

C. ANTYBIOTYKI

Zjawisko antybiozy w świecie mikroorganizmów polega na hamowaniu wzrostu konkurencyjnych drobnoustrojów i jest swoistą formą walki o byt. Na przykład laseczki wąglika nie rozmnażają się na pożywce zakażonej innymi bakteriami, gdyż wydzielają one substancje hamujące wzrost zarazków wąglika. Takie właśnie substancje nazwane zostały antybiotykami. W przyrodzie wytwarzają je głównie grzyby i bakterie. Zostały one wykorzystane przez człowieka do biosyntezy antybiotyków na skalę techniczną. Tylko niektóre z antybiotyków otrzymuje się metodami półsyntezy i syntezy.

Antybiotyki działają bakteriobójczo (*bactericida*) albo bakteriostatycznie (*bacteriostatica*). Mechanizm działania jest różny i odnosić się może bądź do przemiany kwasów nukleinowych i syntezy białek, bądź do biosyntezy ściany komórkowej i procesów zachodzących w błonie cytoplazmatycznej.

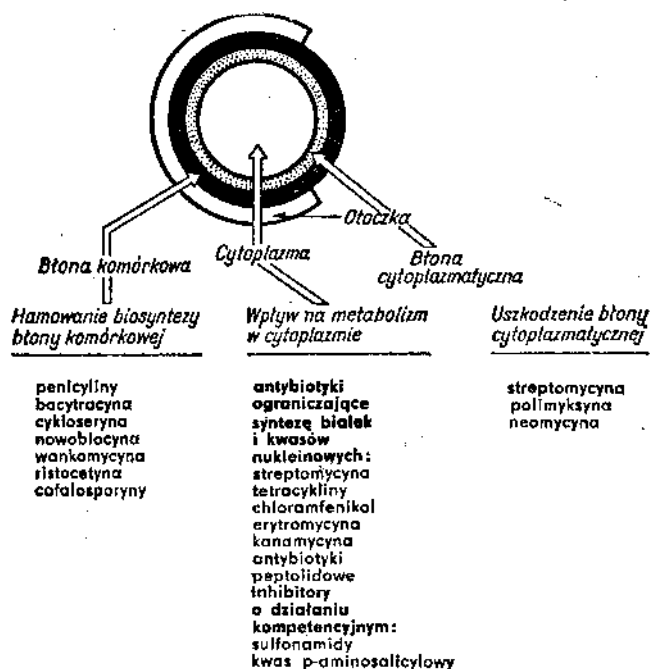
Kryteria podziału. Z punktu widzenia mechanizmu działania wyróżnia się 3 grupy antybiotyków, które mogą działać przez:

1) hamowanie biosyntezy ściany komórki bakteryjnej — penicyliny, cefalosporyny, bacytracyna, cykloseryna, nowobiocyna, wankomycyna, ristocetyna;

2) uszkodzenie błony cytoplazmatycznej prowadzące do zaburzenia przepuszczalności dla elektrolitów, aminokwasów i nukleotydów — streptomycyna, neomycyna, polimyksyny B i E;

3) hamowanie syntezy białek i kwasów nukleinowych — streptomycyna, tetracykliny, chloramfenikol, erytromycyna, kanamycyna i antybiotyki peptolidowe.

Z tego podziału antybiotyków nie wynikają jednak żadne wskazania dla leczniczego ich wykorzystania, toteż z klinicznego punktu widzenia rozróżnia się antybiotyki: podstawowe, uzupełniające i specjalnego przeznaczenia.



Ryc. II.3. Punkt uchwytu działania antybiotyków w komórce bakteryjnej

Doświadczalne i kliniczne obserwacje wskazują, iż w zasadzie powinno się stosować antybiotyki bakteriostatyczne dopiero po wykorzystaniu antybiotyków bakteriobójczych.

Wyrażany jest pogląd, że antybiotyk bakteriobójczy działa skutecznie wyłącznie na komórki bakteryjne będące w fazie podziału, natomiast przeciwbakteryjny wpływ antybiotyku bakteriostatycznego polega na zapobieganiu podziałowi komórki bakteryjnej. Stąd wniosek, że antybiotyk bakteriobójczy nie może rozwinąć swego działania w obecności antybiotyku bakteriostatycznego. Prowadzi to do logicznej konkluzji, że stosowanie antybiotyku bakteriobójczego po leczeniu antybiotykiem bakteriostatycznym, jak i łączne podawanie obydwu takich antybiotyków, mija się z celem. W terapii antybiotykowej należy się ponadto liczyć z przetrwaniem bakterii przez okres leczenia i nabyciem przez nie antybiotykooporności.

Antybiotyki bakteriobójcze:

- 1) oligopeptydy — penicyliny, cefalosporyny;
- 2) aminoglikozydy — streptomycyny, kanamycyna, neomycyna, gentamycyna, tobramycyna, paromomycyna, spektynomycyna;
- 3) polipeptydy — polimyksyna B, kolistyna (polimyksyna E), bacyltracyna;
- 4) inne — wankomycyna, cykloseryna.

Antybiotyki bakteriostatyczne:

chloramfenikol, tetracykliny, linkomycyna, kwas fusydynowy, makrolidy.

W obrębie poszczególnych grup w zależności od spektrum działania i farmakokinetyki antybiotyków wyróżnia się dalsze, bardziej szczegółowe podziały na podgrupy.

Wchłanianie. Antybiotyki różnią się pomiędzy sobą wchłanianością z przewodu pokarmowego; są one:

1) **dobrze wchłaniane** — chloramfenikol, cykloseryna, erytromycyna;

2) **średnio wchłaniane** — benzylopenicylina, linkomycyna, gryzeofulwina;

3) **bardzo słabo wchłaniane** — streptomycyna, neomycyna, wankomycyna;

4) **nie wchłaniane** — polimyksyna (B i E), gentamycyna, amfoterycyna, cefalosporyny, wiomycyna, bacytracyna.

Antybiotyki wchłaniające się dobrze z przewodu pokarmowego, jak np. chloramfenikol, osiągają szybko potrzebne stężenie terapeutyczne we krwi i nie ma potrzeby podawać ich pozajelitowo.

Nadmienić też należy, iż w stanach zapalnych przewodu pokarmowego bardziej skutecznie działają antybiotyki co najmniej częściowo przenikające w głąb ściany jelitowej niż niewchłanialne, które wprawdzie wyjąławiają treść jelitową, ale słabo wnikają w zakażoną błonę śluzową.

Eliminacja. Ważnym wskaźnikiem kinetyki antybiotyków jest okres półtrwania. Decyduje on przede wszystkim o dawkowaniu antybiotyku. Na przykład okres ten dla benzylopenicyliny wynosi około 45 min., dla tetracykliny 8—9 godzin, a dla gryzeofulwiny ponad 18 godz. Wydłuża się on przy niewydolności nerek.

Z kolei różnice w wiązaniu się antybiotyków z białkami krwi przedstawiają się następująco: penicyliny izoksazolilowe (kloksacylina) łączą się z białkami w 90—95%, benzylopenicylina i karbenicylina w około 50%, makrolidy 45%, tetracykliny 35—40%, ampicylina około 20%. Część antybiotyku związana z białkami krwi jest wyłączona z działania na bakterie. O wpływie przeciwbakteryjnym antybiotyku decyduje nie jego stężenie we krwi, lecz w ognisku zakażenia, co z kolei zależy przede wszystkim od łatwości przenikania antybiotyku z krwi do przestrzeni międzykomórkowej, gdzie umiejscawiają się drobnoustroje. Stężenie np. benzylopenicyliny w tkankach w stosunku do stężenia w osoczu wynosi około 25%, zaś tetracykliny, chloramfenikolu i makrolidów 45%. Z kolei stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym w stosunku do stężenia w osoczu wynosi w przypadku chloramfenikolu około 40%, benzylopenicyliny 10%, tetracykliny poniżej 10%. Z wyjątkiem chloramfenikolu i cykloseryny antybiotyki bardzo słabo przenikają do płynu mózgowo-rdzeniowego i przez barierę krew/mózg. Jednakże w stanie zapalnym opon mózgowych zwiększa się przepuszczalność tych barier dla wszystkich antybiotyków. Przez łożysko przenikają wszystkie podstawowe antybiotyki. Stężenie we krwi płodu w stosunku do stężenia w osoczu matki

wynosi dla: chloramfenikolu około 55%, streptomycyny 50%, tetracyklin i benzylopenicyliny 30%, makrolidów 10%.

Antybiotyki są w ustroju w różnym zakresie metabolizowane. Jest to o tyle istotne, że te z nich, które w bardzo dużym stopniu ulegają przemianie, nie nadają się do leczenia zakażeń dróg moczowych. Chloramfenikol ulega biotransformacji w około 80%, makrolidy w 40—45%, benzylopenicylina i tetracykliny 40%, streptomycyna 25%, wankomycyna 10%. Antybiotyki wydalają się głównie z moczem. Tylko niektóre, jak makrolidy, w znacznym stopniu wydalane są z żółcią. Wszystkie antybiotyki przenikają do mleka. Makrolidy i tetracykliny osiągają stężenie w mleku w około 75% ich poziomu w osoczu, chloramfenikol 25%, benzylopenicylina do 10%.

Toksyczność. Właściwości uboczne antybiotyków wyrażają się w: 1) bezpośrednich efektach toksycznych, 2) reakcjach alergicznych oraz 3) dysbakteriozach. Pierwsze z nich polegają na działaniach: neurotoksycznym, które manifestuje się drgawkami (polimyksyny, cykloseryna i zbyt duże dawki penicyliny); ototoksycznym (aminoglikozydy — streptomycyna, kanamycyna, neomycyna, spektynomycyna oraz polimiksyny i wiomycyna); hepatotoksycznym (tetracykliny, linkomycyna, erytromycyna, nowobiocyna, amfoterycyna); nefrotoksycznym (aminoglikozydy, amfoterycyna, penicylina w bardzo dużych dawkach). Chloramfenikol uszkadza szpik kostny. Antybiotyki mogą wywołać przejściowe zaburzenia czynności układu pokarmowego, krążenia i innych układów. Działanie kuraropodobne z objawami zwiotczenia mięśni szkieletowych wykazują: neomycyna, streptomycyna, kanamycyna, gentamycyna, tetracykliny, linkomycyna i polimyksyny, zmiany zaś czynności układu krążenia (zmniejszenie objętości wyrzutowej serca i obniżenie ciśnienia krwi) wywołują: streptomycyna, kanamycyna, tetracykliny, erytromycyna, kolistyna.

Antybiotyki będące haptenami wywołują uczulenia (alergie). Najczęściej uczulenia powstają na penicyliny. Mogą to być tylko odczynny skórne, ale zdarzają się także silne reakcje, jak wstrząs anafilaktyczny. Penicyliny ze względu na wspólne cechy struktury chemicznej (kwas 6-aminopenicylanowy) wywołują alergię krzyżową, co oznacza, że krzyżowe uczulenie na jeden związek penicylinowy jest jednocześnie uczuleniem na pozostałe penicyliny. U psów objawami reakcji alergicznej mogą być: zapalenie gardła, ślinotok, wymioty, pokrzywka, podwyższona temperatura ciała — niekiedy występuje silny wstrząs z objawami wstrząsu anafilaktycznego z zapaścią. U krów — obrzęk skóry w okolicy głowy i mostka, utrudnione oddychanie i ślinotok.

Niewybiórcze z kolei działanie antybiotyków na drobnoustroje prowadzi do zahamowania rozwoju nie tylko patogennych drobnoustrojów, lecz jednocześnie wyjaławia przewod pokarmowy z drobnoustrojów saprofitycznych, a tym samym zaburza równowagę biocenotyczną, co nazywane jest dysbakteriozą. Wtórnymi efektami dysbakteriozy są

przede wszystkim nadkażenia i hipowitaminozy. Nadkażenie (superinfekcja) jest zakażeniem wywołanym przez drobnoustroje niewrażliwe na stosowany antybiotyk — np. zakażenie grzybicze, gronkowcowe, pałeczkami Gram-ujemnymi odmienia, ropy błękitnej i okrężnicy (str. 451). Rozmnażają się one bardzo intensywnie z chwilą wyjałowienia organizmu z pozostałych drobnoustrojów. Zwiększona podatność na nadkażenia występuje zwłaszcza przy skojarzonym leczeniu antybiotykami. Stosowanie np. samej penicyliny bardzo rzadko wywołuje nadkażenie, ale skojarzone leczenie penicyliną i streptomycyną wywołuje nadkażenie w około 20%, a stosowanie penicyliny z tetracykliną lub chloramfenikolem w 45% przypadków (dane z badań medycznych nad leczeniem zapalenia płuc).

Hipowitaminozy mogą powstawać wskutek wyjałowienia przewodu pokarmowego z bakterii (głównie pałeczek Gram-ujemnych), które biorą udział w biosyntezie witamin B i K.

W czasie równoczesnego stosowania antybiotyków i innych leków należy się liczyć z możliwością interakcji. Takie związki wzmagają swe działanie w drodze interakcji z antybiotykami, jak: alkohol, leki kuraropodobne, ganglioplegiczne, hipotensyjne, glikozydy nasercowe. Z kolei niektóre leki osłabiają działanie antybiotyków wskutek przyspieszenia ich biotransformacji, jak to ma miejsce w przypadku działania barbituranów.

Antybiotyki tylko wyjątkowo działają na grzyby, wirusy (str. 121, 152, 162) i pierwotniaki. Trudne do leczenia są zakażenia gronkowcami opornymi na penicylinę oraz zakażenia pałeczkami Gram-ujemnymi, jak: pałeczką odmienia (*Proteus*) i ropy błękitnej (*Pseudomonas*), *Salmonella*, *Escherichia coli* i *Klebsiella*.

1. Antybiotyki podstawowe

Antybiotyki podstawowe, nazywane również wzorcowymi, różnią się między sobą zakresem działania (spektrum antybiotycznym). Wyróżnia się wśród nich:

a) antybiotyki o wąskim zakresie działania — penicyliny naturalne, działające głównie na bakterie Gram-dodatnie oraz streptotyny, działające głównie na bakterie Gram-ujemne;

b) antybiotyki o szerokim zakresie działania — tetracykliny, chloramfenikol, penicyliny półsyntetyczne, cefalosporyny działające na bakterie Gram-dodatnie, Gram-ujemne, bedsonie, riketsje i pierwotniaki.

Antybiotyki podstawowe dzieli się na dwie podgrupy, na antybiotyki bakteriobójcze i bakteriostatyczne.

a. Antybiotyki podstawowe o działaniu bakteriobójczym

Do tej grupy antybiotyków należą penicyliny, cefalosporyny oraz streptomycyny.

a.1. Penicyliny

Spośród licznych już dziś penicylin tylko kilkanaście znajduje szersze zastosowanie terapeutyczne. Najstarszym związkiem wyosobnionym z hodowli pędzłaka *Penicillium notatum* jest penicylina G, czyli benzylo-penicylina lub penicylina krystaliczna.

Podstawowym składnikiem strukturalnym wszystkich penicylin jest cykliczny dipeptyd — kwas 6-aminopenicylanowy, zwany w skrócie 6-APA. Wiązanie β -laktamowe pomiędzy aminokwasami tego związku warunkuje aktywność biologiczną penicylin. Za pomocą pełnej biosyntezy otrzymano penicyliny naturalne: benzylopenicylinę i fenoksymetylopenicylinę. Pozostałe penicyliny są albo pochodnymi benzylopenicyliny (penicylina prokainowa i benzatynowa), albo związkami półsyntetycznymi otrzymanymi przez kondensację kwasów organicznych z 6-APA (ampicylina, karbenicylina, kloksacylina, nafcylina).

Działanie penicylin polega na hamowaniu biosyntezy ściany komórki bakteryjnej. Hamują one m. in. wbudowywanie kwasu urydynodifosforo-acetylomuraminowego w białka błony komórkowej, przez co ściana komórki bakteryjnej staje się bardziej przepuszczalna dla związków drobno-cząsteczkowych. W przypadku paciorkowców dochodzi do całkowitego wstrzymania syntezy błony komórkowej. W badaniach *in vitro* prowadzonych z gronkowcem złocistym (*Staphylococcus aureus*) stwierdzono nagromadzenie się w pożywce cytydynodifosforybitolu, który jest prekursorem kwasu teichojowego. Penicylina hamuje także proces transpeptydacji, niezbędny do realizacji ostatniego etapu biosyntezy ściany komórki bakteryjnej (str. 72). Etap ten polega na tworzeniu sieci z liniowych łańcuchów polipeptydowych (mukopeptydów). Właśnie potrzebne do splecenia sieci mukoproteidów wiązania peptydowe powstają dzięki transpeptydacji, która hamowana jest przez penicylinę. Podobny mechanizm działania wykazują cefalosporyny.

a.1.1. Penicyliny naturalne

Aktywność penicylin naturalnych wyrażona jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), natomiast penicylin półsyntetycznych w jednostkach wagowych. Jedna j.m. odpowiada 0,6 μ g soli sodowej benzylopenicyliny, co oznacza, że w 1 mg penicyliny zawartych jest 1667 j.m.

Penicyliny odznaczają się niską toksycznością. Tylko świnki morskie są na nie silnie wrażliwe; 7 tys. j.m./kg benzylopenicyliny wywołuje

u tych zwierząt objawy toksyczne, podczas gdy LD_{50} i.v. u myszy wynosi 3,5 mln j.m./kg.

Wrażliwość drobnoustrojów na penicylinę badana *in vitro*:

Wrażliwe: *Actynomyces bovis*, *Bac. anthracis*, *Bac. subtilis*, *Clostridium* sp., *Corynebacterium pyogenes* i *C. renale*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Erisop*, *rhusiopathiae*, *Leptospira canicola*, *Vibrio fetus*.

Niewrażliwe: *Brucella*, *Haemophilus*, *Mycobacterium*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Klebsiella*, grupa *Coli-Aerogenes*, grzyby i wirusy.

Drobnoustroje spotykane u zwierząt domowych wrażliwe na penicylinę: kilka gatunków *Clostridium* (*septicum*, *novyii*, *sordellii*, *tetani*, *perfringens*), kilka gatunków *Streptococcus* (*agalactiae*, *canis*, *dysagalactiae*, *equi*, *pyogenes*, *uteri*, *zooepidermicus*), *Corynebacterium pyogenes*, *Staphylococcus aureus*.

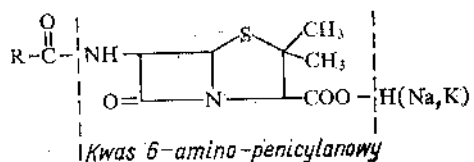
W weterynarii penicylina znajduje zastosowanie w leczeniu: zapalenia płuc, opłucnej, oskrzeli, otrzewnej, paciorkowcowego zapalenia wymienia, ropowicy, ropni, zakażonych ran, schorzeń okresu poporodowego. W chirurgii wykorzystywana jest profilaktycznie przed lub po zabiegach operacyjnych. U koni można ją stosować do leczenia infekcyjnych schorzeń górnych dróg oddechowych, żołądka, kulawki źrebiąt, tężca (duże dawki). U bydła — w promienicy, wągliku (duże dawki), kulawce cieląt, zakażeniu pępownicy. U świń przeciwko różycy, wąglikowi, we wtórnych zakażeniach pogrypowych. U psów — do leczenia schorzeń dróg oddechowych, leptospirozy, zapalenia ucha i powikłań ponosówkowych.

Swinie leczone w różycy penicyliną lub penicyliną łącznie z surowicą przeciwróżycową nie nabywają odporności na powtórne zakażenie. Z tego powodu, po wyzdrowieniu, zwierzęta muszą być poddane czynnemu uodpornieniu.

Benzylopenicylina (Benzylopenicillin* potassium, penicylina G, penicylina krystaliczna, *Penicillinum crystallisatum*^o) jest antybiotykiem o wąskim zakresie działania. Jej bakteriobójczy wpływ obejmuje większość bakterii Gram-dodatnich i niektóre Gram-ujemne ziarnkowce.

Sól sodowa benzylopenicyliny dobrze rozpuszczalna w wodzie rozkłada się w środowisku kwasu solnego w żołądku, toteż nadaje się tylko do parenteralnego stosowania. Szybko osiąga stężenie terapeutyczne we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym, które utrzymuje się zaledwie 2—4 godz. z powodu równie szybkiego wydalania z ustroju. Celem przedłużenia działania stosowano dawniej olejowe zawiesiny do wstrzykiwań domięśniowych. Podawana w tej postaci w dużej dawce, wchłaniała się powoli, co przedłużało efekt terapeutyczny. Później zastosowano estryfikację grupy karboksylowej przez prokainę (penicylina prokainowa, *Penicillinum procainicum*^o), a następnie przez połączenie z dibenzyloetylenodi-aminą (penicylina benzatynowa, zwana debecyliną — Benzathine ben-

TABELA II.2. Penicyliny



Wzór ogólny penicylin

Nazwa	R
Penicylina G	
Fenaksymetylo-penicylina	
Ampicylina	
Karbenicylina	
Klaksacylina	
Diklaksacylina	
Amoksyacylina	
Nafacylina	
Oksacylina	
Metacylina	

zylpenicillin*, Debecylina^o). Obydwie te penicyliny nie są rozpuszczalne w wodzie i wstrzykuje się je w postaci zawiesiny domięśniowo. W tkankach pod wpływem nieswoistych esteraz ulegają powolnej hydrolizie z uwolnieniem benzylopenicyliny. Stanowią one zatem chemiczną postać depot benzylopenicyliny, której powolne uwalnianie decyduje o przedłużonym działaniu. Działanie lecznicze penicyliny prokainowej trwa 12—14 godz., debecyliny zaś do 10 dni i dłużej.

Benzylopenicylina jest rozkładana enzymatycznie głównie przez penicylinazę, która atakuje wiązanie β -laktamowe w 6-APA. Enzym ten wytwarzany jest przez gronkowce i niektóre pałeczki Gram-ujemne. Produktem rozkładu jest leczniczo nieaktywny kwas penicyloinowy. Benzylopenicylinę stosuje się na początku leczenia, gdyż szybko osiąga stężenie lecznicze we krwi. Dawkowanie: dawka dla zwierząt wynosi 10 000 j.m./kg, a w ostrej infekcji 20 000 j.m./kg. W celu podtrzymania działania tej dawki podaje się penicylinę prokainową 6000 j.m./kg lub debecylinę 12 000 j.m./kg. Preparat złożony z dwóch antybiotyków — penicyliny krystalicznej i prokainowej nosi nazwę *Polbicillinum*^o.

Fenoksymetylopenicylina (Phenoxymethylpenicillin*, V-cylina^o) jest wytwarzana przez szczepy pędzłaków w obecności kwasu fenoksyoctowego. Działa ona nieco słabiej od benzylopenicyliny, ale jest oporna na wpływ kwaśnego środowiska w żołądku, toteż stosuje się ją *per os*. W weterynarii używa się jej niekiedy w leczeniu małych zwierząt. Dawkowanie: 3—5 mg/kg p.o. 3—4 razy dziennie.

a.1.2. Penicyliny półsyntetyczne

Antybiotyki te mają szerszy zakres działania niż penicyliny naturalne, gdyż wywierają także wpływ na bakterie Gram-ujemne.

Ampicylina (Ampicillin*, Semicillin) należy do grupy aminopenicylin, działa podobnie do tetracyklin i chloramfenikolu, wpływa bowiem na bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne — niektóre szczepy pałeczki okrężnicy, gruźlicy rzekomej (rodencjozy), paratyfusowe i czerwinkowe, nie działa natomiast na gronkowca złocistego i pałeczkę ropy błękitnej. Lepiej się wchłania z przewodu pokarmowego niż fenoksymetylopenicylina, nie przenika, jak inne penicyliny do płynu mózgowo-rdzeniowego, natomiast przechodzi przez barierę łożyska. Dawkowanie: przeciętnie 10 mg/kg p.o. 4 razy dziennie.

Amoksycylina (Amoxicillin*, Hiconcil, Larotid) jest aminopenicyliną i działa podobnie do ampicyliny, lecz lepiej się wchłania z przewodu pokarmowego, osiągając po 2 godz. stężenie szczytowe w krwi. Okres półtrwania wynosi 17 godz., a ampicyliny 12 godz. Zakres działania zbliżony do ampicyliny. Stosuje się w penicylinoopornych zakażeniach układu oddechowego. Dawkowanie jak ampicylina.

Karbenicylina (Carbenicillin* disodium, Carbenicillin^o, Geopen) — grupa karboksypenicyliny — jest stosowana domięśniowo. W przeciwieństwie do ampicyliny nie działa na paciorkowca kałowego, natomiast skuteczniej wpływa na bakterie Gram-ujemne, zwłaszcza na niektóre szczepy *Proteus* (*P. morganii*, *P. rettgeri*, *P. vulgaris*), *E. coli* i *Pseudomonas aeruginosa*. Przechodzi do płynu mózgowo-rdzeniowego, wydalana jest przez nerki w stanie niezmienionym. Dawkowanie: 50—200 mg/kg i.m. jako dawka dzienna podzielona na 4 części.

Kloksacylina (Cloxacillin* sodium, Syntarpen^o) pochodna izoksazolidowa (izoksazopenicyliny) ma węższy zakres działania niż poprzednie. Oporna na działanie penicylinazy, jest lekiem z wyboru w leczeniu zakażeń wywołanych szczepami opornymi na penicylinę naturalną. Podawana jest doustnie lub parenteralnie oraz w postaci zawiesiny w leczeniu zapalenia wymion na tle gronkowcowym i paciorkowcowym (Syntarpen II W.). W ciężkich i niezupełnie rozpoznanych zakażeniach można stosować — z dobrymi skutkami leczniczymi — skojarzone leczenie za pomocą jednoczesnego podania kloksacyliny i ampicyliny. Dawkowanie: 10 mg/kg p.o. 4 razy dziennie.

Dikloksacylina (Dicloxacillin* sodium, Dicloxacillin Natrium^o) jako pochodna izoksazolidowa jest oporna na penicylinazę; działa silniej na gronkowca złocistego niż kloksacylina, natomiast słabiej na bakterie Gram-ujemne. Łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego. Dawkowanie: 2,5 mg/kg p.o. 4 razy dziennie.

Nafcylina (Nafcillin* sodium, Nafcillinum^o) — sól sodowa (2-etoksy-1-naftylo)-penicyliny — znajduje zastosowanie w infekcji dróg oddechowych, działa na gronkowce i paciorkowce odporne na benzylopenicylinę (m. in. na gronkowca złocistego). Dawkowanie: 10 mg/kg p.o. 4 razy dziennie.

Do zwalczania gronkowców penicylioopornych stosowane są: amoksylicyna, kloksacylina, dikloksacylina, nafcylina oraz oksacylina (Oxacillin-Natrium*) i metycylina (Meticillin-Natrium*).

Penicyliny półsyntetyczne działają krótkotrwale (około 4 godz.). Stosuje się je głównie w stanach zapalnych opon mózgowych, jelita cienkiego, dróg moczowych i ogólnej posocznicy wywołanej przez bakterie Gram-ujemne.

Penicyliny — zarówno naturalne, jak syntetyczne — wywołują uczulenia objawiające się u psów ślinotokiem, wymiotami, podwyższoną temperaturą ciała i stanem zapalnym gardła. Również u krów wystąpić mogą odczyny alergiczne objawiające się utrudnieniem oddychania, ślinotokiem i obrzękiem skóry okolicy głowy i mostka.

Pomiędzy penicylinami i niektórymi innymi antybiotykami dochodzi w drodze interakcji do hamowania działania przeciwbakteryjnego. Występuje to w obecności chloramfenikolu, tetracyklin i erytromycyny. Z kolei synergizm obserwuje się pomiędzy penicylinami a streptomycyną, cefalosporynami i gryzeofulwiną. Penicyliny między sobą nie

zawsze wykazują działanie addycyjne, np. ampicylina hamuje wpływ karbenicyliny. Penicyliny i cefalosporyny wywołują niekiedy nadwrażliwość krzyżową.

a.2. Cefalosporyny

Cefalosporyny podobnie jak penicyliny są oligopeptydami, toteż i mechanizm działania mają podobny (str. 89). Do tej grupy należą: cefradyna, cefazolina (Kefzol), cefalotyna, cefapiryna, cefalorydyna, cefamandol, cefaloglicyna, cefaleksyna (Keflex, Ceporex). Są one antybiotykami półsyntetycznymi o szerokim zakresie działania.

Cefradyna (Cefradine*, Sefril, Velosef) — działa na drobnoustroje Gram-dodatnie (*Streptococcus betaehaemolyticus*, *Str. pyogenes*, *Str. faecalis*, *Str. pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*) i na Gram-ujemne (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Salmonella* i *Haemophilus influenzae*). Łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego i z miejsc parenteralnego podania. Wydalana jest przez nerki. Stosuje się ją doustnie lub domięśniowo w leczeniu zakażeń dróg oddechowych, dróg moczowych, skóry (czyraki, ropnie), ucha środkowego. W posocznicy podaje się wyłącznie pozajelitowo. Dawkowanie: u psów i kotów 25 mg/kg i.m. 2 razy dziennie.

a.3. Streptomycyny

Streptomycyna (Streptomycin*, *Streptomycinum*^o) — antybiotyk aminoglikozydowy — otrzymywana za pomocą biosyntezy, chemicznie jest oligosacharydem o silnie zasadowym oddziaływaniu w związku z obecnością grup aminowych i iminowych w drobinie. W reakcji z silnymi kwasami tworzy sole obojętne. Trudno wchłania się z przewodu pokarmowego. Streptomycyna, jak inne antybiotyki o budowie glikozydowej, nie przenika w głąb komórki. Działa bakteriobójczo (w niższych dawkach bakteriostatycznie) zwłaszcza na bakterie Gram-ujemne z wyjątkiem *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Aerobacter aerogenes* oraz *Clostridium tetani*. Spośród bakterii Gram-dodatnich wrażliwość na streptomycynę wykazują *Mycobacterium tuberculosis* i *Corynebacterium diphtheriae*.

Do bakterii spotykanych u zwierząt wrażliwych na streptomycynę należą: *Actinomyces*, *Bac. anthracis*, *Brucella abortus*, *Brucella melitensis*, *Brucella suis*, *Donovania granulomatis*, *Erysipelotrix rhusiopathiae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis var. bovis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella pestis*, *Pasteurella tularensis*, *Salmonella*, *Shigella dysenteriae*, *Streptobacillus moniliformis*, *Veillonella gazogenes*.

Mechanizm działania streptomycyny polega na wiązaniu się z rybosomami wrażliwych na nią bakterii, ale blokuje ona nie miejsce wiązania się rybosomu z mRNA, lecz kontakt pomiędzy tRNA i mRNA. Następstwem tej blokady są błędne odczyty kodu genetycznego w procesie syntezy białek komórkowych. Prowadzi to do zahamowania ich syntezy lub do nagromadzenia się białek o wadliwej budowie. Jedno i drugie przekreśla egzystencję komórki. Stąd wniosek, że antybiotyk ten wpływa tylko na te komórki, w których przebiega synteza białek. Podobnie działają kanamycyna, neomycyna, gentamycyna i wiomycyna.

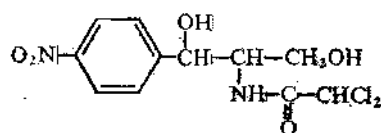
W weterynarii streptomycyna stosowana jest domięśniowo (zastrzyki dożylnie nie są bezpieczne ze względu na dużą toksyczność). Chętnie podaje się ją łącznie z penicyliną prokainową (Tarchocillin W) lub z penicyliną prokainową i benzatynową (Tarchomiocin W). Zasięg działania kompozycji tych dwóch składników jest znacznie szerszy — obejmuje bowiem zarówno szczepy bakteryjne Gram-ujemne, jak i Gram-dodatnie. Niewchłanianie streptomycyny z przewodu pokarmowego wykorzystano do stosowania tego antybiotyku doustnie przy zwalczaniu zakażeń przewodu pokarmowego.

Streptomycyna uwodorniona nazywa się dihydrostreptomycyną. Wykazuje zakres działania podobny do związku macierzystego; jest natomiast bardziej toksyczna.

Streptomycyny nierzadko wywołują uszkodzenie nerwu słuchowego (działanie ototoksyczne). U ludzi objawia się to wrażeniem „zatykania uszu”, a niekiedy trwałą głuchotą. Przy uszkodzeniu błędnika obserwuje się zaburzenia równowagi i niezborność ruchów. Spotykane są także wypadki uszkodzeń nerwu wzrokowego. Neurotoksyczne działanie streptomycyny może również wystąpić u zwierząt, zwłaszcza małych, które częściej są leczone przez dłuższy czas niż zwierzęta duże. Dawkowanie: przeciętna dawka streptomycyny wynosi 10 mg/kg *i.m.*, 2—3 razy dziennie.

b. Antybiotyki podstawowe o działaniu bakteriostatycznym

Chloramfenikol (Chloramphenicol*, Chloromycetin, *Detreomycinum* W, Chlorocid) produkowany jest syntetycznie. Będąc D-(-)-treo-1-p-nitrofenylo-2-dichloroacetamido-1,3-propandiolem zawiera toksyczne ugrupowanie nitrobenzenu i kwasu dichloroocetowego. Zle jest rozpuszczalny



Chloramfenikol

w wodzie, ale dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego, przez barierę łożyska i do mleka. Najwyższe stężenie stwierdza się w węzłach chłonnych, najniższe w mózgu. Wykazuje szeroki zakres działania bakteriostatycznego. Hamuje wzrost bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, riketsji i dużych wirusów.

Mechanizm działania tego antybiotyku polega na hamowaniu syntezy białka w komórce bakteryjnej prawdopodobnie przez utrudnienie wiązania się mRNA z rybosomami lub przenoszenia aktywowanych aminokwasów z RNA do rybosomów.

Chloramfenikol podany doustnie osiąga stężenie lecznicze po upływie 3 godz., po czym działanie bakteriostatyczne trwa 6 godz. Około 60% antybiotyku łączy się z białkami osocza. Okres półtrwania u kota wynosi 5 godz. Wydala się przez nerki. U psa w ciągu doby wydala się 55% podanej dawki.

W leczeniu zwierząt antybiotyk ten znajduje zastosowanie w przypadkach infekcyjnych schorzeń dróg oddechowych, nerek, pęcherza moczowego; u bydła w zapaleniu wymienia, chorobie Bolingera i głowicy; u koni w żoźlach; u świń w enterotoksemii, grypie prosiąt, nieżycie jelit, ospie, pasterelozie; u psów w nieżycie jelit, nieżytowej postaci nosówki, ropnych zapaleniach skóry i zapaleniu ucha środkowego; u kotów w zakażeniach przewodu pokarmowego i zapaleniu przyusznic; u drobiu w zakaźnym nieżycie nosa i mikoplazmozie indyków.

Toksyczność chloramfenikolu dla zwierząt jest mniejsza niż dla człowieka przede wszystkim dlatego, że czas leczenia u zwierząt jest krótszy. U ludzi antybiotyk ten uszkadza szpik kostny, wywołując agranulocytozę, trombocytopenię i anemię aplastyczną, i mięsień sercowy. U zwierząt i ludzi powoduje zaburzenia biocenozy w przewodzie pokarmowym (dysbakteriozę), prowadząc do wtórnych zakażeń niewrażliwymi nań drobnoustrojami, jak *Candida albicans* i *Staphylococcus aureus*, a wywołując awitaminozę zmusza do jednoczesnego podawania preparatów witaminowych, zwłaszcza witamin grupy B. Poza tym bardzo często powoduje uczulenie. Doświadczalnie na szczurach wykazano, że już dawki lecznicze tego antybiotyku hamują wytwarzanie oksydazy cytochromowej C w wątrobie, co wiąże się z uszkodzeniem mitochondriów. Większe dawki działają immunosupresyjnie, co może świadczyć o utrudnieniu powstawania przeciwciał także wskutek uszkodzenia mitochondriów. Chloramfenikol, podobnie jak disulfiram (str. 206), hamuje przemianę alkoholu etylowego i dlatego ludziom w czasie leczenia tym antybiotykiem zabrania się picia alkoholu. Ponadto chloramfenikol hamuje metabolizm amidopiryny i barbituranów, a także reakcję immunologiczną na anatoksynę tężcową oraz działanie kwasu foliowego i żelaza w niedokrwistości, również antagonizuje działanie penicylin. Toksyczność chloramfenikolu zmniejsza podawanie witamin B₂, B₆ i B₁₂.

Badania mikroskopowe wykazały zmiany morfotyczne w mitochondriach. Aczkolwiek toksyczność tego antybiotyku dla zwierząt jest znacz-

nie mniejsza, niż dla ludzi, to również u samic może on powodować zwyrodnienie torbielowate pęcherzyków jajnikowych i zanik wzgórka jajonośnego. Jego toksyczność wiąże się z redukcją grupy nitrowej w pierścieniu i powstaniem grupy aminowej w procesie transformacji mikrobiologicznej w przewodzie pokarmowym; dalsze zmiany struktury polegają na hydrolizie amidu i acylacji grupy hydroksylowej. Drobnoustroje Gram-ujemne i gronkowce odporne na ten antybiotyk zawierają enzym transacetylazę, która acetyluje grupy hydroksylowe chloramfenikolu.

Chloramfenikol podawany jest doustnie m. in. jako palmitynian, natomiast domięśniowo i dożylnie jako bursztynian (Detreomycyna^o). Dawkowanie: 50—200 mg/kg/dzień p.o. podzielić na 3—4 dawki lub 100 mg/kg 2 razy dziennie. Dożylnie lek ten stosuje się u małych zwierząt w ilości 10—30 mg/kg w ostrych stanach zakaźnych, ponadto można go używać miejscowo w postaci maści, pudru i aerozolu (Detreomycyna C W). W leczeniu zakażeń dróg oddechowych i w biegunkach psów i kotów stosuje się w postaci zawiesiny (syropu) Detreopal^o, a w biegunkach osesków i młodych zwierząt w postaci żelu (Detreomycyna-gel W). Podany po uprzedniej kuracji tetracyklinami nie zawsze jest skuteczny ze względu na podobny mechanizm działania.

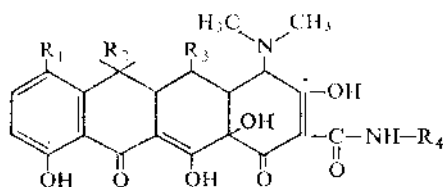
Tetracykliny stanowią grupę antybiotyków amforetycznych o szczególnie szerokim spektrum działania. Ważniejszymi wśród nich są: **tetracyklina** (Tetracycline* hydrochloride, *Tetracyclinum hydrochloricum*^o, *Vetacyclinum* W, Achromycin), **chlorotetracyklina** (Chlortetracycline* hydrochloride, *Chlorocyclinum*^o, Aureomycin), **oksytetracyklina** (Oxytetracycline*, Terramycin, Oksytetracycina W, Mepatar W), **rolitetracyklina** (Rolitetracycline*, *Tetraverinum*^o, Reverin), **demeklocyklina** (Demeclocycline* hydrochloride, Ledermycin), **metacyklina** (Metacycline* hydrochloride, metylenohydroksytetracyklina, Randomycin^o), **doksycyklina** (Doxycycline* hydrochloride, Vibramycin^o).

Okresy półtrwania dla poszczególnych tetracyklin w przybliżeniu wynoszą w godz.: chlorotetracyklina 5,5; tetracyklina 8,5; oksytetracyklina 9,5; metacyklina 15; demeklocyklina 17; doksycyklina 19,5 godz.

Związki te produkowane biosyntetycznie są pochodnymi naftacenu i mają budowę czteropierścieniową.

Obecność grup hydroksylowych i karboksylowych nadaje im zdolność chelatowania metali. Prawdopodobnie chelatowanie jonów wapnia i magnezu stanowi istotę mechanizmu ich działania. Może mieć ono związek z zaburzeniami przepuszczalności błony cytoplazmatycznej i może prowadzić do uszkodzenia funkcji rybosomów, a tym samym do upośledzenia syntezy białka w komórce bakteryjnej, co właśnie jest biochemicznym efektem działania tych antybiotyków i co upodabnia je w tym względzie do właściwości chloramfenikolu. To podobieństwo działania powoduje, że w przypadku jednoczesnego podania chloramfenikolu i tetracykliny następuje sumowanie się efektu działania obydwu anty-

TABELA II.3. Tetracykliny



Wzór ogólny tetracyklin

Nazwa	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Tetracyklina	-H		-H	-H
Chlortetracyklina	-Cl		-H	-H
Oksytetracyklina	-H		-OH	-H
Relitetracyklina	-H		-H	-CH ₂ -N-
Demektocyklina	-Cl		-H	-H
Metacyklina	-H		-OH	-H
Doksycyklina	-H	-CH ₃	-OH	-H

biotyków. Prócz tego tetracykliny blokują inkorporację kwasu D-glutaminowego i lizyny w ściankę komórki bakteryjnej. Działanie bakteriostatyczne w większych dawkach przechodzi w bakteriobójcze.

Z uwagi na zdolność chelatowania metali nie można łącznie z tetracyklinami stosować soli żelaza, glinu, magnezu, wapnia oraz podawać mleka, gdyż zawiera wapń. Chelaty nie wchłaniają się z przewodu pokarmowego. Witamina B₂ hamuje przeciwbakteryjne działanie tetracyklin.

Wrażliwość drobnoustrojów na tetracykliny nie jest jednakowa. Wrażliwe są na nie: *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Brucella*, *Haemophilus*, *Klebsiella*; średnio wrażliwe — *Actinobacillus lignieresii*, *Corynebacterium*, *E. coli*, *Pasteurella*, *Salmonella*, *Bacillus anthracis*, *Bac. fusiformis*, *Bac. necrophorus*; do opornych zaś należą — *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes*, *Shigella* i pałeczkowiec kałowy.

Antybiotyki te, podobnie jak chloramfenikol, wywołują zaburzenia w biocenozie przewodu pokarmowego i prowadzą do awitaminozy B i K. Po parenteralnym podaniu tetracyklin niebezpieczeństwo dysbakteriozy jest mniejsze, ale również możliwe, ponieważ częściowo są one z krwioobiegiem wydalane z żółcią do przewodu pokarmowego. Z tego względu u zwierząt trawożernych stosuje się je wyłącznie parenteralnie.

W weterynarii znajdują one zastosowanie w zasadzie we wszystkich schorzeniach infekcyjnych. Dotyczy to bakteryjnych chorób dróg oddechowych (zapalenie gardła, krtani, tchawicy, oskrzeli, płuc); chorób przewodu pokarmowego (stany zapalne żołądka, przedżołądków i jelit, biegunki); zapaleń otrzewnej, ropnych stanów zapalnych skóry, zapaleń ucha wewnętrznego i środkowego. Ponadto tetracykliny stosuje się w: ropomaciczu, zapaleniach wymienia, nosówce i powikłaniach ponosówkowych, brucelozie, leptospirozie, kolibakteriozie, pasterelozie, promienicy, paratyfusie, szelestnicy, tężcu, różycy, zakażeniach poporodowych, schorzeniach bakteryjnych dróg moczowych, zgorzeli, zapaleniu wśierdzia, a także profilaktycznie przy zabiegach chirurgicznych. W leczeniu zapaleń dróg oddechowych szczególnie dobre wyniki uzyskuje się za pomocą metacykliny i doksycykliny; przewyższają one inne tetracykliny także w działaniu na gronkowca złocistego, paciorkowce ropotwórcze i dwoinki zapalenia płuc.

Oporność drobnoustrojów na tetracykliny wykształca się wskutek niewłaściwego dawkowania (dawki za niskie, dawki niedostatecznie częste) oraz wskutek ich wykorzystywania do celów nielecniczych w żywieniu zwierząt (str. 450). Jest to szczególnie groźna postać oporności, gdyż szczepy, które ją nabyły na jeden antybiotyk z tej grupy, są jednocześnie niewrażliwe na wszystkie pozostałe tetracykliny (oporność krzyżowa). Opisano również występowanie oporności krzyżowej nawet między antybiotykami o odległej budowie chemicznej, np. chloramfenikol i tetracyklina, chloramfenikol i erytromycyna. Przypadki powstawania oporności jednocześnie na szereg antybiotyków stwierdzono u szczepów gronkowca złocistego, pałeczki okrężnicy i pałeczki ropy błękitnej. Tetracykliny, podobnie jak i inne antybiotyki o szerokim spektrum działania, mają tę ujemną właściwość, że hamują nie tylko rozwój bakterii chorobotwórczych, lecz również i bakterii niechorobotwórczych, które są dla zwierzęcia pożyteczne, gdyż wytwarzają witaminy i warunkują równowagę symbiotyczną w jelitach. Zniszczenie tej pożytecznej flory bakteryjnej ułatwia rozwój drobnoustrojów bardziej opornych na te antybiotyki, m. in. *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas* i grzybów. Pojawiają się wtedy jako powikłania chorób leczonych tetracyklinami schorzenia zakaźne przewodu pokarmowego — kolibakteriozy, grzybice i in. nadkażenia. Tetracykliny hamują działanie penicylin. Wyjątkowo stosuje się je łącznie ze streptomycyną w leczeniu brucelozy.

Toksyczność tetracyklin, podobnie jak chloramfenikolu, jest również większa dla człowieka niż dla zwierząt. Stwierdza się uszkodzenie nerek, wątroby, zwyrodnienie struktury mitochondriów w wyniku uszkodzenia fosforylacji tlenowej, obniżenie krzepliwości krwi, tężyczkę, odkładanie antybiotyku w kościach, zębienie i szkliwie, co powoduje brązowe zabarwienie zębów i czyni je podatnymi na zmiany próchnicze. Antybiotyki te wykazują właściwości fotodynamiczne, co oznacza, że naświetlenie skóry osobnika, w którego organizmie zawarte są te związki; powo-

duże odczyny zapalne skóry. Tetracykliny w dawkach terapeutycznych i niższych obniżają odporność naturalną zwierząt — hamują wytwarzanie przeciwciał, zmniejszają zawartość immunoglobulin w osoczu, obniżają aktywność fagocytarną granulocytów obojętnochłonnych oraz indeksy opsoninowy i properdynowy. Istotne to jest przy przeprowadzaniu szczepień ochronnych. Szczepionka nie powinna być podawana w czasie leczenia antybiotykami, lecz w kilka dni po zaprzestaniu leczenia, gdyż w przeciwnym razie osłabione zostaje jej działanie odpornościowe.

Dawkowanie: małym zwierzętom tetracykliny podaje się w dawkach 30—100 mg/kg/dzień p.o., dzieląc dawkę dzienną na 2—3 części.

2. Antybiotyki uzupełniające

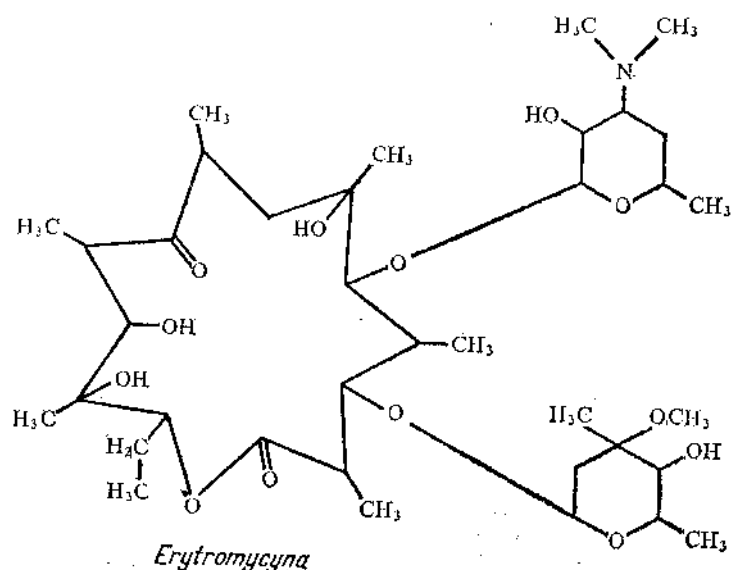
Antybiotyki uzupełniające (tzw. antybiotyki II rzutu) są lekami o wąskim lub szerokim zakresie działania bakteriobójczego i bakteriostatycznego. Dzielą się je na dwie grupy:

a) działające głównie na bakterie Gram-dodatnie — grupa makrolidów oraz nowobiocyna, ristocetyna, wankomycyna, kwas fusydynowy, linkomycyna i jej pochodne (klindamycyna), ryfamycyna, antybiotyki peptolidowe;

b) o szerokim zakresie działania (Gram-ujemne i Gram-dodatnie) — antybiotyki aminoglikozydowe (neomycyna, kanamycyna, gentamycyna, tobramycyna, spcctynomycyna, paromomycyna, syzomycyna) oraz antybiotyki polipeptydowe (polimyksyna B, kolistyna, bacytracyna).

Makrolidy (erytromycyna, tylozyna, oleandomycyna, spiramycyna, karbomycyna, leukomycyna), spełniają w terapii rolę pomocniczą. Stosowane są wówczas, gdy patogenne drobnoustroje są odporne na antybiotyki podstawowe. Wykazują one dość wąski zakres działania, ponieważ wpływem swym obejmują głównie bakterie Gram-dodatnie. Nazwa makrolidy, odnosząca się do antybiotyków grupy erytromycyny, pochodzi od określenia „makrocykliczne laktozy”.

Erytromycyna (Erythromycin*, *Erythromycinum*^o, Davercin^o, Erytrovet W) jest związkem zasadowym otrzymywanym biosyntetycznie. Znajduje zastosowanie w zwalczaniu riketsji i leptospir. Jest lekiem z wyboru w leczeniu mikoplazmozy drobiu (*Mycoplasma gallisepticum*). Do użycia per os stosuje się głównie propionian (siarczan lauryłowy propionianu erytromycyny), stearynian lub rodanek erytromycyny (*Erythromycinum thiocyanatum*, Erytrovet W) odporne na działanie kwasu. W przewodzie pokarmowym nie zabija Gram-ujemnych pałeczek flory jelitowej i nie wywołuje awitaminozy. Erytromycyna jest przydatna do zwalczania infekcji układu oddechowego. W tym przypadku o aktywności antybiotyku decyduje jego poziom w wydzielinie oskrzelowej. Badania wykazały, że



erytromycyna jest kumulowana w tkance oskrzeli, a potem stopniowo wydalana z wydzieliną. Porównanie z ampicyliną wypadło na korzyść erytromycyny, po doustnym bowiem podaniu tych antybiotyków stwierdzono po 4 godz. poziom erytromycyny w płwocinie 5—10-krotnie wyższy niż ampicyliny; po 18 godz. poziom erytromycyny dalej wzrastał, a ampicylina nie była już wykrywalna. Stwierdzono przy tym, że po parenteralnym stosowaniu erytromycyny poziom tego antybiotyku w płwocinie jest wyższy niż po doustnym. Erytromycyna osiąga dość duże stężenie również w żółci i dzięki temu wykorzystywana jest m. in. do leczenia zakażeń dróg żółciowych.

Dawkowanie: erytromycynę u zwierząt nietrawożernych podaje się *per os* 5—10 mg/kg/dzień, stearynian erytromycyny 4—7 mg/kg/dzień. Dawkę dzienną podzielić na 3 części. Do stosowania pozajelitowego przeznaczone są laktobionian i glukohেptonian erytromycyny.

Tylozyna (Tylan, Biotyl W) jako homolog erytromycyny jest do niej podobna pod względem działania i właściwości. Skuteczność tego antybiotyku zanotowano w leczeniu dyzenterii świń (*Vibrio coli*) i *Mycoplasma gallisepticum* u drobiu, a także w zapaleniu płuc cieląt i świń, również na tle mikoplazmozy. Podawana jest w karmie lub z wodą do picia. Dawkowanie: 2—4 mg/kg/dzień *i.m.* do picia świniom w dyzenterii 1—2 g/5 l wody.

Oleandomycyna (Oleandomycin* phosphate, fosforan oleandomycyny) działa na drobnoustroje Gram-dodatnie i niektóre Gram-ujemne oraz na riketsje i niektóre duże wirusy. Podaje się *per os* 1—2 mg/kg 4 razy dziennie. Obecnie stosuje się ją łącznie z tetracykliną (Polzomycyna W). W takim połączeniu wykorzystywana jest również do zwalczania zaraźliwych chorób czerwiu i pszczoł dorosłych.

Spiramycyna (Spiramycin*, mieszanina antybiotyków spiramycyny A, B i C, Rovamycin) jest stosowana w infekcjach dróg oddechowych spowodowanych gronkowcami i paciorkowcami.

W obrębie grupy makrolidów występuje wytwarzanie oporności krzyżowej, co oznacza, że drobnoustroje, które nabyły oporność w stosunku do jednego makrolidu, stają się jednocześnie odporne na działanie innych antybiotyków tej grupy. W przypadku szczepów opornych na penicylinę i erytromycynę stosuje się linkomycynę i jej półsyntetyczną pochodną klindamycynę — zwłaszcza w leczeniu infekcji dróg oddechowych.

Peptolidy (wirginiamycyna, pristinamycyna) są pseudopeptydami, gdyż w ich strukturze niektóre aminokwasy zostały zastąpione przez hydrokwasy. **Wirginiamycyna** (Virgimycin) działa zwłaszcza na gronkowce i paciorkowce (posocznica gronkowcowa). Stosuje się ją w dyzenterii świń, podając w karmie 100 g/tona. Ostatnio wydzielono ten antybiotyk z lecznictwa (razem z bacytracyną i flawomycyną) dla celów żywieniowych (str. 450). **Pristinamycyna** jest mieszaniną dwóch antybiotyków wytwarzanych przez promieniowca *Streptomyces pristina spiralis*. Działa ona skutecznie na: gronkowca złocistego, paciorkowca ropotwórczego, dwoinkę zapalenia płuc, dwoinkę zapalenia mózgu, a także dwoinkę rzeżączki. Antybiotyki te stosuje się również zewnętrznie w postaci zasypek.

Nowobiocyna (Novobiocin* sodium) jest antybiotykiem glikozydowym działającym na niektóre bakterie Gram-dodatnie (*Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium diphtherie*, *Streptococcus pneumoniae*) i Gram-ujemne (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus vulgaris*). Stosuje się ją w przypadku oporności bakterii na penicylinę i inne antybiotyki podstawowe. Nie przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego, zostaje rozmieszczona wyłącznie wewnątrznaczyniowo.

Antybiotyki uzupełniające o szerokim zakresie działania (działające na bakterie Gram-ujemne i Gram-dodatnie) mają budowę aminoglikozydową lub polipeptydową (str. 105). Nazywane są one często grupą neomycyny lub kanamycyny.

Antybiotyki te cechuje niewchłanianie z przewodu pokarmowego i neurotoksyczność. Najczęściej w lecznictwie weterynaryjnym wykorzystuje się **neomycynę** (*Neomycinum*^o). Wchodzi ona w skład preparatów złożonych jako główny ich składnik — Nefurol W i Neowetan W stosowane w leczeniu biegunek na tle kolibakteriozy. Neomycyna u ludzi nie może być użyta parenteralnie ze względu na znaczną nefro i otoksyyczność. U zwierząt, jak już wspomniano, stosowana jest przede wszystkim do zwalczania zakażeń przewodu pokarmowego, a ponadto w połączeniu z bacytracyną lub polimyksyną B podawana jest dwoinkowo w zapaleniu wymienia wywołanym przez mieszaną florę bakteryjną. Działa bakteriobójczo i wyjaławia przewód pokarmowy. Procesy wchłaniania w jelitach mogą ulegać zaburzeniu pod wpływem tego antybiotyku.

Polimyksyny (B i E) są także neuro- i nefrotoksyczne. Działają bakteriobójczo na *Pseudomonas*, *E. coli*, *Aerobacter*, *Klebsiella*, słabo na grzyby. Nie działają na szczepy *Proteus*, *Neisseria* i *Brucella*. Polimiksyna E zwana **kolistyną** (Colistin* sulfate, Colistin^o) może być stosowana *per os* w ostrym i przewlekłym zapaleniu jelit wywołanym bakteriami Gram-ujemnymi. W zakażeniach innych narządów stosuje się ją pozajelitowo, gdyż wchłania się źle z przewodu pokarmowego.

Kanamycynę wykorzystuje się do zwalczania zakażeń układowych u bydła, owiec, psów i świń, natomiast **gentamycynę** (Gentamicin* sulfate, Gentamicin) oraz **tobramycynę** (Tobramycin* sulfate, Nebramycin, Nebcin) głównie u psów i kotów w infekcjach dróg oddechowych. Na szczepy odporne na gentamycynę i inne antybiotyki stosuje się w zakażeniach układowych **syzomycynę** (Sisomicin* sulfate, Extramycin).

Dawkowanie: neomycyna — 100 mg/kg/dzień *p.o.* podzielone na 4 części; kolistyna 2,5—5 mg/kg *i.m.* lub *i.v.* 3 razy dziennie; kanamycyna 5—12 mg/kg *i.m.* 2 razy dziennie lub 20—30 mg/kg/dzień *p.o.* podzielone na 3 części; gentamycyna 4 mg/kg *i.m.* lub *s.c.* 2 razy pierwszego dnia, potem raz dziennie.

Spektynomycyna (Spectinomycin* hydrochloride) jako antybiotyk aminoglikozydowy odróżnia się tym od pozostałych antybiotyków z tej grupy chemicznej (str. 105), że działa również na bakterie Gram-dodatnie, i to w takim zakresie leczniczym jak penicylina. Antybiotyk ten jest szczególnie przydatny do zwalczania infekcji dróg oddechowych oraz cholery drobiu, a także zakażeń wywołanych przez *M. synoviale*, *S. infantis*, *S. typhimurium* i *E. coli*. **Dawkowanie:** cielęta *s.c.*, świny *p.o.* 20 mg/kg, kurczęta *s.c.* 2,5—5 mg/kurczę.

Działanie spektynomycyny wzmacnia się przez łączne stosowanie z linkomycyną (preparat Linco-Spectin). **Linkomycyna** (Lincomycin* hydrochloride), także jej półsyntetyczna pochodna klindamycyna (Dalacin C), ma zakres działania zbliżony do erytromycyny, ale nie jest makrolidem. **Dawkowanie:** linkomycynę stosuje się u świń w zapaleniu płuc wywołanym przez *Mycoplasma sp.* w ilości 10 mg/kg *i.m.* raz dziennie przez 5—6 dni. Dla psów 10—20 mg/kg 2 razy dziennie.

Pomiędzy antybiotykami grupy neomycyny a streptomycyną i wio-mycyną występuje zjawisko oporności krzyżowej.

Apramycin (Apralan), nowy antybiotyk do użytku weterynaryjnego, działa na drobnoustroje Gram-ujemne (*Bordetella bronchiseptica*, *Escherichia sp.*, *Pasteurella sp.*). Aktywniejszy jest od neomycyny i streptomycyny. **Dawkowanie:** u cieląt w kolibakteriozach i salmonelozach domięśniowo lub z mlekiem 20—40 mg/kg/doba przez 5 dni. Dla prosiąt dawki są mniejsze o połowę.

Tiamulin (Tiamulin* W, Tiamulin hydrogen fumarate, Dynamutilin), półsyntetyczny antybiotyk diterpenowy bakteriostatyczny działa na *Mycoplasma sp.*, *Haemophilus sp.*, *Vibrio coli*, *Treponema hyodysenteriae*,

Leptospira sp., niektóre drobnoustroje Gram-dodatnie (*Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp., *Clostridium perfringens*, *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix* sp., *Corynebacterium pyogenes*) oraz Gram-ujemne (*Pasteurella* sp., *Klebsiella pneumoniae*). Jest on 40-krotnie efektywniejszy w dyzenterii świń niż tylozyna czy tetracyklina. Chorym świniom podaje się krajowy preparat Mykopast 45% granuląt przyrządzony do picia zamiast wody, albo z karmą przez 3—5 dni w ilości 5—8,8 mg/1 kg m.c. na dzień.

W lecznictwie weterynaryjnym stosuje się szereg preparatów chemioterapeutycznych, w których skład wchodzi jeden lub więcej antybiotyków: *Polbicillinum*^o (penicylina krystaliczna + penicylina prokainowa), Tarchomiocin W (streptomycyna + penicylina prokainowa i bezantynowa), Polzomycyna W (tetracyklina + oleandomycyna), Lautecin W i Makrocyklina^o (tetracyklina + erytromycyna), Neotarchocin W (neomycyna + oksytetracyklina), Neonitrowet W (neomycyna + nitrofurantoina), Detrezol W (chloramfenikol + formosulfatiazol), Enterogast W i Diaropect W (neomycyna + sulfaguanidyna), Chloramvet W (chloramfenikol + ftalylsulfatiazol i wit. A, E), Tylavit-Sulfa W (tylozyna + sulfadimidyna + wit. A); pałeczki i tabletki stosowane w położnictwie: Antimetrit W i Sulfantimetrit W (debecylina, dihydrostreptomycyna, sulfadimidyna, mafenid), Furometrit W (chloramfenikol + nitrofurale), Cloxametrit W (kloksacylina, streptomycyna, estradiol); wlew domaciczny Osytarchol (oksyntetracyklina + estradiol), emulsje stosowane dostrzykowo: Masticort W (nitrofurale + prednizolon), Mastalone-Pfizer (oksyntetracyklina, oleandomycyna, neomycyna, prednizolon), pasta Masticort PS W (streptomycyna + benzylopenicylina prokainowa i benzatynowa + prednizolon).

Kojarzenie ze sobą leków chemioterapeutycznych, a zwłaszcza wytwarzanie gotowych mieszanek złożonych z tetracyklin i innych antybiotyków lub sulfonamidów, witamin i innych jeszcze leków, np. przeciwhistaminowych, nie zawsze jest celowe i na ogół nie budzi przekonania co do ich wyższej skuteczności niż pojedynczych składników. Na przykład przesłanką do kojarzenia benzylopenicyliny z sulfonamidami jest głównie ta ich właściwość, że działanie penicyliny występuje szybko, a sulfonamidów powoli. Wytwarzanie takich mieszanek i ich szerokie stosowanie nie jest celowe. Podnosi koszt leczenia, utrudnia rozpoznanie bakteriologiczne i jest przyczyną nadkażeń. W razie uzasadnionej potrzeby lekarz może doraźnie polecić jednoczesne zastosowanie więcej niż jednego leku. Takie skojarzone leczenie stosuje się u ludzi wyjątkowo, np. w zapaleniu opon mózgowych wywołanych przez bakterie wrażliwe na sulfonamidy oraz w promienicy. Niekiedy kojarzenie antybiotyku z sulfonamidami nie jest wskazane z uwagi na występowanie oporności krzyżowej, jak ma to miejsce w przypadku łącznego podawania chloramfenikolu z sulfonamidami.

3. Antybiotyki specjalnego przeznaczenia

Są to antybiotyki:

a) o działaniu przeciwgrzybiczym (gryzeofulwina, nystatyna, amfoterycyna B, trychomycyna, natamycyna, wariomycyna, hamycyna) oraz

b) antybiotyki przeciwpierwotniakowe (trychomycyna, fumagilina, paromomycyna), które omówiono w odpowiednich rozdziałach.

Pozostałe grupy antybiotyków o specjalnym przeznaczeniu mniej interesują lecznictwo weterynaryjne. Należą do nich antybiotyki przeciwegruźlicze, w skład których prócz streptomycyny, kanamycyny i tetracyklin wchodzi jeszcze: wiomycyna (*Viomycinum*^o), ryfamycyna, ryfampicyna, cykloseryna i kapreomycyna.

Zasady stosowania antybiotyków. Na początku leczenia, które zawsze należy rozpocząć jak najszybciej, podaje się antybiotyk na podstawie diagnozy i doświadczenia praktyki. Racjonalna terapia wymaga laboratoryjnego określenia wrażliwości patogennego szczepu na antybiotyki, aby dalsze leczenie właściwie ukierunkować. Zbagatelizowanie tego zalecenia w warunkach hodowli wielkostadnej grozi poważnymi stratami gospodarczymi, może się bowiem okazać po 2 dniach leczenia, że zastosowany na początku antybiotyk nie jest skuteczny.

Z zasady terapię trzeba rozpoczynać od antybiotyków bakteriobójczych (zwłaszcza w ciężkich zakażeniach o nieznannej etiologii) a dopiero po nich podawać antybiotyki bakteriostatyczne. Postępuje się tak ze względu na to, że antybiotyki bakteriobójcze (penicyliny, neomycyna, streptomycyna, kolistyna, bacytracyna) tylko pomiędzy sobą potęgują działanie, natomiast łączone z bakteriostatycznymi (tetracyklinami, chloramfenikolem, erytromycyną, nowobiocyną) wykazują często antagonizm i użyte po nich nie działają. Badania wykazały, że drobnoustroje, które były uprzednio pod wpływem antybiotyku bakteriostatycznego, nie reagują już na penicylinę. Antagonizm został m. in. stwierdzony pomiędzy benzylopenicyliną a tetracyklinami, chloramfenikolem a streptomycyną, erytromycyną i linkomycyną. W niektórych jednak przypadkach antagonizm ten nie występuje, np. w leczeniu brucellozy i zakażeń niektórymi drobnoustrojami Gram-ujemnymi (*Pasteurella*) uzyskuje się dobre rezultaty przez skojarzone stosowanie streptomycyny z chloramfenikolem, a w leczeniu węglika przez łączenie benzylopenicyliny z tetracyklinami. Wynika z tego, że od wymienionych reguł podawania antybiotyków są wyjątki. Zawsze jednak powinna obowiązywać zasada, że bez konieczności nie należy łączyć obu grup antybiotyków — bakteriobójczych z bakteriostatycznymi (str. 90). Z kolei w pełni uzasadnione jest kojarzenie tetracyklin z antybiotykami przeciwgrzybiczymi, a to ze względu na częste nadkażenia grzybicze, powstające zwłaszcza w czasie długotrwałego leczenia. Bezkrytyczne natomiast kojarzenie antybiotyków ze sobą

i ich nadużywanie jest głównym powodem pojawiania się nadkażeń (str. 93).

Do miejscowego stosowania nie powinno się wykorzystywać antybiotyków łatwo wchłanialnych (chloramfenikol, tetracykliny, penicyliny). Antybiotyki takie zbyt krótko przebywają w ognisku zakażenia, a więc nie uzyskuje się należytego efektu leczniczego, a jedynie naraża organizm na uczulenie. Do miejscowego stosowania (np. na powierzchnię skóry) nadają się antybiotyki niewchłanialne — neomycyna, bacytracyna (dość szeroki zakres działania), stafylomycyna i ryfamycyna (skuteczne przeciw gronkowcom), kolistyna i gentamycyna (przeciw pałeczce ropy błękitnej).

4. Oporność drobnoustrojów na antybiotyki

W latach powojennych, w miarę wprowadzania do leczenia coraz to nowych antybiotyków i ich bezkrytycznego szerokiego stosowania, systematycznie nabierał znaczenia problem antybiotykooporności. Jeszcze w latach 60-tych odsetek szczepów patogennych drobnoustrojów opornych np. na tetracykliny był nieduży, a już w pierwszej połowie lat 70-tych odsetek ten wzrósł do 70%.

Zjawisko oporności (tolerancji) drobnoustrojów na antybiotyki należy rozpatrywać w czterech aspektach: 1) powstawania oporności w wyniku przystosowania lub spontanicznych mutacji, 2) przenoszenia oporności z bakterii na bakterię przez transdukcję i koniugację (tzw. oporność zakaźna), 3) szerzenia się oporności wskutek selekcji, tj. przez eliminację szczepów wrażliwych, a przeżywanie i rozmnażanie antybiotykoopornych; 4) oporności krzyżowej (str. 104).

Hipoteza o powstawaniu oporności w wyniku spontanicznych mutacji zakłada m. in., że mutacje takie mogą występować również bez kontaktu z antybiotykami, a więc bez względu na ingerencję człowieka związaną ze stosowaniem antybiotyków do celów leczniczych i nieleczniczych. Wydaje się jednak, że jeśli nawet taki mechanizm powstawania oporności istnieje, to jest on tylko jednym spośród kilku dziś znanych sposobów wykształcania opornych szczepów bakteryjnych. Również teza o szerzeniu oporności na antybiotyki wyłącznie w drodze selekcji jest zbyt jednostronna. Antybiotyki rzeczywiście mają ogromną moc selekcji drobnoustrojów podatnych na ich działanie, ale wykazano, że zjawisko szerzenia się oporności, oprócz biochemiczno-genetycznego podłoża selekcji, jest związane również z pozachromosomalnym, plazmidowym mechanizmem nabywania oporności. Już samo wykształcenie się oporności trwa różnie długo. Za pomocą badań stwierdzono, że np. oporność na penicylinę powstaje powoli, podczas gdy na streptomycynę szybko, mimo że obydwa związki należą do tej samej grupy antybiotyków bakteriobójczych.

Drobnoustroje łatwo nabywają oporności w warunkach poddania ich działaniu leku o stężeniu niższym od terapeutycznego (np. przy wykorzystywaniu antybiotyków w żywieniu zwierząt). Antybiotyk w niskim stężeniu nie działa skutecznie bójczo czy statycznie, lecz w ciągu zmiany pokoleń uruchamia w komórce bakteryjnej mechanizmy przystosowawcze, jak: zahamowanie wychwytu leku przez komórkę w wyniku obniżenia przepuszczalności błony komórkowej dla danego antybiotyku (oporność *E. coli* na chloramfenikol), zmiana metabolizmu albo wykształcenie zdolności intensywnego gromadzenia metabolitu, z którym konkuruje dany lek (np. gromadzenie kwasu p-aminobenzoowego w przypadku sulfonamidów). Inny jeszcze mechanizm nabywania oporności komórki może polegać na uruchomieniu syntezy enzymu unieczynniającego lek, np. penicylinazy. Specyficzność takiego nowo wytworzonego enzymu nie jest jednakowa, np. penicylinaza *E. coli* rozkłada benzylopenicylinę i fenoksymetylopenicylinę, penicylinaza *A. cloacae* — oksacylinę, penicylinaza *A. aerogenes* — kwas 6-aminopenicylanowy. Zdolność wytwarzania penicylinazy jest cechą trwałą (dziedziczną). Antybiotyki same indukują tworzenie się takich enzymów. Wykryto 6 różnych enzymów inaktywujących antybiotyki aminoglikozydowe; streptomycyna, neomycyna i kanamycyna unieczynniane są m. in. przez enzym fosforylujący lub acetylujący. Antybiotyki aminoglikozydowe działają ponadto na rybosomy komórki bakteryjnej i ta ich właściwość również ułatwia bakteriom nabywanie oporności. Reagując z rybosomami, wspomniane antybiotyki powodują zmianę sekwencji aminokwasów w białku rybosomalnym, co w konsekwencji uniemożliwia łączenie się antybiotyku z rybosomem w komórkach potomnych. Wszystkie te mutacje są dziś dobrze poznane w genetyce.

Groźnym zjawiskiem jest przenoszenie oporności pomiędzy bakteriami z jednego szczepu drobnoustrojów na inny. Głównie dwa procesy służą temu celowi — transdukcja i koniugacja.

T r a n s d u k c j a polega na przenoszeniu zawartych w cytoplazmie pozachromosomalnych kwasów nukleinowych kodu genetycznego (plazmidów) z bakterii na bakterię za pośrednictwem bakteriofaga. Grupa plazmidów odpowiedzialnych za oporność na antybiotyki nazywana jest czynnikami R. Te czynniki u gronkowców zawierają również determinanty oporności na jony metali ciężkich, jak arsen, antymon, bizmut, rtęć i kadm. Wszystkie plazmidy mają geny warunkujące przenoszenie, oporność i replikację, toteż są replikonami dziedziczonymi przez potomne komórki. Plazmidy tworzą grupę tzw. małych chromosomów. W postaci dwuniciowych fragmentów pozachromosomalnego DNA zostają one przejęte przez bakteriofaga przebywającego w komórce bakteryjnej będącej dawcą oporności, i następnie przeniesione do innej komórki bakteryjnej, która włącza je do własnego DNA, nabywając w ten sposób cech szczepu dawcy. Oporność na antybiotyki występująca np. u gronkowców Gram-dodatnich jest determinowana przez opisane czynniki pozachromosomalne,

zwane plazmidami, które są przenoszone przez transdukcję wirusa (bakteriofaga). Oporność ta jest opornością na kilka antybiotyków (chloramfenikol, erytromycyna, tetracykliny, antybiotyki aminoglikozydowe, kwas fusydowy). Transdukcja antybiotykooporności występuje szeroko wśród pałeczek jelitowych.

Koniugacja realizuje się w chwili bezpośredniego kontaktu dwóch komórek bakteryjnych. Taki sposób przenoszenia oporności stwierdzono na przykładzie wrażliwego na ampicylinę szczepu *Salmonella typhimurium* i niewrażliwego na ten antybiotyk szczepu *E. coli*. Mechanizm tego zjawiska jest następujący: u odpornej na ampicylinę *E. coli* wykryto obecność genetycznie uwarunkowanego czynnika determinującego oporność (R-det), którym jest pozachromosomalny fragment DNA (plazmid). Czynniki te nie są zdolne do samodzielnego przeniesienia reprezentowanej przez siebie ampicyliooporności na inny organizm. Aby to przeniesienie nastąpiło, komórka *E. coli* musi otrzymać episomalny czynnik przenoszenia oporności RT (resistance transfer), oznaczany też symbolem RTF. Dopiero zsumowanie się tych dwóch czynników (R-det + RT) tworzy właściwy czynnik oporności R (resistance factor), za którego pośrednictwem *E. coli* może przez koniugację przenosić oporność na inne mikroorganizmy. W tym przypadku dawcą czynnika RT był wrażliwy na ampicylinę szczep *S. typhimurium*, w drodze zaś jak gdyby rewanżu *E. coli* przeniosła na ten szczep gotowy czynnik R, wskutek czego szczep *S. typhimurium* stał się odporny na ampicylinę. Czynniki R, który wykazuje zdolność samoprzenoszenia podczas koniugacji bakteryjnej, składa się zatem z dwóch części — fragmentu zawierającego gen oporności oraz części odpowiedzialnej za przenoszenie, będącej też zespołem genów. Te dwa fragmenty tworzą jedną cząsteczkę czynnika R lub są niezależnymi plazmidami.

Podobnie stwierdzono, że wyizolowane od zwierząt i człowieka szczepy *S. typhimurium* odporne na tetracykliny, streptomycynę i sulfonamidy przeniosły swą lekooporność drogą koniugacji na szczepy *E. coli*, uprzednio wrażliwe na te chemioterapeutyki. Ten rodzaj przenoszenia oporności występuje u *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Vibrio*, *Pasteurella*, *Proteus* i nazywany jest też z a k a ż n y m. Jak wiadomo są to drobnoustroje atakujące zarówno zwierzęta, jak i ludzi. Wypływa stąd wniosek, że pojawienie się i rozmnażanie drobnoustrojów nosicieli czynnika determinującego lekooporność jest zjawiskiem groźnym również dla człowieka. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że istotnym elementem w rozprzestrzenianiu czynników oporności są drobnoustroje niepatogenne, jak pałeczki okrężnicy wegetujące w przewodzie pokarmowym zwierząt. Te niechorobotwórcze bakterie przenoszą zdobyty czynnik R na inne bakterie żyjące w ich sąsiedztwie.

Szerzeniu się oporności, która powstaje wskutek nadużywania i stosowania małych dawek antybiotyków nie działających skutecznie przeciwbakteryjnie, można przeciwdziałać:

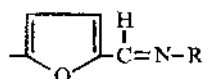
- a) stosując antybiotyki w odpowiednio wysokich dawkach oraz
- b) tylko w przypadkach, w których istnieją istotne lecznicze wskazania,
- c) przez zaprzestanie wykorzystania antybiotyków do celów profilaktycznych i pozaleczniczych, jak w żywieniu zwierząt, a co najmniej nieużywanie do takich celów antybiotyków stosowanych w leczeniu ludzi oraz antybiotyków wywołujących oporność krzyżową (str. 104).

Szczególną ostrożność w wykorzystaniu pasz z dodatkami antybiotyków powinno się zachować w hodowli wielkostatnej. W dużych skupiskach hodowlanych stwierdza się dość stały skład flory bakteryjnej w przewodach pokarmowych zwierząt. W tych okolicznościach podstawowym zaleceniem postępowania profilaktycznego jest przeciwstawianie się czynnikom zdolnym zaburzyć tę równowagę, a do czynników wywołujących takie zaburzenia należą przede wszystkim środki przeciwbakteryjne.

D. NITROFURANY

Nitrofurany cechuje silne działanie przeciwbakteryjne (paciorkowce, gronkowce, pałeczki Gram-ujemne) i przeciwprzywrotniakowe. Znajdują one także zastosowanie w niektórych robaczycach (schistosomatozy) i grzybicach, jak np. 2-(metoksymetylo)-5-nitro-furan stosowany w dermatomikozach i kandydiach. Związki te zawdzięczają swoje chemioterapeutyczne właściwości przede wszystkim grupie $-\text{NO}_2$ w poz. 5 pierścienia furanu.

TABELA II.4. Nitrofurany



Wzór ogólny pochodnych 5-nitrofuranu

Nazwa	R
Nitrofural	
Furazolidon	
Nitrofurantoina	

Mechanizm działania nitrofuranów nie jest w pełni poznany. Stwierdzono, że u *E. coli* nitrofurazon dodany do podłoża wzrostowego hamuje syntezę kwasów nukleinowych, utlenianie glukozy i pirogronianu oraz obniża poziom ATP. Uważa się też, że nitrofurany hamują syntezę białek i że ingerują w przemianę kwasu pirogronowego. Reakcja, jaka występuje u alkoholików po przyjęciu preparatu nitrofuranowego i wypiciu następnie alkoholu (ból głowy, kołatanie serca, wymioty) może wskazywać, że działanie tych związków polega na blokowaniu enzymów, podobnie jak w przypadku wpływu antabusu (disulfiram, Anticol^o), gdy blokowana jest dehydrogenaza aldehydowa. Gromadzący się wtedy w tkankach aldehyd octowy jest również inhibitorem tego enzymu i szybko pogłębia stan zatrucia. Badania biotransformacji i unieczynniania pochodnych nitrofuranu wykazały, że związki te przede wszystkim ulegają w tkankach redukcji (grupa nitrowa redukowana jest do grupy aminowej), np. nitrofural przekształcony zostaje w organizmie w 5-amino-furfural-semikarbazon, który jest związkiem nietrwałym, więc dalej rozkłada się, przy czym niektóre metabolity zostają zacetylowane (są one pozbawione właściwości przeciwdrobnoustrojowych). Nitrofurany hamują wzrost i podział komórek bakteryjnych. Podobnie też zahamowany zostaje pod ich wpływem rozwój kokcydiów.

Przedstawicielami tej grupy związków są: nitrofural, furazolidon i nitrofurantoina. Syntezy dalszych pochodnych nitrofuranu koncentrują się przede wszystkim wokół tych trzech związków.

Nitrofural (Nitrofural*, Nitrofurazon W) — semikarbazon 5-nitro-2-furaldehydu, jest uważany za środek skuteczny wobec drobnoustrojów Gram-dodatnich i Gram-ujemnych opornych na sulfonamidy i penicylinę. W weterynarii używany jest do profilaktyki i leczenia kokcydiozy jelit ślepych u kurcząt (str. 119). Mniej jest natomiast skuteczny w leczeniu postaci dwunastniczej tego schorzenia oraz w kokcydiozie indyków. Ponadto nadaje się do zwalczania zapalenia jelit u świń powodowanego przez *Salmonella choleraesuis*. Podawany jest z karmą, gdyż nie rozpuszcza się w wodzie. Nitrofural jest związkiem toksycznym, toteż zdarzają się wypadki, w których z przyczyny pomyłek w dozowaniu leku lub osobniczej wrażliwości stwierdzone są objawy zatrucia manifestujące się utratą apetytu, brakiem koordynacji ruchu, osowiałością, rzadziej podnieceniem, natomiast sekcyjnie notuje się zmiany zapalne w przewodzie pokarmowym i zwyrodnienie mięśnia sercowego. Kaczęta są bardziej wrażliwe niż kurczęta. W razie długotrwałego profilaktycznego stosowania następuje odwracalne wstrzymanie spermatogenezy związane ze zmianami w tkance jąder, a także możliwe jest powstawanie opornych szczepów kokcydiów.

Nitrofural ze względu na toksyczność jest rzadko stosowany jako lek pojedynczy, lecz przeważnie w mieszkankach z furazolidonem do leczenia biegunki (Endofuran W), z chloramfenikolem w postaci pałeczek domacicznych (Furometrit W). W maściach (Furacort^o) i zasypkach uży-

wa się go w zwalczaniu mieszanych zakażeń powierzchniowych, przy czym mechaniczne uszkodzenia skórne, rany chirurgiczne wypadkowe oraz rany po oparzeniu leczy się stosując zasypkę kilka razy dziennie. Lek ten może wywołać odczyny skórne — wysypkę alergiczną.

Furazolidon (Furazolidone*, Furazolidon^o, Furoxone) — 3-(5-nitro-2-furfurylideno)-3-amino-2-oksazolidon — jest mniej toksycznym związkiem niż nitrofurantoina. Znajduje również zastosowanie do zwalczania patogennych pierwotniaków (*Eimeria*, *Histomonas*, *Trichomonas*), a także bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Głównie używa się go w białej bieguncie piśklat, tyfusie ptaków, przewlekłej cholery drobiu, zakaźnym zapaleniu jelit ślepych i wątroby u kurcząt i indyków (histomonadoza, tzw. czarna główka). Furazolidon dodawany jest zazwyczaj do paszy lub jako *Furazolidonum solubile compositum* przeznaczony jest do sporządzania roztworów wodnych do picia. Aczkolwiek mniej toksyczny niż nitrofurantoina, nie powinien być podawany sztukom zarodowym. Należy też podkreślić, że cielęta są bardzo wrażliwe na wszystkie pochodne nitrofurantoiny. Związek ten wchodzi w skład preparatów Furinidazol W i Endofuran W.

Nitrofurantoina (Nitrofurantoin*, Nitrofurantoin^o) — N-(5-nitro-2-furfurylideno)-1-aminohydantoina jest używana w weterynarii łącznie z neomycyną (Neonitrowet W) do leczenia biegunek u cieląt i w chorobie obrzękowej. Wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, lecz jej działanie na florę bakteryjną w jelitach jest niepewne. Zaleca się natomiast stosowanie tego leku w infekcjach dróg moczowych u małych zwierząt w dawce: pies *per os* 4 mg/kg 3 razy dziennie.

W ostatnich latach przybył jeszcze jeden związek w grupie pochodnych nitrofurantoiny — N-(β-5-nitro-furylo-2-akrylidyno amino)-hydantoina, zwana furaginą (Furazidin). Działa na bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne (z wyjątkiem pałeczki ropy błękitnej) w stężeniach znacznie niższych niż nitrofurantoina. Szczególnie przydatny okazał się ten związek do leczenia zakażeń dróg moczowych. Jest o wiele mniej toksyczny niż pozostałe pochodne nitrofurantoiny (np. nitrofurantoina jest 18 razy bardziej toksyczna dla białej myszy).

Nitrofurantoiny bywają łączone z antybiotykami, gdyż są dane, iż nie wykazują antagonizmu w działaniu bakteriostatycznym.

E. INNE ŚRODKI PRZECIWBAKTERYJNE

Kwas nalidyksynowy (Nalidixic acid*, Nevigramon, Negram) — kwas 1-etylo-7-metylo-1,8-naftarydino-4-on-3-karboksyloowy — podobnie jak antybiotyki podstawowe, ma znaczną wartość terapeutyczną i cechuje go mała toksyczność. Działa na drobnoustroje Gram-ujemne, głównie na pałeczkę okrężnicy (*E. coli*), a także na bakterie z rodzajów *Proteus*,

Aerobacter, *Klebsiella* — nie działa na pałeczkę ropy błękitnej (*Pseudomonas*). Lek ten jest stosowany w zakażeniach dróg moczowych, przewodu pokarmowego, w posocznicy i innych ogólnych zakażeniach bakteriami Gram-ujemnymi. U cieląt łącznie z neomycyną stosowany jest w bieguncie wywołanej przez *E. coli*. Służy też do zwalczania zakażeń dróg moczowych u psów — 50 mg/kg/dzień, p.o., podzielone na 3 części. Środkiem o działaniu 5—10-krotnie silniejszym i długotrwałym jest kwas oksolinowy (Oxolinic acid*, Gramurin).

Kliochinol (Clioquinol*, Vioform, Enteroseptol^o) — chlorowcopochodna chinoliny, zawierająca atom chloru i atom jodu, działa na bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, grzyby i pierwotniaki (str. 126). Podobnie działa fanchinon. Obydwa te związki wchodzi w skład preparatu Ventribex^o (Mexaform) stosowanego u ludzi w zakażeniach jelitowych. Kliochinol zastosowany doustnie wywołuje niekiedy zaburzenia czynności obwodowego układu nerwowego.

