

ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN—POLONIA

VOL. XVIII, 20

SECTIO D

1963

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej. Wydział Lekarski.
Akademia Medyczna w Lublinie

i

Katedra i Zakład Farmakodynamiki. Wydział Farmaceutyczny.
Akademia Medyczna w Lublinie

Kierownik: prof. dr med. dr farm. Józef Jeske

Józef JESKE, Halina SZURSKA,
Zdzisław BORZĘCKI
i Zbigniew ŁASTOWSKI

Badanie niektórych własności farmakodynamicznych Viomycyny

Исследование некоторых фармакодинамических свойств Виомицина

An Examination of some Pharmacodynamic Properties of Viomycin

Do badań doświadczalnych użyto antybiotyku Viomycyny produkcji Tarchomińskich Zakładów Farmaceutycznych przeznaczonej w leczeniu do stosowania parenteralnego. Przeprowadzono następujące badania: 1) oznaczenie toksyczności ostrej, 2) oznaczenie toksyczności chronicznej, 3) badanie wpływu na elementy morfotyczne krwi obwodowej i 4) badanie wpływu na ciśnienie krwi i oddech.

Oznaczenie toksyczności ostrej

Toksyczność ostrą Viomycyny oznaczono na białych myszkach wagi 18—22 g wstrzykując dożylnie 1% roztwór Viomycyny. Badane zwierzęta otrzymywały standardową dietę, a przed podaniem antybiotyku były głodzone przez 12 godzin. Oznaczenie toksyczności ostrej badanego antybiotyku rozpoczęto od podawania we wzrastających dawkach począwszy od 200 mg/kg wagi ciała.

Wyniki badań uwidocznił na ryc. 1. DL_{50} obliczona z wykresu według metody Trevana wyniosła 209 mg/kg. Należy podkreślić, że bezpośrednio po wstrzyknięciu Viomycyny myszki wykazywały duży niepokój, występowało przyspieszenie oddechu. Stan powyższy utrzymywał się do 2 minut po czym zwierzęta powracały do normy. U myszek, które nie przeżywały, do wyżej wymienionych objawów dołączały

się drgawki toniczno-kloniczne, które przed padnięciem zwierzęcia przechodziły w skurcz tężcowy połączony z oddaniem moczu.

W celu dodatkowego sprawdzenia DL_{50} odczytanej z wykresu, podano tę dawkę (209 mg/kg) 30 myszkom wagi 18—22 g drogą dożylną. Z tej liczby padło 18 myszek.

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

$$x = \sqrt{\frac{p \cdot q}{n}}$$

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

Otrzymano:

$$x = \sqrt{\frac{50 \cdot 50}{30}} = \sqrt{80,6} = 8,97$$

Jak wynika z powyższego, błąd standardowy przy 30 myszkach użytych do badań wynosi 8,97. Różnica 3 padłych myszy mieści się w granicach błędu standardowego.

Oznaczanie toksyczności chronicznej

Do badań użyto białych szczurów wagi 180 g—200 g, które otrzymały 0,5% roztwór Viomycyny w dawce 30 mg/kg wagi ciała podskórnie codziennie przez okres 4 tygodni. W tym czasie zwierzęta przebywały na stałej diecie (karma granulowana, placek witaminowy, mleko).

Przez 4 tygodniowy okres podawania Viomycyny żadne zwierzę nie padło. W ciągu tego okresu czasu nie zanotowano zmian w wadze i zachowaniu się zwierząt. Pięć szczurów stanowiło grupę kontrolną która pozostawała na wyżej wymienionej diecie.

Po zakończeniu podawania badanego antybiotyku 10 szczurom (którym podawano Viomycynę) i 5 kontrolnym pobrano do badań histopatologicznych następujące narządy: mózg, serce, płuca, wątrobę, śledzionę, żołądek, nerki, nadnercza. Badania histopatologiczne nie wykazywały uchwytynych zmian w wymienionych narządach wewnętrznych.

Badanie wpływu Viomycyny na elementy morfotyczne krwi obwodowej

Badania przeprowadzono na 10 białych szczurach wagi 180—200 g. Oznaczono dwukrotnie morfologię wstępną (przez dwa kolejne dni) a następnie podawano podskórnie 0,5% roztwór Viomycyny w dawce 30 mg/kg przez okres 4 tygodni. Elementy morfotyczne krwi oznaczano w 14 i 28 dniu podawania antybiotyku. Wyniki przedstawiono na tab. 1.

Tabela 1

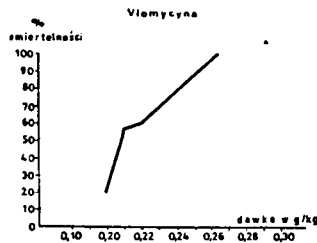
Nr szczura	Morfologia wstępna				Morfologia po 2 tyg. podawania podskórnie Viomycyny		Morfologia po 28 dniach podskórnego podawania Viomycyny	
	Erytrocyty	Leukocyty	Erytrocyty	Leukocyty	Erytrocyty	Leukocyty	Erytrocyty	Leukocyty
1	7 050 000	9 000	6 950 000	9 200	6 790 000	5 000	6 640 000	11 200
2	4 080 000	16 000	4 580 000	14 200	4 240 000	12 600	4 240 000	12 400
3	5 840 000	10 000	4 800 000	8 800	5 940 000	7 000	6 270 000	13 600
4	5 260 000	8 000	5 550 000	9 200	5 130 000	8 200	5 760 000	9 200
5	5 290 000	16 400	4 890 000	14 000	4 810 000	12 400	4 960 000	10 400
6	6 590 000	14 000	7 290 000	12 800	6 940 000	6 000	7 110 000	13 000
7	6 990 000	21 200	6 820 000	18 600	6 930 000	16 400	7 450 000	18 800
8	7 500 000	11 800	7 120 000	10 000	7 250 000	16 000	7 210 000	10 800
9	6 370 000	14 000	6 980 000	13 000	7 160 000	9 000	7 150 000	9 800
10	4 130 000	13 200	4 510 000	13 200	3 520 000	12 000	3 820 000	11 400

Analizując otrzymane wartości stwierdzono, że Viomycyna nie wpływa na poziom leukocytów i erytrocytów we krwi obwodowej.

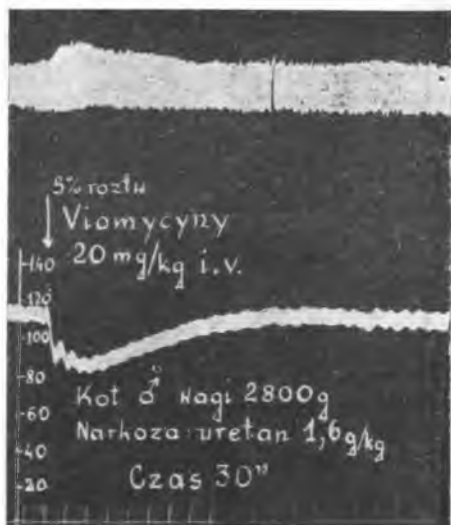
Badanie wpływu na ciśnienie tętnicze krwi i oddech

Do doświadczeń użyto kotów wagi 2800—3400 g. Zwierzęta usypiano 10% roztworem uretanu etylowego w dawkach 1,6 g/kg wagi ciała i 1,7 g/kg wagi ciała. Ciśnienie tętnicze krwi rejestrowano za pomocą manometru rtęciowego Ludwiga w tętnicy szyjnej. Oddech zapisywano za pomocą bębienka Mareya. Do żyły udowej wprowadzono 5% roztwór Viomycyny w dawkach 20, 40, 60, i 80 mg/kg wagi ciała.

Po wprowadzeniu dawki 20 mg/kg wagi ciała ciśnienie tętnicze krwi obniżyło się o około 30 mm słupa Hg. Ciśnienie powracało do normy



Ryc. 1. Krzywa zależności padłych zwierząt (w procentach) od podanej dawki po dożylnym wstrzykiwaniu Viomycyny białym myszom
Curve illustrating relation of mortality of white mice (in percentage) to doses of applied Viomycin



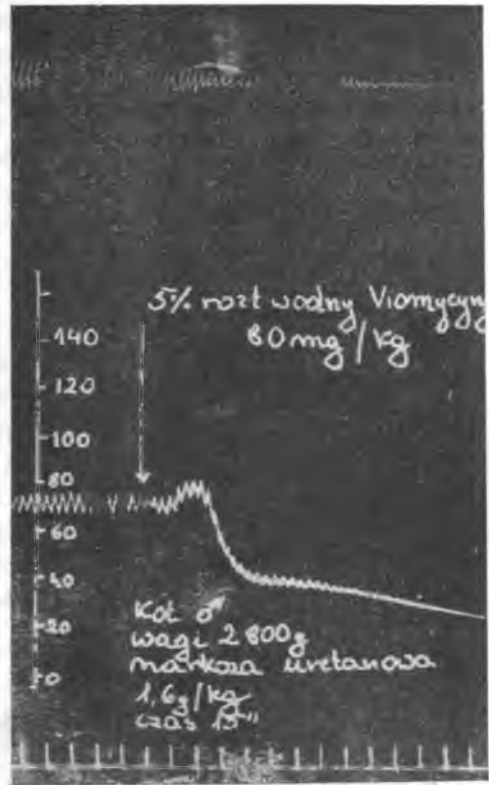
Ryc. 2. Krzywa ciśnienia krwi i oddechu u kota wagi 2,8 kg w narkozie uretanowej po podaniu dożylnym 5% roztworu Viomycyny w dawce 20 mg/kg
Curve of arterial pressure and respiration of a cat weighing 2.8 kg, under urethane anaesthesia, after intravenous administration of 5% solution of Viomycin in dose of 20 mg/kg

Ryc. 3. Krzywa ciśnienia krwi i oddechu u kota wagi 2,8 kg w narkozie uretanowej po podaniu dożylnym 5% roztworu Viomycyny w dawce 40 mg/kg
Curve of arterial pressure and respiration of a cat weighing 2.8 kg, under urethane anaesthesia, after intravenous administration of 5% solution of Viomycin in dose of 40 mg/kg



(stanu wyjściowego) przez okres około 4 minut. Spadkowi ciśnienia towarzyszyło zwiększenie się amplitudy oddechu trwające około 1 minuty, po czym rytm oddechowy powracał do stanu wyjściowego (ryc. 2). Po podaniu dawki 40 mg/kg wagi ciała ciśnienie obniżyło się o około 40 mm słupa Hg, spadek ciśnienia utrzymywał się około 8 minut, po czym ciśnienie wracało do stanu wyjściowego. Obniżce ciśnienia towarzyszyło

Ryc. 4. Krzywa ciśnienia krwi i oddechu u kota wagi 2,8 kg w narkozie uretanowej po podaniu dożylnym 5% roztworu Viomycyny w dawce 80 mg/kg
 Curve of arterial pressure and respiration of a cat weighing 2.8 kg, under urethane anaesthesia, after intravenous administration of 5% solution of Viomycin in dose of 80 mg/kg



Ryc. 5. Krzywa ciśnienia krwi i oddechu u kota wagi 3,4 kg w narkozie uretanowej po podaniu dożylnym 5% roztworu Viomycyny w dawce 60 mg/kg
 Curve of arterial pressure and respiration of a cat weighing 3.4 kg, under urethane anaesthesia, after intravenous administration of 5% solution of Viomycin in dose of 60 mg/kg

przyspieszenie oddechu i zwiększenie amplitudy utrzymujące się około 1 minuty (ryc. 3). Przy dawce 60 mg/kg wagi ciała ciśnienie krwi obniżyło się o około 40 mm słupa Hg. Spadek ciśnienia był długotrwały. Zanotowano nieznaczne zwolnienie oddechu, (ryc. 4). Dawka 80 mg/kg wagi ciała powodowała spadek ciśnienia krwi o około 45 mm słupa Hg. Spadkowi ciśnienia towarzyszył bezdech (ryc. 5).

WNIOSKI

1. Toksyczność ostrą Viomycyny jako DL_{50} przy podawaniu dożylnym białym myszkom wynosiła 209 mg/kg wagi ciała. Przewlekłe podawanie antybiotyku nie wywoływało uchwytnych zmian histopatologicznych w przebadanych narządach wewnętrznych.

2. Viomycyna nie wykazywała wpływu na poziom erytrocytów i leukocytów we krwi obwodowej szczurów.

3. Viomycyna wywołuje miernego stopnia obniżenie ciśnienia tętniczego krwi proporcjonalnie do stosowanych dożylnie dawek, powodując równocześnie zmiany w rytmie oddechowym.

РЕЗЮМЕ

В работе изложены результаты исследования антибиотика Виомицина. Определялась острая токсичность DL_{50} после внутривенной инъекции, а также хроническая токсичность. Проведены также исследования над влиянием Виомицина на артериальное давление крови и дыхание, а также на уровень лейкоцитов и эритроцитов в периферийной крови.

Рис. 1. Кривая, выражающая зависимость количества павших животных (в процентах) от величины дозы после внутривенной инъекции Виомицина белым мышам.

Рис. 2. Кривая давления крови и дыхания у кошки весом 2,8 кг при уретановом наркозе после внутривенной инъекции 5% раствора Виомицина при величине дозы 20 мг/кг.

Рис. 3. Кривая давления крови и дыхания у кошки весом 2,8 кг при уретановом наркозе после внутривенной инъекции 5% раствора Виомицина при величине дозы 40 мг/кг.

Рис. 4. Кривая давления крови и дыхания у кошки весом 2,8 кг при уретановом наркозе после внутривенной инъекции 5% раствора Виомицина при величине дозы 80 мг/кг.

Рис. 5. Кривая давления крови и дыхания у кошки весом 3,4 кг при уретановом наркозе. Величина дозы равна 60 мг/кг.

SUMMARY

An examination of Viomycin was carried out. An estimation was made of the acute toxicity (DL_{50}) by intravenous injection and of the chronic toxicity as well. An examination was also carried out in order to learn the influence of Viomycin on the arterial pressure, respiration and the amount of leukocytes and erythrocytes in the peripheral blood.

