

Racjonalna antybiotykoterapia u zwierząt

Zygmunt Pejsak, Marian Trusczyński

z Zakładu Chorób Świń Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach

Przede wszystkim w Europie, ale także na innych kontynentach, coraz częściej mówi się o konieczności racjonalnego (odpowiedzialnego, właściwego) stosowania antybiotyków (prudent use of antibiotics) u ludzi i zwierząt. Związane jest to z narastającym problemem nabywania przez bakterie chorobotwórcze i warunkowo chorobotwórcze oporności na stosowane w lecznictwie antybiotyki. Niezbędność racjonalnego wykorzystywania antybiotyków jest związana również z potrzebą utrzymania, możliwie jak najdłużej, skuteczności terapeutycznej chemioterapeutyków. Wynika to między innymi z faktu nieodkrycia w ostatnich 30 latach żadnego nowego antybiotyku.

Nie ma wątpliwości, że stosowanie od kilkudziesięciu lat, antybiotyków u zwierząt może mieć związek z antybiotykoopornością bakterii występujących u ludzi. Przyczynia się do tego globalny obrót zwierzętami, wydalany przez nie kał i stosowany w produkcji roślinnej nawóz oraz surowce i produkty zwierzęce, jak też żywność pochodzenia zwierzęcego zanieczyszczona antybiotykoopornymi bakteriami oraz uwalnianymi z bakterii genami determinującymi antybiotykooporność.

Racjonalne stosowanie antybiotyków, najogólniej rzecz ujmując, polega na takim wykorzystywaniu antybiotyku, które stwarza możliwość podania pełnej dawki leku wszystkim leczonemu zwierzętom. Jednocześnie podanie chemioterapeutyku powinno doprowadzić do jak najszybszego wyleczenia chorych zwierząt. Ważne jest jednak, aby tkanki leczonych osobników w momencie ich uboju nie zawierały pozostałości antybiotyku. Racjonalne stosowanie antybiotyków musi także uwzględniać jak najmniejsze ryzyko powstawania lekooporności, dobrostan zwierząt (stosowanie antybiotyków o przedłużonym działaniu, jak najmniej bolesnych) oraz możliwie najniższy koszt leczenia (1).

Inne zasady i wskazania racjonalnego wykorzystywania antybiotyków to: trafny wybór antybiotyku oparty o wyniki badania antybiogramu wykonanego na podstawie właściwie pobranego i przekazanego do badań materiału biologicznego oraz aplikacja antybiotyku we wczesniej fazie choroby. Istotne jest też monitorowanie efektywności działania stosowanego chemioterapeutyku.

Konieczne jest zwracanie uwagi na farmakokinetykę i farmakodynamikę wybranego do zastosowania antybiotyku, to jest na: szybkość osiągnięcia optymalnego stężenia antybiotyku w surowicy krwi i w tkankach oraz jego stężenie w miejscu procesu chorobowego, metabolizm, kumulację oraz drogi wydalania. Niezbędne jest zdawanie sobie sprawy z możliwości występowania różnic między wynikami badań *in vitro* a działaniem antybiotyku *in vivo*. Zdarza się bowiem, że antybiotykooporność wykazana *in vitro* nie pokrywa się z efektem *in vivo* efektywnej, chociaż niższego stopnia antybiotykoterapii.

Nieodzowne jest branie pod uwagę właściwości poszczególnych grup antybiotyków. Między innymi odróżnianie antybiotyków, których działanie zależne jest od dawki – antybiotyki dawkozależne (aminoglikozydy, fluorochinolony, metronidazol), od tych których działanie zależne jest od czasu przez jaki stężenie antybiotyku w surowicy lub w tkankach przekracza MIC (najniższe stężenie hamujące) – antybiotyki czasozależne (β -laktamy, makrolidy).

Nie mniej istotna jest wiedza na temat farmakokinetyki poszczególnych antybiotyków. Należy odróżniać antybiotyki niewchłaniające się z przewodu pokarmowego lub wchłaniające się bardzo słabo (np. kolistyna, linkospektyna, karbadoks) od dobrze wchłaniających się z przewodu pokarmowego (np. tiamulina, walnemulina, doksycyklina). Nie można też zapominać o tym, które antybiotyki koncentrują się w układzie oddechowym (np. tiamulina, tulatromycyna, tylmikozyjna), a które w nerkach (np. tetracykliny, aureomycyna, tiamulina) czy np. w stawach (np. tiamulina, oksytetracyklina).

W tym miejscu warto podkreślić, że aktualnie antybiotyki stosowane są najczęściej do leczenia chorób układu oddechowego. Dlatego też należy pamiętać, że przechodzenie antybiotyków do wydzieliny oskrzeli odbywa się głównie drogą biernej dyfuzji. Żaden nie osiąga w układzie oddechowym stężenia porównywalnego do stężenia we krwi (tab. 1).

Aby chemioterapeutyk był skuteczny w leczeniu zakażenia układu oddechowego, musi we krwi osiągać stężenie na tyle duże, aby w tkance płucnej osiągnęło ono wartość najmniejszego stężenia

Prudent antibiotic therapy in animals

Pejsak Z., Trusczyński M., Department of Swine Diseases, National Veterinary Research Institute, Pulawy

The reason to present this review resulted from the observed increase of antibiotic resistance of bacteria pathogenic for humans and animals, which are also the reservoir of zoonotic microorganisms. Since for several years no new effective antibiotics were discovered it is reasonable to maintain the efficacy of antibiotics available presently as long as possible. Therefore representatives of veterinary medicine are responsible for protecting the therapeutic arsenal of antibiotics, by controlling antimicrobial resistance and implementing prudent use of antibiotics in animals. Having this in mind, the rational application of antimicrobials was discussed. The interactions and cross-reactions as well as the initial and alternative antibiotic-therapy were characterized. The methods of medicines application were mentioned and evaluated, including the parenteral and oral routes and also medicated feed. Recommendations aimed to minimize the quantity of antibiotics used in veterinary medicine according to the „One Health Concept”, since animals and humans share many pathogenic bacteria and 60% of dangerous human pathogens are of animal origin.

Keywords: antibiotics, bacterial resistance, animals, humans.

hamującego (minimal inhibitory concentration – MIC).

Interakcje

Racjonalne stosowanie chemioterapeutyków wymaga także wiedzy odnośnie do interakcji między kojarzonymi, stosowanymi jednocześnie, chemioterapeutykami (2, 3). Interakcje polegają na modyfikowaniu działania jednego chemioterapeutyku przez drugi na poziomie receptora i efektora. Interakcje mogą mieć charakter synergizmu lub antagonizmu. W zakresie synergizmu rozróżnia się synergizm addycyjny, w przebiegu którego siła działania antybiotyków równa się sile poszczególnych

Tabela 1. Stosunek stężeń w surowicy do stężeń w oskrzelach dla wybranych chemioterapeutyków (7)

Antybiotyk	Stosunek oskrzela: surowica (%)
Ampicylina	3
Amoksylicyna	3,5
Cefoksytyna	24
Cefotaksym	25
Doksycyklina	38
Erytromycyna	41–43
Gentamycyna	27

chemioterapeutyków. Ten typ synergizmu występuje wtedy, gdy łączone są substancje o takim samym mechanizmie działania i punkcie uchwytu. Rozróżnia się również pojęcie synergizmu hiperaddycyjnego (potencjalizacja, czyli zwiększona efektywność). Ze zjawiskiem tym mamy do czynienia wtedy, gdy siła działania podanych jednocześnie chemioterapeutyków przewyższa sumaryczną moc poszczególnych składników. Opisany rodzaj synergizmu występuje wówczas, gdy zastosowane leki mają różne punkty uchwytu lub różne mechanizmy działania. Przykładami synergizmu są działania równocześnie podanych penicylin i cefalosporyn; penicylin i aminoglikozydów lub też antybiotyków beta-laktamowych (penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy, monobaktamy) i chinolonów (enrofloksacyna, marbofloksacyna). Przykładem synergizmu hiperaddycyjnego jest działanie amoksycyliny i kwasu klawulanowego lub sulfonamidów i trimetoprimu.

Podane równocześnie antybiotyki mogą reagować w stosunku do siebie antagonistycznie (różnokierunkowo). Jednoczesne podanie chemioterapeutyków tak działających prowadzi do osłabienia lub całkowitego zahamowania ich działania. Rozróżnia się antagonizm konkurencyjny, w przypadku gdy dwa leki o przeciwnym działaniu konkurują o dostęp do tego samego receptora i antagonizm niekonkurencyjny, gdy dwa chemioterapeutyki konkurują o różne punkty uchwytu. Przykładami antagonizmu są połączenia: penicylin i tetracyklin, penicylin i makrolidów (erytromycyna, spiramycyna, josamycyna) oraz penicylin i linkozamidów.

Warto pamiętać o interakcjach antybiotyków z innymi lekami. Dla przykładu łączenie cefalosporyn z aminoglikozydami zwiększa nefrotoksyczność tych antybiotyków; witamina C osłabia działanie aminoglikozydów, a kwas acetylosalicylowy i sulfonamidy przedłużają biologiczny okres półtrwania penicyliny G w surowicy.

Antybiotykoterapia początkowa i alternatywna

W antybiotykoterapii rozróżnia się pojęcia tak zwanej terapii początkowej oraz terapii alternatywnej. Terapia początkowa ma zawsze charakter empiryczny; wprowadza się ją przed uzyskaniem wyniku badania lekowności, jeżeli w ogóle badanie takie jest wykonywane. Można stwierdzić, że lekarze weterynarii, podobnie jak lekarze medycyny, w ogromnej większości przypadków opierają się na empirycznym doborze antybiotyku. Ustalając empirycznie dobór antybiotyku do terapii, zwierząt określonego stada, lekarz powinien wziąć pod uwagę przede wszystkim: gatunek bakterii – prawdopodobnego czynnika (czynników) etiologicznego choroby. Niezbędne

są: wiedza kliniczna, anatomopatologiczna i mikrobiologiczna, doświadczenie w terapii podobnie przebiegającej choroby oraz doświadczenie związane z opieką nad danym stadem. Bardzo przydatne jest śledzenie i analizowanie danych dotyczących wyników badań monitoringowych w zakresie kształtowania się lekooporności bakterii występujących w określonym regionie (4).

Antybiotykoterapię alternatywną stosuje się w przypadku niepowodzeń terapii początkowej. Ten rodzaj postępowania może mieć charakter terapii empirycznej, jeżeli nie posiadamy jeszcze wyników badań lekowności lub terapii celowanej – jeżeli wykonano badania lekowności i uzyskano wiarygodny wynik. Im poważniejszy jest problem i większe stado zwierząt, tym mniejszym stopniem ryzyka ma prawo być obciążona antybiotykoterapia.

Drugi podawania antybiotyków

Dla racjonalnego stosowania antybiotyków istotne znaczenie ma droga podania antybiotyku. Najpewniejsza jest aplikacja leków w iniekcji parenteralnej. Nierzadko jedynym możliwym sposobem, najczęściej ze względu na liczbę leczonych zwierząt, jest podanie antybiotyku w wodzie lub w paszy leczniczej. Każdy z wymienionych sposobów ma swoje dobre i złe strony. Dlatego wybór drogi podania zależy z reguły od możliwości wykonania i okoliczności, w jakich stosowany jest antybiotyk.

Aplikując lek w iniekcji parenteralnej, warto pamiętać o zaleceniach producenta, to znaczy podawać antybiotyk zgodnie ze wskazaniami: domięśniowo, podskórnie, a niekiedy dożylnie. Znaczenie ma właściwe dokonanie wyboru igły (rodzaj i wielkość). Decyduje o tym wiek świni, u których wykonywana ma być iniekcja. W przypadku iniekcji u prosiąt igła powinna mieć takie parametry, jak średnica 0,9 mm i długość 13 mm (20 G); dla: warchlaków – 1,2 × 20 mm (18 G); tuczników 1,6 × 25 mm (16 G); loch 1,6 × 38 mm (16 G). W przypadku wykonywania iniekcji u prosiąt igła powinna być zmieniana co najmniej po każdym miocie, w przypadku aplikacji leków warchlakom po każdym 10. osobniku, a w odniesieniu do loch – po co drugiej leżonej samicy.

Podając doustnie antybiotyk w wodzie, pod uwagę należy wziąć jakość wody: przede wszystkim pH, twardość (ilość jonów wapnia magnezu i innych makroelementów, zawartość chloru i żelaza) oraz sprawność i czystość systemu wodnego. System wodny: zbiorniki, odstojniki, rurociągi i poidła powinny być wolne od biofilmu. Biofilm jest osadem zawierającym między innymi kolonie bakterii zawartych w macierzy egzopolisacharydów – odkładającym się wewnątrz przewodów

wodnych. Warto pamiętać, że ze względu na bakteriobójcze działanie antybiotyków w wodzie ma miejsce intensywne namnażanie się grzybów w systemie wodnym. Złożona struktura biofilmu i odmienne cechy fizjologiczne tworzących biofilm drobnoustrojów utrudniają jego usunięcie z rur. Z tego powodu w przypadku stosowania antybiotyków w wodzie istnieje konieczność uprzedniej dezynfekcji całego systemu wodnego. Nieuwzględnianie tego zabiegu może istotnie pogarszać jakość wody, co ogranicza jej spożycie przez leczone zwierzęta. Jednocześnie antybiotyki mogą wchodzić w reakcję z biofilmem. i co nie mniej ważne, biofilm zmniejsza przepływ wody oraz niejednokrotnie doprowadza do zatkania poidła.

Warto pamiętać, że właściwości fizykochemiczne wody mogą istotnie wpłynąć na aktywność rozpuszczanych w niej antybiotyków. Dla przykładu niskie pH wody ma szczególnie niekorzystny wpływ na stabilność amoksycyliny. Stężenie jonów wodorowych (pH) poniżej 3,5 praktycznie likwiduje aktywność tego antybiotyku. Z tego powodu rozpuszczanie amoksycyliny w wodzie z dodatkiem serwatki oznacza należy za błędne. W przypadku wody twardej (duża zawartość jonów wapnia i magnezu) uzasadnione jest odstępianie od stosowania tetracyklin, które w dużym stopniu tracą aktywność w tych warunkach.

Wysoki poziom żelaza w wodzie działa destrukcyjnie na aktywność doksycykliny. Chlor w wodzie oraz środki dezynfekcyjne, szczególnie zawierające aldehydy, negatywnie wpływają na aktywność wszystkich antybiotyków.

Biorąc powyższe fakty pod uwagę, tam gdzie stosuje się leki w wodzie, celowe jest okresowe laboratoryjne badanie jej właściwości fizykochemicznych. Przed podaniem antybiotyku w wodzie uzasadnione jest dokonanie dwukrotnej (dzień po dniu) dezynfekcji systemu dostarczającego wodę. Konieczne jest też sprawdzenie sprawności dozatronu i właściwe jego ustawienie. W Danii, gdzie stosowanie leków w wodzie jest stosunkowo często rekomendowane, dozatron ustawia się na 2% (1:50). W tym przypadku stężenie antybiotyku w zbiorniku dozatronu jest 50 razy wyższe niż w wodzie, która dociera do poidła.

Konieczne jest zdawanie sobie sprawy, że w wodzie mogą być stosowane tylko te formy antybiotyków, których technologia produkcji dostosowana jest do tego celu. W żadnym przypadku nie powinno się podawać w wodzie surowców do produkcji leków.

W procesie stosowania antybiotyków w wodzie istotne jest również prawidłowe przygotowanie roztworu macierzystego. Przy przygotowywaniu takiego roztworu macierzystego konieczne jest prawidłowe odmierzenie ilości leku dla precyzyjnie

wyliczonej sumarycznej masy ciała grupy leczonych zwierząt. Przy ustalaniu dobowej dawki leku ważne jest uwzględnienie ilości wody, którą wypija świnia. Średnio na dobę świnie piją 1l wody/10kg m.c. lub 2,5 l wody na 1 kg paszy pełnoporcjowej. Warto pamiętać, że w lecie spożycie wody jest o około 10% większe niż w zimie. Należy też zdawać sobie sprawę z tego, że lek rozpuszczony w wodzie powinien być wykorzystany nie później niż 20 godzin po jego rozpuszczeniu. Przygotowując roztwór macierzysty, warto pamiętać o wpływie temperatury wody na rozpuszczalność określonego specyfiku oraz sposób i czas trwania mieszania.

Przestrzegając zasad odpowiedzialnego stosowania antybiotyków w wodzie do picia nie można zapomnieć o dwukrotnym przepłukaniu czystą wodą systemu wodnego po zakończonej terapii.

Pasze lecznicze

Antybiotyki niemające swoich odpowiedników do podania w wodzie stosowane są przede wszystkim w formie premiksów. Pasze lecznicze są podawane zazwyczaj w celu kontynuacji rozpoczętego już leczenia. Bardzo często w krajach UE pasze lecznicze wykorzystywane są do odrobaczania zwierząt. Na pewno straty leków w przypadku stosowania ich w paszach leczniczych są mniejsze niż ma to miejsce przy stosowaniu leków w wodzie. Wydaje się, że taka forma aplikacji leków jest bardziej precyzyjna, wygodniejsza dla lekarza, gdyż zagrożona jest mniejszą możliwością popełnienia błędu. Łatwiejsze jest również precyzyjne dawkowanie leku w zależności od ilości spożytej paszy i masy ciała leczonego zwierzęcia. Niestety z różnych powodów w Polsce pasze lecznicze, pomimo wielu swoich zalet, wykorzystywane są stosunkowo rzadko (5).

Zmniejszenie ilości antybiotyków wykorzystywanych u zwierząt gospodarskich jako metoda ograniczająca proces narastania lekooporności bakterii

Pod koniec 2011 r. Parlament Europejski przegłosował rezolucję wzywającą Komisję Weterynaryjną do opracowania regulacji zabraniającej metafilarakcyjne (strategic medication) stosowanie antybiotyków u zwierząt gospodarskich. Stało się tak mimo zdecydowanego sprzeciwu Europejskiej Federacji Lekarzy Weterynarii (FVE). Ten kierunek postępowania propagowany jest, niestety, przede wszystkim przez polityków, ale także związki producentów świń w najbardziej rozwiniętych rolniczo krajach Europy (Dania, Holandia). Producenci zwierząt gospodarskich w tych krajach zakładają między innymi, że promowanie takiego kierunku postępowania

zwiększy konkurencyjność ich produktów wśród coraz bardziej wymagających konsumentów.

W niektórych krajach UE podjęto już zdecydowane działania w tym kierunku. Dla przykładu Holandia ogłosiła program redukcji stosowania chemioterapeutyków w produkcji zwierzęcej o 50% od 2009 do 2013 r. Jeszcze bardziej radykalne kroki w tym kierunku podjęto w Danii.

Metody oceny i kontrolowania wprowadzanych w omawianym zakresie ograniczeń są różne. Przyjęcie w Holandii oceny zmniejszenia wykorzystania antybiotyków poprzez ograniczenie zużycia czystych substancji w kilogramach danej substancji czynnej wydaje się być mało precyzyjne i może skłaniać do wybierania do stosowania antybiotyków o większej potencji, które powinny być przeznaczone przede wszystkim dla ludzi. Z pewnością nie byłoby to racjonalne. Dlatego też uznano, że wykorzystanie antybiotyków powinno być wyrażane w tak zwanej zdefiniowanej dawce dziennej (defined daily dose – DDD) lub średniej dobowej dawce antybiotyku (average daily dose – ADD). Ostatni wymieniony wskaźnik wykorzystywany jest obecnie w Danii. Wskaźnik ten określa ilość antybiotyku, która może być użyta do prawidłowego leczenia standardowej świni.

W Danii założono, że standardowa locha ma masę ciała równą 200 kg; tucznik 50 kg, a warchlak 15 kg. Antybiotyki stosowane u prosiąt wliczane są w pulę dawek dla loch. ADD ustala się na podstawie określonej przez producenta leku dawki leczniczej. Przyjęte wskaźniki pozwalają obliczyć zużycie każdego zarejestrowanego antybiotyku zakupionego przez lekarza lub, jak to ma miejsce w niektórych krajach, przez producenta zwierząt. Ilość ta dzielona jest przez przyjętą liczbę dni leczenia oraz przez liczbę leczonych zwierząt (po uprzednim ich wagowym wystandaryzowaniu). W rezultacie umożliwia to monitorowanie zużycia antybiotyków w określonej jednostce czasu.

Warto podkreślić, że limity w zakresie wykorzystania antybiotyków, ustalone np. dla producentów świń w Danii są zaskakująco niskie i wynoszą średnio dla: 100 warchlaków – maksymalnie 25 ADD; 100 tuczników – 8 ADD; 100 loch 5,2 ADD. Przekroczenie ADD grozi poważnymi konsekwencjami dla producenta zwierząt i wymaga szczegółowych wyjaśnień ze strony lekarza weterynarii opiekującego się stadem.

W niektórych krajach UE rozważa się możliwości całkowitego wycofania się ze stosowania antybiotyków w lecznictwie zwierząt. Oczywiście rodzi się pytanie czy w intensywnym chowie świń możliwe jest osiągnięcie takiego celu. By odpowiedzieć na to pytanie, w 2011 r. przeprowadzono w Holandii badania wyprzedzające,

obejmujące 10 ferm produkujących tuczniaki w cyklu zamkniętym. Fermy biorące udział w doświadczeniu musiały wypełnić szereg, niekiedy skomplikowanych zaleceń ekspertów. Większość zaleceń ukierunkowana została na poprawę: warunków chowu, bioasekuracji oraz sposobu zarządzania. Na podstawie analizy szeregu ocenianych parametrów stwierdzono, że w większości ferm możliwe było prowadzenie tuczu przy użyciu minimalnej ilości antybiotyków, ale nie udało się tego osiągnąć bez ich zastosowania. Stwierdzono również, że w każdej fermie istniała potrzeba zastosowania antybiotyków, m.in. z punktu widzenia zapewnienia zwierzętom dobrostanu.

Oczywiście, wszystko można osiągnąć poprzez wprowadzenie wysublimowanych metod bioasekuracji, w tym zamontowanie w chlewniach filtrów powietrza, bezwzględnego kontrolowania warunków produkcji i przechowywania zbóż oraz własnej produkcji pasz itd. Problem w tym, czy oczekujący na „wieprzowinę wolną od antybiotyków” gotowi będą ponieść koszty tego typu przedsięwzięcia. Rodzi się również drugie pytanie, czy przepisy dotyczące istotnych ograniczeń w stosowaniu chemioterapeutyków będą równolegle wprowadzone w krajach nie należących do UE, a sprzedających mięso na rynki Wspólnoty. Jeżeli tak by się nie stało, a jest to bardzo prawdopodobne, unijni producenci świń nie będą mieli wtedy szans na konkurowanie z tymi, których wspomniane ograniczenia nie będą dotyczyły.

Reasumując, należy stwierdzić, że konieczne jest zrewidowanie podejścia do sposobu wykorzystywania antybiotyków u zwierząt i ludzi. Im wcześniej zostanie to w sposób skuteczny i możliwy do zaakceptowania przez wszystkich wprowadzone, tym dłużej antybiotyki będą dobrze służyły ochronie zdrowia ludzi i zwierząt (6).

Piśmiennictwo

1. Acar J., Moulin G.: Antibiotic resistance a complex issue. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* 2012, **31**, 23-31.
2. Davin-Regli A., Pages J.-M.: Cross-resistance between biocides and antimicrobials: an emerging question. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* 2012, **31**, 89-104.
3. Vaarten J.: Clinical impact of antimicrobial resistance in animals. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* 2012, **31**, 221-230.
4. Locke A. K., Coetzee J., Friendship R. U., Prescott J. F.: Drug pharmacology, therapy, and prophylaxis. W: *Diseases of Swine*, 10th ed., Wiley-Blackwell, 2012, s. 106-118.
5. Pejsak Z.: *Ochrona zdrowia świń*. Polskie Wydawnictwo Rolnicze Poznań, 2007, 86-120.
6. Truszczyński M., Pejsak Z.: Zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia i Światowej Organizacji Zdrowia Zwierząt dotyczące stosowania antybiotyków u zwierząt. *Zycie Wet.* 2013, **3**, 189-192.
7. Boothe D. W.: Racjonalna farmakoterapia chorób układu oddechowego zwierząt gospodarskich. *Magazyn Wet.* 1998, **7**, 420-428.

Prof. dr hab. Zygmunt Pejsak, Państwowy Instytut Weterynaryjny, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy, e-mail: zpejsak@piwet.pulawy.pl