

# Zwyrodnienie siatkówki oraz ślepota u kotów leczonych fluorochinolonami

Jacek Lewicki

z Zakładu Farmakologii i Toksykologii Katedry Nauk Przedklinicznych, Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

**Fluoroquinolone-induced retinal degeneration and blindness in cats.** Lewicki J, Division of Pharmacology and Toxicology, Department of Preclinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw Agricultural University.

Adverse drug reactions are infrequent in small animal ophthalmology and more often appear in dogs than in cats. However, clinical studies and toxicological investigations show that cats are very sensitive to enrofloxacin and other fluoroquinolones. In several examples enrofloxacin induced retinal degeneration and in most cases irreversible acute blindness was seen when administered in cats at doses higher than 5 mg/kg/day. Toxicological experiments in laboratory animals showed that after fluoroquinolone administration similar and dose dependent retinal degeneration can be reproduced from either direct intravitreal injections of drugs or intravenous/oral administration plus exposure to UVA light. Furthermore, fluoroquinolones are similar structurally to chloroquine that is known to directly induce retinal degeneration in laboratory animals including cats. All these observations suggest that fluoroquinolones are retinotoxic and cats are the most sensitive to their action. Fluoroquinolones when injected intravitreally showed direct and dose dependent cytotoxicity on retinal photoreceptor cells. It was also evidenced in several *in vitro* tests that fluoroquinolones (e.g. ciprofloxacin) showed direct cytotoxicity in cancer cell lines as measured by S/G2-M cell cycle arrest, blocking mitochondrial DNA synthesis and induction of apoptosis. Moreover, experimental evidence suggests that both the fluoroquinolone parent compounds and their breakdown products via photodegradation (UVA) are also involved in retinal degeneration, however, this was confirmed only in albino mice. Unfortunately, no specific evidence was presented on the influence of UVA on fluoroquinolone retinotoxicity in cats. Potential influence of other risk factors on fluoroquinolone-induced retinopathy in cats like: rapid intravenous injections, long period of drug administration, age, kidney or liver insufficiency, drug interactions with subsequent parent compound or metabolite accumulation, are still unexplained.

**Keywords:** fluoroquinolones, enrofloxacin, ibafloxacin, marbofloxacin, orbifloxacin, retinal degeneration, blindness, cats.

Działania niepożądane związane z niekorzystnym wpływem leków na proces widzenia są bardzo rzadko obserwowane u psów i kotów. Najczęściej są one rezultatem miejscowego stosowania leków okulistycznych, np. środków miejscowo-znieczulających (1), atropiny (2), pilokarpiny (3) lub glikokortykosteroidów (4, 5). Czasami występują także po podaniu doustnym lub iniekcjach, np. leków antyarytmicznych, przeciwpasożytniczych lub cytostatycznych (6, 7, 8). Klasycznym przykładem takich reakcji w odniesieniu do chemioterapeutyków antybakteryjnych jest suche zapalenie rogówki i spojówki, stosunkowo

często stwierdzane u psów po zastosowaniu sulfonamidów lub ich kombinacji z trimetoprimem (9,10). Wyniki najnowszych badań u kotów wskazują, że gatunek ten jest szczególnie wrażliwy na działanie enrofloksacyny oraz innych fluorochinolonów. Następstwem ich stosowania u kotów, zwłaszcza w wysokich dawkach lub u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby, może być zwyrodnienie siatkówki, prowadzące najczęściej do całkowitej utraty wzroku (11). U progu XXI wieku fakt „nieoczekiwanego” wystąpienia zaburzeń oftalmologicznych po zastosowaniu enrofloksacyny może jednak budzić pewne

wątpliwości, dotyczące prawidłowości wykonanych wcześniej badań toksykologicznych enrofloksacyny oraz przeprowadzonej analizy ryzyka toksykologicznego. Pod koniec lat osiemdziesiątych XX wieku wiadomo było np., że u szczurów i psów otrzymujących przez wiele miesięcy ciprofloksacynę lub pefloksacynę dochodziło do rozwoju zaćmy (12,13). U psów, którym podawano temafloksacynę oraz u kotów, którym podawano kwas nalidysowy (100 mg/kg m.c./dzień), obserwowano różne zmiany histopatologiczne w obrębie siatkówki lub zmiany elektrofizjologiczne podczas badania okulistycznego (14, 15, 16). Już na początku lat dziewięćdziesiątych istniały więc poważne przesłanki do tego, aby podejrzewać ewentualne problemy oftalmologiczne podczas stosowania fluorochinolonów u zwierząt.

Fluorochinolony są grupą chemioterapeutyków antybakteryjnych, które uzyskiwane są całkowicie na drodze syntezy chemicznej. Obecnie w lecznictwie wykorzystywanych jest około 25 związków z tej grupy (tab. 1), przy czym tylko niektóre są stosowane w medycynie weterynaryjnej (17, 18). Spośród nich tylko enrofloksacyna, ibafloksacyna, marbofloksacyna oraz orbifloksacyna znalazły zastosowanie w zwalczaniu zakażeń bakteryjnych u kotów (19, 20, 21, 22).

Fluorochinolony uznawane są jako chemioterapeutyki względnie bezpieczne, zarówno dla ludzi (23), jak i dla zwierząt (24, 25). U psów i kotów leczonych fluorochinolonami obserwuje się czasem typowe zaburzenia żołądkowo-jelitowe (zmniejszenie lub utratę apetytu, nudności, wymioty, biegunkę), które jednak mają najczęściej charakter przejściowy i zwykle nie wymagają odstawienia leku (26). U psów opisano także niewielkie i przejściowe zaburzenia biochemiczne i hematologiczne, takie m.in. jak: kwasica, wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej, wzrost poziomu sodu i bilirubiny niezwiązanej, zwiększenie średniej objętości erytrocytów oraz zmniejszenie poziomu nieorganicznego fosforu, zjonizowanego wapnia, potasu i dwuwęglanów (27). Poważnym następstwem stosowania wysokich dawek fluorochinolonów, zwłaszcza po szybkich iniekcjach dożylnych, mogą być jednak napady drgawek (28). Po zastosowaniu enrofloksacyny u psów chorych na padaczkę obserwowano zwiększenie częstotliwości oraz intensywności drgawek, jednakże działania te, podobnie jak działania nefrotoksyczne, zostały udokumentowane u zwierząt w niewielkim zakresie (16, 29). Bez wątplenia natomiast najpoważniejszym i szeroko opisanym zagrożeniem związanym ze stosowaniem fluorochinolonów u zwierząt są uszkodzenia ścięgien

**Tabela 1. Fluorochinolony stosowane w leczeniu ludzi i zwierząt**

Związki stosowane w leczeniu ludzi	Związki stosowane w leczeniu zwierząt
altrofloksacyna	ciprofloksacyna**
ciprofloksacyna	danofloksacyna
enoksacyna	difloksacyna**
fleroksacyna	enrofloksacyna*
flumechina	flumechina
garenoksacyna	ibafloksacyna*
gatifloksacyna	marbofloksacyna*
gemifloksacyna	norfloksacyna
lewofloksacyna	ofloksacyna
lomefloksacyna	orbifloksacyna*
moksyfloksacyna	sarafloksacyna
norfloksacyna	
ofloksacyna	
pazufloksacyna	
pefloksacyna	
sparfloksacyna	
tosufloksacyna	
trowafloksacyna	

\* Związki dopuszczone do stosowania u kotów  
 \*\* Związki stosowane u kotów eksperymentalnie

i artropatii, które występują jednak prawie wyłącznie u młodych osobników w okresie wzrostu (30, 31). Z tego powodu fluorochinolony są przeciwwskazane do stosowania u rosnących zwierząt. Nie powinny one także być stosowane podczas ciąży oraz w czasie laktacji (17, 25).

Fluorochinolony są używane w leczeniu zakażeń bakteryjnych u psów i kotów od początku lat 90. ubiegłego wieku. W tym czasie prawdopodobnie miliony tych zwierząt otrzymały terapeutyczne dawki enrofloksacyny lub innych fluorochinolonów, nie wykazując przy tym żadnych objawów działania toksycznego. Polecana dla psów i kotów terapeutyczna dawka enrofloksacyny wynosiła wówczas 5 mg/kg m.c./dzień (32). W ogromnej większości przypadków zapewniało to całkowitą eliminację wielu wrażliwych drobnoustrojów, zwłaszcza pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae*, mikoplazm oraz gronkowców. Dla tych bakterii wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC<sub>90</sub>) enrofloksacyny są bowiem bardzo niskie i wynoszą zwykle poniżej 0,125 µg/ml (17, 24). Niestety, w owym czasie nie zdawano sobie jeszcze sprawy z faktu, że efektywność terapeutyczna fluorochinolonów oraz rozwój lekooporności drobnoustrojów są ściśle związane z ich stężeniem w miejscu występowania bakterii. Oprócz pierwotnej wrażliwości drobnoustroju, głównym czynnikiem warunkującym wysoką efektywność terapeutyczną tych leków oraz ograniczającym powstawanie szczepów lekoopornych, okazała się wielkość stosowanej dawki leczniczej.

Wykazano np., że do osiągnięcia odpowiedniego działania bakteriobójczego oraz

maksymalnej skuteczności terapeutycznej fluorochinolonów wymagane jest zastosowanie takiego schematu dawkowania, aby stosunek wielkości pola pod krzywą (AUC<sub>24h</sub>) zmian stężenia leku we krwi do wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC<sub>90</sub>) wynosił AUC<sub>24h</sub>/MIC<sub>90</sub> = 125–250. Jednocześnie w celu maksymalnego ograniczenia mutacji prowadzących do powstawania lekooporności u bakterii, stosunek wartości stężenia maksymalnego (C<sub>maks.</sub>) we krwi do MIC<sub>90</sub> powinien wynosić C<sub>maks.</sub>/MIC<sub>90</sub> > 10 (33, 34). Okazało się jednak, że po doustnym podaniu enrofloksacyny u kotów w dawce 5 mg/kg/dzień, wartości C<sub>maks.</sub> i AUC<sub>24h</sub> wynoszą odpowiednio 1,66 µg/ml oraz 12,9 µg·h/ml, natomiast korzystne wartości współczynników C<sub>maks.</sub>/MIC<sub>90</sub> = 16,6 oraz AUC<sub>24h</sub>/MIC<sub>90</sub> = 129 odnoszą się wyłącznie do drobnoustrojów, których wartości MIC<sub>90</sub> wynoszą jedynie 0,1 µg/ml (25). Pod koniec lat 90. stało się oczywiste, że w przypadku zakażeń wywołanych drobnoustrojami mało wrażliwymi, takimi jak: *Pseudomonas aeruginosa*, *Bordetella bronchiseptica*, *Bartonella henselae*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, dla których wartości MIC<sub>90</sub> enrofloksacyny wynoszą zwykle 0,5–2 µg/ml (17, 35, 36), warunkiem niezbędnym skutecznego leczenia będzie znaczne zwiększenie dobowej dawki fluorochinolonu. Konsekwencją tego było wprowadzenie w 1997 r. w USA i Kanadzie tzw. formuły elastycznego dawkowania, zakładającej zwiększone dawki enrofloksacyny dla psów i kotów (5–20 mg/kg m.c./dzień) w zależności od MIC<sub>90</sub> izolowanego drobnoustroju (32). Nowe zalecenia dotyczące dawkowania enrofloksacyny zostały szybko zaakceptowane przez lekarzy we-

terynarii. Jednocześnie coraz częściej miały także miejsce przypadki wielokrotnego przekraczania proponowanych dawek enrofloksacyny, nawet u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek i wątroby (37, 38). Nie obserwowane wcześniej u kotów działania niepożądane enrofloksacyny zaczęły się pojawiać nie tylko w zwiększonej liczbie przypadków, ale przede wszystkim ze znacznym nasileniem objawów działania toksycznego – głównie w postaci całkowitej utraty wzroku (37, 39, 40). Ostatecznie w lipcu 2000 r. firma Bayer Animal Health poinformowała o wysokim ryzyku występowania retinopatii u kotów leczonych enrofloksacyną w dawkach powyżej 5 mg/kg m.c./dzień (41).

### Retinopatia po zastosowaniu enrofloksacyny

Wyniki badań wskazują, że koty są szczególnie wrażliwe na działanie enrofloksacyny, a następstwem jej działania może być czasowa, częściowa lub całkowita utrata wzroku (37). Wstępne szacunki dotyczące częstotliwości występowania uszkodzeń siatkówki u kotów leczonych enrofloksacyną zakładają, że działania te występują jedynie u 0,0008% zwierząt, tj. u jednego na 122 414 leczonych kotów (41). Badania toksykologiczne przeprowadzone przez firmę Bayer Animal Health w okresie poprzedzającym dopuszczenie enrofloksacyny do stosowania u kotów nie wykazały jednak żadnych przypadków zwyrodnienia siatkówki u badanych zwierząt. Dawka enrofloksacyny wynosząca 25 mg/kg m.c./dzień i podawana przez 30 dni powodowała jedynie przejściowe wymioty lub uszkodzenia chrząstek stawowych. Również dawki w zakresie 50–125 mg/kg m.c./dzień (stosowane przez 5–6 dni) nie powodowały u kotów wystąpienia jakichkolwiek zaburzeń oftalmologicznych, chociaż obserwowano ostre objawy zatrucia (wymioty, depresję, zaburzenia koordynacji ruchów, drgawki) oraz przypadki zejść śmiertelnych (42, 43).

Pierwsza publikacja szczegółowo opisująca liczne przypadki zwyrodnienia siatkówki u kotów leczonych enrofloksacyną została przedstawiona w 2001 r. przez Gellata i wsp. (37), chociaż pojedyncze przypadki retinopatii związane z jej stosowaniem u kotów zostały opisane w 1999 r. (44). Ponadto już w 1990 r. opisano przypadek czasowej utraty wzroku u człowieka, który przez 60 dni był leczony wysokimi (1500 mg/dzień) dawkami ciprofloksacyny (45), będącej także aktywnym farmakologicznie oraz głównym metabolitem enrofloksacyny (46, 47). Uszkodzenie siatkówki oraz zmiany elektroretinogramu po wewnątrzgałkowym zastosowaniu wysokich dawek ci-

profloksacyny (> 500 µg) stwierdzano także u królików (48,49). W pojedynczych doświadczeniach uszkodzenie siatkówki, zmiany elektretinogramu oraz uszkodzenie rógówki stwierdzano u królików po śródgątkowej iniekcji ciprofloksacyny w dawkach powyżej 100 µg (50).

W badaniach Gelatta i wsp., u niemal wszystkich kotów w okresie bezpośrednio po podaniu enrofloksacyny (od 2 dni do 12 tygodni), stwierdzano znaczne rozszerzenie źrenicy (37). Badanie okulistyczne wykazało rozsiane zwyrodnienie zewnętrznej części siatkówki, charakteryzujące się m.in. postępującym zanikiem naczyń krwionośnych oraz nasilonym odbijaniem światła przez nabłonek barwnikowy. Ponadto w badaniu elektretinograficznym nie stwierdzono obecności żadnych potencjałów czynnościowych pod wpływem bodźców świetlnych. Autorzy tej publikacji wysunęli hipotezę, że obserwowane przypadki ślepoty u kotów mają charakter idiosynkrazji (37). Podobną opinię wyrazili także inni autorzy (39).

Szczegółowa analiza opisanych przez Gelatta i wsp. (37) przypadków ślepoty u kotów wykazała jednak pewne dodatkowe prawidłowości. Spośród 17 badanych zwierząt aż 16 otrzymało dawki dobowe powyżej 5 mg/kg m.c. (7,5–54 mg/kg m.c. przez 4–120 dni), co może wskazywać, że obserwowane działanie toksyczne enrofloksacyny zależy np. od wielkości dawki. Kot, który przez 8 dni otrzymywał doustną dawkę enrofloksacyny wynoszącą 4,6 mg/kg m.c./dzień miał 15 lat, i chociaż nie odnotowano tego w dokumentacji klinicznej, jest wielce prawdopodobne, że współistniejący stan niewydolności nerek lub wątroby mógł przyczynić się do zmniejszenia klirensu całkowitego enrofloksacyny oraz wzrostu jej stężenia we krwi oraz innych tkankach. Potwierdzeniem tego może być także fakt, że ślepota u kotów powyżej 12. roku życia rozwijała się przy dawkach wynoszących średnio 10 mg/kg m.c./dzień, a więc znacznie niższych niż u kotów poniżej 9. roku życia – średnio 22 mg/kg m.c./dzień (37). Niestety, wyniki badań klinicznej farmakokinetyki enrofloksacyny u psów i kotów z niewydolnościami narządowymi nie zostały dotychczas przedstawione. Badania tempa eliminacji marbofloksacyny u psów z eksperymentalną niewydolnością nerek wykazały, że 48% zmniejszenie filtracji kłębuszkowej nerek prowadziło np. do istotnego zmniejszenia klirensu całkowitego marbofloksacyny, 10% wzrostu AUC dla marbofloksacyny oraz 100% wzrostu AUC dla jej głównego metabolitu, tj. N-okso-marbofloksacyny (51). Ponadto badania przeprowadzone u ludzi z niewy-

dolnością nerek lub wątroby również wykazały, że eliminacja wielu fluorochinolonów (m.in. ciprofloksacyny) ulegała znacznemu zmniejszeniu, czego następstwem było zmniejszenie klirensu całkowitego, zwiększenie biologicznego okresu półtrwania, zwiększenie stężenia maksymalnego we krwi oraz zwiększenie wartości AUC, zarówno dla związków macierzystych, jak i dla ich metabolitów (52, 53, 54, 55, 56). Wykazano również, że u ludzi z przewlekłą niewydolnością nerek, którym podawano normalne dawki flumechiny (1200 mg/dzień), dochodziło do zaburzeń ostrości widzenia oraz obustronnego i symetrycznego odklejenia siatkówki w obrębie plamki żółtej. Według autorów tej publikacji obserwowane zaburzenia były następstwem bezpośredniego działania cytotoksycznego flumechiny na siatkówkę (57).

### **Badania toksykologiczne enrofloksacyny u kotów**

Gdy okazało się, że przypadki retinopatii u kotów są związane ze stosowaniem enrofloksacyny, firma Bayer Animal Health przeprowadziła kolejne badania toksykologiczne u tego gatunku. Do doświadczeń użyto 32 koty w wieku 6–8 miesięcy, którym podawano doustnie enrofloksacynę w dawkach: 5, 20 i 50 mg/kg m.c./dzień przez 21 dni. U zwierząt kontrolnych oraz otrzymujących enrofloksacynę w dawce 5 mg/kg m.c./dzień nie stwierdzono żadnych zaburzeń oftalmologicznych. U kotów, które otrzymywały enrofloksacynę w dawkach 20 lub 50 mg/kg m.c./dzień stwierdzano jednak zmiany zabarwienia dna oka oraz słabe, umiarkowane bądź silne objawy zwyrodnienia siatkówki. U niektórych zwierząt dochodziło do całkowitej ślepoty, potwierdzonej badaniem elektretinograficznym (32, 43). Podobne wyniki uzyskano także w badaniach toksykologicznych przeprowadzonych w College of Veterinary Medicine – University of Missouri (USA). Po doustnym podaniu enrofloksacyny u dorosłych kotów w dawce 50 mg/kg m.c./dzień przez 3–7 dni, u wszystkich badanych zwierząt stwierdzono szare zabarwienie dna oka oraz postępujący zanik naczyń krwionośnych (58). Ponadto już po 24 godzinach od pierwszej dawki enrofloksacyny stwierdzano zmiany elektretinogramu, a po 3 dniach w ogóle nie rejestrowano potencjałów czynnościowych w zakresie fal typu B. Potencjałów czynnościowych w zakresie fal typu A nie rejestrowano po 5 dniach stosowania enrofloksacyny (58). W badaniach histopatologicznych wykazano natomiast silne uszkodzenie zewnętrznej części siatkówki, charakteryzujące się m.in. wakuolizacją komórek wzrokowych oraz zanikiem pręcików (59).

Niestety, w badaniach toksykologicznych przeprowadzonych przez firmę Bayer Animal Health użyto wyłącznie młodych i zdrowych kotów, co nadal uniemożliwia pełną ocenę bezpieczeństwa stosowania enrofloksacyny w dawce 5 mg/kg m.c./dzień u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby, zwłaszcza że nieznane są także wyniki badań klinicznej farmakokinetyki enrofloksacyny u takich pacjentów. Niezrozumiałe jest także to, dlaczego w początkowych badaniach toksykologicznych na kotach przeprowadzonych przez firmę Bayer Animal Health, w których podawano dawki enrofloksacyny w zakresie 25–125 mg/kg m.c./dzień, nie stwierdzono żadnych zaburzeń oftalmologicznych, chociaż bez trudu wykazano je kilkanaście lat później w zakresie dawek 20–50 mg/kg m.c./dzień (43, 58, 59).

### **Ryzyko retinopatii po zastosowaniu innych fluorochinolonów**

Przypadki retinopatii oraz ślepoty u kotów, będące następstwem stosowania enrofloksacyny, stały się powodem podejrzenia, że również inne fluorochinolony mogą być przyczyną występowania zaburzeń oftalmologicznych u tego gatunku. Dodatkowym uzasadnieniem tych podejrzeń były także wyniki badań fluorochinolonów podawanych bezpośrednio do gałki ocznej u królików. W doświadczeniach tych wykazano bowiem uszkodzenie komórek wzrokowych siatkówki oraz zmiany elektretinogramu po iniekcjach ciprofloksacyny – powyżej 100 µg (48,49,50), ofloksacyny – powyżej 500 µg (60) – oraz norfloksacyny – 500 µg (61). Uszkodzenia nabłonka barwnikowego, komórek wzrokowych oraz włókien nerwu wzrokowego obserwowano także w najnowszych badaniach z użyciem trowafloksacyny. W doświadczeniach tych wykazano jednak, że obserwowane zmiany zwyrodnieniowe u królików występują po iniekcjach tego leku już w dawkach powyżej 50 µg (ocena na podstawie mikroskopii elektronowej), chociaż wyniki badania oftalmoskopowego oraz mikroskopii świetlnej wykazały zmiany zwyrodnieniowe siatkówki dopiero w dawkach powyżej 500 µg (62).

**Ibafloksacyna.** U kotów w wieku 8–11 miesięcy, którym doustnie podawano ibafloksacynę w dawkach: 15, 45 i 75 mg/kg m.c./dzień przez 30 dni, nie stwierdzono żadnych zaburzeń oftalmologicznych (63).

**Marbofloksacyna.** U kotów w wieku 8 miesięcy, którym doustnie podawano marbofloksacynę w dawkach: 5,5, 16,5 i 27,5 mg/kg m.c./dzień przez 42 dni lub 55 mg/kg m.c./dzień przez 14 dni, nie

stwierdzono żadnych zaburzeń oftalmologicznych (21).

**Orbifloksacyna.** U kotów w wieku 13–17 miesięcy, którym doustnie podawano orbifloksacynę w dawkach: 7,5, 22,5 i 37,5 mg/kg m.c./dzień przez 30 dni, nie stwierdzono żadnych zaburzeń oftalmologicznych (22). W badaniach przeprowadzonych na kotach w wieku 6 miesięcy, którym doustnie podawano orbifloksacynę w dawkach: 15, 45 i 75 mg/kg m.c./dzień przez 30 dni, wykazano jednak, że przy stosowaniu wysokich dawek tego leku (45 i 75 mg/kg m.c./dzień) dochodziło do rozwoju ogniskowych zmian zwyrodnieniowych siatkówki, połączonych z nasilonym odbijaniem światła od nabłonka barwnikowego (64).

Wyniki badań toksykologicznych iba-floksacyny, marbofloksacyny i orbifloksacyny wskazują, że w zakresie polecanych dawek terapeutycznych nie istnieje ryzyko występowania jakichkolwiek zaburzeń oftalmologicznych u kotów. Działania takie nie występują również przy stosowaniu dawek nawet 5-krotnie przewyższających zalecane dawki terapeutyczne. Obserwowane zmiany zwyrodnieniowe siatkówki u kotów otrzymujących wysokie dawki orbifloksacyny wskazują jednak, że działanie to (podobnie jak w przypadku enrofloksacyny) jest najprawdopodobniej związane z wielkością dawki fluorochinolonu i nie ma charakteru idiosynkrazji, co pierwotnie sugerowali autorzy różnych publikacji (37, 39). Po raz kolejny należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że dotychczasowe badania toksykologiczne fluorochinolonów były przeprowadzane wyłącznie na młodych oraz zdrowych kotach, co uniemożliwia pełną ocenę bezpieczeństwa ich stosowania u tego gatunku, zwłaszcza w sytuacji współistniejących stanów niewydolności nerek lub wątroby. Zawarte w drukach informacyjnych preparatów handlowych enrofloksacyny i marbofloksacyny sformułowania, że „fluorochinolony powinny być ostrożnie stosowane u kotów z powodu ryzyka występowania retinopatii” (21, 43), w pełni oddają niedostatek wiedzy w tym zakresie.

## Mechanizmy powstawania retinopatii

Na podstawie zebranych dotychczas informacji o przypadkach ślepoty u kotów leczonych enrofloksacyną oraz w oparciu o wyniki przeprowadzonych badań toksykologicznych różnych fluorochinolonów należy zakładać, że główną przyczyną trwałej utraty wzroku jest nieodwracalne zwyrodnienie zewnętrznej części siatkówki. Obecnie postulowane są dwa mechanizmy prowadzące

do takiego zwyrodnienia. Pierwszy, to mechanizm bezpośredniego działania cytotoksycznego fluorochinolonów na komórki siatkówki, zwłaszcza na komórki wzrokowe – określane mianem indukcji chemicznej. Drugi, to mechanizm związany z cytotoksycznym wpływem produktów degradacji fluorochinolonów, powstających pod wpływem promieniowania ultrafioletowego typu A (315–400 nm) – określane jako reakcja fototoksyczna (11).

**Indukcja chemiczna.** Fluorochinolony są lekami podobnymi strukturalnie do związków, których działania toksyczne na nerw wzrokowy oraz siatkówkę zostały opisane już dawno temu. Do tych związków należą m.in.: chlorochina, chinina, chinidyna oraz chlorowane hydroksychinolony (45). U kotów pod wpływem fosforanu chlorochiny (1,5–6 mg/kg m.c./dzień) już po 4–7 tygodniach jej stosowania może dojść do rozwoju retinopatii, charakteryzującej się m.in. obrzękiem komórek nabłonka barwnikowego oraz obecnością PAS-dodatnich ziarnistości, zwłaszcza w obrębie komórek zwojowych siatkówki (65, 66). Interesujący jednak jest fakt, że zwiększenie liczby lizosomów w komórkach nabłonka barwnikowego obserwowano u kotów głównie w obszarze pozbawionym melaniny oraz że obszary tego nabłonka z wysoką koncentracją melaniny pozostały niemal niezmienione (66, 67). W innych doświadczeniach wykazano natomiast, że chlorochina wykazuje wysokie powinowactwo do melaniny i kumuluje się wewnątrz lizosomów komórek nabłonka barwnikowego, co może być bezpośrednią przyczyną śmierci tych komórek (68, 69). Ponadto w licznych badaniach stwierdzono, że również fluorochinolony wykazują wysokie powinowactwo do melaniny i są wychwytywane m.in. przez tęczęwkę, ciało rzęskowe oraz błonę naczyniową (61, 70, 71). Tworzenie kompleksów z melaniną może być więc jedną z przyczyn toksycznego wpływu fluorochinolonów na siatkówkę. Mechanizm ten sugerowany jest od wielu lat i dotyczy uszkodzeń siatkówki powodowanych także przez wiele innych leków (72, 73). Nie brakuje jednak w tym względzie głosów polemicznych. Według Leblanca zdolność do wiązania się różnych leków z melaniną oraz retinopatia, to dwa całkowicie odrębne zagadnienia, które powinny być wyjaśnione w testach toksykologicznych z użyciem zwierząt albinotycznych (74). Bez względu jednak na fakt tworzenia kompleksów fluorochinolony-melanina, wyniki najnowszych badań z użyciem ciprofloksacyny i norfloksacyny wykazały, że działanie cytotoksyczne fluorochinolonów obserwowane *in vitro* (test z użyciem komórek raka szyjki macicy – HeLa) jest przede wszystkim następstwem destabilizacji lizosomów, z których uwalnia-

ne są katepsyny B i D. W badaniach tych stwierdzono jednocześnie, że działanie cytotoksyczne ciprofloksacyny występowało niezależnie od obecności promieniowania UVA, natomiast norfloksacyna do indukcji efektu cytotoksycznego w komórkach HeLa zawsze wymagała obecności promieniowania UVA (75). Bardzo ciekawe jest także to, że fluorochinolony (m.in. ciprofloksacyna) z powodu swoich właściwości cytotoksycznych są obecnie testowane pod kątem ich wykorzystywania w chemioterapii nowotworów układu moczowego (76, 77).

**Reakcja fototoksyczna.** Działanie fototoksyczne fluorochinolonów u ludzi i zwierząt laboratoryjnych jest zjawiskiem dobrze znanym od wielu lat. Najczęściej manifestuje się ono w postaci różnych zmian skórnych (od rumienia do rozległych zmian martwiczych), które mogą przypominać np. reakcję fotouczuleniową (23). Bardzo rzadko działanie fototoksyczne fluorochinolonów może również przybierać postać zwyrodnienia siatkówki, co dotychczas zostało opisane jedynie u myszy albinotycznych (78, 79, 80, 81).

Mechanizm fototoksycznego działania fluorochinolonów jest związany z cytotoksycznym wpływem produktów degradacji tych związków, które powstają pod wpływem światła ultrafioletowego oraz ich zdolnością do uwalniania tlenu atomowego oraz wolnych rodników (82, 83). Uważa się, że uwalniane reaktywne cząsteczki oddziałują następnie na błony fosfolipidowe komórek, co rozpoczyna proces zapalenia (84), przy czym głównymi mediatorami rozwijającej się reakcji zapalnej są prostanoidy, a nie leukotrieny lub histamina (79).

Działanie fototoksyczne fluorochinolonów przybiera nie tylko różne formy w zakresie obserwowanych objawów patologicznych, ale przede wszystkim związane jest z rodzajem samego fluorochinolonu. Szereg obrazujący ryzyko występowania reakcji fototoksycznej przedstawia się następująco: lomefloksacyna, fleroksacyna > sparfloksacyna > enoksacyna > pefloksacyna > ciprofloksacyna, grepfloksacyna > norfloksacyna, ofloksacyna, lewofloksacyna i trowafloksacyna (23, 85), chociaż w zależności od zastosowanego modelu oceny nasilenia reakcji fototoksycznej może się on również przedstawiać nieco inaczej (86). Znaczne różnice w zdolności indukowania reakcji fototoksycznej są głównie związane z obecnością różnych podstawników przy węglu C<sub>8</sub> lub azocie N<sub>8</sub> pierścienia 4-chinoliny, stanowiącego podstawowy szkielet budowy fluorochinolonów (87). Największa częstość występowania reakcji fototoksycznej jest związana z obecnością chlorowców, zwłaszcza fluoru, przy C<sub>8</sub>/N<sub>8</sub> oraz

różnych podstawników (np. grupy metylowej) przy C<sub>5</sub>; najmniejsza natomiast, gdy w pozycji C<sub>8</sub> występuje grupa –O–CH<sub>3</sub> (88, 89).

Objawy zwyrodnienia siatkówki u myszy, którym podawano fluorochinolony, a następnie naświetlano promieniowaniem UVA, opisano po raz pierwszy w 1993 r. (78). U myszy albinotycznych, które otrzymywały doustnie sparfloksacyne w dawkach 50 lub 100 mg/kg m.c., a następnie przez 4 godziny były naświetlane, już po 2 godzinach stwierdzano początkowe objawy zwyrodnienia siatkówki, charakteryzujące się wakuolizacją komórek wzrokowych oraz obrzękiem nabłonka barwnikowego. Podobne zmiany obserwowano u myszy albinotycznych po podaniu enoksacyliny (400 i 800 mg/kg m.c.), natomiast nie stwierdzano ich po zastosowaniu lewofloksacyliny (78, 79). W kolejnych doświadczeniach z użyciem m.in. enoksacyliny (200–400 mg/kg m.c.), lomefloksacyliny (200–400 mg/kg m.c.) oraz sparfloksacyliny (50–100 mg/kg m.c.) potwierdzono występowanie zwyrodnienia siatkówki u myszy albinotycznych, natomiast nie obserwowano takiego działania u myszy z normalną obecnością pigmentu, nawet u zwierząt z farmakologicznie rozszerzoną zrenicą. Stwierdzono jednocześnie, że obserwowane u myszy zwyrodnienie siatkówki jest następstwem indukcji procesu apoptozy (80). Fakt występowania fototoksycznego zwyrodnienia siatkówki wyłącznie u myszy albinotycznych jest zaskakujący, a w każdym razie nadal pozostaje niewyjaśniony. Autorzy publikacji spekulują, że zdolność tworzenia kompleksów fluorochinolony-melanina w obrębie różnych struktur gałki ocznej paradoksalnie chroni normalne myszy przed uszkodzeniem siatkówki, bowiem ogranicza to ilość fluorochinolonu, który mógłby bezpośrednio oddziaływać na komórki wzrokowe (80). Poza tym istnieją także dane wskazujące, że melanina obecna wewnątrz gałki ocznej pełni rolę antyoksydanta (74). W najnowszych doświadczeniach z użyciem sitafloksacyliny stwierdzono również, że będące następstwem reakcji fototoksycznej zwyrodnienie siatkówki u myszy jest bezpośrednio związane z wielkością dawki jednorazowej oraz stężeniem maksymalnym tego leku w obrębie gałki ocznej (81). U myszy, u których obserwowano działanie fototoksyczne sitafloksacyliny w obrębie skóry małżowin usznych, nasilenie zmian patologicznych było również wprost proporcjonalne do wielkości zastosowanej dawki, natomiast dodatkowym czynnikiem powodującym nasilenie objawów zapalenia była wielkość pola pod krzywą (AUC) zmian koncentracji leku w małżowinie usznej (81, 83).

## Podsumowanie

Wyniki obserwacji klinicznych oraz badań toksykologicznych wskazują, że koty są bardzo wrażliwe na działanie enrofloksacyliny oraz innych fluorochinolonów, a następstwem stosowania enrofloksacyliny w dawkach powyżej 5 mg/kg m.c./dzień może być zwyrodnienie siatkówki, prowadzące najczęściej do całkowitej utraty wzroku (37, 58, 64). Również wyniki badań toksykologicznych z użyciem zwierząt laboratoryjnych wskazują, że następstwem śródgałkowego stosowania fluorochinolonów (49, 60, 61, 62) albo doustnego lub dożylnego ich podawania i równoczesnej ekspozycji zwierząt na promieniowanie UVA (78, 79, 80), może być zwyrodnienie siatkówki podobne do zwyrodnienia obserwowanego u kotów po zastosowaniu enrofloksacyliny. Ponadto fluorochinolony są związkami strukturalnie podobnymi do chlorochiny, dla której również wykazano działanie uszkadzające siatkówkę u kotów (65, 66, 67). Obserwacje te skłaniają do stwierdzenia, że fluorochinolony działają retinotoksycznie, a koty są gatunkiem szczególnie wrażliwym na ich działanie. Wiele wskazuje również na to, że działanie retinotoksyczne fluorochinolonów jest związane bezpośrednio z wielkością zastosowanej dawki lub zależy od stężenia maksymalnego fluorochinolonu w płynach biologicznych lub tkankach (37, 64, 81). Czynniki sprzyjającymi retinopatii w przebiegu terapeutycznego stosowania fluorochinolonów wydają się także stany niewydolności nerek lub wątroby (38, 57). Potencjalnymi czynnikami sprzyjającymi retinopatii mogą być wreszcie: szybkie iniekcje dożylnie fluorochinolonów, długi okres ich stosowania, zaawansowany wiek pacjenta oraz interakcje z innymi lekami, prowadzące do zahamowania metabolizmu lub upośledzenia wydalania fluorochinolonów z organizmu (11).

Wyniki badań u zwierząt laboratoryjnych, w których fluorochinolony wstrzykiwano bezpośrednio do wnętrza gałki ocznej wskazują, że uszkodzenie siatkówki jest następstwem bezpośredniego działania cytotoksycznego na komórki wzrokowe (49, 60, 61, 62). Częściowym potwierdzeniem tego mogą być także wyniki badań cytotoksyczności w liniach komórek nowotworowych, w których ciprofloksacylina powodowała zahamowanie cyklu komórkowego (fazy S/G<sub>2</sub>-M), zatrzymanie syntezy DNA w mitochondriach oraz indukcję procesu apoptozy (90, 91). Nie można również wykluczyć, że obserwowane u kotów zwyrodnienie siatkówki wynika z uruchomienia reakcji fototoksycznej (82), chociaż działanie takie stwierdzono jedynie u myszy albinotycznych (78, 79, 80). Potencjalny wpływ

promieniowania UVA (oraz innych wymienionych wcześniej czynników) na częstość występowania retinopatii u kotów nadal pozostaje niewyjaśniony.

## Piśmiennictwo

- Koch S.A., Rubin L.F.: Ocular sensitivity of dogs to topical tetracaine. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1969, **154**, 15–16.
- Hollingsworth S.R., Canton D.D., Buyukmihci N.C.: Effect of topically administered atropine on tear production in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1992, **200**, 1481–1484.
- Krohne S.G., Gionfriddo J., Morrison E.A.: Inhibition of pilocarpine-induced aqueous humor flare, hypotony, and miosis by topical administration of anti-inflammatory and anesthetic drugs to dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1998, **59**, 482–488.
- Zhan G.-L., Mirandi O.C., Bito L.Z.: Steroid glaucoma: corticosteroid-induced ocular hypertension in cats. *Exp. Eye Res.* 1992, **54**, 211–218.
- Gelatt K.N., MacKay E.O.: The ocular hypertensive effects of topical 0.1% dexamethasone in Beagles with inherited glaucoma. *J. Ocular Pharmacol. Ther.* 1998, **14**, 57–65.
- Schaller J.P., Wyman M., Weisbrode S.E., Olsen R.G.: Induction of retinal degeneration in cats by methylnitrosourea and ketamine hydrochloride. *Vet. Pathol.* 1981, **18**, 239–247.
- Gratzek A.T., Calvert C.A., Martin C.L., Kaswan R.L.: Corneal edema in dogs treated with tetracycline. *Prog. Vet. Comp. Ophthalmol.* 1993, **3**, 47–51.
- McEntee K., Grauwels M., Clercq C., Henroteaux M.: Clozapine intoxication in a dog. *Vet. Human Toxicol.* 1995, **37**, 234–236.
- Collins B.K., Moore C.P., Hagee J.H.: Sulfonamide-associated keratoconjunctivitis sicca and corneal ulceration in a dysuric dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1986, **189**, 924–926.
- Berger S.L., Scagliotti R.H., Lund E.M.: A quantitative study of the effects of Tribissen on canine tear production. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1995, **31**, 236–241.
- Wiebe V., Hamilton P.: Fluoroquinolone-induced retinal degeneration in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2002, **221**, 1568–1571.
- Schlüter G.: Ciprofloxacin: review of potential toxicologic effects. *Am. J. Med.* 1987, **82** (Suppl. 4A), 91–93.
- Christ W., Lehnert T., Ulbrich B.: Specific toxicologic aspects of the quinolones. *Rev. Infect. Dis.* 1988, **10** (Suppl. 1), S141–S146.
- Corrado M.L., Struble W.E., Peter C., Hoagland V., Sabbaj J.: Norfloxacin: review of safety studies. *Am. J. Med* 1987, **82** (Suppl. 6B), 22–26.
- Krasula R.W., Pernet A.G.: Comparison of organ-specific toxicity of temafloxacin in animals and humans. *Am. J. Med.* 1991, **91** (Suppl. 6A), 38–41.
- Patterson D.R.: Quinolone toxicity: methods of assessment. *Am. J. Med.* 1991, **91** (Suppl. 6A), 35S–37S.
- Walker R.D.: Fluoroquinolones. W: *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, 3<sup>rd</sup> ed. Prescott J.F., Baggot J.D., Walker R.D. (edit.), Iowa State University Press, Ames, Iowa, USA, 2000, s. 315–338.
- Anderson M.L., MacGowan A.P.: Development of the quinolones. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003, **51** (Suppl. S1), 1–11.
- Bayer AG Leverkusen: Baytril®. (<http://www.baytril.com/index.cfm/page/1>).
- Intervet International BV: Ibaflin 3% Oral Gel. Catalogue of products. ([http://www.intervet.co.uk/products\\_public/ibaflin\\_gel/010\\_overview.asp](http://www.intervet.co.uk/products_public/ibaflin_gel/010_overview.asp)).
- Pfizer Animal Health: Zeniquin® – Product information. ([http://www.pfizer.com/PAHimages/compliance\\_pdfs/US\\_EN\\_ZN\\_compliance.pdf](http://www.pfizer.com/PAHimages/compliance_pdfs/US_EN_ZN_compliance.pdf)).
- Schering-Plough Animal Health: Orbax Tablets Rx – Orbifloxacin. FDA approved label (NADA 141–081). (<http://www.spah.com/usa/products/labels/label1.cfm?sid=0>).

23. Lipsky B.A., Baker C.A.: Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin. Inf. Dis.* 1999, **28**, 352–364.
24. Brown S.A.: Fluoroquinolones in animal health. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1996, **19**, 1–14.
25. Papich M.G., Riviere J.E.: Fluoroquinolone antimicrobial drugs. *W Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 8<sup>th</sup> ed. Adams H.R. (edit.), Iowa State University Press, Ames, Iowa, USA, 2001, s. 898–917.
26. Walker R.D.: The use of fluoroquinolones for companion animal antimicrobial therapy. *Aust. Vet. J.* 2000, **78**, 84–90.
27. Tras B., Maden M., Bas A.L., Elmas M., Yazar E., Civelek T.: Investigation of biochemical and haematological side-effects of enrofloxacin in dogs. *J. Vet. Med. A* 2001, **48**, 59–63.
28. Brown S.A., Cooper J., Gauze J.J., Greco D.S., Weise D.W., Buck J.M.: Pharmacokinetics of norfloxacin in dogs after single intravenous and single and multiple oral administrations of the drug. *Am. J. Vet. Res.* 1990, **51**, 1065–1070.
29. Vancutsem P.M., Babish J.G., Schwark W.S.: The fluoroquinolone antimicrobials: structure, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical use in domestic animals and toxicity. *Cornell Vet.* 1990, **80**, 173–186.
30. Burkhardt J.E., Walterspiel J.N., Schaad U.B.: Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin. Infect. Dis.* 1997, **25**, 1196–1204.
31. Takizawa T., Hashimoto K., Minami T., Yamashita S., Owen K.: The comparative arthropathy of fluoroquinolones in dogs. *Human Exp. Toxicol.* 1999, **18**, 392–399.
32. Bayer Corporation Animal Health: Baytril® therapy for cats. *Baytril® Technical Bulletin* 2002. (<http://www.bayerdvm.com/species.html?id=1014240887949528d012552b86996411>).
33. Toutain P.-L., del Castillo J.R.E., Bousquet-Mélou A.: The pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to a rational dosage regimen for antibiotics. *Res. Vet. Sci.* 2002, **73**, 105–114.
34. Schentag J.J., Meagher A.K., Forrest A.: Fluoroquinolone AUC break points and the link to bacterial killing rates. Part 1: in vitro and animal models. *Ann. Pharmacother.* 2003, **37**, 1287–1298.
35. Kordick D.L., Papich M.G., Breitschwerdt E.B.: Efficacy of enrofloxacin or doxycycline for treatment of *Bartonella henselae* or *Bartonella clarridgeiae* infection in cats. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997, **41**, 2448–2455.
36. Carbone M., Pennisi M.G., Masucci M., De Sarro A., Giannone M., Fera M.T.: Activity and postantibiotic effect of marbofloxacin, enrofloxacin, difloxacin and ciprofloxacin against feline *Bordetella bronchiseptica* isolates. *Vet. Microbiol.* 2001, **81**, 79–84.
37. Gelatt K.N., van der Woerd A., Ketring K.L., Andrew S.E., Brooks D.E., Biros D.J., Denis H.M., Cutler T.J.: Enrofloxacin-associated retinal degeneration in cats. *Vet. Ophthalmol.* 2001, **4**, 99–106.
38. Abrams-Ogg A., Holmberg D.L., Quinn R.F., Keller C., Wilcock B.P., Claffey F.P.: Blindness now attributed to enrofloxacin therapy in a previously reported case of a cat with acromegaly treated by cryophysectomy. *Can. Vet. J.* 2002, **43**, 53–54.
39. Crispin S.M., Gould D.J., Carter W.J., Lowe R.C.: Idiosyncratic reaction to enrofloxacin in cats. *Vet. Rec.* 2002, **150**, 555–556.
40. Stadtbäumer K., Neil B.: Plötzliche Erblindung bei einer Katze. *Tierärztl. Praxis* 2003, **31**, 168–169.
41. Evans E.: Dear Doctor. Bayer Agriculture Division, Animal Health, Bayer Corporation, Shawnee Mission, Kan., USA, July 6, 2000. (<http://www.fda.gov/cvm/index/safety/baytrilDDL.PDF>).
42. Bayer AG Leverkusen: Baytril® – Safety and toxicology. (<http://www.baytril.com/pdf/kap6.pdf>).
43. Bayer Healthcare LLC: Baytril® Rx. Antibacterial tablets for dogs and cats. *FDA approved label (NADA 140–441)* 2001. ([http://www.bayerdvm.com/product\\_antimicrobials.html?id=103739408821851541ba62ed20755142](http://www.bayerdvm.com/product_antimicrobials.html?id=103739408821851541ba62ed20755142)).
44. Giuliano E.A., van der Woerd A.: Feline retinal degeneration: clinical experience and new findings (1994–1997). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1999, **35**, 511–514.
45. Vrabec T.R., Sergott R.C., Jaeger E.A., Savino P.J., Brolley T.M.: Reversible visual loss in a patient receiving high-dose ciprofloxacin hydrochloride (Cipro). *Ophthalmology* 1990, **97**, 707–710.
46. Cester C.C., Toutain P.-L.: Comprehensive model for enrofloxacin to ciprofloxacin transformation and disposition in dog. *J. Pharm. Sci.* 1997, **86**, 1148–1155.
47. Boothe D.M., Boeckh A., Boothe H.W., Wilkie S., Jones S.: Plasma concentrations of enrofloxacin and its active metabolite ciprofloxacin in dogs following single oral administration of enrofloxacin at 7.5, 10, or 20 mg/kg. *Vet. Ther.* 2002, **3**, 409–419.
48. Marchese A.L., Slana V.S., Holmes E.W., Jay W.M.: Toxicity and pharmacokinetics of ciprofloxacin. *J. Ocul. Pharmacol.* 1993, **9**, 69–76.
49. Wiechens B., Grammer J.B., Johannsen U., Pleyer U., Hedderich J., Duncker G.I.: Experimental intravitreal application of ciprofloxacin in rabbits. *Ophthalmologica* 1999, **213**, 120–128.
50. Stevens S.X., Fouraker B.D., Jensen H.G.: Intraocular safety of ciprofloxacin. *Arch. Ophthalmol.* 1991, **109**, 1737–1743.
51. Lefebvre H.P., Schneider M., Dupouy V., Laroute V., Costes G., Delesalle L., Toutain P.-L.: Effect of experimental renal impairment on disposition of marbofloxacin and its metabolites in the dog. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1998, **21**, 453–461.
52. Bergan T., Thorsteinsson S.B., Rohwedder R., Scholl H.: Elimination of ciprofloxacin and three major metabolites and consequences of reduced renal function. *Chemotherapy* 1989, **35**, 393–405.
53. van der Auwera P., Stoler J.C., George B., Dudley M.N.: Pharmacokinetics of enoxacin and its oxometabolite following intravenous administration to patients with different degrees of renal impairment. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990, **34**, 1491–1497.
54. Fillastre J.P., Montay G., Bruno R., Etienne I., Dhib M., Vivier N., Le Roux Y., Guimart C., Gay G., Schott D.: Pharmacokinetics of sparfoxacin in patients with renal impairment. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994, **38**, 733–737.
55. Efthymiopoulos C.: Pharmacokinetics of grapefloxacin. *J. Antimicrob. Chemother.* 1997, **40** (Suppl. A), 35–43.
56. Bellmann R., Egger P., Gritsch W., Bellman-Weiler R., Joannidis M., Dunzendorfer S., Wiedermann C.J.: Pharmacokinetics of ciprofloxacin in patients with acute renal failure undergoing continuous venovenous haemofiltration: influence of concomitant liver cirrhosis. *Acta Med. Austr.* 2002, **29**, 112–116.
57. Sirbat D., Saudax E., Hurault de Ligny B., Hachet E., Raspiller A.: Serous macular detachment of the neuro-epithelium and flumequine. *J. Fr. Ophthalmol.* 1983, **6**, 829–836.
58. Ford M.M., Narfström K., Giuliano E.A., Moore C.P.: Enrofloxacin and the feline retina: ophthalmoscopic and electroretinographic effects. *Abstracts of the 34<sup>th</sup> Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists, Coeur D'Alene, ID, USA, October 22–25, 2003, Vet. Ophthalmol.* 2003, **6**, 352 (abstract No 05).
59. Dubiez R.R., Ford M.M., Narfström K.: Enrofloxacin and the feline retina: histologic effects. *Abstracts of the 34<sup>th</sup> Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists, Coeur D'Alene, ID, USA, October 22–25, 2003, Vet. Ophthalmol.* 2003, **6**, 352 (abstract No 05).
60. Wiechens B., Neuman D., Grammer J.B., Pleyer U., Hedderich J., Duncker G.I.: Retinal toxicity of liposome-incorporated and free ofloxacin after intravitreal injection in rabbit eyes. *Int. Ophthalmol.* 1998, **22**, 133–143.
61. Mochizuki K., Higashide T., Torisaki M., Yamashita Y., Komatsu M., Tanahashi T., Ohkubo S., Ogata M., Ohnishi Y.: Effects of norfloxacin on the retina in rabbits. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1995, **233**, 173–180.
62. Ng E.W., Joo M.J., Eong K.G., Green W.R., O'Brien T.P.: Ocular toxicity of intravitreal trovafloxacin in the pigmented rabbit. *Curr. Eye Res.* 2003, **27**, 387–393.
63. EMEA – The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: Ibaflin 3% Oral Gel. (<http://www.emea.eu.int/vetdocs/vets/ibaflingel/ibaflingel.htm>).
64. Kay-Mugford P.A., Ramsey D.T., Dubielzig R.R., Tuomari D.L., Turck P.A.: Ocular effects of orally administered orbifloxacin in cats. *Abstracts of the 32<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American College of Veterinary Ophthalmologists, Sarasota, FL, USA, October 10–13, 2001, Vet. Ophthalmol.* 2001, **4**, 295 (abstract No 36).
65. Meier-Ruge W.: Experimental investigation of the morphogenesis of chloroquine retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* 1965, **73**, 540–543.
66. Kuhn H., Keller P., Kovacs E., Steiger A.: Lack of correlation between melanin affinity and retinopathy in mice and cats treated with chloroquine or flunitrazepam. *Albrecht von Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1981, **216**, 177–190.
67. Ivanina T.A., Zueva M.V., Lebedeva M.N., Bogoslovsky A.I., Bunin A.J.: Ultrastructural alterations in rat and cat retina and pigment epithelium induced by chloroquine. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1983, **220**, 32–38.
68. Toimela T., Salminen L., Tahti H.: Effects of tamoxifen, toremifene and chloroquine on the lysosomal enzymes in cultured retinal pigment epithelial cells. *Pharmacol. Toxicol.* 1998, **83**, 246–251.
69. Mahon G.J., Anderson H.R., Gardiner T.A., McFarlane S., Archer D.B., Stitt A.W.: Chloroquine causes lysosomal dysfunction in neural retina and RPE: implications for retinopathy. *Curr. Eye Res.* 2004, **28**, 277–284.
70. Fukuda M., Sasaki K.: Intra-ocular dynamic mode differences of new quinolone antibacterial agents between pigmented and albino rabbit eyes. *Lens Eye Toxicol. Res.* 1989, **6**, 339–351.
71. Perez S., Solans C., Bregante M.A., Pinilla L., Garcia M.A., Honrubia F.: Pharmacokinetics and ocular penetration of grepafloxacin in albino and pigmented rabbits. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002, **50**, 541–545.
72. Dayhaw-Barker P.: Retinal pigment epithelium melanin and ocular toxicity. *Int. J. Toxicol.* 2002, **21**, 451–454.
73. Mannerström M., Zorn-Kruppa M., Diehl H., Engelke M., Toimela T., Mäenpää H., Huhtala A., Uusitalo H., Salminen L., Pappas P., Marselos M., Mäntylä M., Mäntylä E., Tahti H.: Evaluation of the cytotoxicity of selected systemic and intravitreally dosed drugs in the cultures of human retinal pigment epithelial cell line and of pig primary retinal pigment epithelial cells. *Toxicol. in Vitro* 2002, **16**, 193–200.
74. Leblanc C., Bizequel S., Davies T., Hanton G., Taradach C.: Binding of drugs to eye melanin is not predictive of ocular toxicity. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 1998, **28**, 124–132.
75. Boya P., Andreau K., Poncet D., Zamzami N., Perfettini J.-L., Metivier D., Ojcius D.M., Jäättelä M., Kroemer G.: Lysosomal membrane permeabilization induces cell death in a mitochondrion-dependent fashion. *J. Exp. Med.* 2003, **197**, 1323–1334.
76. Kamat A.M., DeHaven J.L., Lamm D.L.: Quinolone antibiotics: a potential adjunct to intravesical chemotherapy for bladder cancer. *Urology* 1999, **54**, 56–61.
77. Kamat A.M., Lamm D.L.: Antitumor activity of common antibiotics against superficial bladder cancer. *Urology* 2004, **63**, 457–460.
78. Shimoda K., Yoshida M., Wagai N., Takayama S., Kato M.: Phototoxic lesions induced by quinolone antibacterial agents in auricular skin and retina of albino mice. *Toxicol. Pathol.* 1993, **21**, 554–561.
79. Shimoda K., Nomura M., Kato M.: Effect of antioxidants, anti-inflammatory drugs, and histamine antagonists on sparfoxacin-induced phototoxicity in mice. *Fund. Appl. Toxicol.* 1996, **31**, 133–140.
80. Shimoda K., Kato M.: Apoptotic photoreceptor cell death induced by quinolone phototoxicity in mice. *Toxicol. Lett.* 1999, **105**, 9–15.
81. Shimoda K., Okawara S., Kato M.: Phototoxic retinal degeneration and toxicokinetics of sitafloxacin, a qu-

- inolone antibacterial agent, in mice. *Arch. Toxicol.* 2001, **75**, 395–399.
82. Umezawa N., Arakane K., Ryu A., Mashiko S., Hirobe M., Nagano T.: Participation of reactive oxygen species in phototoxicity induced by quinolone antibacterial agents. *Arch. Biochem. Biophys.* 1997, **342**, 275–281.
83. Shimoda K., Ikeda T., Okawara S., Kato M.: Possible relationship between phototoxicity and photodegradation of sitafloxacin, a quinolone antibacterial agent, in the auricular skin of albino mice. *Toxicol. Sci.* 2000, **56**, 290–296.
84. Mayne J.T., Johnson N.J., Kluwe W.M., Lencoski D.L., Polzer R.J.: A study of the phototoxic potential of trovafloxacin in BALB/c mice. *J. Antimicrob. Chemother.* 1997, **39** (Suppl. B), 67–73.
85. Zhang T., Li J.-L., Ma X.-C., Xin J., Tu Z.-H.: Reliability of phototoxic tests of fluoroquinolones in vitro. *Acta Pharmacol. Sin.* 2003, **24**, 453–459.
86. Yamamoto T., Tsurumaki Y., Takei M., Hosaka M., Oomori Y.: In vitro method for prediction of the phototoxic potentials of fluoroquinolones. *Toxicol. in Vitro* 2001, **15**, 721–727.
87. Domagała J.M.: Structure-activity and structure-side effect relationships for the quinolone antibacterials. *J. Antimicrob. Chemother.* 1994, **33**, 685–706.
88. Marutani K., Matsumoto M., Otabe Y., Nagamuta M., Tanaka K., Miyoshi A., Hasegawa T., Nagano H., Matsubara S., Kamide R., Yokota T., Matsumoto F., Ueda Y.: Reduced phototoxicity of a fluoroquinolone antibacterial agent with a methoxy group at the 8 position in mice irradiated with long-wave length UV light. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993, **37**, 2217–2222.
89. Marutani K., Otabe Y., Nagamuta M., Matsubara S., Otani H.: Photoallergenicity of a fluoroquinolone antibacterial agent with a fluorine substituent at the 8-position in guinea pigs exposed to long-wavelength UV light. *Skin Pharmacol Appl. Skin Physiol.* 1998, **11**, 232–240.
90. Aranha O., Zhu L., Alhasan S., Wood D.P., Jr, Kuo T.H., Sarkar F.H.: Role of mitochondria in ciprofloxacin induced apoptosis in bladder cancer cells. *J. Urol.* 2002, **167**, 1288–1294.
91. Herold C., Ocker M., Ganslmayer M., Gerauer H., Hahn E.G., Schuppan D.: Ciprofloxacin induces apoptosis and inhibits proliferation of human colorectal carcinoma cells. *Br. J. Cancer* 2002, **86**, 443–448

Dr J. Lewicki, Zakład Farmakologii i Toksykologii, Katedra Nauk Przedklinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Ciszewskiego 8, 02-786 Warszawa; E-mail: jacek.lewicki@sggw.waw.pl

### Katedra Higieny Żywności i Ochrony Zdrowia Publicznego

Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW w Warszawie

ma zamiar zorganizować,

za zgodą **Krajowej Komisji ds. Specjalizacji Lekarzy Weterynarii,**

kolejne (IV) specjalizacyjne studium podyplomowe „**Higiena zwierząt rzeźnych i żywności pochodzenia zwierzęcego**”

Czas trwania studium – 4 semestry. Oplata za 1 semestr 1600 zł. Zajęcia będą się odbywały w formie zjazdów sobotnio-niedzielnich.

Ukończenie studium upoważnia do złożenia egzaminu państwowego i uzyskania tytułu specjalisty z zakresu higieny zwierząt rzeźnych i żywności pochodzenia zwierzęcego.

Przewidywany termin rozpoczęcia Studium luty lub marzec 2005 r.

Osoby zainteresowane prosimy o pisemne zgłaszanie uczestnictwa do 30 grudnia 2004 r. pod adres:  
Katedra Higieny Żywności i Ochrony Zdrowia Publicznego Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW  
ul. Nowoursynowska 159, 02-776 Warszawa

Zgłoszenie powinno zawierać dokumenty przewidziane w rozporządzeniu ministra rolnictwa i gospodarki żywnościowej (Dz. U. z 1994 r. nr 131, poz. 66).

Informacje telefoniczne:

Dr Leszek Kiszczak – (022) 843 90 41 wew. 116 09 lub 110 90

Mgr Joanna Adamowska – (022) 847 19 03.

### KOMUNIKAT NR 1

Katedra Chorób Wewnętrznych i Pasożytniczych  
z Kliniką Chorób Koni, Psów i Kotów Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Akademii Rolniczej we Wrocławiu  
oraz przedstawicielstwo firmy Iams w Polsce  
mają zaszczyt zaprosić na sympozjum dotyczące diagnostyki chorób układu nerwowego u psów i kotów.

Sympozjum odbędzie się 27–28 listopada br. we Wrocławiu.

Udział w sympozjum zapowiedzieli wykładowcy zagraniczni: dr Petr Šrenk (Klinika Jaggy, Brno, Republika Czeska), dr Akos Pakozdy (Uniwersytet Medycyny Weterynaryjnej w Wiedniu) oraz wykładowcy krajowi: dr Andrzej Pomianowski (Wydział Medycyny Weterynaryjnej w Olsztynie) oraz dr Marcin Wrzosek (Wydział Medycyny Weterynaryjnej we Wrocławiu).

Tematyka wykładów obejmie zagadnienia diagnostyki chorób układu nerwowego u psów i kotów,  
które wciąż stanowią wyzwanie dla lekarzy weterynarii-praktyków.

Oplata w kwocie 190 zł obejmuje koszt uczestnictwa, materiałów sympozjalnych oraz udział w uroczystej kolacji.

Dla zainteresowanych, którzy do 5 listopada zgłoszą chęć skorzystania z noclegów organizatorzy oferują pomoc w zapewnieniu zakwaterowania po wyjątkowo korzystnych cenach.

Blizsze szczegóły zostaną podane w następnym komunikacie. Informacje można też uzyskać pod nr telefonu (071) 320 53 65.