
Katedra i Zakład Farmakodynamiki, Wydział Farmaceutyczny,
Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr med. dr farm. Józef Jeske

Józef JESKE, Romuald LANGWIŃSKI,
Danuta MALEC, Zbigniew ŁASTOWSKI
i Edmund PRZEGALIŃSKI

**Badanie niektórych własności farmakodynamicznych
erytromycyny — zasady**

**Исследования некоторых фармакодинамических свойств
эритромицина-щелочи**

**An Investigation into some Pharmacodynamic Properties
of *Erythromycinum basicum***

Do badań użyto Erytromycynę zasadę przeznaczoną do stosowania doustnego w leczeniu, produkowaną przez Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne. Wykonano następujące badania: 1) oznaczenie toksyczności ostrej, 2) oznaczenie toksyczności chronicznej, 3) wpływ na ilość erytrocytów i leukocytów we krwi obwodowej, 4) wpływ na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego oraz 5) wpływ na ciśnienie tętnicze krwi i oddech.

Oznaczenie toksyczności ostrej

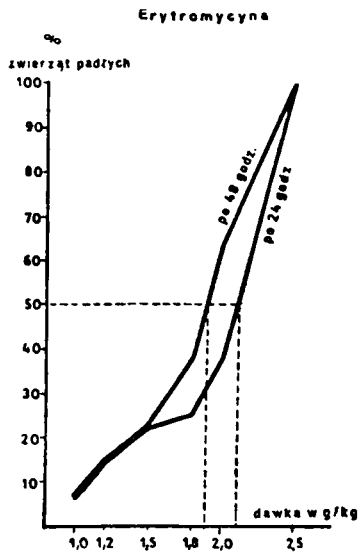
Toksyczność ostrą Erytromycyny-zasady oznaczono na białych myszach wagi 18—22 g, według metody Trevana. Myszy użyte do badań pochodziły z jednej hodowli. Badaną substancję jako 5% zawiesinę w wodzie podawano myszom sondą metalową dożołądkowo. Czas obserwacji wynosił 24 i 48 godzin. Zwierzęta otrzymywały standardową dietę, a przed podaniem antybiotyku były głodzone przez 12 godzin.

Biorąc dostępne nam dane o toksyczności Erytromycyny-zasady (DL_0 podskórnie — ok. 1800 mg/kg wagi ciała, znoszenie pojedynczych doustnych dawek — ok. 2000 mg/kg) oznaczanie toksyczności ostrej

rozpoczęto od podawania seriom myszy wzrastających dawek począwszy od 1000 mg/kg wagi ciała. Wyniki badań zestawiono w tab. 1 i uwi-
doczniono na ryc. 1. Na podstawie wykresu (ryc. 1) ustalono wartość
DL₅₀ dla Erytromycyny-zasady po podaniu doustnym. Wartość DL₅₀
mieściła się w granicach 1900—2100 mg/kg wagi ciała. W celu dodat-

Tabela 1

Dawka w mg/kg	% zwierząt padłych po 24 godzinach	% zwierząt padłych po 48 godzinach
1000	6,6	6,6
1200	14,3	14,3
1500	22,0	22,0
1800	25,0	37,5
2000	37,5	62,5
2500	100,0	100,0



Ryc. 1. Krzywa zależności padłych zwierząt (w procentach) od podanej dawki
wykreślona po 24 i 48-godzinnej obserwacji

Curve illustrating relation of mortality (expressed in percentage) to doses, after
24 and 28 hours of observation

kowego sprawdzenia otrzymanej wartości podano 30 myszom Erytromycynę-zasadę w dawce 2000 mg/kg doustnie. Z tej ilości po 24 godzinach padło 13, a po 48 godzinach 14 sztuk.

Obliczając błąd standardowy dla tej ilości zwierząt przy przewidzianej śmiertelności 50% podstawiono dane do wzoru:

$$\text{błąd standardowy} = \pm \sqrt{\frac{p \cdot q}{n}}$$

gdzie p = odsetek przewidzianych zwierząt, które powinny przeżyć, q = odsetek przewidzianych zwierząt, które powinny paść, i n = liczebność próby.

$$\text{Otrzymano: błąd standardowy} = \pm \sqrt{\frac{50 \cdot 50}{30}} = \pm \sqrt{83,33} = \pm 9,129.$$

Jak z powyższego wynika, błąd standardowy przy 30 myszach użytych do badań wynosi 9,129. Różnica 1 i 2 myszy mniej padłych mieści się więc w granicach błędu standardowego.

Oznaczenie toksyczności chronicznej

Toksyczność chroniczną Erytromycyny-zasady oznaczono na białych szczurach wagi 240—280 g. Zwierzętom przebywającym na standardowej diecie (karma granulowana, placek witaminowy i mleko do picia zamiast wody) podawano doustnie sondą dożołądkową przez 30 dni antybiotyk w ilości 100 mg/kg wagi ciała, co stanowiło ok. 1/20 DL₅₀. Z Erytromycyny (drażetki po 0,1 g) po odpowiednim rozdrobieniu sporządzano 3% zawiesinę w wodzie i w tej postaci podawano ją szczurom doustnie.

Przez cały okres podawania Erytromycyny wszystkie zwierzęta zachowywały się normalnie. Wygląd zewnętrzny szczurów nie wykazywał żadnych zmian, również w wadze nie zauważono istotnych odchyień w porównaniu z grupą zwierząt kontrolnych. Po 30 dniach podawania Erytromycyny 10 spośród badanych zwierząt zabito przez ogłuszenie i skrwawienie oraz poddano sekcji. Wszystkie narządy wewnętrzne makroskopowo miały wygląd normalny. Błona śluzowa żołądka była prawidłowo lśniąca, gładka, bez owrzodzeń. W niższych odcinkach przewodu pokarmowego badaniem makroskopowym także nie stwierdzono zmian patologicznych. Wątroba nie powiększona wykazywała prawidłowe zabarwienie. W innych narządach takich, jak mózg, serce, płuca, nerki, nadnercza i śledziona, nie stwierdzono odchyień od normy.

W celu wykazania czy Erytromycyna przy długotrwałym doustnym podawaniu nie powoduje zmian w strukturze komórkowej narządów wewnętrznych, przekazano wymienione narządy do badań histopatologicznych. Badania te zmian patologicznych nie wykazały.

Wpływ erytromycyny na ilość erytrocytów i leukocytów we krwi obwodowej

Podczas chronicznego podawania Erytromycyny ośmiu szczurom spośród badanych trzykrotnie wykonano morfologię krwi: dzień przed rozpoczęciem podawania (morfologia wstępna) oraz 14 i 28 dnia doustnego stosowania. Otrzymane wyniki zestawiono w tab. 2. Jak wynika z po-

Tabela 2

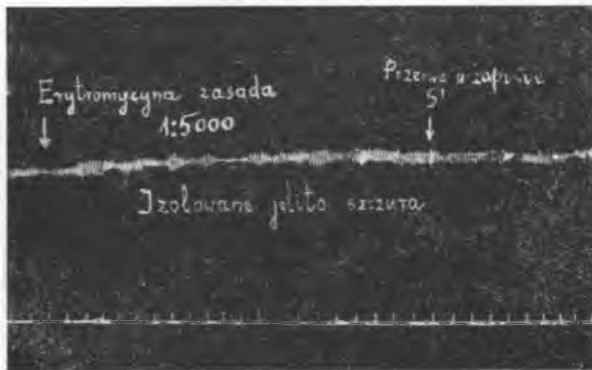
szczur nr		Morfologia wstępna	Morfologia 14 dnia	Morfologia 28 dnia
1	Leukocyty Erytrocyty	9 600 5 240 000	10 800 6 130 000	12 800 5 580 000
2	Leukocyty Erytrocyty	10 000 5 260 000	7 600 5 360 000	9 400 5 940 000
3	Leukocyty Erytrocyty	10 600 6 250 000	11 800 5 250 000	8 600 5 210 000
4	Leukocyty Erytrocyty	9 600 5 370 000	9 200 5 840 000	10 400 5 060 000
5	Leukocyty Erytrocyty	8 600 6 590 000	8 600 6 110 000	10 800 4 530 000
6	Leukocyty Erytrocyty	11 200 4 980 000	9 300 5 940 000	11 000 5 200 000
7	Leukocyty Erytrocyty	11 200 6 250 000	10 600 5 620 000	9 000 6 060 000
8	Leukocyty Erytrocyty	12 800 6 990 000	11 800 6 450 000	9 800 6 770 000

wyższego zestawienia, ilość erytrocytów i leukocytów oznaczona w 14 i 28 dniu podawania Erytromycyny nie różniła się od obrazu krwi otrzymanego przed rozpoczęciem podawania antybiotyku.

Wpływ na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego

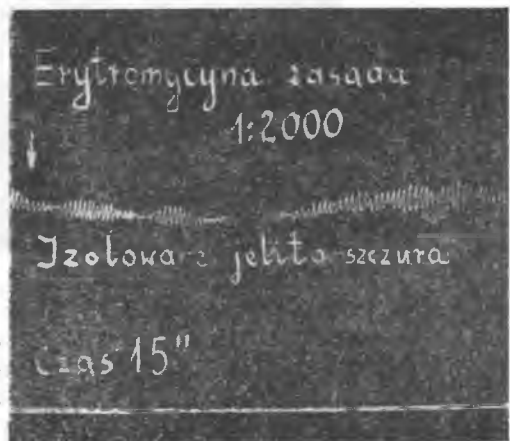
W celu zbadania wpływu Erytromycyny na mięśnie gładkie wykonano doświadczenia na izolowanym jelicie szczura. Badania przeprowadzono według ogólnie przyjętych zasad wg metody Magnusa. Jako płynu odżywczego używano roztworu Ringera, przez który przepuszczano tlen z szybkością 60 pęcherzyków na minutę. Głodzone uprzednio przez 24 godziny szczury zabijano przez ogłuszenie i skrwawienie, a następnie pobierano i używano do badań odcinki jelita cienkiego długości 3 cm. Ruchy jelit zapisano na okopconej taśmie kimografu za pomocą pisaka bocznego.

Wpływ Erytromycyny-zasady na pracę jelita cienkiego przebadano, dodając do płynu odżywczego 5% zawiesinę wodną badanej substancji. Przy stężeniu Erytromycyny 1:10000 do 1:5000 nie dało się zaobserwować żadnych widocznych zmian czynności skurczowej jelita. Nie zmieniło się napięcie mięśniówki gładkiej jelita, rytm oraz siła ruchów perystaltycznych i wahadłowych także nie uległy zaburzeniom (ryc. 2). Przy doprowadzeniu stężenia Erytromycyny w płynie odżywczym do wielkości rzędu 1:2000 do 1:1000 zaobserwowano niewielkiego stopnia obniżenie napięcia mięśni gładkich jelita powracające samoistnie po ok. 3,5 minutach do stanu wyjściowego. Obniżeniu napięcia mięśni gładkich nie towarzyszyły żadne widoczne zmiany w rytmie oraz sile ruchów perystaltycznych i wahadłowych (ryc. 3).



Ryc. 2. Zapis skurczów izolowanego jelita szczura po podaniu Erytromycyny-zasady w stężeniu 1:5000

Recording of the contractions of the isolated small intestine of a rat after the administration of *Erythromycinum basicum* at a concentration of 1:5000



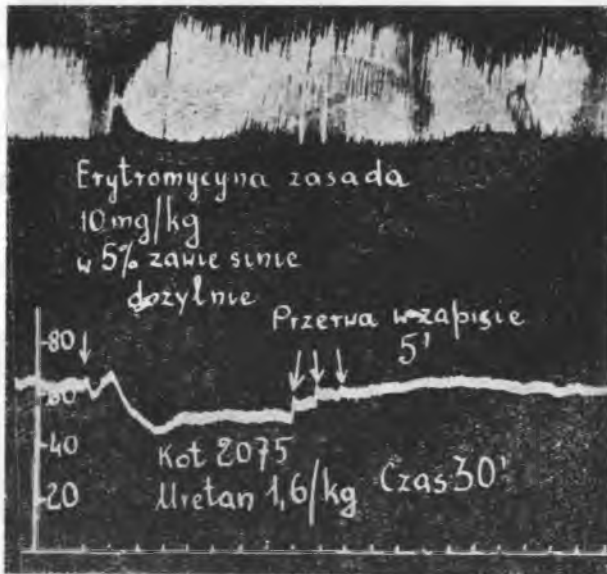
Ryc. 3. Zapis skurczów izolowanego jelita szczura po podaniu Erytromycyny-zasady w stężeniu 1:2000

Recording of the contractions of the isolated small intestine of a rat after administration of *Erythromycinum basicum* at a concentration of 1:2000

Wpływ erytromycyny na ciśnienie tętnicze krwi i oddech

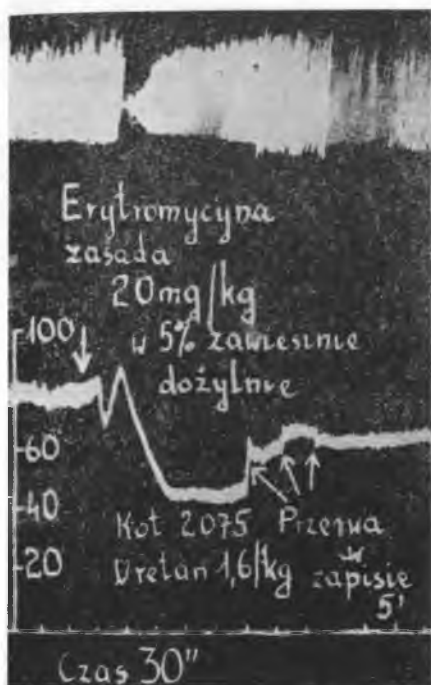
Wpływ Erytromycyny-zasady na ciśnienie tętnicze krwi i oddech przebadano na kotach obu płci wagi 2000—2900 g. Zwierzęta usypiano 10% roztworem uretanu etylowego w dawce 1,6 g/kg wagi ciała. Ciśnienie tętnicze krwi rejestrowano za pomocą manometru rtęciowego Ludwiga w tętnicy szyjnej. Oddech rejestrowano za pomocą bębienka Mareya. Badaną substancję podawano w 5% zawiesinie wodnej do żyły udowej w dawkach od 10 do 100 mg/kg wagi ciała.

Podanie Erytromycyny-zasady w dawce 10 mg/kg wagi ciała powodowało spadek ciśnienia tętniczego krwi o ok. 10 mm sł. Hg. Następnie ciśnienie tętnicze krwi stopniowo powracało do stanu wyjściowego przez okres ok. 20 minut. Spadkowi ciśnienia towarzyszyło znaczne zmniejszenie amplitudy oddechu trwające ok. 15 sekund. Po upływie pół minuty od chwili podania nasilenie ruchów oddechowych powracało do stanu wyjściowego (ryc. 4). Większe dawki Erytromycyny-zasady (np. 20 mg/kg wagi ciała) powodowały większe spadki ciśnienia tętniczego krwi, dłużej utrzymujące się i nie zupełnie powracające do poziomu wyjściowego. Zmniejszenie amplitudy oddechu było także silniej zazna-



Ryc. 4. Krzywa ciśnienia krwi i oddechu u kota wagi 2075 g w narkozie uretanowej (1,6 g/kg) po podaniu dożylnym 5% zawiesiny Erytromycyny-zasady w dawce 10 mg/kg

Recording of arterial pressure and respiration of a cat weighing 2075 g., under urethane anaesthesia (1.6 g/kg), after intravenous administration of 5% suspension of *Erythromycinum basicum* at the amount of 10 mg/kg



Ryc. 5. Krzywa ciśnienia krwi i oddechu u kota wagi 2075 g w narkozie uretanowej (1,6 g/kg) po podaniu dożylnym 5% zawiesiny Erytromycyny-zasady w dawce 20 mg/kg

Recording of arterial pressure and respiration of a cat weighing 2075 g., under urethane anaesthesia (1.6 g/kg), after intravenous administration of 5% suspension of *Erythromycinum basicum* at the amount of 20 mg/kg

czone (ryc. 5). Podawanie dawek rzędu 100 mg/kg wagi ciała powodowało bardzo znaczne spadki ciśnienia (o około 45 mm sł. Hg), które nie powracało do stanu wyjściowego i utrzymywało się przez ponad pół godziny na poziomie o ok. 30 mm sł. Hg niższym od wyjściowego. Tym zmianom w ciśnieniu tętniczym towarzyszyły zaburzenia oddechu podobne do tych, jakie wystąpiły przy podawaniu mniejszych dawek (przyspieszenie i zmniejszenie amplitudy). Po upływie ok. 20 minut zaburzenia w oddychaniu całkowicie ustępowały (ryc. 6).

WNIOSKI

1. Toksyczność ostra Erytromycyny-zasady jako DL_{50} przy podawaniu doustnym waha się w granicach 1900—2100 mg/kg wagi ciała, przy czym przewlekłe jej podawanie nie wykazało uchwytanych zmian histopatologicznych w przebadanych narządach wewnętrznych i w obrazie krwi obwodowej.

2. Badany preparat nie wykazuje istotnego wpływu na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego.

3. Erytromycyna-zasada wywołuje nieznaczny stopień obniżenia się ciśnienia tętniczego krwi proporcjonalnie do stosowanych dożylnych dawek powodując równocześnie wyraźne zmiany w rytmie oddechowym.

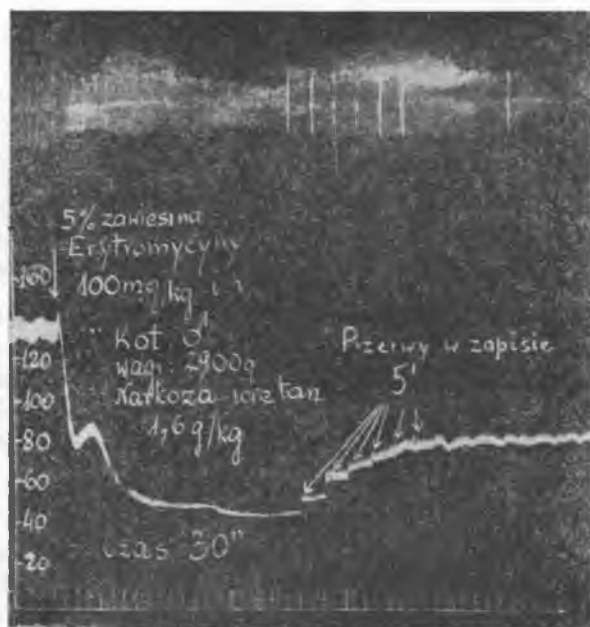


Рис. 6. Krzywa ciśnienia krwi i oddechu u kota wagi 2,9 kg w narkozie uretanowej (1,6 g/kg) po podaniu dożylnym 5% zawiesiny Erytromycyny-zasady w dawce 100 mg/kg

Recording of arterial pressure and respiration of a cat weighing 2,9 kg, under urethane anaesthesia (1.6 g/kg), after intravenous administration of 5% suspension of *Erythromycinum basicum* at the amount of 100 mg/kg

РЕЗЮМЕ

Применяя классические методы фармакологических исследований проведены эксперименты над антибиотиком производства Тархоминских фармацевтических предприятий — эритромицином-щелочью.

Определена острая и хроническая токсичность и влияние препарата на уровень эритроцитов и лейкоцитов в окружающей крови. Имея в виду то, что препарат предназначен для ротовой подачи проведен опыт с целью выяснения влияния этого антибиотика на гладкую мышцу пищеварительного тракта.

Исследовалось также поведение артериального давления и дыхания под влиянием эритромицина-щелочи.

Рис. 1. Кривая зависимости павших животных (в процентах) от примененной дозы, полученная после 24 и 48 часового наблюдения.

Рис. 2. Кривая судорог изолированной кишки крысы после подачи эритромицина-щелочи в концентрации 1 : 5000.

Рис. 3. Кривая судорог изолированной кишки крысы после подачи эритромицина-щелочи в концентрации 1:2000.

Рис. 4. Кривая давления крови и дыхания у кошки весом в 2075 г в уретановом наркозе (1,6 г/кг) после внутривенного введения 5 % эмульсии эритромицина-щелочи в дозе 10 мг/кг.

Рис. 5. Кривая давления крови и дыхания у кошки весом в 2075 г в уретановом наркозе (1,6 г/кг) после внутривенного введения 5 % эмульсии эритромицина-щелочи в дозе 20 мг/кг.

Рис. 6. Кривая давления крови и дыхания у кошки весом в 2900 г в уретановом наркозе (1,6 г/кг) после внутривенного введения 5 % эмульсии эритромицина-щелочи в дозе 100 мг/кг.

S U M M A R Y

Erythromycinum basicum, an antibiotic manufactured by Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne in Tarchomin, was examined by standard pharmacological methods. An estimation was made of the acute toxicity (DL_{50}), chronic toxicity and the influence of the antibiotic on the amount of leukocytes and erythrocytes in the peripheral blood. As *Erythromycinum basicum* was administered orally some experiments were carried out to learn its effect on the smooth muscles of the digestive tract. The effect of the drug on arterial pressure and respiration was also examined.

