

BOGDAN FELIKS KANIA, BOGDAN DĘBSKI, STANISŁAW REDEL, BOGUMIŁ WOJNOWSKI

artykuł przeglądowy

Kwas hialuronowy i jego stosowanie w leczeniu choroby zniekształcającej stawy u zwierząt

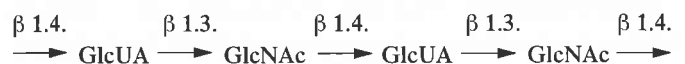
Katedra Farmakologii i Toksykologii, Katedra Biochemii Wydziału Weterynaryjnego SGGW, ul. Nowoursynowska 166, 02-787 Warszawa

Celem podjętego opracowania jest przedstawienie istoty choroby zniekształcającej stawy (*arthropathia deformans*), jej znaczenia klinicznego oraz działania i konieczności stosowania kwasu hialuronowego lub jego soli (2, 30, 38) u zwierząt cierpiących na tę chorobę. Do choroby zniekształcającej staw dochodzi w wyniku zniekształcającego zapalenia stawu (*arthritis deformans*) jak też w następstwie choroby zwyrodnieniowej stawu (*arthrosis*). Różnią się te stany etiologią, choć prowadzą do tych samych następstw. Zniekształcające zapalenie stawu rozpoczyna ostre obrażenie, otwarte lub zamknięte złamanie kości stawu prowadzące do zapalenia błony maziowej, zwyrodnienia chondrocytów i ubytków w chrząstce. Choroba zwyrodnieniowa stawu rozpoczyna się przeciążeniem stawu np. prowadzącym do zwyrodnienia lub martwicy chondrocytów, ubytków w chrząstce i zwyrodnienia stawu. Wyniki badań dotyczące cytokin oraz enzymów potencjalnie szkodliwych dla składników macierzy chrząstki stawowej w patofizjologii zwyrodnieniowego zapalenia stawów (ZZS) wskazują na nowe możliwości terapeutyczne w leczeniu tego schorzenia. Postępujące zwyrodnienie chrząstki stawowej, jakie cechuje ZZS, jest wynikiem braku równowagi pomiędzy syntezą i degradacją macierzy chrząstki stawowej. Rola zapalenia w patofizjologii ZZS jest ciągle kontrowersyjna (5, 8, 13). Mechanizmy działania środków stosowanych w terapii ZZS (11, 34), obejmują hamowanie uwalniania cytokin z komórek maziowych i enzymów działających niszcząco na chrząstkę, a uwalnianych z chondrocytów, unieczynnianie rodników nadtlenkowych (40), pobudzanie syntezy macierzy chrząstki i nasilanie właściwości poślizgowych płynu maziowego (1, 37). Działania terapeutyczne niesteroidowych środków przeciwzapalnych (NSAIDs) są najwyraźniej zróżnicowane, w zależności od zastosowanego leku (8, 13, 41). W wyniku ich stosowania obserwowany jest głównie efekt przeciwbólowy, a w mniejszym stopniu działanie przeciwzapalne (37). Znacznie przydatniejszy i skuteczniejszy dla tych celów jest kwas hialuronowy. Liczne dane kliniczne i opracowania monograficzne wskazują, że tylko jedna iniekcja dostawowa kwasu hia-

luronowego, wykonana aseptycznie, pozwala na przywrócenie normalnej czynności i funkcji stawu u konia czy psa (6, 9).

Kwas hialuronowy i jego rola w strukturach tkanki łącznej i chrząstkach stawowych

Według Harpera (31) kwas hialuronowy (*acidum hyaluronicum*) jest związkami wielkocząsteczkowym z grupy polisacharydów, który należy do glikozoaminoglikanów (GAG) zwanych mukopolisacharydami. Składają się one z łańcuchów węglowodanów złożonych, charakteryzujących się obecnością aminocukrów i kwasów uronowych. W przypadku kwasu hialuronowego są to równe liczby cząsteczek acetyloglukozaminy (glukozaminy) i kwasu glukuronowego (ryc. 1). Po przyłączeniu tych łańcuchów



Ryc. 1. Skład jakościowy kwasu hialuronowego:
GlcVA = kwas D-glukuronowy, GlcN = D-glukozamina, Ac = acetyl
(wg Lennarz, 1980)

cukrowych do cząsteczki białka powstaje składnik zwany proteoglikanem. Razem z elastyną i kolagenem (białkami strukturalnymi kości, ścięgien, torebek stawowych) proteoglikany tworzą macierz tkanki łącznej. Duża liczba grup OH oraz ładunków ujemnych zawartych w cząsteczce, które poprzez odpychanie utrzymują łańcuchy węglowodanowe osobno sprawia, że GAG zatrzymują znaczną ilość wody i pęcznieją, a dzięki temu mają zdolność do nadawania właściwości amortyzujących lub poślizgowych innym strukturom tkankowym. Przykładem GAG o największych zdolnościach sprężystych jest kwas hialuronowy, siarczan chondroityny oraz heparyna. Kwas hialuronowy będąc ważnym składnikiem substancji macierzy tkanki łącznej pełni wiele ważnych fizjologicznie funkcji biologicznych. W różnych stanach chorobowych zachodzą zmiany w

proteoglikanie, które prowadzą do uszkodzenia bądź przebudowy tkanki, w której te proteoglikany występują (płyn maziowy, ciało szkliste, ścięgna, stawy, tkanka łączna luźna) (7, 14, 15).

Kwas hialuronowy jest nierozgałęzionym łańcuchem polisacharydowym, składającym się głównie z powtarzających się jednostek disacharydowych, zawierających N-acetylo-glukozaminę oraz kwas glukuronowy bez reszt siarczanowych jak to jest w przypadku pozostałych GAG (ryc. 1). Proteoglikany powstałe w następstwie O-glikozydowego wiązania Hyl-Ser-O z siarczanem chondroityny są głównymi składnikami chrząstki.

Synteza, występowanie i rozkład kwasu hialuronowego

Proteoglikany występują we wszystkich tkankach organizmu, a głównie w macierzy pozakomórkowej lub substancji podstawowej tkanki łącznej. Kwas hialuronowy w połączeniu z białkiem stanowi spoiwo zespalające komórki wielu tkanek zwierzęcych. Znajdując się w substancji międzykomórkowej tkanki łącznej, nadaje jej odporność mechaniczną, a zarazem uszczelnia ją, zabezpieczając w ten sposób organizm przed wtargnięciem drobnoustrojów i trucizn. Duże ilości kwasu hialuronowego znajdują się w tkance łącznej pępownicy, w ciałku szklistym oka, w soczewce i rogówce oka, w mazi stawowej (jako rodzaj smaru). Jego obecność stwierdzono również w ścięgnach, w skórze, w tkankach ścian tętnic itp. (38). W organizmie zwierzęcym jest normalnym składnikiem macierzy tkanki łącznej i płynu maziowego (16). Cząsteczkowy mukopolisacharyd jest syntetyzowany przez maziocyty (synowocyty) typu A i chondrocyty oraz warunkuje wysoką lepkość płynu maziowego i jego właściwości ślizgowe. Lepkość płynu maziowego zmniejsza się w następstwie uszkodzeń stawów w wyniku depolimeryzacji kwasu hialuronowego (21, 25, 35). W chrząstce stawowej kwas hialuronowy jest związany z cząsteczkami glikoprotein, tworząc strukturę macierzy połączonych glikoprotein zawierających cząsteczki wody. We wczesnych stadiach zapalenia stawów dochodzi do zwyrodnienia chrząstki stawowej z równoczesnym zmniejszeniem ilości glikoprotein, hialuronianów, a następnie kolagenu (18, 19).

W procesach degradacji łańcuchów polisacharydowych GAG uczestniczą endoglikozydazy oraz sulfatazy. Półokres rozpadu GAG wynosi od kilku dni do kilku tygodni (kwas hialuronowy). Szeroko rozpowszechnioną w organizmie endoglikozydazą jest liaza hialuronianowa zwana hialuronidazą, która rozszczepia wiązania heksozoamidynowe.

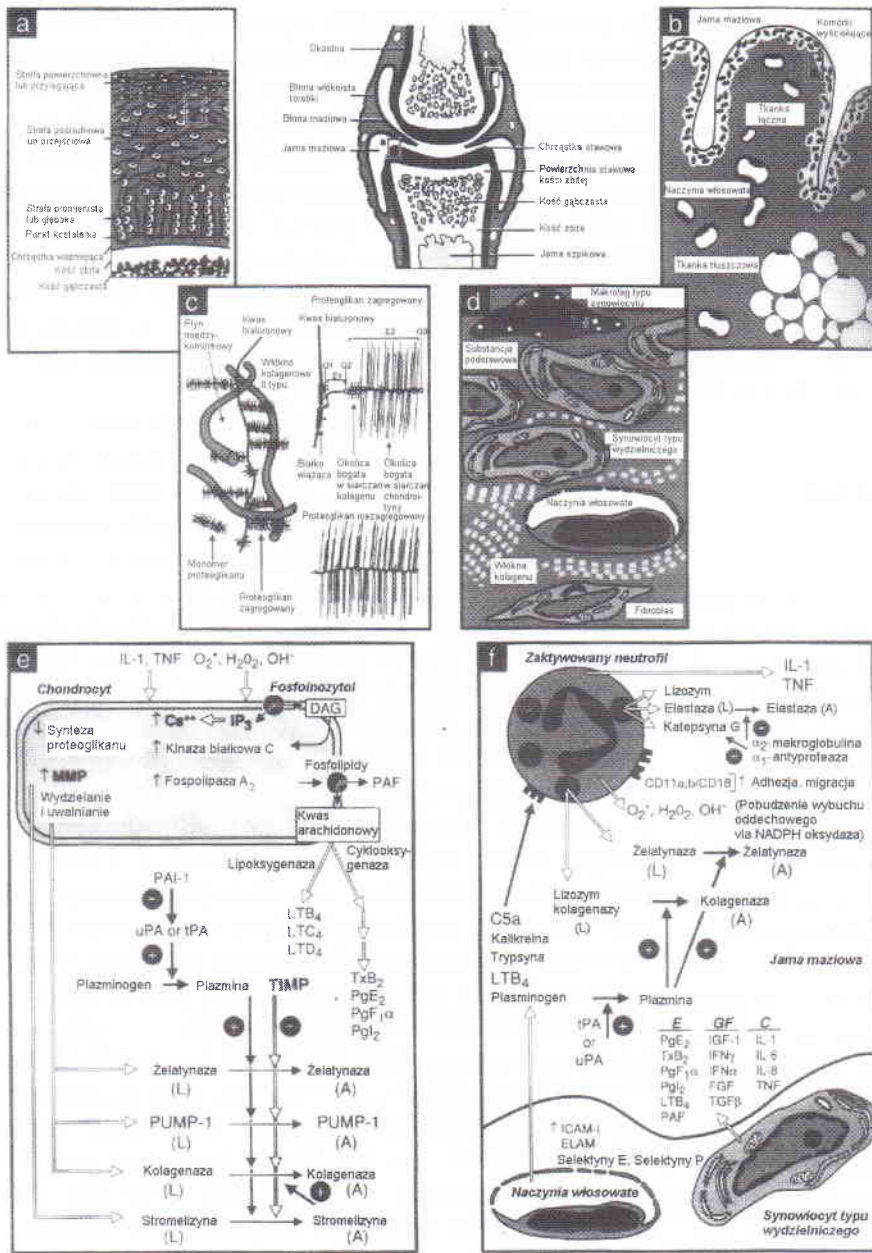
Kwas hialuronowy syntetyzowany jest przez chondrocyty, komórki maziowe; masa jego cząsteczki wynosi około 2 000 000 kDa. W płynie maziowym występuje w postaci agregatów. Dla nadania pośliz-

gu powierzchni chrząstki stawowej kwas musi ulec związaniu z innymi specyficznymi glikoproteinami o działaniu poślizgowym (np. chondroityną). Kwas hialuronowy stanowi powyżej 50% wszystkich glikoamin zawartych w tkance łącznej. U konia np. stężenie to w płynie maziowym wynosi 1 mg•ml⁻¹ i działa jak sprężysta gąbka. Jego hydrofilne właściwości powodują, że wiąże duże objętości wody. Ze względu na lepkość i elastyczność spełnia ważną funkcjonalną normalnego stawu, działając jako amortyzator wstrząsów i obciążenia dzięki cechom doskonałej sprężystości.

Oprócz udziału w powstawaniu i działaniu płynu maziowego i macierzy tkankowych, kwas hialuronowy zapobiega również dostępowi różnych enzymów o działaniu zapalnym do chrząstki stawowej, jak również pełni rolę regulatora czynności komórkowych oraz migracji komórek. Lepkość płynu maziowego jest wprost proporcjonalna zarówno do stężenia kwasu w płynie jak i do jego ciężaru cząsteczkowego. Ta cecha płynu maziowego zapobiega jego wypływowi i zmianie fizycznej postaci, podczas gdy elastyczność zapewnia zdolność powrotu stawu do normalnej postaci po zmianie jego kształtu (odkształceniu). Roztwory kwasu hialuronowego wykazują cechy wysokiej sprężystości i amortyzują staw podczas nacisku i wysiłku mięśniowego. Tak więc lepkość i sprężystość płynu maziowego chroni wewnętrzną powierzchnię stawów przed narażeniem na uszkodzenia powodowane przez powtarzające się mechaniczne siły obciążeniowe (nacisk, ucisk, naprężenie, rozciąganie). Obecność kwasu hialuronowego w tym płynie zapewnia mu jego podstawową czynność biomechaniczną (5). Dokładny sposób działania kwasu nie jest znany lecz jego wychwyty przez glikoproteiny chrząstki (np. siarczan chondroityny) może opóźniać zwyrodnienie stawu, co może być następstwem zwiększania lepkości płynu maziowego. Stąd znajomość znaczenia kwasu w fizjologicznym funkcjonowaniu stawu dała podstawę do stosowania samego kwasu lub jego soli w chorobach zwyrodnieniowych stawów (4, 23, 24).

Terapeutyczne stosowanie kwasu hialuronowego u zwierząt

Wskazaniami do stosowania kwasu hialuronowego lub hialuronianu sodowego są dysfunkcje stawowe u koni i psów (3, 12, 24) związane z niezakaźnym zapaleniem torebki maziowej, któremu towarzyszy zapalenie kości i stawu (*osteoarthritis*) bądź przewlekłe zapalenie zwyrodnieniowe kości i stawu (*osteoarthrosis*) (10, 19). Nie ma pewności co do okresów karencji kwasu. Hialuronian sodowy (Hyonate-Bayer) nie może być stosowany u koni przeznaczonych do konsumpcji, podczas gdy kwas hialuronowy może być stosowany bez żadnych ograniczeń. Nie są znane przeciwwskazania do stoso-



Ryc. 2. Schemat stawu maziowego:

a. Ogólna budowa stawu i chrząstki stawowej; a' Budowa chrząstki stawowej; b. Budowa błony maziowej; c. Rodzaje proteoglikanów znajdujących się w chrząstce stawowej i ich możliwe powiązania z typem II kolagenu, G1, G2, G3; sferyczne domeny 1, 2 i 3, E1, E2; segmenty wydłużone 1 i 2; d. Charakterystyka synowocytów; e. Reakcja chondrocytów i macierzy zewnątrzkomórkowej na cytokiny i tlenowe pochodne wolnych rodników: IL-1 – interleukin-1 (interleukina-1); TNF – tumor necrosis factor (czynnik martwicy guza); IP₃ – inositol (1, 4, 5)-triphosphate (trifosforan inozytolu); DAG – diacylglycerol (diacylglicerol); PAF – platelet activating factor (czynnik aktywujący płytki krwi); PAI – plasminogen activating inhibitor (inhibitor zaktwowanego plazminogenu); uPA, tPA – ureo and tissue plasminogen activator (aktywatory plazminogenu moczowy i tankowy); LT – leukotriene (leukotrien); Tx – thromboxane (tromboksan); Pg – prostaglandin (prostaglandyna); L – latent (utajona postać enzymu); A – activate (uczynniona postać enzymu); TIMP – tissue inhibitor metalloproteinase (tankowy inhibitor metalloproteinazy); f. Wytwarzanie prekursorów i mediatorów powodujących zapalenie z uczynionych neutrofilii i synowocytów jako reakcji na bodźce zapalne: E – eicosanoids (eikozanoidy); Pg – prostaglandin (prostaglandyna); Tx – thromboxane (tromboksan); LT – leukotriene; PAF – platelet activating factor (czynnik aktywujący płytki krwi); GF – growth factors (czynnik wzrostu); IGF – insulin-like growth factor (insulinopodobny czynnik wzrostu); IFN – interferon (interferon); FGF – fibroblast growth factor (czynnik wzrostu fibroblastów); TGF – transforming growth factor (przekształcający czynnik wzrostu); C – cytokines (cytokiny); IL – interleukin (interleukina); TNF – tumor necrosis factor (czynnik martwicy guza); uPA, tPA – ureo and tissue plasminogen activators (aktywatory plazminogenu moczowy i tankowy); PAG – primary azurophilic granules (podstawowe ziarnistości barwiące się błękitem); SSG – specific secondary granules (specyficzne ziarnistości wtórne); ICAM-1 – intercellular adhesion molecule (wewnątrzkomórkowa cząsteczka – 1 adhezyjna); ELAM – endothelial leucocyte adhesion molecule (śródbłonkowa cząsteczka adhezyjna leukocytów); L-latent (postać nieczynna enzymu); A – activated (postać enzymu zaktwowanego); CDMA, b/CD18 – adhesion molecules (związki adhezyjne); C5a – serum protein fragment (część białka osocznego); LTB₄ – leukotrienes (leukotrien).

wania kwasu hialuronowego lub jego soli. Stosujący kwas hialuronowy musi wiedzieć, że nie należy go wstrzykiwać donaczyniowo. Jednak Kawcak i wsp. (23) podawali go i.v. koniom, trzykrotnie, w odstępach 7 dni, po 40 mg, bez przykrych następstw dla zdrowia zwierząt. U 12% leczonych hialuronianem koni stwierdzono średniego stopnia przejściowe poiniekcyjne procesy zapalne w stawie utrzymujące się przez 2-5 dni po iniekcji leku. Jeśli zapalenie jest ciężkiego stopnia to należy stosować antybiotyki. Innych objawów działania niepożądanego nie obserwowano. Trzeba mieć jednak na względzie takie z działań niepożądanych jak: zmniejszenie migracji leukocytów, zniesienie aktywności limfocytów, zniesienie aktywności fagocytarnej i zmniejszenie przepuszczalności błon maziowych (12) zwłaszcza w stanach ostrych zapaleń (34).

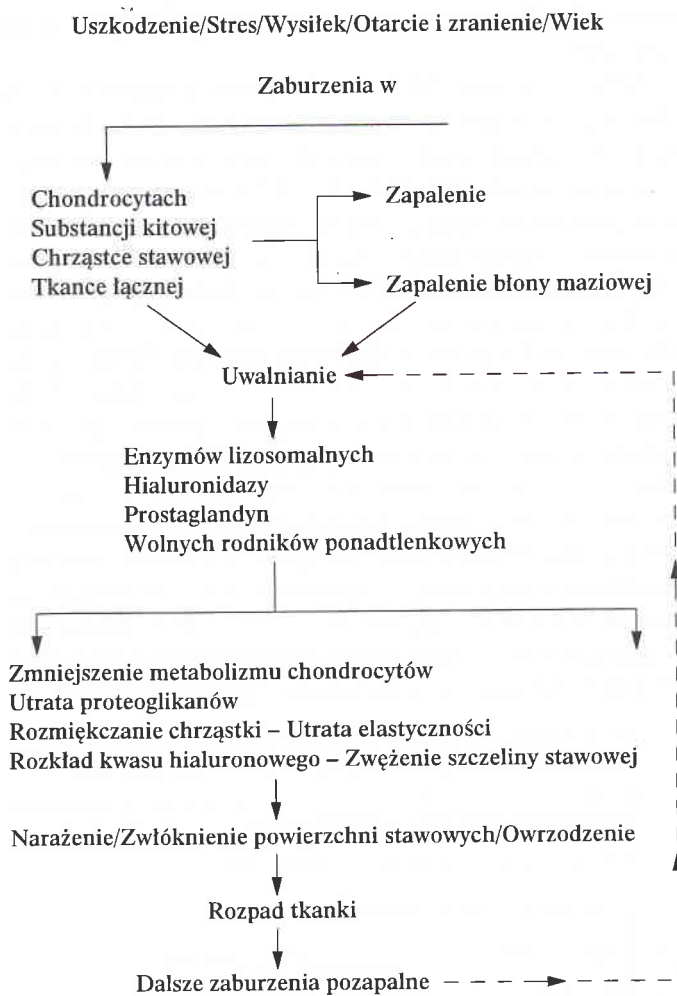
Zalecane dawkowanie dostawowe hialuronianów i kwasu hialuronowego u koni wynosi 20 mg na zwierzę (2 ml roztworu) do stawów małych i średnich (nadgarstek, staw kopytowy). Dla dużych stawów (pęciny) dawka ta wynosi 40 mg (4 ml roztworu). Iniekcje mogą być powtarzane co tydzień, maksymalnie przez 3 tygodnie. Jak w przypadku wszystkich iniekcji dostawowych, postępowanie musi być aseptyczne. Przy trudności w wykonaniu iniekcji dostawowej należy miejsce wkłucia znieczulić środkiem o działaniu miejscowym. Po dostawowym wkłuciu igły należy najpierw pobrać i odprowadzić objętość płynu maziowego równą objętości płynu wstrzykiwanego. Przez dwa do czterech dni po iniekcji zwierzę winno pozostawać w spokoju lub lekkim wysiłku nim dojdzie do stanu normalnej aktywności ruchowej. Przywrócenie pełnej czynności stawu ma miejsce w tydzień lub 2 tygodnie po iniekcji leku.

Zalecenia specjalne związane ze stosowaniem kwasu lub jego

soli zwracają uwagę m.in. na to, by iniekcję wykonywał lekarz weterynarii. Nie należy wstrzykiwać roztworu dostawowo, gdy w roztworze kwasu znajdują się liczne, małe pęcherzyki powietrza (5). Badania toksyczności i prace immunologiczne wykazały, że hialuroniany zastosowane dostawowo w dawkach 1, 3 i 5 razy wyższych od zalecanych, raz tygodniowo, przez 3 kolejne tygodnie u koni, nie wykazywały ani miejscowych ani ogólnych działań toksycznych. Klaczom ciężarnym zastosowano i.m. lub s.c. 160 mg (16 ml) hialuronianu, 1 lub 2-krotnie, podczas drugiego lub trzeciego okresu ciąży i nie stwierdzono działań niepożądanych ani u klaczy, ani u źrebiąt pochodzących od tych klaczy [cyt. wg Palmera i wsp. (34)].

Stosowanie kliniczne kwasu hialuronowego i hialuronianów

Choroba urazowa stawów (crippling joint disease), zwłaszcza u koni wyścigowych, jest jedną z głównych przyczyn eliminowania koni z wyścigu. Każde zaburzenie czynności stawu jest zazwyczaj objawem wtórnym ostrego (*osteoarthritis*) lub przewlekłego (*osteoarthrosis*) urazu (często będącego następstwem intensywnego programu treningowego); wtórnym następstwem zakażeń albo też konsekwencją ponawiania dostawowych iniekcji kortykosteroidów (8, 33) (ryc. 2). Najczęstszymi objawami choroby ZZS u koni są ból oraz osłabienie czynności stawu ze zmniejszeniem stopnia zginania kości stawu. Odpoczynek jest prawdopodobnie najlepszym lekarstwem, gdyż przywrócenie czynności stawowej odbywa się w wyniku fizjologicznych procesów naprawczych (przez wygojenie chrząstki stawowej, przywrócenie lepkości płynu maziowego). W przypadku koni pracujących (wyścigowych, pociągowych) ten sposób terapii wymaga zaprzestania programu treningowego lub pracy koni (20, 34). Patogeneza ZZS polega na początkowym uszkodzeniu chondrocytów. W wyniku silnego, powtarzalnego działania urazów na staw, uszkodzenie może się rozprzestrzeniać na kości, chrząstki lub okoliczne tkanki łączne. Zwyródnienie rozpoczyna dalszą kaskadę kolejnych reakcji, które ostatecznie tworzą błędne koło (*circulus viciosus* – ryc. 3). Z chondrocytów uwalniają się enzymy lizosomalne, hialuronidaza, prostaglandyny i wolne rodniki nadtlenkowe. Zmniejszony metabolizm chondrocytów osłabia syntezę i uwalnianie podstawowych substancji, prowadząc do utraty proteoglikanów, zmiękczenia chrząstki, utraty jej sprężystości, zapalenia i być może zapalenia błony maziowej (27). Znaczenie procesów zapalnych nie jest znane dokładnie (34), ale zniszczenie chrząstki stawowej i tworzenie (synteza) nowej kości w okolicach chrząstki może mieć charakter postępujący. Jest to najbardziej widoczne w stawach biorących udział w utrzymaniu postawy.



Ryc. 3. Cykl rozwojowy choroby zniekształcającej (zwyródniającej) staw (wg Barragry, 1994)

Płyn maziowy ulega istotnym zmianom w zakresie jego konsystencji i lepkości, w wyniku uwolnionych enzymów lizosomalnych, proteaz, hialuronidazy i prostaglandyn (17, 22). Zwiększone ukrwienie i przepuszczalność błon maziowych przyczynia się do powstawania procesów zapalnych z dużym napływem leukocytów do płynu maziowego (5, 43). Nie wszystkie zmiany w płynie stawowym są następstwem zapalenia naczyń błon maziowych. W płynie maziowym zwiększa się zawartość białka w wyniku rozkładu chrząstki (matrycy i proteoglikanów), zmniejsza jego lepkość i zwiększa zawartość hialuronidazy rozkładającej kwas hialuronowy. Zmiany lepkości płynu maziowego prowadzą do zmian jego sprężystości i upośledzenia funkcji. W przypadku ZZS zarówno stopień polimeryzacji i stężenie kwasu hialuronowego ulegają zmniejszeniu. Kiedy przestrzeń stawowa się zwęża, a zmniejsza się sprężystość powierzchni stawowej (utrata proteoglikanów), wówczas może dochodzić do ubytków, ścięcia i zwyródnienia powierzchni stawowej. Prostaglandyny powodują silny ból, obrzęk i zapalenie ze zwiększeniem przepuszczalności naczyń błon maziowych. Te same prostaglandyny hamują metabo-

lizm chondrocytów oraz syntezę proteoglikanów (28, 29).

ZZS to intensyfikacja procesów katabolicznych (34, 42). Postępowanie terapeutyczne musi prowadzić do zahamowania kaskady w cyklu zmian zwyrodnieniowych (39) (tab. 1). ZZS w czystej postaci jest procesem aseptycznym. Może on rozwinąć się wtórnie z septycznego zapalenia stawów. Takie cechy kwasu hialuronowego jak lepkość i sprężystość są najważniejszymi dla koni narażonych na duże obciążenia biegowe i skokowe stawów. Iniekcja do torebki stawowej kwasu hialuronowego ułatwia syntezę różnych składników matrycy, opóźnia procesy kataboliczne, hamuje stan zapalny błony, przywraca płyn maziowy do stanu fizjologicznego, a przez to znosi ból (36). Masa cząsteczkowa zastosowanego kwasu ma bezpośredni związek z czasem trwania działania i efektami terapeutycznymi. Wysokocząsteczkowy kwas hialuronowy jest bardziej skuteczny w zastępowaniu płynu stawowego (maziowego) z racji wysokiej lepkości i sprężystości (elastyczności).

Tab. 1. Cechy wymagane od leków stosowanych w terapii zwyrodnienia degeneracyjnego stawu (*osteoarthritis*)

1	Opóźnianie procesów katabolicznych
2	Zmniejszanie odpowiedzi (reakcji) zapalnej
3	Ułatwianie syntezy składników matrycy
4	Ograniczanie uszkodzenia chrząstki stawowej
5	Przywracanie lepkości, elastyczności i czynności płynu maziowego
6	Łagodzenie bólu
7	Przywrócenie czynności stawu do stanu normalnego
8	Brak działań czysto paliatywnych

Biologiczny okres półtrwania kwasu o wysokiej masie cząsteczkowej u koni wynosi 16 godzin, podczas gdy dla kwasu niskocząsteczkowego okres ten wynosi jedynie 2 godziny. Niskocząsteczkowy kwas powoduje relatywnie więcej poiniekcyjnych podrażnień, gdy formy wielkocząsteczkowe pozwalają na zachowanie postawy stojącej w spokoju przez długi okres czasu. Masa cząsteczkowa, stopień i siła polimeryzacji oraz stężenie kwasu hialuronowego w płynie maziowym są najważniejsze dla jego skuteczności terapeutycznej. W płynie maziowym działa jako związek cząsteczkowy proporcjonalnie do długości łańcucha spolimeryzowanego. Handlowy preparat (Hylartin-V/Pharmacia) masa cząsteczkowa około 3 500 000 kDa i wstrzyknięty do stawu pobudza miejscowe wytwarzanie hialuronianu, działając również jako środek poślizgowy. W ten sposób kwas hialuronowy ułatwia przez długi okres czasu normalizację czynności stawowej u koni (23), świń (21), psów (24) i ludzi (32). Wysokocząsteczkowy hialuronian sodowy (Hyonate – Bayer, Healon – Pharmacia) powoduje normalizację składu mazi sta-

Tab. 2. Działanie kwasu hialuronowego

1	Zwiększanie poślizgu na powierzchni tkanki łącznej
2	Nasilanie syntezy wysokocząsteczkowego kwasu hialuronowego
3	Działanie przeciwzapalne
4	Przywracanie lepkości płynu maziowego
5	Jest składową międzykomórkowej substancji spajającej tkanki łącznej
6	Ułatwianie odżywiania chrząstki stawowej

wowej, umożliwiając przywrócenie najważniejszych czynności stawu:

- „smarowanie” tkanek łącznych stawu zmniejsza tarcie, usuwa bóle oraz przywraca ruchliwość stawu,
- przywraca czynność błony maziowej jako bariery, hamując w ten sposób napływ leukocytów i enzymów,

- pomaga bezpośrednio w normalizacji odżywiania chrząstki stawowej leczonego stawu (tab. 2).

Po upływie 22 godz. od dostawowej iniekcji 20-40 mg wysokocząsteczkowego kwasu hialuronowego u konia, stwierdzono obecność 20% kwasu macierzystego w stawie (5).

Przewaga terapeutyczna dostawowo stosowanego kwasu hialuronowego jest przypisywana działaniu amortyzacyjnemu, jak również działaniu znoszącemu migrację komórek, fagocytozę i syntezę prostaglandyn oraz innych cytokinin będących również mediatorami zapalenia. Dla uzyskania pełnego efektu w leczeniu ZZS, konieczne jest by lek był obecny w strukturach stawowych przez odpowiednio długi okres czasu.

Piśmiennictwo

- Altman R. D., Kapila P., Dean D. D.: Scand. J. Rheumatol. Suppl. 77, 37, 1989.
- Asheim A., Lindblad G.: Acta Vet. Scand. 17, 379, 1976.
- Barr A. R. S.: A study of carpal injuries in the horse. Praca dokt., University of Bristol, 1991.
- Barr A. R. S., Duance V. C., Wotton S. F., Waterman A. E.: Eq. Vet. J. 26, 40, 1994.
- Barragry T. B.: Therapy of equine joint disorders. W: Veterinary Drug Therapy. Wyd. Lea & Febiger, A Waverly Comp., 1994, s. 447.
- Brander G. C., Pugh D. M., Jonkins W. L.: Veterinary Applied Pharmacology & Therapeuti cs. Bailliere Tindall, 1991, s. 146.
- Burba D. J., Collier M. A., DeBault L. E., Painton O. H.: Proc. 18th Ann. Conf. Vet. Orthop. Soc. 1992, s. 2.
- Chunekamrai S., Krook L. P., Lust G., Maylin G. A.: Am. J. Vet. Res. 50, 1733, 1989.
- Debuf Y. M.: The Veterinary Formulary. The Pharmac. Press, London, 1994, s. 20, 274.
- Elves M. W.: New drugs for osteoarthritis – are these plausible? W: Osteoarthritis – Current Research and Prospects for Pharmacological Intervention. Wyd.: R. G. G. Russell i P. A. Dieppe. IBC Technical Services Ltd, London, 1991, s. 165.
- Francis D. J., Forrest M. J., Brooks P. M.: Arthritis Rheum. 32, 608, 1989.
- Fraser C. M., Bergeron J. A., Mays A., Aiello S.: The Merck Veterinary Manual. Merck & Co. Inc., Rahway, N. J., U.S.A., 1991, s. 1512-1513.
- Ghosh P.: Sem. Arth. Rheum. 18 (Suppl. 1), 2, 1989.
- Glade M. J.: Am. J. Vet. Res. 51, 779, 1990.
- Hardingham T., Bayliss M.: Sem. Arth. Rheum. 20, 12, 1990.

16. *Hardingham T. E., Fosang A. J.*: FASEB J. 6, 861, 1992.
17. *Hasty K. A., Reife R. A., Kang A. H., Stuart J. M.*: Arth. Rheum. 33, 388, 1990.
18. *Henderson B., Pettipher E. R.*: Sem. Arth. Rheum. 15, 1, 1985.
19. *Howard R. D., McIlwraith C. W.*: Comp. cont. educ. pract. Vet. 15, 473, 1993.
20. *McIlwraith C. W.*: Diseases of joints, tendons, ligaments, and related structures. W: Adam's Lameness in Horses. Wyd.: T. S. Stashak., Lea and Febiger, Philadelphia, 1987, s. 360-395.
21. *Jubb R. W., Fell H. B.*: Arth. Rheum. 23, 545, 1980.
22. *Kahle P., Saal J. G., Schaudt K., Zacher J., Firtz P., Pawelec G.*: Ann. Rheum. Dis. 51, 731, 1992.
23. *Kawcak C. E., McIlwraith C. W., Frisbie D. D., Walton R., Trotter G. W., Powers B. E.*: Vet. Surg. 23, 405, 1994.
24. *Keller W. G., Aron D. N., Rowland G. N., Odend'hal S., Brown J.*: Vet. Surg. 23, 119, 1994.
25. *Larsen N. E., Lombard K. M., Parent E. G., Balazs E. A.*: J. orthop. Res., 10, 23, 1992.
26. *Lennarz W. J.*: The Biochemistry of Glycoproteins and Proteoglycan. Plenum Press Ed., 1980.
27. *Lowther D. A., Sriratana A., Baker M. S.*: Effect of inflammation on cartilage metabolism. W: Articular Cartilage and Osteoarthritis. Wyd.: K. Kuettner, Raven Press, New York, 1992, s. 543-558.
28. *May S. A., Hooke R. E., Lees P.*: Equine Vet. J. Suppl. 6, 131, 1988.
29. *May S. A.*: Anti-inflammatory Agents. W: Current Therapy in Equine Medicine. Wyd.: N. E. Robinson, W. B. Saunders, Philadelphia, 1992, s. 14-18.
30. *Morris E. A., Wilcon S., Readwell B. V.*: Am. J. Vet. Res. 53, 1977, 1992.
31. *Murray R. K., Granner D. K., Hayes P. A., Rodwell V. W.*: Biochemia Harpera. Wyd. Lek., PZWL, Warszawa, 1994, s. 171, 761.
32. *Namiki O., Toyoshima H., Morisaki N.*: Int. J. Clin. Pharmacol. 20, 501, 1982.
33. *Nizolek H. D. J., White K. K.*: Cornell Vet. 71, 355, 1981.
34. *Palmer J. L., Bertone A. L.*: Eq. Vet. J. 26, 263, 1994.
35. *Pelletier J. P., Pelletier J. M., Mehraban F., Mulemud C. J.*: J. Orthop. Res. 10, 511, 1992.
36. *Phillips M. W.*: Proc. Am. Ass. Eq. Pract. 26, 389, 1980.
37. *Pinals R. S.*: Clin. Ther. 14, 336, 1992.
38. *Prehm P.*: Mechanism, localization and inhibition of hyaluronate. W: Articular Cartilage Biochemistry. Wyd.: K. Kuettner, R. Schlerbach, V. C. Hascall., Raven Press, New York, 1986, s. 81-92.
39. *Ratcliffe A., Azzo W., Sead-Nejad F., Lane N., Rosenwasser M. P., Mow V. C.*: J. Orthop. Res. 11, 163, 1993.
40. *Salin M., McCord J. M.*: J. Clin. Invest. 56, 1319, 1975.
41. *Tobin T.*: J. Equine Med. Surg. 6, 298, 1979.
42. *Tyler J. A., Bolis S., Dingle J. T., Middleton J. F. S.*: Mediators of matrix catabolism. W: Articular Cartilage and Osteoarthritis. Wyd.: K. Kuettner, Raven Press, New York, 1992 s. 251-264.
43. *Williams T. J.*: Br. J. Pharm. 65, 517, 1979.

Adres autora: prof. dr hab. Bogdan F. Kania, ul. Capri 4 m. 18, 02-762 Warszawa

Stan zaraźliwych chorób zwierzęcych w Polsce, według zgłoszenia Departamentu Weterynarii Ministerstwa Rolnictwa i Gospodarki Żywnościowej do Międzynarodowego Biura Epizootii, OIE za okres 1–31 maja 1997 r.

- 1) **Wścieklizna psów i kotów** – wystąpiła w 9 województwach (w nawiasach podano liczby chorych zwierząt) a mianowicie: krakowskim (1), ciechanowskim (1), elbląskim (1), olsztyńskim (1), ostrołęckim (3), piotrkowskim (1), radomskim (1), siedleckim (1), tarnowskim (2). Wściekliznę stwierdzono u 4 psów i 8 kotów.
- 2) **Wścieklizna zwierząt gospodarskich** – wystąpiła w 4 województwach: łomżyńskim (1), olsztyńskim (2), ostrołęckim (2), piotrkowskim (1). Zanotowano ją u 3 szt. bydła, 2 koni i u 1 lisa hodowlanego.
- 3) **Wścieklizna zwierząt dzikich** – wystąpiła w 25 województwach: warszawskim (6), krakowskim (5), białostockim (5), ciechanowskim (4), częstochowskim (1), gdańskim (1), gorzowskim (1), kaliskim (1), kieleckim (8), konińskim (1), krośnieńskim (1), lubelskim (1), łomżyńskim (1), olsztyńskim (12), ostrołęckim (6), piotrkowskim (3), płockim (3), przemyskim (1), rzeszowskim (4), siedleckim (5), sieradzkim (2), suwalskim (11), tarnobrzeskim (3), tarnowskim (3), zamojskim (1) i zanotowano ją u 79 lisów, 2 borsuków, 4 kun i 6 jenotów.
- 4) **Otręt koni i bydła** – wystąpił w województwie radomskim (2).
- 5) **Posocznica karpia** – wystąpiła w 7 województwach: bydgoskim (4), częstochowskim (1), kaliskim (1), katowickim (6), olsztyńskim (1), poznańskim (2), wrocławskim (2) i zanotowano ją w 17 zagrodach.
- 6) **Zaraza bydła i dziczyzny** – wystąpiła w województwie gdańskim (1).
- 7) **Myksomatoza** – wystąpiła w województwie opolskim (2).
- 8) **Pomór królików** – wystąpił w województwie bydgoskim (1) oraz szczecińskim (1).
- 9) **Zgnilec złośliwy pszczoł** – wystąpił: w województwach: białostockim (1), bydgoskim (1), chełmskim (1), leszczyńskim (2), lubelskim (2), olsztyńskim (2), skierniewickim (1), zamojskim (1) i zanotowano go w 11 zagrodach.