

STANISŁAW GARWACKI, JERZY SOBCZYK, BARBARA BARAŃSKA

## Zwiększone wchłanianie neomycyny z przewodu pokarmowego świni przy biegunce i podczas laparotomii przeprowadzanej w znieczuleniu ogólnym

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

Neomycyna jest antybiotykiem zalecanym głównie do stosowania doustnego w przypadkach bakteryjnych schorzeń przewodu pokarmowego (1, 9). Używa się jej również w dermatologii i okulistyce. Jest uważana za bardzo dobry „antyseptyk” przewodu pokarmowego i poleca się jej użycie w przedoperacyjnym „wyjaławianiu” tego przewodu, czy też dla zmniejszenia produkcji amoniaku w śpiączce wątrobowej (6, 9). Podawanie pozajelitowe w iniekcji nie znalazło szerszego zastosowania ze względu na możliwość wystąpienia oddziaływań toksycznych (1, 10, 11).

Podstawowe elementy farmakokinetyki neomycyny określono wkrótce po jej wyizolowaniu (16) w oparciu o wyniki badań przeprowadzonych głównie w latach 50-tych i 60-tych. Przyjmuje się, że neomycyna przy podaniu doustnym jest wchłaniana w niewielkim stopniu do krwi (2, 7, 8), a jej efekty terapeutyczne wynikają tylko z oddziaływań w obrębie przewodu pokarmowego. Dane na temat wchłaniania neomycyny uzyskano w doświadczeniach na zdrowych zwierzętach, lub w obserwacjach u ludzi z nieuszkodzoną śluzówką przewodu pokarmowego (13, 15), a jak wiadomo w praktyce weterynaryjnej neomycynę stosuje się przede wszystkim przy bakteryjnych schorzeniach przewodu pokarmowego. Dlatego za celowe uznano przeprowadzenie badań umożliwiających porównanie zachowania się poziomu neomycyny we krwi po jej podaniu do przewodu pokarmowego u świń zdrowych oraz u świń z biegunką wywołaną zakażeniem bakteryjnym. Biorąc pod uwagę to, że neomycyna jest polecana jako antyseptyk przewodu pokarmowego podjęto próbę oceny natężenia jej wchłaniania u świń, którym wykonano laparotomię w stanie znieczulenia ogólnego.

### Materiał i metody

Doświadczenia przeprowadzono na 24 świńkach (4 grupy po 6 szt.), rasy wielka biała angielska, o masie ciała po około 30 kg. Zwierzęta karmiono zgodnie z wymogami żywieniowymi. Dawki pokarmowe nie zawierały antybiotyków.

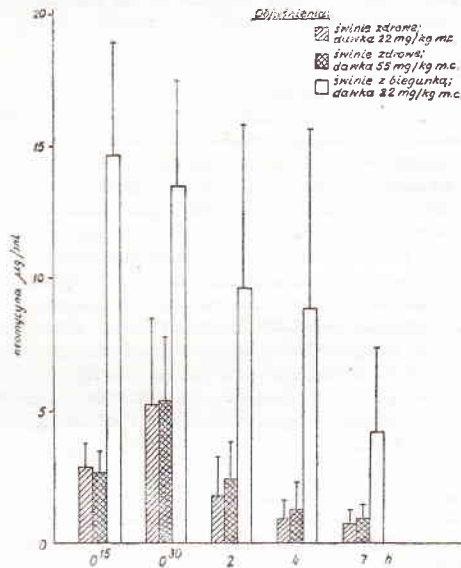
Świniom pierwszej grupy (zdrowym) podawano siarczan neomycyny w ilości 22 mg/kg masy ciała. Świniom drugiej grupy, u których występowała biegunka podawano antybiotyk również w ilości 22 mg/kg masy ciała. U zwierząt tej grupy w wymazach z prostnicy stwierdzono beta-hemolityczne szczepy *Escherichia coli*. Trzeciej grupie zwię-

rząt (zdrowym) podawano siarczan neomycyny w ilości 55 mg/kg masy ciała. Siarczan neomycyny rozpuszczano w 50 ml wody i wprowadzono do żołądka za pomocą sondy. Do badań pobierano krew z żyły czołowej przedniej po 15 i 30 minutach, a następnie po 2, 4 i 7 godzinach od dożołądkowego podania neomycyny. W dniu doświadczenia zwierzęta nie otrzymywały pokarmu. Świnie grupy czwartej (zdrowe) w czasie doświadczenia znajdowały się w stanie znieczulenia ogólnego wywołanego i podtrzymywanego za pomocą Eunarkonu. Po wykonaniu laparotomii, wprowadzono do żołądka katetery do żyły wrotnej i żyły czołowej przedniej. Następnie do jamy jelita krętego w jego środkowej części podawano siarczan neomycyny w ilości 11 mg na kg masy ciała, rozpuszczony w 50 ml wody. Do badań pobierano krew po 15, 30, 60, 120 i 180 minutach od podania antybiotyku.

Koncentrację neomycyny we krwi określano stosując metodę krążkową (12). Jako bakterii testowych użyto szczepu *Micrococcus pyogenes* ATCC 65 38 P. W oparciu o stężenia neomycyny we krwi określano natężenie jej wchłaniania z przewodu pokarmowego według zasady odpowiadających sobie powierzchni (AUC) podanej przez Dosta (cyt. za 3). Do porównań przy obliczaniu ilości wchłanianej neomycyny przyjęto koncentrację we krwi po jej dożylnym podaniu w ilości 11 mg na kg masy ciała.

### Wyniki i omówienie

W nabłonku błony śluzowej przewodu pokarmowego znajduje się wiele struktur stanowiących bariery dla przenikania leków (5). Można więc przewidywać, że przy uszkodzeniu błony dojdzie do zmian w natężeniu ich wchłaniania z przewodu pokarmowego do krwi. Zasadność takich przewidywań potwierdzają między innymi wyniki uzyskane w obecnym doświadczeniu. U zdrowych zwierząt po jednorazowym dożołądkowym podaniu neomycyny stwierdzono w surowicy krwi znacznie niższy jej poziom niż u świń z biegunką występującą na tle zakażenia *E. coli* (ryc. 1). Z obliczeń na zasadzie AUC wynika, że u świń z biegunką wchłonięciu uległo 35% neomycyny podanej w ilości 22 mg na kg masy ciała. U zdrowych zwierząt przy tej samej dawce antybiotyku jego wchłanianie wynosiło 6,5%. Fakt znacznego zwiększenia wchłaniania neomycyny przy biegunce upoważnia do twierdzenia, że efekty lecznicze antybiotyku stosowanego doustnie, w tym przypadku wynikają również z przeciwbakteryjnego wpływu w tkankach organizmu. Ponadto można sądzić, że przy zwiększonym wchłanianiu antybiotyku mogą wzrosnąć jego pozostałości w tkankach, a także ujawnić się



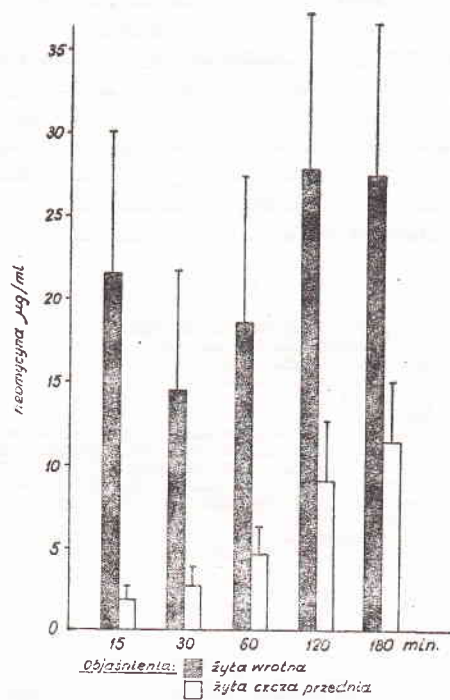
Ryc. 1. Poziomy neomycyny w surowicy krwi po jej jednorazowym podaniu do żołądka w dawce 22 mg/kg m.c. u świń zdrowych lub mających biegunkę oraz w dawce 55 mg/kg m.c. u świń zdrowych

toksyczne oddziaływania nie występujące u zdrowych zwierząt.

Nie zaobserwowano wyraźnych różnic w poziomie neomycyny w surowicy krwi świnii po jej podaniu w dawce 22 mg na kg masy ciała oraz w dawce 2,5 raza wyższej (55 mg na kg masy ciała). Przy dawce wynoszącej 55 mg na kg masy ciała wchłanianie wynosiło 3,2%, a więc w wartościach bezwzględnych (w mg na kg masy ciała) było tylko o ok. 20% wyższe niż przy dawce 22 mg/kg m.c. Niewielki wzrost wchłaniania przy znacznym zwiększeniu dawki leku pozwala sądzić o istnieniu udziału w jego transporcie przez błonę śluzową przewodu pokarmowego procesów, które mogą ulegać „wysyceniu” przy zwiększeniu dawki. Być może dlatego niektórzy autorzy (7, 13) przy podawaniu u ludzi dużych dawek neomycyny stwierdzali jej minimalne wchłanianie wyrażone w wartościach procentowych (poniżej 1%).

Breen i wsp. (2) na podstawie obserwacji u ludzi uważają, że neomycyna jest wchłaniana w takich samych ilościach po podaniu doustnym, jak i po podaniu do okrężnicy. Jednakże zachowanie się poziomów neomycyny w surowicy krwi świnii wskazuje, że jej wchłanianie jest najintensywniejsze w przednim odcinku przewodu pokarmowego. Bowiernie te poziomy wzrastały w krótkim czasie po dożołądkowym podaniu antybiotyku, a następnie obniżały się pomimo występowania wysokiej koncentracji w treści jelit grubych (14).

Intensywne wchłanianie neomycyny zachodziło przy jej podawaniu dojelitowym u zwierząt po laparotomii, wykonanej w stanie znieczulenia ogólnego, wywołanego i podtrzymanego za pomocą barbituranu (ryc. 2). Kon-



Ryc. 2. Poziomy neomycyny w surowicy krwi żyły czczej przedniej oraz żyły wrotnej po jej podaniu do jelita krętego w dawce 11 mg/kg m.c. u świń przy laparotomii wykonanej w znieczuleniu ogólnym wywołanym za pomocą barbituranu

centracja neomycyny w surowicy krwi pobieranej z żyły czczej przedniej u tych zwierząt wynosiła  $11,3 \pm 8,30$  µg na ml, podczas gdy u zwierząt zdrowych po podaniu tej samej dawki neomycyny (11 mg na kg masy ciała) stwierdzono jej obecność w surowicy krwi (w niskich koncentracjach) tylko u trzech świń spośród trzynastu, którym wprowadzono antybiotyk dożołądkowo (14). Przy tym wchłanianie u zwierząt operowanych zachodziło przez cały czas objęty doświadczaniem (przez 3 godziny), gdyż stężenia neomycyny we krwi żyły wrotnej były znacznie wyższe niż we krwi żyły czczej przedniej (ryc. 2).

Podjęmując próbę tłumaczenia przyczyn zwiększonego wchłaniania neomycyny u zwierząt poddanych laparotomii można brać pod uwagę uszkodzenie błony śluzowej jelit, jak również zahamowanie ich ruchów, które mogło doprowadzić do dłuższego pozostawiania neomycyny w miejscu, jak wcześniej wspomniano, jej intensywnego wchłaniania tj. w jelicie krętym.

Najpewniej ze względu na przeciwbakteryjne działanie neomycyny można ją traktować, zgodnie z opiniami innych autorów, jako doskonały antyseptyk przewodu pokarmowego (6). Jednakże możliwość zwiększonego wchłaniania antybiotyku aminoglikozydowego podczas operacji nakazuje zwrócić uwagę na ewentualne zmiany niekorzystne, a przede wszystkim — pojawiający się szybko wpływ na przekąźnictwo nerwowo-mięśniowe (10, 11).



Przedstawione wyniki na temat wchłaniania neomycyny u świni wskazują na konieczność ostrożnego odnoszenia się do zasad doustnego stosowania antybiotyków zaliczanych do truanowemianianych lub niewchłanianych z przewodu pokarmowego, ustalonych w oparciu o parametry farmakokinetyki, określane w doświadczeniach przeprowadzonych na zdrowych i „nienaruszonych” zwierzętach.

## Piśmiennictwo

1. Bailey R. R.: *New Ethicals* 7, 99, 1981.
2. Breen K. J., Bryant R. E., Levinson J. D., Schenker S.: *Ann. Inter. Med.* 76, 211, 1972.
3. Donck A.: *Bull. Int. IPE* 19, 659, 1971.
4. Freyburger W. A., Johnson L. E.: *Antibiotics Chemother.* 6, 589, 1956.
5. Hayton W. L.: *J. Pharmacokin. Biopharm.* 8, 321, 1980.
6. Jezioro Z., Bielawski J., Biernat M., Krzywy T., Bugajski A.: *Pol. Tyg. Lek.* 18, 381, 1963.
7. Kinn C. M., Chalmers T. C., Leevy C. M., Sebastyan S. C., Lieber C. S., Finland M.: *New Engl. J. Med.* 262, 589, 1960.
8. Lust P. M., Sherlock S.: *New Engl. J. Med.* 262, 385, 1960.
9. Lechevalier H. A.: *CRC Crit. Rev. Microbiol.* 3, 359, 1975.
10. Paradelis A. G.: *J. Antimicrob. Chemother.* 5, 737, 1979.
11. Paradelis A. G., Triantaphyllidis C., Giata M. M.: *Meth. Pina. Exptl. Clin. Pharmacol.* 2, 45, 1980.
12. Pilet Ch., Toma B.: *Ann. Nutr. Alim.* 23, 277, 1969.
13. Poth E. J., Fromm S. M., Wise R. I., Chinn Min Hsiang.: *Tex. Rep. Biol. Med.* 8, 353, 1950.
14. Sobczyk J.: Wchłanianie neomycyny z przewodu pokarmowego świni domowej. Praca dokt., SSGW-AR, Warszawa 1981.
15. Weisbren B. A., Spink W. W.: *Ann. Inter. Med.* 33, 1099, 1950.
16. Waksman S. A., Lechevalier H. A.: *Science* 109, 305, 1949.

Adres autora: doc. dr habil. Stanisław Garwacki, ul. Maławskiego 1 m 15, 02-641 Warszawa

Гарвацкий С., Собчик Е., Баранская Б. — Увеличенное поглощение неомицина из пищеваритель-

ного тракта свиньи при поносе и во время лапаротомии, проводимой в общей анестезии

Определяли поглощение неомицина из пищеварительного тракта, опираясь на его уровни в сыворотке крови (AUC) у здоровых свиней, у свиней с симптомами поноса, вызванного бета-гемолитическими штаммами *E. coli*, а также у свиней, подвергнутых лапаротомии в состоянии общей анестезии, вызванной и поддерживаемой при помощи барбитурата. Отметим, что при поносе происходит увеличение в несколько раз интенсивности поглощения неомицина из пищеварительного тракта. Увеличенное поглощение неомицина наблюдали также у свиней, подвергнутых лапаротомии. Опираясь на полученные результаты, можно рекомендовать осторожность при пероральном вводе антибиотиков по принципам, установленным на основе параметров фармакокинетики, определенных в опытах на здоровых животных.

Garwacki S., Sobczyk J., Barańska B. — Increased absorption of neomycin from the alimentary tract of pigs with diarrhoea and after laparotomy in general anaesthesia

Absorption of neomycin from the alimentary tract determined on the basis of the level of this antibiotic in plasma (AUC) was evaluated in healthy pigs, in those with diarrhoea caused by beta-haemolytic strains of *Escherichia coli* and in laparatomized pigs under a general anaesthesia supported by barbiturates. It was found that in diarrhoeic pigs absorption of neomycin from the alimentary tract increased many folds. Increased absorption of neomycin was also noted in laparatomised animals. The obtained results point to a necessity of a great care in recommending neomycin for oral administration taking into account the data based on pharmacokinetic parameters determined in experiments on healthy animals.

ABBITT B., BERNDSTON W. E., SEIDEL G. E.: Wpływ dwuhydrostreptomycyny i oksytetracykliny na żelazność rozrodczą buhajów. (Effect of dihydrostreptomycin and oxytetracycline on reproductive capacity of bulls). *Am. J. vet. Res.* 45, 2240—2246, 1984 (11).

Sześciu buhajom w wieku 18 miesięcy podano siarczan dwuhydrostreptomycyny w dawce 22 mg/kg dwukrotnie w odstępie 12 godzin, dziewięć buhajów otrzymało w iniekcji oksytetracyklinę jednorazowo w dawce 26,4 mg/kg, sześciu podano drugą dawkę oksytetracykliny (17,6 mg/kg) po 12 godzinach. Zarówno streptomycyna, jak i oksytetracyklina nie wpływały na spermatogenezę, pH nasienia, objętość ejakulatu, odsetek plemników obdarzonych ruchem określonych 3 i 7 dnia po podaniu antybiotyków. Antybiotyki zwiększały ruchliwość plemników 7 dnia po iniekcji, zaś oksytetracyklina wpływała na odsetek ruchliwych plemników. U buhajów po trzykrotnym podaniu oksytetracykliny wystąpiły przejściowe zaburzenia w ejakulacji.

G.

MILDBRAND M. M., TERAMOTO Y. A., COLLINS J. K., MATHYS A., WINSTON S.: Szybkie wykrywanie parwowirusów psów w kale przy użyciu przeciwciał monoklonalnych i metody ELISA. (Rapid detection of canine parvovirus in feces using monoclonal antibodies and enzyme-linked immunosorbent assay). *Am. J. vet. Res.* 45, 2281—2284, 1984 (11).

W celu wykrycia antygentu parwowirusa psów w kale zastosowano odczyn ELISA i monoklonalne przeciwciała. Zastosowana metoda swoista dla hemaglutyn-

ującego białka parwowirusa umożliwiła wykrycie 1,5 ng wirusa w kale po 15 minutowym okresie inkubacji. Badania kliniczne wskazały na istnienie ponad 95% zgodności między wynikami odczynu ELISA i odczynu hemaglutynacji. Stuprocentowa korelacja między obydwoma testami występuje w przypadku wyników zdecydowanie dodatnich i zdecydowanie ujemnych. W odczynie ELISA wykazano obecność antygenu wirusowego w 76,2% próbek kału o niskim mianie hemaglutynacji.

G.

KARNS P. A., LUTHER D. G.: Uboczne efekty związane ze stosowaniem ivermectin u koni w Luizjanie. (A survey of adverse effects associated with ivermectin use in Louisiana horses). *J. A. vet. med. Ass.* 135, 787—783, 1984 (7).

U 366 spośród 3316 koni w Luizjanie, u których stosowano ivermectin zaobserwowano jego działanie uboczne. Jeden koń padł w następstwie leczenia, u 332 wystąpił świąd lub obrzęki, u 15 wystąpiły obrzęki w miejscu iniekcji preparatu, u 11 stwierdzono obrzęk szyi, u 4 obrzęk powiek, a u 2 koni wystąpiła gorączka. Ponadto u 3 koni wystąpiły objawy morzyskowe, zaś u jednego konia depresja. Wystąpienie świądu i obrzęku u 10% leczonych koni może być następstwem uwalniania bliżej nieokreślonej substancji o działaniu drażniącym, względnie alergizującym z mikrofilarią *Onchocerca*. Podawanie preparatu per os winno eliminować ryzyko wystąpienia szoku anafilaktycznego.

G.