

Chloramfenikol i jego przydatność terapeutyczna dla zwierząt

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

Chloramfenikol

Otrzymywanie i właściwości chemiczne. Chloramfenikol (Chloramphenicol, Detreomycyna) chemicznie to jest D-(-)-treo-1-p-nitro-fenilo-2-dichloroacetamido 1,3-propandiolem (ryc. 1) o pKa około 5,5, izolowanym po raz pierwszy z żyjących w ziemi mikroorganizmów *Streptomyces venezuelae* w 1947 r. (30). Obecnie otrzymywany syntetycznie. Jest wysoce skutecznym i dobrze tolerowanym antybiotykiem uznanym za pierwszy antybiotyk o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego. Niszczy drobnoustroje Gram(+) i Gram(-), bakterie tlenowe i beztlenowe i niektóre organizmy wewnątrzkomórkowe (30). Chloramfenikol posiada 3 grupy biologicznie aktywne, które w głównym stopniu determinują jego aktywność przeciwbakteryjną. Są to: grupa p-nitrofenolu, grupa dichloroacetylowa i grupa hydroksylowa (alkoholowa) przy węglu-3 łańcucha propandiolu (36). Z uwagi na jego tendencje do powodowania zaburzeń we krwi u ludzi zastąpiono grupę p-NO₂ cząsteczką metylosulfonylu (HC₃-SO₂), w wyniku czego otrzymano tiamfenikol i zasadniczą zmianę w aktywności biologicznej. Zmodyfikowanie grupy propandiolu przez dołączenie atomu fluoru doprowadziło do syntezy florfenikolu. Usunięcie ze związków grupy dichloroacetylowej prowadzi do całkowitego pozbawienia ich aktywności biologicznej (17, 30). W roztworze chloramfenikol ulega rozkładowi pod wpływem pH powyżej 9, temperatury i fotolizy (rozpad pod wpływem promieni słonecznych).

Tiamfenikol jest mniej skuteczny ale bardziej bezpieczny w stosowaniu od chloramfenikolu. Florfenikol jako pochodna tiamfenikolu wykazuje *in vitro* znamienne silniejsze działanie przeciwbakteryjne od chloramfenikolu. Zwłaszcza przeciwko niektórym szczepom bakterii patogennych. Żaden z przedstawionych analogów chloramfenikolu nie jest jeszcze szeroko stosowany w medycynie weterynaryjnej.

Mechanizm działania. Działanie bakteriostatyczne chloramfenikol wykazuje w następstwie wiązania się z podjednostką 50S rybosomów, prowadzącego do hamowania aktywności transferazy pepty-

dylowej (peptydylotransferazy). Zapobiega również wiązaniu aminoacylu -t RNA do miejsca aktywnego wychwytu transferazy peptydylowej. W następstwie tego działania dochodzi do hamowania syntezy białek bakteryjnych (36) zarówno w rybosomach prokariotycznych jak i eukariotycznych. W tym samym stopniu chloramfenikol zaburza syntezę białek ssaków, zwłaszcza syntezę białka mitochondrialnego.

Oporność bakteryjna. Oporność bakteryjna na chloramfenikol rozwija się powoli, w sposób etapowy. Znane są 4 rodzaje mechanizmów, dzięki którym dochodzi do rozwinięcia oporności (36). Najważniejszym mechanizmem wykształcania się oporności bakteryjnej na chloramfenikol jest przekazywana przy udziale plazmidu zdolność wytwarzania acetylotransferazy chloramfenikolu – enzymu, który katalizuje reakcje modyfikujące grupy hydroksylowe (29). Mogą się również wykształcić inne enzymy unieczyniające chloramfenikol. U bakterii Gram(-) opornych na chloramfenikol, acetylotransferaza chloramfenikolu jest stałym elementem składowym środowiska wewnątrzbakteryjnego. U bakterii Gram(+) enzym ten jest indukowany.

Drugim rodzajem wykształcenia oporności bakteryjnej na chloramfenikol jest zmniejszenie przepuszczalności ściany komórkowej bakterii na chloramfenikol. U *Pseudomonas aeruginosa* oraz szczepów *Proteus* i *Klebsiella sp.* oporność na chloramfenikol ma charakter nieenzymatyczny, polegający na hamowaniu indukowanej przepuszczalności dla chloramfenikolu przy udziale zarówno plazmidów jak i chromosomów. Pozostałe sposoby narastania oporności bakteryjnej na działanie chloramfenikolu obejmują zmianę zdolności wiązania się antybiotyku z podjednostką 50S rybosomów oraz unieczynienie chloramfenikolu przez nitroreduktazy (30).

Zakres działania przeciwbakteryjnego. Wrażliwych na chloramfenikol jest wiele rodzajów bakterii Gram(+) i Gram(-), niektóre beztlenowce jak również riketsje i chlamydia. Należą tutaj takie gatunki jak: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Shigella spp.*, *Brucella spp.*, *Pasteurella tularensis*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium pyoge-*

nes, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Rickettsia*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*. Szczególnie działa na *Salmonella typhi* i *paratyphi*. Oporne są *Pseudomonas aeruginosa*, prątki kwasooporne i niektóre laseczki.

Wchłanianie. Wybrane parametry farmakokinetyczne chloramfenikolu u różnych gatunków zwierząt przedstawiono w tab. 1. Chloramfenikol podany *per os* jak i zastosowany parenteralnie jest całkowicie (ponad 90%) i szybko wchłaniany u zwierząt, zwłaszcza nieprzeżuwających (22). Maksymalne stężenie we krwi osiąga chloramfenikol po 1-3 godz. od chwili wprowadzenia go do organizmu. Osoczowy okres biologicznego półtrwania wynosi od 0,9 godz. u kucyków, 1,3 godz. u świń, 2 godz. u przeżuwaczy, 4,2 godz. u psów, do 5,1 godz. u kotów (12). U kotów głodzonych (na czczo) stwierdzono różnice we wchłanianiu pomiędzy chloramfenikolem podanym w tabletkach a chloramfenikolu palmitynianem w postaci zawiesiny (34). Płynna postać leku wykazywała mniejszą układową dostępność biologiczną leku, wskazując równocześnie, że palmitynian musi ulec hydrolizie i że stanowi większe ryzyko dla wystąpienia zaburzeń polekowych, gdy zawiesina palmitynianu jest stosowana do le-

czenia chorych kotów, które równocześnie z chorobą nie przyjmują pokarmu.

U przeżuwaczy mikroflora żwacza w znacznym stopniu redukuje jego grupy nitrowe pozbawiając go aktywności przeciwbakteryjnej wcześniej niż ten może ulec wchłonięciu i czyniąc jego działanie po podaniu *per os* słabszym od chloramfenikolu stosowanego pozajelitowo. Mierna wchłaniania chloramfenikolu u przeżuwaczy z przewodu pokarmowego oraz niekorzystny jego wpływ na mikroflorę przedżołądków wskazuje na pozajelitową drogę stosowania, jeżeli chce się uzyskać skuteczność leku przy zakażeniach ogólnych u przeżuwaczy. Obecność pokarmu w żołądku i jelitowych substancji osłaniających (*protectiva*) nie wpływają na wchłanianie chloramfenikolu, nawet gdy substancje te hamują motorykę przewodu pokarmowego. Do terapii układowej stosuje się trzy różne postaci chloramfenikolu. Chloramfenikol w postaci zasady jest przeznaczony wyłącznie do stosowania doustnego. Postać ta ma bardzo gorzki smak, więc dla poprawienia smaku opracowano chloramfenikolu palmitynian, jako alternatywną postać do stosowania doustnego. Sól ta nie ulega bezpośredniemu wchłoni-

Tab. 1. Parametry farmakokinetyczne chloramfenikolu

Gatunek zwierzęcia	Dawka (mg·kg ⁻¹ m.c.)	Droga stosowania	t _{1/2β} (godz.)	V _d (l·kg ⁻¹)
Konie	22,0	i.v.	0,51-0,78	1,02
Kucyki	22,0	i.v.	0,9	1,02
Bydło	40,0	i.v.	2,81	0,351
	90,0	i.m.	1,345	–
	90,0	s.c.	1,153	–
Cielęta (1-dniowe)	25,0	i.v.	7,56	1,31
Jałówki (9 mies.)	25,0	i.v.	2,47	1,38
Żrebięta (1-dniowe)	25,0	i.v.	5,29	1,1
Żrebięta (42-dniowe)	25,0	i.v.	0,34	0,362
Owce	30,0	i.v.	1,702	0,691
	30,0	s.c.	17,93	–
	30,0	i.m.	2,71	–
Kozy	22,0	i.v.	2,0	1,33
Świnie	22,0	i.v.	1,3	1,05
Prosięta	25,0	i.v.	12,7	0,9411
Psy	22,0	i.v.	4,2	1,77
Koty	22,0	i.v.	5,1	2,36
Drób	20,0	i.v.	8,32	0,24

nięciu w jelicie cienkim. Jest w nim hydrolizowana pod wpływem esteraz trzustkowych, które uwalniają chloramfenikol w postaci wolnej zasady, bo tylko ta jest aktywna biologicznie. Chloramfenikol w postaci szczawianu sodu może być wstrzykiwany zarówno dożylnie jak i domięśniowo. Tym niemniej wymaga on reakcji hydrolizy w osoczu dla uwolnienia wolnej zasady, aktywnej biologicznie (3). Kinetyka zmian dotyczących reakcji hydrolizy może odbywać się powoli i niecałkowicie w zależności od różnic osobniczych i gatunkowych zwierząt. Wchłanianie chloramfenikolu w postaci zasady z miejsca iniekcji domięśniowej jest bardzo niewielkie. U koni np. stężenie terapeutyczne leku we krwi, wynoszące $5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ osocza osiąga się po iniekcji domięśniowej leku w dawce $50 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ m.c. i to jedynie po upływie 6-8 godz. Podobne dane uzyskano u świń i drobiu (22). Chloramfenikol w postaci wolnej zasady wchłania się również po iniekcji dootrzewnowej. Inne postacie chloramfenikolu mogą być użyteczne w leczeniu okulistycznym i laryngologicznym.

Rozmieszczenie w organizmie. U większości z gatunków zwierząt około 30-46% chloramfenikolu wprowadzonego wiąże się z albuminami krwi, a większa jego część znajduje się w postaci wolnej, a więc czynnej biologicznie. Frakcja wolnego leku dyfunduje z łatwością prawie do wszystkich tkanek (również do OUN), gdzie występuje w stanie niejonizowanym, o dużej lipofilności, z łatwością przechodząc przez podwójne błony lipidowe. Objętość dystrybucji (V_d) wynosi $1-2,5 \text{ l}\cdot\text{kg}^{-1}$ m.c. Najwyższe stężenia chloramfenikolu stwierdza się w nerkach, wątrobie i żółci. Wysokie stężenia (około 50% wartości stężenia osoczowego) znajdują się w takich płynach tkankowych jak płyn mózgowo-rdzeniowy, płyn obrzękowy, oczny, żółć, ślina, płyn prostaty (niektórzy uważają, że stężenie chloramfenikolu w tym płynie jest bardzo niskie). Stężenia w mleku stanowią około 50% stężenia osoczowego ale mogą być od niego znacznie wyższe w stanach zapalnych wymienia. Przechodzenie leku przez łożysko ma miejsce u wszystkich gatunków zwierząt. Stężenie płodowe wynosi około 75% stężenia leku we krwi matki. Znaczne ilości leku stwierdzono też m.in. w sercu, płucach, wątrobie, śledzionie i ośrodkowym układzie nerwowym (3, 17). Chloramfenikol nie osiąga stężenia terapeutycznego w fizjologicznym płynie maziowym ale przekracza je w septycznym zapaleniu stawów (*arthritis septic*). W owrzodzeniach (*ulceratio*) stwierdzono około 15-20% maksymalnego stężenia osoczowego antybiotyku. Chloramfenikol podany miejscowo (intratekalnie) przenika przez barierę krew/mózg, dostaje się do płynu osoczowego oraz wnika do rogówki. Podany na zmienioną skórę wnika do miejsc zmienionych zapalnie.

Biotransformacja. Po wchłonięciu się chloramfenikolu do krążenia ogólnego ulega on intensywnemu

metabolizmowi wątrobowemu. Oprócz zachodzących reakcji redukcji grup nitrowych i innych reakcji związanych z fazą pierwszego przejścia, wolny chloramfenikol jest w głównej mierze metabolizowany w fazie drugiej poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym (reakcja glukuronizacji). Zasadniczym metabolitem wątrobowym chloramfenikolu jest więc chloramfenikolu glukuronian. Jedynie 5-15% wydalonego chloramfenikolu stanowi postać aktywna biologicznie. U kotów, cechujących się genetycznie uwarunkowanym niedoborem aktywności transferazy glukuronylowej chloramfenikol ma znacznie dłuższy (5,1 godz.) okres osoczowego półtrwania w porównaniu np. do kucyków (54 min.). Zgodnie z tymi danymi musi być prowadzone odpowiednie dawkowanie leku (niższe u kotów).

Okres biologicznego półtrwania chloramfenikolu jest znacznie dłuższy u zwierząt bardzo młodych (<4 tygodni życia), gdyż w porównaniu z dorosłymi, często nie mają one wykształconej pełnej zdolności metabolicznej enzymów mikrosomalnych. Wyjątek stanowią zrebietka. Schorzenia wątroby również utrudniają normalną dezaktywację metaboliczną chloramfenikolu, a aktywny biologicznie antybiotyk kumuluje się w organizmie leczonego zwierzęcia.

Wydalenie. Największa część zastosowanej dawki chloramfenikolu jest wydalana z moczem w postaci nieczynnych biologicznie metabolitów. Wolny chloramfenikol oraz chloramfenikolu bursztynian sodu ulegają filtracji kłębkowej (5-10%), podczas gdy nieaktywne glukuroniany wydalone są poprzez wydzielanie cewkowe (90-95%). W moczu znajduje się jedynie 5-15% chloramfenikolu w postaci niezmienionej (aktywnej). Pewna ilość chloramfenikolu wydalana jest z żółcią (3%). Podkreśla się też wydalanie jelitowe, poprzez recyrkulację wątrobowo-jelitową chloramfenikolu. Jednak w kale znajduje się jedynie małe ilości antybiotyku (1%). Krążenie wątrobowo-jelitowe do pewnego stopnia przedłuża utrzymywanie się stężenia leku we krwi u zwierząt roślinożernych.

Z organizmu kota chloramfenikol wydalany jest znacznie wolniej niż z organizmu innych gatunków zwierząt. U kotów około 25% całkowitej dawki chloramfenikolu wydalana jest z moczem w postaci aktywnej. U psów ta sama postać wydalana z moczem stanowi 6% dawki leku (17). Jak już wcześniej podkreślono, noworodki i zwierzęta z zaburzeniami wątroby wymagają specjalnego dawkowania leku z powodu niedostatecznego metabolizmu. Cielęta tuż po urodzeniu cechują się niską możliwością glukuronizacji chloramfenikolu, ale szybko się ona wykształca i jest podobna dorosłym jałówkom; jednak w porównaniu z jałówkami starszymi cielęta cechuje istotnie mniejsza zdolność wchłaniania jelitowego chloramfenikolu (8).

Zastosowanie. Chloramfenikol przez wiele lat stosowany był w leczeniu wielu różnych zakażeń bakteryjnych powodowanych przez drobnoustroje wrażliwe na ten antybiotyk, włączając w nie *Salmonella sp.*, różne infekcje powodowane przez szczepy bakterii żyjących wewnątrz i na zewnątrz komórki żywiciela, riketsje, mykoplazmy i chlamydia; lecz się nim zakażenia oczu i ośrodkowego układu nerwowego oraz zakażenia powodowane przez wiele beztlenowców (30).

Chloramfenikol stosowany był w leczeniu zakażeń ogólnych i miejscowych. Stosowano go skutecznie w leczeniu takich zakażeń bakteryjnych jak: chroniczne zakażenia dróg oddechowych, zapalenie mózgu i opon (*encephalitis, meningitis*), ropnie mózgu (*abscessus cerebri*), zapalenie oka (*ophthalmitis*), infekcje śródoczne (*infectiones intraophthalmicae*), zapalenie tworzywa kopytowego (*pododermatitis*), zakażenia skórne (*infectiones cutaneae*), zapalenie ucha zewnętrznego (*otitis externa*) (10). Posocznice (*sepsis*) powodowane zakażeniem przez *Salmonellae* lub *Bacteroides* stanowią specyficzne wskazania do stosowania chloramfenikolu. Po stosowaniu leku w zapaleniu bakteryjnym prostaty (*prostatitis*) osiągnięto całkowite wyleczenie u psów. Zakażenia dróg moczowych były często leczone chloramfenikolem, pomimo tego, że stężenie czynnej postaci antybiotyku w moczu jest niskie, to jest ono zarazem wystarczające do osiągnięcia działania terapeutycznego. W tych przypadkach istotną rolę może odgrywać chloramfenikol dopływający z krwią do miejsca infekcji. Celowość stosowania chloramfenikolu przy uszkodzeniu nerek uzasadnia fakt zmniejszonego wydalania moczu.

Działanie niepożądane i toksyczność. Główne działanie trujące chloramfenikolu u ludzi dotyczy zaburzeń w wytwarzaniu krwi (*hematotoxicosis*). Wyróżnia się dwie postaci aplazji szpiku kostnego po stosowaniu leku (36). Jedna obejmuje zależną od dawki supresję szpiku kostnego dotyczącą zaburzeń w wytwarzaniu czerwonych ciałek krwi. Jest to postać odwracalna i występuje zazwyczaj, gdy stężenie leku jest wyższe niż $25 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ osocza. Są dowody stwierdzające, że przyczyną supresji szpiku kostnego jest uszkodzenie mitochondriów, a następnie supresja mitochondrialnej syntezy białek w szpiku kostnym. Tę postać toksykozy cechuje anemia, zwiększone stężenie żelaza w osoczu, zmniejszenie liczby elementów morfotycznych szpiku kostnego, wakuolizacja cytoplazmy blastocytów, zahamowanie dojrzewania prekursorów erytrocytów i myelocytów. Podobne do wyżej opisanych zmiany wystąpiły u kotów po stosowaniu dawek dobowych wynoszących $50 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ m.c. przez okres 3 tygodni. U psów po stosowaniu chloramfenikolu w dawkach dobowych równych $225 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ m.c. wystąpiły wyraźne zmiany hematologiczne średniego natężenia.

Podobnie nieprawidłowy obraz krwi występuje u noworodków wrażliwych na lek, gdy podawano go oseskom w dawkach standardowych, przewidzianych dla zwierząt dorosłych.

Drugi rodzaj działania hematotoksycznego chloramfenikolu rzadziej występuje, jest niezależny ani od zastosowanej dawki ani od czasu trwania leczenia, nosi nazwę anemii aplastycznej. Objawia się aplazją szpiku kostnego cechującą się głównie głębokiego stopnia i długotrwałą pancytopenią (zmniejszenie zawartości elementów morfotycznych krwi) oraz hipoplazją (niedoczynność) lub aplazją (zanik czynności) szpiku kostnego, nieodwracalną i często doprowadzającą do śmierci w wyniku zakażeń wtórnych lub krwawień (*haemorrhagiae*). Anemia aplastyczna występuje w czasie, bezpośrednio po lub często w kilka miesięcy po zaprzestaniu stosowania leku. Częstość zgonów (u ludzi) z tego powodu wynosi $1:10\ 000 - 1:25\ 000 - 1:45\ 000$ osób. Niektóre dane sugerują, że istnieje predyspozycja genetyczna osób do wystąpienia tego typu toksyczności chloramfenikolu. Jedną z teorii udokumentowanej sugeruje, że anemia aplastyczna może być powodowana toksycznym działaniem grup nitrowych chloramfenikolu.

Grupa p-NO₂ ulega nitroredukcji ułatwiając powstawanie nitrozochloramfenikolu i innych toksycznych pośrednich produktów przemiany, które wywołują zaburzenia w podstawowej czynności komórki (36). Usunięcie grup p-NO₂ z chloramfenikolu zapobiega pochloramfenikolowej anemii aplastycznej u wrażliwych osób. Teorię tę potwierdza fakt, iż pozbawiony grup -NO₂ tiamfenikol nie powoduje anemii aplastycznej. W związku z omawianymi właściwościami chloramfenikolu u ludzi, a zwłaszcza anemią aplastyczną bardzo ważne są właściwości pozostałości leku w tkankach leczonych zwierząt przeznaczonych do konsumpcji, zwłaszcza dla ludzi wrażliwych na działanie chloramfenikolu. Nawet niskie stężenia leku w mleku, mięsie i innych tkankach jadalnych pochodzące od zwierząt leczonych chloramfenikolem, spożyte przez osoby wrażliwe na ten lek, mogą spowodować rozwinięcie się anemii aplastycznej (niezależnie od stężenia leku). Z tego i innych powodów wyklucza się w wielu krajach w tym w Polsce (Dz.U. Nr 2 z 1996 r.) stosowanie chloramfenikolu u zwierząt przeznaczonych do konsumpcji przez ludzi (20, 28).

W przeciwieństwie do opracowań na temat toksyczności chloramfenikolu u ludzi jego toksyczność w odniesieniu do zwierząt domowych uważa się za rzadką. Noworodki i koty uważa się za najbardziej wrażliwe na zatrucia chloramfenikolem, co związane jest z niesprawnym metabolizmem. Koty otrzymujące chloramfenikol w dawce $50-60 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ m.c. (przez 21 dni) i $120 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ m.c. (przez 14 dni) wykazywały kliniczne objawy depresji, odwodnienia, zmniejszenia przyjmowania płynów, utraty na wa-

dze, wymioty i biegunkę. Stwierdzono hipoplazję szpiku kostnego oraz pancytopenię (26, 27, 34). U psów rozpoznano postać anemii aplastycznej jako typ reakcji nadwrażliwości na chloramfenikol. Spoo i Rivière (30) zaprzeczają temu stwierdzeniu. Psy wykazują łagodne objawy toksycznego działania chloramfenikolu. Głównie są to zaburzenia żołądkowo-jelitowe ale wystąpiły one po dawkach rzędu $225 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ m.c.}$ stosowanych przez 14 dni. Nie stwierdzono przy tym zmian w populacji elementów morfotycznych krwi obwodowej. U obu gatunków (psy i koty) objawy toksykozy ustępowały natychmiast po zaprzestaniu stosowania leczenia. Chloramfenikol stosowany *per os* u cieląt – noworodków powodował wystąpienie złego wchłaniania będącego konsekwencją mikroskopowych i czynnościowych zmian enterocytów jelita cienkiego.

Lek ten może znieść zdolność do odpowiedzi immunologicznej, przeto podczas kuracji nie należy szczepić zwierząt. Antybiotyk może też hamować syntezę białek, stąd stosowanie go na rozległe uszkodzenia skóry może utrudniać i przedłużyć czas zdrowienia. Można skonstatować, że chloramfenikol nie jest lekiem nie wpływającym toksycznie u zwierząt, ale wpływ ten ujawnia się po stosowaniu wysokich dawek i to przez długi okres czasu. W weterynarii natomiast lek stosuje się przez krótki okres czasu i dawkuje ekonomicznie.

Interakcje. Chloramfenikol jako silny niekompetycyjny inhibitor enzymów mikrosomalnych wątroby może hamować metabolizm i przedłużać czas działania równocześnie stosowanych leków. Przedłuża czas trwania snu popentobarbitalowego (Vetbutal) u psów o 120% a u kotów o 260% (1). Zmienia metabolizm mikrosomalny fenobarbitalu (Luminalum), kodeiny, fenytoiny, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAID's) i kumaryny. Chloramfenikol stosowany razem z sulfametoksypyridazyną może spowodować uszkodzenie wątroby. Opóźnia wystąpienie poprawy w leczeniu anemii żelazem, kwasem foliowym oraz witaminą B₁₂. Może zmniejszyć efekt działania penicylin, cefalosporyn lub aminoglikozydów. W większości przypadków tego typu połączenia nie mogą być stosowane. Chloramfenikol nie powinien być stosowany razem z lekami wiążącymi się z podjednostką 50S rybosomów, takimi jak makrolidy czy linkosamidy. Z racji niezgodności chemicznych nie należy mieszać ze sobą wodnych roztworów chloramfenikolu, bursztynianu sodu z innymi preparatami.

Tab. 2. Dawkowanie chloramfenikolu u zwierząt

Gatunek zwierzęcia	Dawka (mg · kg ⁻¹ m.c.)	Droga stosowania	Częstość stosowania (godz.)
Koń	22,0	<i>i.v.</i>	2-4
	50,0	<i>per os</i>	6-8
Bydło	10,0 - 25,0	<i>i.v.</i> , <i>i.m.</i> , <i>s.c.</i>	12-24
Jałówki	25,0 - 30,0	<i>i.v.</i>	12-24
Owce	30,0	<i>i.v.</i> , <i>i.m.</i> , <i>s.c.</i>	12-24
Kozy	10,0 - 25,0	<i>i.v.</i> , <i>i.m.</i>	12-24
Świnie	22,0	<i>i.v.</i>	12-24
Pies	22,0 - 45,0 - 60,0	<i>i.v.</i> , <i>i.m.</i> , <i>per os</i>	6-8
Kot	22,0 - 45,0 - 60,0	<i>i.v.</i> , <i>i.m.</i> , <i>s.c.</i> , <i>per os</i>	12

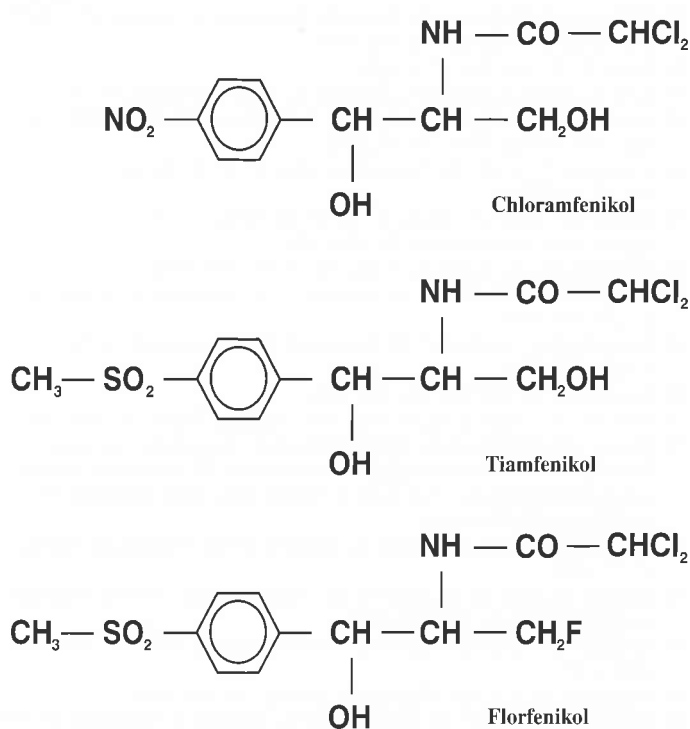
Wpływ na wyniki wybranych testów laboratoryjnych. Chloramfenikol może zwiększać stężenie fosfatazy alkalicznej i może przedłużać czas protrombinowy. Może on zmniejszać liczbę białych ciałek krwi oraz liczbę trombocytów (9). W krańcowych przypadkach może spowodować ewidentną anemię. Możliwy jest też nieprawdziwie dodatni wynik testu na obecność glukozy w moczu.

Czas pozostawania leku w organizmie oraz czas pozostałości w mleku. W wielu krajach stosowanie chloramfenikolu w paszy dla zwierząt gospodarskich jest zabronione. W innych czas eliminacji leku z organizmu jest określony na istotnie różny i może wynosić w przypadku mięsa krów powyżej 14 dni (21 dni); mięsa cieląt i świń – 10 dni. Nie należy go stosować u zwierząt mlecznych.

Dawkowanie. Powyżej zamieszczono ramowe dawkowanie chloramfenikolu (tab. 2), który może być stosowany parenteralnie (*i.m.*, *s.c.*, *i.p.*), *per os* lub miejscowo (zewnętrznie). Wielkość dawki i częstość stosowania leku powinny być ustalane indywidualnie dla każdego zwierzęcia.

Analogi chloramfenikolu

Tiamfenikol. Jest to półsyntetyczny analog strukturalny chloramfenikolu różniący się w budowie od substancji macierzystej tym tylko, że grupa p-nitrofenolowa została zastąpiona metylosulfonową. Tiamfenikol hamuje syntezę białka bakteryjnego podobnie jak chloramfenikol łącząc się z podjednostką 50S rybosomu. Zakres działania przeciwbakteryjnego jest też taki sam jak chloramfenikolu. Zmiany w budowie cząsteczki powodują zmiany parametrów farmakokinetycznych oraz zmniejszają się działania farmakodynamicznego tiamfeniko-



Ryc. 1. Wzór strukturalny chloramfenikolu i jego analogów (florfenikolu i tiamfenikolu)

lu. Tiamfenikol jest związkiem lepiej od chloramfenikolu rozpuszczalnym w wodzie a gorzej w lipidach. W związku z tym wolniej przechodzi przez błony lipidowe i dłużej pozostaje w tkankach w porównaniu z chloramfenikolem – jest związkiem o dużo mniejszej objętości dystrybucji. Tiamfenikol nie podlega metabolizmowi w wątrobie (14), a większa część zastosowanej dawki jest wydalana z moczem w postaci niezmienionej (15, 21, 36).

Oporność bakterii na tiamfenikol wykształca się podobnie jak u chloramfenikolu i polega na acetylacji cząsteczki tiamfenikolu przez bakterie, ale szybkość tej acetylacji jest około 50% słabsza od acetylacji chloramfenikolu. U cieląt (jałówek – 15) oraz kóz mlecznych (21) stwierdzono, że tiamfenikol ma dużą objętość dystrybucji i może być szybko wydalany do moczu. Jest mniej toksyczny od chloramfenikolu, gdyż jak dotąd stwierdzono rozwinięcie się jedynie odwracalnej aplazji szpiku kostnego u ludzi. Pomimo leczenia 65 000 000 ludzi tiamfenikolem, nie stwierdzono przypadku anemii aplastycznej (2). Toksyczność tiamfenikolu określano na królikach (19), u których nie stwierdzono zmian w erytro-, retikulocytach ani też w wartościach żelaza osoczkowego. Dopiero te zmiany notowano po długim stosowaniu dawek $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ m.c.} \cdot 24 \text{ godz.}$ Można sądzić, że tiamfenikol jest potencjalnie bezpiecznym środkiem i skutecznym w leczeniu zwierząt przeznaczonych do konsumpcji. W USA zakazany do stosowania. Nie jest dopuszczony do stosowania w Polsce.

Florfenikol. Budową podobny do tiamfenikolu, jakkolwiek w pozycji węgla 3' zawiera fluor. Podstawienie fluoru w cząsteczce zmniejsza liczbę miejsc działania bakteriynego prowadzącego do reakcji acetylacji związku. Być może jest to powodem, dla którego antybiotyk ten jest bardziej odporny na działanie inaktywujące bakterii. Florfenikol jest pozbawiony grupy p-NO₂, która bierze udział w wywoływaniu anemii aplastycznej, stwierdzanej po stosowaniu chloramfenikolu u ludzi. Florfenikol jest bardzo silnym lub najsilniejszym z antybiotyków grupy chloramfenikolu w stosunku do wielu drobnoustrojów *in vitro*.

U koni i kucyków stosowany dożylnie, domięśniowo i *per os* w dawce $22 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ m.c.}$ jego półokres eliminacji wynosił $1,8 \pm 0,9 \text{ godz.}$, $B_c = 0,4 \pm 0,11 \cdot \text{godz.} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ m.c.}$, $V_d = 0,7 \pm 0,21 \cdot \text{kg}^{-1} \text{ m.c.}$ Biodostępność leku wynosiła od 81% (po iniekcji i.m.) do 83% (po podaniu *per os*) (25). W 30 godz. po zastosowaniu florfenikolu z moczem wydalano się mniej niż 15% substancji czynnej. U leczonych zwierząt stwierdzono zwiększenie bilirubiny, dobrą tolerancję leku oraz rozluźnienie kału. U psów z ciężką infekcją dróg oddechowych (powodowaną przez *Pasteurella haemolytica* i *Pasteurella multocida*) stosowano i.m. florfenikol w dawce $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ m.c.}$ dwukrotnie, co 48 godzin, osiągając wyższą skuteczność niż po stosowaniu amoksycyliny (6). Z dobrym skutkiem terapeutycznym stosowano florfenikol domyjniowo (750 mg , co 12 godz., trzykrotnie) w leczeniu klinicznej i podklinicznej postaci zapalenia wymienia (35). Podobnie korzystne wyniki terapeutyczne uzyskano po stosowaniu florfenikolu w leczeniu gorączki transportowej bydła (23).

Skutecznie terapeutyczne stężenie florfenikolu w osoczu świń ($5-10 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$) uzyskano po stosowaniu dawki wynoszącej $70 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ m.c.}$, po czym dawkę zmniejszono o 50% stosując ją co 8 godz. (22). U drobiu ci sami autorzy stosowali florfenikol i.m. w dawce $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ m.c.}$ Terapeutyczne stężenie leku w osoczu stwierdzano po upływie 4 godz. a utrzymywało się ono krócej niż 480 min. Pełną skuteczność florfenikolu stwierdzono po stosowaniu dawki nasycającej $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ m.c.}$, a następnie dawki podtrzymującej równej 1/2 dawki nasycającej; co 8 godz.

Kontrowersyjność opracowania może wynikać z faktu, że sam chloramfenikol nie jest zatwierdzony do stosowania u zwierząt rzeźnych z racji pozostałości leku w tkankach tych zwierząt, co mogłoby oddziaływać toksycznie na konsumentów. Jednakże analogi chloramfenikolu nie stanowią takiego zagrożenia dla ludzi i wydaje się, że będą mogły być stosowane u różnych gatunków zwierząt. Lekarze weterynarii stosują chloramfenikol u innych zwierząt niż rzeźne, a zwłaszcza u psów w leczeniu chorób zakaźnych układu oddechowego, pomimo że Uchwałą Komisji Rejestracji Środków Farmaceu-

tycznych i Materiałów Medycznych z dniem 01. 04. 1996 r. MRiGZ oficjalnie skreśliło z rejestru leki zawierające chloramfenikol (Dz.U. Nr 2, 1996 r.).

Piśmiennictwo

1. *Abdullah A. S., Baggot J. D.*: Res. Vet. Sci., 40, 382, 1986.
2. *Adams P. E., Varma K. J., Powers T. E., Lamendola J. F.*: Am. J. Vet. Res. 48, 1715, 1987.
3. *Ambrose P. J.*: Clinical Pharmacokinetics, 9, 222, 1984.
4. *Anadon A., Bringas P., Martinez-Larranaga M. R., Diaz M. J.*: J. Vet. Pharmacol. Therap., 17, 52, 1994.
5. *Barragry T. B.*: Veterinary drug therapy. Wyd. Lea & Febiger, A Waverly Comp., ss 275-282, 1994.
6. *Bordes F., Madelénat A., Dalle S., Hass V. de, Lockwood P. W., Varma K. J.*: Rev. Méd. Vét., 146, 731, 1995.
7. *Bretzlaff K. N., Neff-Davis L. E., Ott R. S., Koritz G. D., Gustafsson B. K., Davis L. E.*: J. Vet. Pharmacol. Therap., 10, 233, 1987.
8. *Burrows G. E., Tyler R. D., Craigmil A. L., Barto P. B.*: Am. J. Vet. Res., 45, 1586, 1984.
9. *Clarence M. F.*: The Merck Vet. Manual. Merck Co., Inc., Rahway, New York, ss. 1440-1443, 1991.
10. *Conner G. H., Gupta B. N.*: VMSAC, 9, 895, 1973.
11. *Dagorn M., Guillot P., Sanders P.*: Vet. Quartely, 12, 166, 1990.
12. *Davis L. E., Baggot J. D., Powers T. E.*: Am. J. Vet. Res. 33, 2259, 1972.
13. *Dzierżanowska D.*: Antybiotykoterapia praktyczna. L-medica press, Bielsko-Biała, ss. 302-305, 1994.
14. *Ferrari V., Bella D. D.*: Postgrad. Med. J., 50, 17, 1974.
15. *Gamez A., Perez I., Marti G., Cristofol C., Arboix M.*: Br. Vet. J., 148, 535, 1992.
16. *Gassner B., Wuethrich A.*: J. Vet. Pharmacol. Therap., 17, 279, 1994.
17. *Hird J. F. R., Knifton A.*: Vet. Rec., 119, 248, 1986.
18. *Holland K. P., Henry A. C., Wilson R. T., Dreas J. S., Ashworth R. B.*: Journal of AOAC Int., 78, 483, 1995.
19. *Kaltwasser J. P., Werner E., Simon B., Bellenberg U., Becker H. J.*: Postgrad. Med. J., 50 (suppl. 5), 118, 1974.
20. *Lacey R. W.*: Vet. Rec., 7, 6, 1984.
21. *Lavy E., Ziv G., Lkikman A., Ben-Zvi Z.*: Acta Vet. Scand., 87, 99, 1991.
22. *Liu C. K., Liu Y. F., Kuo T. F., Chen Y. S., Peng S. Q.*: Mem. Coll. Agricul., Nat. Taiwan Univ., 34, 87, 1995.
23. *Lockwood P. W. D., De Haas K. D., Katz T. M. S., Varma K. J.*: Med. Vet. 13, 34, 1996.
24. *Mayers M., Rush D., Madu A., Motyl M., Miller M. H.*: Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 35, 1791, 1991.
25. *Mc Kellar Q. A., Varma K. J.*: Eq. Vet. J., 28, 209, 1996.
26. *Penny R. H. C., Carlisle C. H., Prescott C. W., Davidson H. A.*: Brit. Vet. J., 123, 145, 1967.
27. *Penny R. H. C., Carlisle C. H., Prescott C. W., Davidson H. A.*: Brit. Vet. J., 126, 453, 1970.
28. *Settepani J. A.*: JAVMA, 84, 930, 1984.
29. *Shaw W. V., Leslie A. G. W.*: Ann. Rev. Biophys. Chem., 20, 363, 1991.
30. *Spoo J. W., Rivière J. E.*: Chloramphenicol, macrolides, lincosamides, fluoroquinolones, and miscellaneous antibiotics. W: Veterinary pharmacology and therapeutics. Ed. by H. R. Adams. Iowa State University Press/AMES, ss. 820-824, 1995.
31. *Sutiak V., Gustin P., Delaunoy A., Ansay K.*: J. Vet. Pharmacol. Therap., 17, 77, 1994.
32. *Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M.*: Pharmacology. 3 rd Ed. Churchill Livingstone Ed., ss. 731-732, 1995.
33. *Roliński Z.*: Zarys farmakoterapii weterynaryjnej. PWRiL, Warszawa 1990, s. 97.
34. *Watson A. D. J.*: J. Vet. Pharmacol. Therap., 15, 151, 1992.
35. *Wilson D. J., Sears P. M., Gonzalez R. N., Smith B. S., Schulte H. P., III Bennet G. J., Das H. H., Johnson C. K.*: Am. J. Vet. Res. 57, 526, 1996.
36. *Yunis A. A.*: Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 28, 83, 1988.

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

ORGANON TEKNIKA

Firma ORGANON TEKNIKA

oferuje

immunoenzymatyczne testy
do wykrywania w żywności antygenów

- ✘ SALMONELLA spp.
- ✘ LISTERIA spp.
- ✘ E. COLI 0157:H7

oferujemy także

skomputeryzowaną aparaturę umożliwiającą

- ✓ wykonywanie testów
- oraz
- ✓ gromadzenie i analizę wyników

ORGANON TEKNIKA

Oddział w Warszawie
ul. Kubickiego 3 m. 2
02-954 Warszawa
tel. 0-22 642 00 26/27
fax 0-22 642 45 05