

Strategiczne stosowanie chemioterapeutyków u świń – aspekty praktyczne

Zygmunt Pejsak

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

Strategiczne stosowanie chemioterapeutyków (strategic medication), metafilaktyka, stanowi zorganizowane przeciwdziałanie skutkom zakażeń, w okresie kiedy straty związane z zadziałaniem czynnika patogennego jeszcze nie wystąpiły.

W przypadku trzody chlewnej metafilaktyczne stosowanie antybiotyków polega na podawaniu antybiotyku lub kombinacji antybiotyków w okresie inkubacji choroby. Jest to *de facto* podanie chemioterapeutyku w czasie, w którym zdecydowana większość zwierząt w stadzie uległa już zakażeniu jednym lub wieloma czynnikami bakteryjnymi, jednak nie ujawniły się jeszcze jego kliniczne i ekonomiczne skutki. Takie postępowanie umożliwia uruchomienie reakcji immunologicznej, pozwalającej na humoralną i komórkową odpowiedź układu odpornościowego zwierząt na czynnik zakaźny przy jednoczesnym ograniczeniu strat.

Rozwój naturalnej, swoistej odporności przeciwwakażnej u zdecydowanej większości zwierząt w stadzie oraz równoczesne obniżenie potencjału zakaźnego umożliwia utrzymanie właściwego statusu zdrowotnego stada po zaprzestaniu podawania chemioterapeutyku.

Metafilaktyka wymaga znajomości przybliżonego momentu zakażenia oraz użycia chemioterapeutyku odpowiedniego w stosunku do czynnika (czynników) zakaźnego. Dlatego też zazwyczaj w metafilaktyce powinny być stosowane antybiotyki o szerokim spektrum działania.

Moment metafilaktycznego podania chemioterapeutyku ustalać się powinno poprzez ocenę tzw. profilu serologicznego stada w stosunku do określonego drobnoustroju, czyli ustalenie czasu ujawnienia się serokonwersji, a w ślad za tym określenie momentu zakażenia (8). Niestety, przede wszystkim ze względów organizacyjnych takie postępowanie ma miejsce stosunkowo rzadko. Tylko nieliczni lekarze weterynarii decydują się na ustalenie profilu serologicznego stada w stosunku do określonego drobnoustroju przed wprowadzeniem paszy leczniczej lub leków z wodą.

Część czasu rozpoczęcia metafilaktyki ustala się jednym z dwóch następujących sposobów.

Pierwszy, możliwy do zastosowania w obiektach o pełnym cyklu produkcji, nad którymi lekarz weterynarii sprawuje stałą opiekę, polega na ocenie ryzyka wynikającej z powtarzalnej sekwencji zdarzeń w danej chlewni. W takim przypadku moment zakażenia oraz wystąpienia choroby w kolejnych grupach technologicznych prosiat, warchlaków lub tuczników jest podobny, co wynika z dynamiki rozwoju określonego zakażenia bakteryjnego. Mając „historyczną” wiedzę na ten temat, metafilaktykę wprowadza się około 3–5 dni przed wystąpieniem pierwszych zachorowań w poprzednich odchowywanych w danym środowisku grupach.

Drugi sposób określania właściwego momentu wprowadzenia postępowania metafilaktycznego – w obiektach o otwartym systemie produkcji – ustala się, biorąc pod uwagę wiedzę z zakresu czasu inkubacji określonej choroby oraz szybkości jej szerzenia się w tuczarni. Zazwyczaj okres ten wynosi od kilku do kilkunastu dni. Dlatego też metafilaktyka powinna być wprowadzana w tym zakresie czasu. Do precyzyjnego ustalenia terminu wprowadzenia leku należy prowadzić codzienną szczegółową obserwację stanu klinicznego zwierząt, a podanie chemioterapeutyku zainicjować w momencie ujawnienia się zwiastunowych objawów chorobowych u pierwszych zakażonych zwierząt. Przy ustalaniu terminu metafilaktycznego stosowania chemioterapeutyku warto kierować się danymi dotyczącymi teoretycznych wiadomości odnośnie do okresów inkubacji poszczególnych chorób. Przykładowo w przebiegu salmonelozy okres inkubacji choroby wynosi od kilkunastu godzin do kilku dni, przy dyzenterii 10–30 dni, adenomatozie – 10–14 dni, kokcydiozie około 5 dni, kolibakteriozie 5–7 dni, zakaźnym zanikowym zapaleniu nosa 3–6 tygodni, pleuropneumonii od kilku godzin do kilku dni, mykoplazmowym zapaleniu płuc 1–3 tygodni, chorobie Glässera 7–30 dni i przy różycy od kilku godzin do kilkunastu dni.

Czas podawania chemioterapeutyku powinien umożliwiać wytworzenie się naturalnej odporności pozakaźnej, czyli musi trwać minimum 10 dni.

Strategic antimicrobial medication in swine – practical aspects

Pejsak Z., Department of Swine Diseases, National Veterinary Research Institute, Puławy

Antimicrobials are responsible for enormous improvement in public health due to their ability to control pathogens. As the role of infectious agents is increasingly recognized, the stress is placed on treating and preventing infections. Antimicrobial drugs are critically important in reducing the global burden of many bacterial diseases. There is growing concern however, that the efficacy of antibiotics is being compromised due to the building-up of resistance in animal and human pathogens. If we are unable to replace antimicrobials as they lose their effectiveness, some diseases may become untreatable. It is reasonable therefore, to limit the usage of antibiotics in human medicine and in animal production as much as possible. In the past there has been a marked reluctance to undertake this issue but in recent years there have been many initiatives taking it very seriously. The aim of this paper is to present practical aspects of metaphylaxis in swine, which is administering of antimicrobials to all animals in contact within a group, to treat asymptomatic disease in some and to prevent disease in others.

Keywords: antimicrobials, swine, metaphylaxis.

Jednym z rodzajów metafilaktyki jest pulsacyjne (okresowe) podawanie chemioterapeutyku. Metoda ta jest zazwyczaj bardziej kosztowna i niekiedy mniej skuteczna. Strategia ta ma swoje uzasadnienie w stadach, w których zakażenia bakteryjne są konsekwencją niskiej odporności zwierząt spowodowanej działaniem czynników immunosupresyjnych lub błędów organizacyjnych (np. mieszanie różnych grup wiekowych, o różnym statusie immunologicznym czy nawet zdrowotnym). Pulsacyjne stosowanie leków zalecane jest także wtedy, gdy decydującą rolę w etiologii choroby odgrywają drobnoustroje, które mają słabe właściwości immunogenne (*Mycoplasma hyopneumoniae*, *Brachyspira hyodysenteriae*).

Odnosnie do sposobu podania leku nie ma co do tego wątpliwości, że najbardziej precyzyjne i skuteczne jest parenteralne podanie antybiotyku. Niestety, w przypadku dużych stad jest to jednocześnie metoda najbardziej pracochłonna dlatego celowe jest stosowanie pasz leczniczych lub rozpuszczalnych w wodzie postaci antybiotyków.

W strategicznym stosowaniu chemioterapeutyków powinno się stosować przede wszystkim antybiotyki o szerokim spektrum działania. Tego typu chemioterapeutyki lub kombinacje dwóch lub kilku antybiotyków należy wykorzystywać wtedy, gdy etiologia

choroby jest wieloczynnikowa i kiedy trudno określić, która bakteria odgrywa decydującą rolę. Takie postępowanie może mieć również na celu poszerzenie spektrum bakteriobójczości i uzyskanie efektu synergistycznego. Warto pamiętać, że takie postępowanie ogranicza również możliwośći powstawania lekooporności.

Racjonalne, dające efekt synergistycznej kombinacje antybiotyków to przede wszystkim: beta-laktamy, aminoglikozydy, tiamulina i tetracykliny oraz amoksylicyna z kwasem klawulanowym.

Decydując się na metafilaktyczne stosowanie leków w paszach leczniczych, przede wszystkim należy brać takie antybiotyki, jak: pleuromutiliny, fluorochinolony, tetracykliny, beta-laktamy lub makrolidy (4,5).

Przy strategicznym stosowaniu leków w wodzie należy wykorzystać antybiotyki charakteryzujące się dużą stabilnością w wodzie, to znaczy: tetracykliny i pleuromutiliny. W określonych sytuacjach przydatne mogą być odpowiednie formułacje amoksyliny. W tym przypadku należy pamiętać, że cząsteczka amoksyliny ma pierścień beta-laktamowy wrażliwy na działanie jonów H^+ , OH^- oraz Ca^{2+} , Mg^{2+} i Fe^{2+} . Wpływają one destrukcyjnie na pierścień, powodując jego rozpad, a tym samym utratę właściwości leczniczych cząsteczki. W konsekwencji zwierzęta otrzymują podprogowe dawki antybiotyku i dlatego niekiedy stosowanie amoksyliny w wodzie okazuje się mało skuteczne w związku z utratą aktywności amoksyliny.

Jednym ze sposobów umożliwiających ograniczenie niekorzystnego działania wymienionych wyżej jonów na pierścień beta-laktamowy jest wpływanie na jakość wody, w której rozpuszczony będzie lek. Opracowano technologię „Virbasol” (Sulamox OSP – Virbac), która dostosowuje pH i twardość wody do wymagań amoksyliny. Dzięki temu opatentowana przez firmę postać amoksyliny zachowuje swoje właściwości lecznicze w roztworze wodnym przez 24 godziny.

Parenteralnie w metafilaktyce zalecana jest przede wszystkim tulatromycyna oraz ewentualnie kompozycje antybiotyków charakteryzujących się długotrwałym działaniem (long acting – LA).

Dalej zaprezentowano programy metafilaktycznego stosowania chemioterapeutyków sprawdzone w warunkach terenowych w odniesieniu do wybranych jednostek chorobowych.

Kokcydioza

Najbardziej klasycznym przykładem metafilaktyki jest zwalczanie kokcydiozy. W takim przypadku zarażenie prosiąt kokcydiami ma miejsce zazwyczaj

w pierwszym lub drugim dniu życia prosiąt. Objawy kliniczne w postaci biegunki, ujawniają się z reguły między 8–9 dniem życia. Z tego powodu lek z wyboru w zwalczaniu kokcydiozy – Baycox – należy podać prosiątom dostownie około 3–4 dnia życia. Lek powinien być podany w fazie wewnątrzkomórkowej cyklu rozwojowego *Isoospora suis* (3–5 dni). Taki termin podania leku umożliwia skuteczną inaktywację pasożyta z jednoczesną możliwością wytworzenia odporności. Zbyt wczesne lub zbyt późne podanie leku powoduje wystąpienie objawów klinicznych z wszystkimi konsekwencjami.

Kolibakterioza okresu odsadzeniowego

W przebiegu tej choroby objawy biegunki pojawiają się zazwyczaj 5–7 dni po odsadzeniu. Badania doświadczalne wykazały, że maksymalna liczba hemolitycznych *E. coli* w kale ma miejsce zazwyczaj między 5 a 9 dniem po odsadzeniu. W 14 dniu liczba tych drobnoustrojów w kale jest już zdecydowanie niższa. Zalecanym lekiem jest Suibicol premix, który należy podawać w paszy leczniczej w ilości 1 kg Suibicol premix w 100 kg paszy leczniczej przez 2–3 tygodnie po odsadzeniu. W omawianym aspekcie rekomendowane są również do stosowania w wodzie: kolistyna, w dawce 50 000 j/kg m.c. 2 razy dziennie, co 12 h (kolistyna cechuje się stosunkowo małą stabilnością w wodzie), neomycyna – 20 mg/kg m.c., a także Linco-Spectin. Antybiotyki te stosować należy przez 5–7 dni po odsadzeniu.

Streptokokozą prosiąt ssących

W przypadku gdy problem w chlewni jest poważny, zasadne jest dwukrotne stosowanie penicyliny prokainowej. Po raz pierwszy w 1 dniu życia (najlepiej jak najwcześniej po porodzie) i po raz drugi w dniu kastracji (np. 4 dzień życia) w dawce 30 000 j.m./kg m.c. Alternatywnie rekomendowane jest stosowanie w tych samych dniach iniekcyjnych postaci amoksyliny w dawce 20 mg/kg m.c. oraz cefalosporyn, np. Ceftiofur lub Excenel, w dawkach 3 mg/kg m.c. czy też wyjątkowo skuteczny w omawianym przypadku Naxcel w dawce 5 mg/kg m.c.

Streptokokozą warchlaków

W przypadku nasilonego występowania streptokokozy u warchlaków możliwe jest podawanie antybiotyków w paszy leczniczej. W takiej sytuacji antybiotykiem z wyboru jest amoksylicyna. Należy ją podawać przez 14 dni po odsadzeniu (antybiotyk czasozależny) w dawce 15–20 mg/kg m.c.

Adenomatoza

W przypadku tej powszechnie występującej choroby najlepsze efekty uzyskuje się, gdy antybiotyk zostanie podany około 7–10 dni po zakażeniu, co ma zazwyczaj miejsce w kilka dni po przemieszczeniu świń do warchlakarni lub tuczarni. Biorąc pod uwagę wyniki badań serologicznych (w przypadku adenomatozy ocena profilu serologicznego jest stosunkowo prosta), należy pamiętać, że przeciwciała pojawiają się 3–4 tygodnie po zakażeniu co oznacza, że lek należy podać około 3 tygodnie przed pojawieniem się przeciwciał. Lekami z wyboru w zwalczaniu adenomatozy są: tylozyna – w dawce 100 ppm stosowana w paszy leczniczej przez 21 dni lub tiamulina stosowana w dawce 100–150 ppm (5–8 mg tiamuliny/kg m.c.) w ciągu 2 dni, a następnie 40 ppm (2 mg/kg m.c.) w paszy przez kolejne 14–21 dni (1). Postacie tyłanu oraz tiamuliny rozpuszczalne w wodzie stosowane są w sposób ciągły przez 7 dni. Jeżeli kliniczne efekty nie są zadowalające, stosuje się pulsacyjne podawanie tych preparatów przez 2–7 dni z 14- lub 21-dniowymi przerwami. Rekomendowane są także: chlortetracyklina, makrolidy, linkozamidy i doksycyklina.

Dyżenteria

Nawet po naturalnym zakażeniu *B. hyodysenteriae*, nie ma możliwości osiągnięcia wysokiego poziomu pozakaźnej odporności swoistej (*B. hyodysenteriae* jest słabym immunogenem). Z tego powodu jednokrotne metafilaktyczne podanie leku z reguły nie jest skuteczne. Konieczne jest pulsacyjne stosowanie chemioterapeutyku. Lekiem z wyboru jest tiamulina. W obiektach, w których presja zakażenia jest niska, a warunki środowiskowe dobre, można stosować ten chemioterapeutyk przez 7 dni przy 28 dniach przerwy. Zalecana dawka tiamuliny to 6 mg/kg m.c. W pulsacyjnym stosowaniu tiamuliny zalecane jest, by przez pierwsze 2 dni kuracji dawka leku była wyższa, np. 8–10 mg, a następnie przez 5 kolejnych dni 6 mg/kg m.c. (6).

Tam gdzie narasta oporność bakterii lub warunki środowiskowe nie są najlepsze czy też zarządzanie produkcją nie jest właściwe, koszty leczenia wzrastają z tego powodu, że lek należy stosować przez kolejne 7 dni z przerwą 21-dniową, a w złych warunkach nawet z 14-dniową między kolejnymi podaniami leku. Zalecana dawka leku wynosi 8 mg/kg m.c.

Salmoneloza

W przypadku tej choroby świń do zakażenia dochodzi najczęściej na porodówce lub po przemieszczeniu prosiąt do

warchlakarni. Objawy kliniczne najczęściej ujawniają się u świń ważących około 20–25 kg. Z podanych powodów moment strategicznego podania antybiotyku (antybiotykiem z wyboru jest enrofloksacyna) przypada u loch przed wprowadzeniem ich na porodówkę, a w odniesieniu do warchlaków, około tydzień po przemieszczeniu zwierząt do tuczarni. Zasadne jest domięśniowe podanie enrofloksacyny przez 5 kolejnych dni. Ten niewygodny i bolesny dla zwierząt sposób podawania leku, związany jest z bardzo gorzkim smakiem paszy lub wody wówczas gdy chemioterapeutyk podawany jest doustnie.

Leptospiroza

W Polsce z powodu braku szczepionek zwalczanie leptospirozy opiera się wyłącznie na metafilaktyce. Jak wskazują na to obserwacje terenowe, bardzo dobre efekty daje w tym zakresie chlortetracyklina dostępna w Polsce w postaci preparatu Auofac G100 (10). Lek ten należy stosować, w omawianym przypadku w dawce co najmniej 5 kg/tonę paszy leczniczej. Lek należy podawać jednocześnie całemu stadu podstawowemu. W niektórych skrajnie niekorzystnych warunkach, będących przyczyną dużych problemów w leczeniu, dawka leku powinna wynosić 10 kg/tonę paszy. W pierwszym cyklu metafilaktyczne podawanie paszy leczniczej należy stosować przez co najmniej 14 dni, a optymalnie przez 3 tygodnie. Po 30 dniach strategiczne stosowanie leku należy powtórzyć i podać go przez kolejnych 14 dni. Program w pierwszym roku metafilaktyki powtarzać należy regularnie co 4 miesiące, a w drugim roku – co 6 miesięcy.

Antybiotykiem polecanym do zwalczania leptospirozy jest też amoksycylina. Podawać ją należy całemu stadu podstawowemu w dawce 15–20 mg/kg m.c. W pierwszym cyklu podaje się lek przez 2 tygodnie. Następnie po 30-dniowej przerwie ponownie podaje się przez kolejne 2 tygodnie. Inną możliwością jest podanie amoksycyliny dwa razy w roku w czterotygodniowych cyklach (np. 4 tygodnie wiosną i 4 tygodnie jesienią). Jedną z najnowszych postaci amoksycyliny jest Suramox premix. W produkcji tego leku zastosowano technologię Stavibac, determinującą stabilność antybiotyku podczas procesu przygotowywania paszy leczniczej (granulacja) i jej przechowywania. Oznacza to, że amoksycylina zawarta w tym premiksie leczniczym jest oporna na działanie temperatury, wilgotności, ciśnienia oraz enzymy, stąd zastosowanie tego leku w paszy leczniczej wydaje się wysoce uzasadnione.

Warto zwrócić uwagę, że amoksycylina uznawana jest za jeden z najmniej toksycznych chemioterapeutyków.

Dobre efekty w zakresie zwalczania leptospirozy daje doksycyklina. Stosować ją należy w paszy leczniczej w podanych powyżej terminach, w zależności od wielkości problemu, w dawkach 12,5–20 mg/kg m.c. (2).

Warto podkreślić, że dawkowanie leków w paszy leczniczej, szczególnie wtedy, gdy jest ona przeznaczona dla loch, należy precyzyjnie obliczyć dawkę leku, biorąc pod uwagę średnią masę ciała loch i średnie spożycie paszy przez jedną lochę dziennie. Wskaźniki te dla poszczególnych loch, ważących na przykład niekiedy 150 lub 220 kg, mogą być bardzo różne.

Zespół oddechowy (PRDC)

W przypadku zespołu oddechowego w etiologii choroby mamy do czynienia z wieloma czynnikami patogennymi, dlatego też konieczne jest zastosowanie leku o dużym spektrum działania (7). Do zakażenia przysię bakteriami i wirusami biorącymi udział w etiologii PRDC dochodzi w stosunkowo młodym wieku, zazwyczaj już na porodówce. Z tego powodu zasadne jest wczesne podanie antybiotyku o szerokim spektrum działania. Ze względu na konieczność podania leku już oseskom właściwe jest wykorzystanie iniekcyjnej postaci antybiotyku lub kombinacji antybiotyków. Z doświadczeń terenowych wynika, że antybiotykiem z wyboru jest w omawianym przypadku tularromycyna. Jak wspomniano, ze względu na wczesne zakażenie antybiotyk ten (Draxxin) należy podać już w 14 dniu życia, w dawce 0,05 ml oraz ponownie w 28 dniu życia w dawce 0,15 ml /kg m.c. Precyzyjne podanie tego antybiotyku w tak niskich dawkach nie jest łatwe, dlatego też w celu prawidłowego dawkowania leku zasadne, z praktycznego punktu widzenia, jest jego zawieszenie w roztworze fizjologicznym w ilości 10 ml Draxxinu w 90 ml roztworu fizjologicznego. W takim przypadku dawka tak przygotowanego leku wynosi przy pierwszym podaniu 0,5 ml m.c., a w drugim 1,5 ml.

W przebiegu PRDC w grupach warchlaków lub tuczników za właściwe należy uznać stosowanie kombinacji tiamuliny z tetracyklinami – doksycykliną, chlorotetracykliną lub oksytetracykliną (2, 9, 11). Do najczęściej wykorzystywanych w tym zakresie leków zaliczyć obecnie należy Tetramutin OT oraz Tiaclor. Zasadne jest również stosowanie kombinacji tiamuliny z amoksycyliną lub też tiamuliny z doksycykliną (najnowsza generacja tetracyklin). Rekomendowane dawki wymienionych dwóch ostatnich antybiotyków to 140 ppm + 200 ppm (3, 9). Kombinacje

tych antybiotyków można stosować w postaci premiksów umożliwiających stosowanie ich w paszach leczniczych lub w postaci rozpuszczalnej w wodzie.

Na zakończenie należy wyraźnie podkreślić, że tak jak profilaktyczne stosowanie antybiotyków uznać należy za niewłaściwe, tak metafilaktyczne – strategiczne – podawanie antybiotyków jest postępowaniem uzasadnionym z lekarskiego i ekonomicznego punktu widzenia.

Piśmiennictwo

1. Anderson M.D.: Tiamulin activity in certain swine tissues following oral and intramuscular administration. *Proc. ASP 1994*, Chicago, s.115-117.
2. Bousquet A.: Pharmacokinetics of doxycycline in pigs following oral administration in feed. *Vet. Res.* 1998, **29**, 475-485.
3. Fodor L., Stipkovits L., Klein U.: Sensitivity testing of respiratory pathogens of swine to antimicrobials. *IPVS Congress*, Hamburg, Germany, 2004.
4. Pejsak Z., Tarasiuk K., Molenda J.: Lekowrażliwość bakterii wyizolowanych z chorobotwórczo zmienionych płuc świń. *Medycyna Wet.* 1998, **54**, 38.
5. Pejsak Z., Truszczyński M.: Racjonalne stosowanie chemioterapeutyków w terapii i profilaktyce. *Życie Wet.* 2005, **80**, 642-645.
6. Pejsak Z., Wasiński B., Trela T., Mokrzycka A.: Ocena przydatności chemioterapeutyków w leczeniu doświadczalnie wywołanego zapalenia płuc u świń na tle infekcji mieszanych. *Medycyna Wet.* 1995, **51**, 333-337.
7. Pejsak Z., Wasiński B.: Skuteczność tiamuliny i tetracykliny w terapii zakażeń mieszanych układu oddechowego świń. *Medycyna Wet.* 1996, **52**, 637-640.
8. Pejsak Z.: *Ochrona zdrowia świń*. Polskie Wydawnictwo Rolnicze, 2007.
9. Stipkovits L., Biro S., Szathmary S., Klein U.: Sensitivity testing of *Mycoplasma* pathogens to antimicrobials. *IPVS Congress*, Hamburg, Germany, 2004.
10. Wasiński B., Wałachowski M., Pejsak Z.: Skuteczność chlorotetracykliny w zwalczaniu zakażeń świń wywołanych przez drobnoustroje rodzaju *Leptospira*. *Medycyna Wet.* 2005, **61**, 518-522.
11. Żmudzi J., Szczotka, Jabłoński A., Porowski M.: Skuteczność doksycykliny w terapii mieszanych zakażeń układu oddechowego świń. *Medycyna Wet.* 2004, **60**, 743-746.

Prof. dr hab. Zygmunt Pejsak, Puławy, e-mail: zpejsak@piwet.pulawy.pl