku położyli Bartz, Carter oraz Ehrlich wraz z współpracownikami. Antybiotyk nazwany został chloromycetyną, ponieważ w jego cząsteczce wykryto między innymi niejonowy chlor.

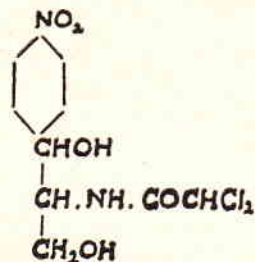
Dalsze badania nie tylko że doprowadziły do poznania struktury chemicznej środka, ale posunęły się tak daleko, że udało się również uzyskać go za pomocą syntezy chemicznej. Okazało się, że produkt syntetyczny posiada takie same własności jak naturalny. Jest to jak dotąd jedyny antybiotyk, który można produkować syntetycznie dla celów leczniczych. Otrzymywanie bowiem za pomocą syntezy chemicznej penicyliny, mimo że jest możliwe, nie znalazło zastosowania ze względu na wysoki koszt i małą wydajność produkcji. W Polsce syntezę chloromycetyny opracował dla produkcji prof. J. S u p n i e w s k i.

Nadmienić należy, że dla preparatu syntetyzowanego na drodze chemicznej przyjęła się nazwa chloramfenikol lub też rzadziej syntomycyna. Ta ostatnia nazwa rozpowszechniła się zwłaszcza w ZSRR dla racemicznego preparatu syntetycznej chloromycetyny. Supniewski jest przeciwny nazwie chloramfenikol, uważając, że jest to patentowana (Park and Davis) nazwa chloromycetyny.

Według Pratt'a i Dufrenoy'a na podkreślenie zasługują zwłaszcza następujące własności chloromycetyny: a) skuteczność przy leczeniu schorzeń wywołanych przez zarazki z grupy *Rickettsia*, b) możliwość stosowania doustnie oraz bardzo nieznaczna toksyczność, c) duża trwałość preparatu d) łatwość syntezy chemicznej, przy tym preparat syntetyczny nie różni się w działaniu od otrzymanego drogą biosyntezy.

Własności fizyko-chemiczne

Chloromycetyna (D (-) — 1 treo — p — nitrofenyl — 2 — dwuchloroacetamido — 1,3 — propandiol) jest krystalicznym, bezbarwnym proszkiem, o gorzkim smaku i obojętnej reakcji, o wzorze sumarycznym — $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$. Jest ona ciałem optycznie czynnym. Spośród czterech otrzymanych syntetycznie izomerów tylko jeden (D-treo) jest czynny biologicznie.



Izomer ten nazwano właśnie chloramfenikolem.

Chloromycetyna słabo rozpuszcza się w wodzie (2,5 mg substancji rozpuszcza się w 1 ml wody przy temp. 25°C), dobrze w metanolu, etanolu, glikolu propylenowym i acetonie. Cechuje się ona znaczną odpornością na czynniki fizyczne tak *in substantia* jak i w roztworze, nawet jeżeli znajduje się w środowisku kwaśnym lub obojętnym; wytrzymuje gotowanie w destylowanej wodzie przez pięć godzin, a ogrzewanie w temp. 37°C przez miesiąc w granicach pH 2—9 bez straty aktywności, natomiast szybko ulega rozkładowi w pH ponad 10.

Własności farmakologiczne

Chloromycetyna podana doustnie nie ulega rozkładowi przez soki trawienne. Szybko jest ona wchłaniana z przewodu pokarmowego i już po 30 min. od chwili podania można ją wykazać we krwi, a przeciętnie po 2 godzinach osiąga swój najwyższy poziom, który utrzymuje się przez dalsze 6—8 godzin i po tym czasie bardzo szybko spada. Po podaniu domięśniowo poziom jej we krwi utrzymuje się trochę dłużej, szybciej natomiast zmniejsza się po wprowadzeniu dożylnie. We krwi około 60% chloramfenikolu jest związane przez albuminy krwi. Molitor i Gressle wykazali na zwierzętach, że największe stężenia chloromycetyny występują w nerkach i w wątrobie, mniejsze natomiast w płucach, śledzionie, sercu, mięśniach szkieletowych i mózgu. Przenika ona również do płynu mózgowo-rdzeniowego oraz przechodzi przez łożysko z krwi matki do płodu, a jej stężenie we krwi pępowinowej wynosi 50—75% stężenia uzyskiwanego we krwi matki. U psa po podaniu *per os* 60 mg/kg znajdujemy we krwi poziom chloromycetyny 8—16 mcg/ml, a po dawce 100 mg/kg — 48 mcg/ml. Stężenia te wystarczają, aby zahamować większość drobnoustrojów chorobotwórczych.

Chloromycetyna dobrze się wchłania po podaniu jej doodbytwowo, a stężenie terapeutyczne we krwi otrzymuje się po dawce 125—250 mg. Należy podkreślić, że stosowanie chloromycetyny *per rectum* jest obecnie chętnie praktykowane, zwłaszcza przy leczeniu dzieci, o czym donoszą np. Lassen i Granadjean i wielu innych. Zwracam na to uwagę dlatego, ponieważ Gray podał, że chloromycetyna nie wchłania się, gdy podamy ją doodbytwowo.

Chloromycetyna podana psu dożylnie, domięśniowo lub doustnie wydalana jest przeważnie z moczem. Pewna jednak jej ilość (mniej niż 10%) jest prawdopodobnie inaktywowana przez tkanki. Jak wykazały późniejsze badania u zwierząt i ludzi tylko pewna część wydalanej przez nerki chloromycetyny jest niezmienną (10%), większa część wydalana jest jako nieczynny bakteriostatycznie D (-) — treo — 1' — p = nitrophenyl — 2 — amino — 1:3 — proponodiol, a część wreszcie — jako monoglukuronian, z którego jednak pod wpływem enzymu beta—glukuronidazy może uwalniać się czynna chloromycetyna. Stężenie wydalanej w moczu chloromycetyny wystarcza jednak, aby

wywrzeć działanie bakteriostatyczne na większość zarazków chorobotwórczych.

Chloromycetyna jest praktycznie lekiem nietrującym i nie posiada zdolności kumulacji. U myszy przy podaniu leku dożylnie LD 50 wynosi około 245 mg/kg. Wprowadzenie dożylnie 12,5–25 mg/kg chloromycetyny w roztworze glikolu propylenowego nie wywołuje objawów ubocznych, dopiero dawka 100 mg/kg powodowała nieznaczny, chwilowy spadek ciśnienia krwi. Duże znaczenie posiada tu szybkość wprowadzenia dożylnie leku. Pojedyncza dawka 150 mg/kg przy szybkim wstrzyknięciu wywoływała nagłą śmierć psa wskutek spadku ciśnienia krwi i zaburzeń w oddychaniu.

Smith i współpracownicy podają, że psy, którym podawano dożylnie 2 razy dziennie dawkę 40 mg/kg albo doustnie 70 mg/kg przez 24 dni, nie wykazywały szczególniejszych zmian w obrazie morfotycznym krwi, poziomie cukru we krwi itd., nie notowano również uszkodzenia wątroby lub nerek. W doświadczeniach Gruhrita i jego współpracowników padawano psom *per os* przez 4 miesiące dzienną dawkę 100–200 mg/kg i też nie stwierdzono wyraźnych zmian w narządach. Crooks podaje, że zatrucie ostre obserwuje się u myszy po przekroczeniu dawki doustnej 750 mg/kg, psy znoszą dawkę 300 mg/kg. Nie świadczy to oczywiście, że chloromycetyna jest lekiem całkowicie nieszkodliwym. Abraham przytacza prace, które podają, że antybiotyk ten wstrzymuje wzrost komórek nabłonkowych i fibroblastów, a liczne prace kliniczne podają, że u ludzi obserwowano niekiedy przy leczeniu chloromycetyną zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego wśród objawów nudności, wymiotów, biegunkę, bólu. Wielu autorów notuje również zapalenia i zmiany błony śluzowej jamy ustnej i języka, pochwy, zmiany zapalne na skórze, ogólne osłabienie. Te ostatnie objawy wiążą się najczęściej z objawem hipowitaminozy B. Chloromycetyna bowiem hamuje wzrost większości bakterii flory jelitowej, a tym samym hamuje biosyntezę witamin. Podkreślił to na przykład ostatnio na bogatym materiale klinicznym Tomaszewski, który, przy leczeniu chloromycetyną lub aureomycyną, zaleca stosować jednocześnie kompleks wit. B.

Chloromycetyna zastosowana śródtkankowo działa drażniąco a nawet może powodować martwicę, dlatego praktycznie stosuje się ją doustnie, dożylnie i doodbytnicowo.

Działanie na drobnoustroje

Jakkolwiek ogłoszono już cały szereg prac, usiłujących wyjaśnić mechanizm działania chloromycetyny i innych nowych antybiotyków na bakterie, to jednak zagadnienie to nie jest dotąd całkowicie jasne, a wyjaśnienia posiadają nadal charakter fragmentaryczny.

Dzisiaj jesteśmy skłonni tłumaczyć swoistą farmakodynamikę antybiotyków na drodze zaburzeń, jakie środki te wprowadzają w specyficzne procesy enzymatyczne drobnoustrojów. Zagadnienie to nabrało cech realnych od czasu, kiedy wykryto, że wiele antybiotyków (streptomycyna, chloromycetyna, aureomycyna) staje się dla organizmów zwierzęcych efektywnym czynnikiem wzrostowym o działaniu bardzo podobnym do działania witaminy B₁₂.

Badania wykazują, że chloromycetyna nie hamuje oddychania tkankowego oraz nie blokuje przemiany węglowodanów, wprowadza natomiast zaburzenia w gospodarce tłuszczowej komórki, niszcząc esterazę bakteryjną. Podobne działanie na esterazę komórek zwierzęcych jest dużo słabsze i w związku z tym mówi się nawet, że ściany komórki zwierzęcej stanowią swego rodzaju barierę dla antybiotyków.

Chloromycetyna działa bakteriostatycznie na wiele bakterii gramo-dodatnich i gramo-ujemnych, a między innymi na *Staph. aureus*, *Str. pyogenes*, *E. coli*, *Br. abortus*, *Br. melitensis*, *S. typhi*, *S. Schottmüleri* i *S. paradysenteriae*. Abraham podaje, że jest ona 7–36 razy bardziej aktywną niż penicylina i 10 razy bardziej aktywna niż streptomycyna w stosunku do wielu bakterii gramo-ujemnych, jednak działa około 50 razy słabiej niż penicylina na *Staph. aureus* a około 10 razy słabiej od streptomycyny na *Myc. tuberculosis*. Nie wy-

wiera też silniejszego działania na chorobotwórcze drożdże, pleśnie i grzyby.

Interesująca jest praca Botturiego, który badając wpływ *in vitro* i *in vivo* nowych antybiotyków na włoskowce różycy, wykazał, że chloromycetyna działa *in vitro* na *E. rhusiopathiae* tylko w małych rozcieńczeniach, natomiast nie udało się wykazać jej działania *in vivo*.

Jak wykazały badania Smith'a i jego współpracowników *Bact. coli*, *Bac. mycoides*, *Bac. subtilis* i *Proteus vulgaris* zdolne są inaktywować chloromycetynę, odszczepiając kwas dwuchlorooctowy, redukując grupę nitrową itd.

Liczne badania nad własnościami chloromycetyny innych autorów dowiodły, że już dawka 125 mcg powoduje wyraźne przedłużenie życia zarodka kurzego, zakażonego *Rickettsia provazeki*, *R. mooseri*, *R. acari*, *R. tsutsugamushi*. Dalsze badania wykazały też silne działanie hamujące tego środka na *R. burneti*, *R. orientalis*, *R. rickettsii*.

Wiele też badań poświęcono działaniu chloromycetyny na wirusy. Okazało się, że antybiotyk ten szczególnie nie hamuje wzrost dużych wirusów, które Levaditi określił jako „pararickettsje”, zaliczając tu wirusy dymienicy ziarnicowatej (*lymphogranuloma venereum*), choroby papuziej, pierwotnego atypowego zapalenia płuc Chloromycetyna leczy również zwierzęta zakażone wirusem Newcastle, nie wykazuje zaś działania na wirusy małe.

Dodać należy, że bakteriostatyczne działanie chloromycetyny na drobnoustroje *in vitro* wykorzystane zostało do biologicznego mianowania antybiotyku, do czego służy szczep paracerwonki Sonne albo odmienca *ros-politego*.

Na ogół uważa się jednak, że chloromycetyna działa nieco słabiej na drobnoustroje od aureomycyny.

Wartość lecznicza

Lista schorzeń ludzkich, które leczono skutecznie chloromycetyną, jest długa i różnorodna. Ogólnie uznaje się dzisiaj antybiotyk ten za lek o szerokiej rozpiętości terapeutycznej, a jednocześnie nieznacznej toksyczności. Prócz tego do jego zalet zalicza się trwałość, możliwość stosowania doustnie, słabe stosunkowo sprzyjanie powstawaniu szczepów opornych.

Przy zakażeniach wywołanych przez paciorkowce, gronkowce, pneumokoki, meningokoki i gonokoki chloromycetyna działa słabiej od penicyliny.

U ludzi poleca się chloromycetynę zwłaszcza przy leczeniu schorzeń płuc i górnych dróg oddechowych, przy czym środek ten w odróżnieniu od penicyliny leczy bardzo skutecznie wszystkie postaci zapalenia płuc — bakteryjne i wirusowe.

Duże znaczenie praktyczne znalazła chloromycetyna w leczeniu krztuśca u dzieci. Zachęcające są również wyniki leczenia u ludzi czerwonki; a można ją będzie prawdopodobnie użyć do leczenia cholery u ludzi. Mimo niezdecydowanych wyników w eksperymentach na myszkach, chloromycetyna okazała się skuteczna przy leczeniu tuleremii u ludzi.

Chloromycetyna dała dobre wyniki przy zakażeniach dróg moczowych u ludzi, działając już w dużych rozcieńczeniach na pałeczki okrężnicy, ropy błękitnej, salmonelle, pałeczki Friedländera, *Str. faecalis* i inne; w tym celu antybiotyk ten stosowano w czterech dawkach w ilości od 1–5 g (25 mg/kg) przez 2–3 dni.

Wiele prac poświęcono leczeniu chloromycetyną bruceloz. Już po 2–3 dniach leczenia dawkami 25–50–60 mg/kg (początkowo dawki większe, później mniejsze) co 4 godz. spadała gorączka i w końcowym wyniku obserwowano około 90% wyleczeń.

Przy leczeniu duru brzuszego chloromycetyna ma działać skuteczniej nawet — zdaniem niektórych autorów — niż aureomycyna i terramycyna. Już po kilku dniach leczenia spadała gorączka, a bakterie zniknęły z krwi, kału i moczu. Czasami jednak dawały się obserwować nawroty. Również dur rzekomy A i B dawał się leczyć tym antybiotykiem.

Zastosowanie chloromycetyny w durze plamistym, wywołanym przez *Rickettsia provazeki* okazało się bardzo szczęśliwe, lek ten dawał niemal 100% wyleczenia

Zgola rewelacyjne również okazało się leczenie chloromycetyną plamistego duru dżunglowego (*scrub typhus*) Schorzenie to wywołane przez *Rickettsia orientalis* powodowało dotąd bardzo wysoką śmiertelność. Wystarczy przytoczyć, że podczas ostatniej wojny światowej wśród wojsk amerykańskich i angielskich przebywających w Południowo-Wschodniej Azji liczba ofiar tyfusu dżunglowego obliczana jest na 25000 przypadków. Pierwsze próby kliniczne leczenia tego schorzenia na Malajach wykazały, że żaden z chorych po zastosowaniu chloromycetyny nie zmarł. Już po 48 godz. spadała gorączka, a do wyleczenia wystarczyło nieraz 6 g chloromycetyny.

Dalsze badania wykazały, że również dobre wyniki leczenia chloromycetyną otrzymuje się przy gorączce Gór Skalistych (*Rickettsia rickettsii*) i endemicznym durze mysim (*Rickettsia muricola s. mooseri*), poza tym działa ona także przy gorączce Q (*Coxiella burnetii*), gorączce śródziemnomorskiej (*Rickettsia conorii*). Należy przypomnieć, że wszystkie wspomniane tu rickettsjozy zalicza się obecnie zdecydowanie do chorób odzwierzęcych.

Romansky i współpracownicy wykazali, że chloromycetyna działa również dobrze przy kile u ludzi, co później potwierdzono w dalszych badaniach. Antybiotyk ten leczy poza tym schorzenia wywołane przez wirusy duże — zaliczyć tu należy *Lymphogranuloma venereum*, wirusowe zapalenie płuc i chorobę papuzią.

Wspomnieć również warto o ciekawej pracy, którą ostatnio przeprowadził Smadel, Ley i Diercks, wykazując, że chloromycetyna stosowana wraz z kortisonem okazała się znacznie skuteczniejsza w działaniu.

Zastosowanie w lecznictwie weterynaryjnym

Stosunkowo nie wiele prac opublikowano o stosowaniu chloromycetyny w lecznictwie weterynaryjnym.

Zwierzęta duże. Mimo dobrych stosunkowo wyników leczenia chloromycetyną brucelozy u ludzi, leczenie brucelozy u zwierząt jest raczej mniej udane. Według G. Renoux i J. Roux wyleczenie brucelozy można uzyskać stosując chloromycetynę z B.A.L.-em, który ma wybitnie zwiększać własności lecznicze antybiotyku.

Należy przypuszczać, że dzięki wysokim własnościom bakteriostatycznym chloromycetyny w stosunku do *E. coli*, antybiotyk ten znajduje w weterynarii zastosowanie w leczeniu kolibacilozy u zwierząt i okaże się prawdopodobnie skutecznym lekiem przy zapaleniu wymienia u krów na tle *E. coli*. Warto tu przytoczyć, że Harris skutecznie leczył chloromycetyną gronkowcowe zapalenia wymienia.

Również z powodzeniem leczono chloromycetyną chorobę Bollingera u bydła (Eastman i współprac. J.A.V.M.A. 1952, 120, 28), otrzymując wyleczenie w większości przypadków już po 24 godz. Ci sami autorzy donoszą także o pomyslnym leczeniu 5% maścią chloromycetynową *conjunctivitis chronica* u bydła. Ze skutkiem stosowano również kapsułki po 250 mg antybiotyku domacicznie przy zatrzymaniu łożyska u bydła. U młodziży (zrebiąt, cieląt i jagniąt) chloromycetyna dała dobre wyniki przy biegunkach na tle bakteryjnym.

Ostatnio Lebedie w doniósł o skutecznym leczeniu syntomycyną biegunki zakaźnej u cieląt. Lek podawano dwukrotnie co 4—6 godzin

w ilości 0,5 g w 50 ml przegotowanej wody na 1 raz na sztukę. Wyzdrowienie następowało zwykle już w drugim dniu leczenia. Błagodarnyj podaje o leczeniu w podobny sposób (0,02 g na 1 kg ż. w.) 5641 sztuk cieląt osesków 1—4 dniowych. Ilość wyleczonych cieląt wyniosła 99,6%. Zachęcające wyniki otrzymali również autorzy radzieccy lecząc syntomycyną biegunki na tle bakteryjnym u prosiąt (Kalmukow) i psów (Bakszin).

Psy i koty. L. E. Harris stosował chloromycetynę z powodzeniem u psów przy leczeniu komplikacji ponosówkowych i u kotów przy leukopenii zakaźnej. Potwierdza to ostatnio Eastman wraz z współprac., donosząc też o dobrych wynikach leczenia chloromycetyną u psów *conjunctivitis* i *keratitis* (5% maść), *gastroenteritis* na tle *E. coli*, i *B. proteus*, *otitis ext.* itd.

Lambert i Eustace w Zoo w Dublinie leczyli z powodzeniem szympansa chorego na wirusowe zapalenie płuc, wprowadzając mu *per rectum* co 3—4 godz. kapsułki z chloromycetyną. Wyleczenie nastąpiło po kilku dniach.

Wysoka wartość lecznicza chloromycetyny przy pasteurelozach, salmonelozach, rickettsjozach i kolibacilozie stanowi szerokie pole do badań klinicznych w lecznictwie zwierzęcym.

Należy zwłaszcza podkreślić wspomniany już fakt opracowania produkcji na drodze syntezy chemicznej tego antybiotyku u nas w kraju. Pozwała to przypuszczać, że lek ten już w tym roku będzie mógł być zastosowany przez naszą służbę weterynaryjną jako cenny środek w walce o podniesienie naszej hodowli.

Dawkowanie. Na podstawie dotychczasowych doniesień dawkę dla dużych zwierząt można określić na 10—30 mg/kg/dzień dożylnie na dwa razy; okres leczenia 1—6 dni. Eastman stosował u jałówek dożylnie 2 razy dziennie 5,0 przez 1—4 dni.

U młodziży przy biegunkach bakteryjnych poleca się dawki: zrebietom — 4 kapsułki po 250 mg antybiotyku dziennie *per os*, cielętom 2—3 razy dziennie po 500 mg i jagniętom — 2 razy dziennie po 250 mg. Kalmukow i Orłow polecają dla cieląt przeciętnie na sztukę początkowo dawkę około 1g a następnie dwie dawki po 0,5—0,6 g w odstępach co 4—6 godzin *per os* w 25—100 ml przekroplonej wody.

Psy i koty — doustnie od 30—150 mg/kg w dawce dzielonej, 2—4 razy dziennie.

Piśmiennictwo

1. Antibiotics: Their Properties and Uses. London, 1952.
2. Bakszin L. E.: Weterinarija, 2, 47, 1954.
3. Błagodarnyj W.: Weterinarija, 2, 45, 1954.
4. Brażnikowa M. G. i Gauze G. M.: Sposoby primienienia i lieczebnoje diejstwie antibiotikow i sintieticzeskich preparatow. Izd. In. Lit. Moskwa, 1951, tłum. z ang. 5.
5. Bober S.: Pol. Tyg. Lek., 29—30, 1117, 1950.
6. Botturi G.: Arch. Vet. Itallano, 1, 413, 1950.
7. Crooks J. Bull. N. Y. Acad. Med., 25, 792, 1949.
8. Dulicka P. A., Kiwman G. J.: Antibiotiki. Izd. In. Lit. Moskwa, 1951, tłum. z ang. 9.
9. Florey H. W., Chain E. i inni: Antibiotisc, Oxf. Univ. Press, 1949.
10. Gauze G. F.: Lekcji po antibiotikam, Moskwa 1953.
11. Giles H. S., Symington T.: Lancet, 1, 16, 1950.
12. Gocke M., Finland M., Wilcox C. J. Lab. Clin. Med., 38, 719, 1951.
13. Good R. A., Mac Kenzle R. D., Lancet, 258 611, 1950.
14. Gray J. D.: Lancet, 1, 150, 1950.
15. Gruhzit O. M., Fiskens R. A. i inni: J. Clin. Invest.,

28, 943, 1949, 16. Kałmykow S. T., Orłow P. T.: Wietieriarja, 9, 53, 1952, 17. Kaszkin P. N.: Antibiotiki i ich praktyczeskoe ispolozowanie, Leningrad, 1952, 18. Kwapiński J.: Pol. Tyg. Lek., 39, 1270, 1951, 19. Lebedew P. T.: Wietieriarja, 2, 41, 1954, 20. Lassen H. C. A., Granadjean L. C.: Lancet, 260, 1221, 1950, 21. Meads M., Harris C. M. i inni: J. Clin. Invest., 29, 1474, 1950, 22. Niżnansky S.: Veterinarstvi, Nr 4, 1953, 23. Niedzwiecka-Trzaskowska I.: Chloromycetyna, W-wa, 1951, 24. Parker R. T., Lister L. M. i inni: J.A.M.A., 143, 7, 1950, 25. Pratt R., Dufrenoy J.: Antibiotics, London, 1950, 26. Romansky M. J., Olansky S. i inni: Science, 110, 639, 1949, 27. Saurat P., Goret P., Joubert L.: Rev. Path. Comp., 623, 849, 1950, 28. Smadel J. E., Woodward T. E. i inni: J. Clin. Invest., 28, 1196, 1949, 30. Smadel J. E., Ley H. L., Diercks: Ann. Int. Med., 34, 1, 1951, 31. Smith G. N., Worrel C. S.: Arch. Biochem., 28, 232, 1950 (ref. J. Pharm. Pharmacol., 1951), 32. Supniewski J.: Pol. Tyg. Lek., 43/40, 1535, 1950, 33. Supniewski J.: Pol. Tyg. Lek., 40, 1323, 1951, 34. Tomaszewski T.: Brit. Med. J., 1, 388, 1951, 353. Verge J., Goret G.: Rev. Path. Comp., 632, 556, 1951.

JERZY KOTZ

W SPRAWIE TORBIELOWATOŚCI NEREK I WĄTROBY U KONIA

Z Katedry Anatomii Patologicznej Wydz. Wet. W.S.R. Wrocław
Kierownik: Prof. dr ALEKSANDER ZAKRZEWSKI

Nerki torbielowate (*ren cysticus, polycysticus*) charakteryzują się znacznym powiększeniem oraz olbrzymią ilością torbieli, które zmieniają miąższ nerkowy w twór porowaty, jamisty przypominający gąbkę. W innych znowu wypadkach spotykano w nerkach nieliczne, często pojedyncze torbiele pod postacią olbrzymich pęcherzy wypełnionych płynem. Tę postać nazwano torbielami nerkowymi (*cystes renales*). Już od dawna starano się wytłumaczyć przyczynę tych zmian w różny sposób. Jedną z pierwszych teorii była teoria zapalnego pochodzenia nerek torbielowatych, zapoczątkowali ją Beckmann, Erichsen, Hertz, którzy obserwując znaczne namnożenie się tkanki łącznej podścieliskowej w obrębie torbieli sugerowali, że z zapalnego rozrostu jej elementów mogą powstawać owe twory. Inni stwarzają teorię mechaniczną (retencyjną) uważając torbiele za rozszerzone kanaliki nerkowe, które z przyczyn mechanicznych utrudniających odpływ moczu ulegały rozdęciu. Taką mechaniczną przeskodę według Frerichsa miały być wateczki białkowe, według Kleina i Rosensteina, Brigidi i Severi zakrzepy krwi w torebce Bowmanna. Natomiast Bouillard i Lehmann uważali za przyczynę stagnacji zamknięcie końcowych odcinków przewodów zbiorczych solami wapnia lub wykrystalizowanym kwasem moczowym. R. Virchow łączy te dwie teorie dopatrując się przyczynę powstawania nerek torbielowatych w odsznurowaniu przewodów zbiorczych przez bliźniowaczącą, zapalnie wybujałą tkankę łączną (czynnik — zapalny i retencyjny). Sabourin, Cornil i Brault przyjmują zgodnie z Virchowem zapalną sklerozę tkanki łącznej nerkowej, ale podkreślają nadto zmiany postępowe w samym nabłonku. W ostatnim twierdzeniu można dopatrywać się początków teorii nowotworowej, której właściwymi twórcami byli Michalowicz a za nim Brigidi i Severi. W obrazach mikroskopowych nerek torbielowatych spotykali oni w zakresie poszerzonych kanalików nerkowych lite nabłonkowe twory o koncentrycznym układzie komórek, które uważali za nowotworowe. Philipsson napotykał w torbielach twory brodawkowate zaś Chotinsky grzebieniaste rozrosty nabłonka.

Według tych autorów a także według Homeya i Lejarsa a przede wszystkim Nouvercka i Hufschmieda zmiany odpowiadały nowotworzeniu, zaś rodzajem nowotworu miał być gruczolako torbielak (*Cystadenoma*).

Teorie te długo się nie utrzymały, gdyż nie tłumaczyły one w pełni przyczyny obustronnego występowania nerek torbielowatych, równoczesnego występowania torbieli w innych narządach oraz występowania n. t. u płodów. W miarę postępu embriologii, poglądy zmieniają się tak, że w roku 1856 Wilke podaje nową teorię zaburzeń rozwojowych, kontynuując ją Rind-

fleisch, Köster, Hanau i Schattok. Dokładniejsze badania w tym kierunku przeprowadzili Hillebrand, Kampmeier i Ribbert. Teoria ta jako podstawowa jest powszechnie uznawana aż do dnia dzisiejszego.

W rozwoju embrionalnym nerka ostateczna (*metanephros*) rozwija się z dwu zawiązków pochodzących z mezodermy. Zawiązek pierwszy o charakterze wydzielnicznym powstaje z utkania nerkotwórczego, drugi o charakterze wydalniczym z pęczka moczowodowego odsznurowującego się od przewodu Wolffa. Pęczek moczowodowy zbliżając się do utkania nerkotwórczego rozszerza się na swym końcu a po zetknięciu się z nim dzieli się kilkakrotnie tworząc przewody nerczkowe. Przewody te wrastając w głąb zawiązka części wydzielnicznej, rozgałęziają się wielokrotnie tworząc drzewkowaty układ ślepo kończących się cewek. Równocześnie w warstwie wewnętrznej utkania nerkotwórczego powstają lite pasma komórkowe w których zjawia się z czasem światło. Z pasm tych powstają cewki, które początkowo ślepo zakończone z czasem przy prawidłowym rozwoju embrionalnym zespalają się z odpowiednimi rozgałęzieniami przewodów nerczkowych przez co powstaje połączenie między kanalikami wydzielnicznymi a odprowadzającymi. Jeśli wskutek zaburzeń rozwojowych nie dojdzie do połączenia obu systemów kanalików to poszczególne kanaliki wydzielniczne lub całe ich zespoły zostają zamknięte. Z kolei w obszarze tym dzięki zachowanej zdolności wydzielnicznej kłębuszków zostaje nagromadzony przesącz, który nie znajdując ujścia działa mechanicznie prowadząc do powstawania torbieli.

Potwierdzeniem podłoża rozwojowego dla powstawania nerek torbielowatych jest fakt, że równocześnie i w innych narządach mogą występować torbiele — głównie w wątrobie (Kahlden, Markus, Sokolow). Jednak tworzenie się torbieli w wątrobie nigdy nie osiąga takiego stopnia ilościowego jak w nerkach i zwykle nie idzie w parze z powiększeniem narządu. O wiele rzadziej znachodzono równocześnie torbiele w trzustce, śledzionie, jajnikach, macicy, jądrach i w nadnerczach. Wreszcie u noworodków lub płodów, rzadziej u osobników dojrzałych, tak u zwierząt jak i u ludzi opisywano równoczesne występowanie innych zaburzeń rozwojowych w zakresie narządu płciowego, układu nerwowego, serca (Derselbe, Krause-Felling).

Innym momentem przemawiającym za teorią zaburzeń rozwojowych jest obustronne występowanie nerek torbielowatych w przeważającej większości wypadków (K. G. Bol, Joest).

Warto wspomnieć że nerki torbielowate występują rzadko, częściej notowano przypadki poszczególnych torbieli nerkowych, które obok wrodzonych mogą powstawać również w życiu poza płodowym np. w postaci torbieli retencyjnych. W zestawieniu Brücklmayera na ogólną ilość 44627 świń rzeźnianych ilość spotkanych przypadków torbieli wynosiła 0,4%.

Makroskopowo nerki torbielowate są znacznie powiększone i dochodzą niekiedy do olbrzymich rozmiarów np. u lochy wagi 78 funtów lewa nerka ważyła 4 funty prawa zaś 28,5 funta (Magdeburg). U poronionego 6-cio miesięcznego płodu klaczy Magnusson stwierdził nerki torbielowate z których każda ważyła ponad jeden kilogram. O wiele rzadziej spotyka się tzw. „nerki torbielowate hypoplastyczne” odpowiadające wielkością mniej więcej nerkom normalnym, a mimo to dotknięte tą wadą.

Powierzchnia nerek torbielowatych jest nierówna, quzowana na skutek uwypuklenia się oddzielnych torbieli lub całych ich konglomeratów. Na rozkroju charakteryzują się one mnogością torbieli przeważnie jednokomorowych, które często nadają im wygląd gąbczasty lub piankowaty. Wielkość torbieli waha się przeważnie od ziarna prosa do pięści, ale zdarzają się wielkości ziarna maku i głowy ludzkiej. Między poszczególnymi torbielami względnie między ich zespołami spotykamy pasemka lub ślady zachowanego miąższu nerkowego w rozmaitej ilości. Torbiele nie zawsze zasiewają równomiernie cały miąższ nerkowy, mogą się