

Antibiotics and other antibacterial substances used in medicated feedingstuffs

Bednarek D., Szymańska-Czerwińska M. •
National Veterinary Research Institute, Puławy.

Since January 2006, in agreement with the EU legislative procedures, the use of antibiotics as growth promotants for food animals is prohibited. However, antibacterial feed supplements which may prevent the colonization of gastrointestinal tract with pathogenic microorganisms are strongly required as before. Therefore, a new accepted way of antibiotic application in feed was recently introduced in the EU market as medicated feedingstuffs. Different antibacterial substances can be used in medicated feedingstuffs, mainly antibiotics such as tylosin, tiamulin, lincomycin, amoxycyline and tetracyclines, and also sulphonamides e.g. sulphaguanidine.

Keywords: medicated feedingstuffs, antibiotics, sulphonamides.

Obecnie antybiotyki w paszach dla zwierząt rzeźnych według dyrektywy Rady Wspólnot Europejskich 90/167/EEC mogą być stosowane wyłącznie w postaci pasz leczniczych (medicated feedingstuffs). Pasza lecznicza według definicji

Antybiotyki i inne substancje antybakteryjne stosowane w paszach leczniczych

Dariusz Bednarek, Monika Szymańska-Czerwińska

z Zakładu Chorób Bydła i Owiec Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach

ustawy – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 04.53.533) jest mieszaniną jednego lub kilku premiksów leczniczych weterynaryjnych z jedną lub kilkoma paszami, przeznaczoną ze względu na swoje właściwości profilaktyczne lub lecznicze, do podawania zwierzętom w formie niezmienionej. W produkcji pasz leczniczych mogą być wykorzystywane jednak tylko te premiksy lecznicze, które zostały zarejestrowane i dopuszczone do obrotu na terenie naszego kraju przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biologicznych. Ustawa z 23 sierpnia 2001 r. o środkach żywienia zwierząt (Dz. U. nr 123, poz. 1350) mówi, iż wytwórnia zamierzająca produkować pa-

sze lecznicze musi uzyskać zezwolenie od właściwego wojewódzkiego lekarza weterynarii. Z kolei proces ich produkcji powinien być poddawany szczegółowej kontroli, zarówno wewnętrznej (zakładowa kontrola jakości), jak i zewnętrznej sprawowanej za pośrednictwem Inspekcji Weterynaryjnej. Głównym jej celem jest określenie dokładnej ilości substancji czynnej dodawanej do paszy i jej jednorodnego rozmieszczenia w całej partii wyprodukowanej mieszanki, tj. jej homogenności. Kontrola ta ma na celu również badanie trwałości paszy leczniczej oraz ustalenie czasu jej bezpiecznego składowania. Badania, o których mowa wytwórca wykonuje we własnym laboratorium, a w przypadku gdy go nie po-

siada, zleca wykonanie tych badań w urzędowym laboratorium (1).

Wprowadzenie pasz leczniczych na rynek spowodowało, że podawanie antybiotyków i innych substancji antibakteryjnych w paszach dla zwierząt znajduje się obecnie pod ścisłą kontrolą. Podstawową zaletą stosowania antybiotyków w postaci pasz leczniczych jest ich dokładne wymieszanie z pozostałymi składnikami paszy, dzięki temu antybiotyk jest równomiernie rozmieszczony w dawce pokarmowej. Zwierzęta, którym podaje się taką paszę otrzymują stałą, niezmienną dawkę leku dostosowaną do jego aktualnego zapotrzebowania i stanu zdrowia. Terapia i działania profilaktyczne z wykorzystaniem pasz leczniczych są tańsze od innych sposobów podawania leków. Przyjęta zaś forma ich podawania jest jedynym bezpiecznym i legalnym sposobem pozwalającym na stosowanie antybiotyków zawartych w premiksach leczniczych. Spośród antybiotyków szeroko wykorzystywanych obecnie przez producentów pasz leczniczych w Polsce należy wymienić przede wszystkim tylozynę, należącą do grupy makrolidów, linkomycynę z grupy linkozamidów, chlorotetracyklinę i doksycyklinę z grupy tetracyklin oraz amoksycyklinę z β -laktamów, a także tiamulinę zaliczaną do pochodnych pleuromutuliny. Z kolei spośród sulfonamidów stosuje się ostatnio w tym celu sulfaguanydynę (2).

Pochodne pleuromutuliny i tetracykliny

Tiamulina jest półsyntetyczną trioctanową pochodną pleuromutyliny, stosowaną wyłącznie w lecznictwie weterynaryjnym. Jej substancja macierzysta – pleuromutulina wyizolowana została już w 1951 r. w USA z promieniowca *Pleurotus mutilus* (Fr) Sacc. i *Pleurotus Passeckerianus* Pil, zwanego obecnie *Clitopilus passeckerianus* (Pilat). Wykazywała ona słabe działanie w odniesieniu do bakterii Gram-dodatnich. Z kolei tiamulina charakteryzuje się znacznie wyższą aktywnością przeciwbakteryjną niż substancja wyjściowa, ma jednak ograniczony zakres stosowania. Nie należy jej bowiem podawać koniom i innym zwierzętom roślinożernym o silnie rozwiniętym jelicie grubym, gdyż może powodować obumieranie flory bakteryjnej tego odcinka przewodu pokarmowego (3).

Tiamulinę zalicza się do antybiotyków dobrze wchłaniających się z przewodu pokarmowego, a jej przemiany metaboliczne w wątrobie odbywają się za pośrednictwem układu cytochromu P-540. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga ona, np. u świń, już po 2–4 godzinach. Z kolei w badaniach przeprowadzonych u psów, szczerów i świń ze znakowaną trytem tiamuliną wykazano, że antybiotyk ten jest wydalany głównie z kałem (4).

W premiksach leczniczych tiamulinę stosuje się najczęściej w postaci wodorofumaranu, który wykazuje silne działanie skierowane przeciwko bakteriom Gram-dodatnim, mykoplazmom i niektórym riketsjom. Okres biologicznego półtrwania tego antybiotyku po podaniu drogą dożylną wynosi 25 minut (5). Ulega on całkowitemu wchłonięciu po podaniu doustnym u zwierząt monogastrycznych, jednak u zwierząt przeżuwających może ulegać unieczynnieniu w środowisku żwacza (3).

Preparaty z dodatkiem tiamuliny zalecane są głównie dla trzody chlewnej w zapobieganiu i leczeniu dyzenterii wywołanej przez *Brachyspira hyodysenteriae*, rozrostowego zapalenia jelit wywołanego przez *Lawsonia intracellularis*, mykoplazmowego zapalenia płuc komplikowanego wtórnymi zakażeniami bakteryjnymi oraz w zapaleniach stawów na tle *Mycoplasma hyosynoviae*. Pasje lecznicze z dodatkiem tiamuliny wykorzystuje się również w zapobieganiu i leczeniu chorób drobiu, w tym głównie na tle zakażeń wywołanych mykoplazmami. Do chorób tych zalicza się m.in. tzw. przewlekły nieżyt układu oddechowego, mykoplazmowe zapalenie stawów u kurcząt i indycząt, zakażne zapalenie zatok u kaczek i zapalenie worków powietrznych, a także zapalenie otrzewnej i bursy Fabrycjusza u indyków. Tiamulina wykazuje również przydatność w leczeniu niektórych schorzeń występujących u bydła, owiec i kóz. Zapobiegać może ona m.in. włóknikowemu zapaleniu stawów i błon maziowych u bydła wywołanych przez *Mycoplasma bovis*. Jest też skuteczna w leczeniu *keratoconjunctivitis* występującego u owiec na tle zakażeń riketsjami (2).

Spośród dostępnych na rynku krajowym premiksów leczniczych z tiamuliną, które wykorzystywane są do produkcji pasz leczniczych wymienić należy: Biomutin 10% (Biowet-Drwalew), Tiamulinum Premix 10% oraz 2% (Biofaktor), Tiamutin 2% Premix (Novartis Animal Health Inc.), a także ten sam preparat o koncentracji 10%. Najczęściej natomiast obecnie stosowanymi ilościami tiamuliny w paszach leczniczych są 100 i 150 ppm.

Spektrum działania tiamuliny w paszy leczniczej można znaczenie rozszerzyć, jeżeli połączymy ją z chlorotetracykliną. Do produkcji pasz leczniczych złożonych z tiamuliny i chlorotetracykliny wykorzystywany jest najczęściej premiks o nazwie Tetramutin CTC Premix (Novartis). Preparat ten zawiera w swoim składzie jako źródło tiamuliny otoczony tiamutin 80% oraz chlorowodorek chlorotetracykliny. Pomieędzy zastosowanymi antybiotykami występuje bardzo silny synergizm obserwowany, zarówno w warunkach laboratoryjnych (*in vitro*), jak i przyżyciowo (*in vivo*). Dzięki

temu szczepy dotychczas niewrażliwe na działanie tiamuliny czy chlorotetracykliny mogą być wrażliwe na ich kombinację. Połączenia tiamuliny z chlorotetracykliną wykazują m.in. synergistyczne działanie na drobnoustroje wywołujące niektóre choroby trzody chlewnej. Pasje lecznicze zawierające te kombinacje skuteczne są szczególnie w leczeniu zakażeń o charakterze mieszanym, np. w zespole oddechowym świń (PRDS), ponadto w zakażnym zapaleniu nosa wywołanym przez *Pasteurella multocida* oraz w chorobie Glässera wywołanej przez *Haemophilus parasuis*, która cechuje się włóknikowym zapaleniem błon surowiczych i stawów.

Dodatkową zaletą stosowania wspomnianych wyżej pasz z dodatkiem tiamuliny i chlorotetracykliny są niższe wartości MIC (minimal inhibitory concentration) i MBC (minimal bactericidal concentration) dla większości drobnoustrojów chorobotwórczych izolowanych od zwierząt z przypadków chorobowych, przy dużo wyższym jednak wskaźniku terapeutycznym, niż przy stosowaniu każdego leku z osobna (6).

Ponadto antybiotyki z grupy tetracyklin znalazły zastosowanie w terapii leptospirozy u świń. Omówiona już chlorotetracyklina należy do najwcześniej wprowadzonych do lecznictwa antybiotyków z grupy tetracyklin. Antybiotyki te maksymalne stężenie we krwi osiągają po 2–4 h od momentu doustnego podania. Terapia przy użyciu tetracyklin trwa zazwyczaj 4 tygodnie, a następnie, po miesięcznej przerwie, podaje się je ponownie przez ten sam okres. Najczęściej polecaną obecnie dawką tetracyklin w paszach jest 600–800 ppm, niektórzy zalecają jednak stosowanie niższych dawek w granicach 400–500 ppm. Na podstawie badań przeprowadzonych na świniami, które otrzymywały paszę z dodatkiem chlorotetracykliny o koncentracji 500 ppm stwierdzono, że po miesiącu jej podawania poronienia u loch obniżyły się o 5%. Natomiast wzrastały ponownie po 6 miesiącach od zaprzestania jej stosowania. Okresowe podawanie chlorotetracykliny prowadzone przez 6 miesięcy pozwala również skutecznie chronić zwierzęta przed konsekwencjami klinicznymi powodowanymi zakażeniami patogennymi serowarami krętków z rodzaju *Leptospira*. Premiksem stosowanym ostatnio do produkcji pasz leczniczych z dodatkiem chlorotetracykliny jest premiks Aurofag G100 (Alpharma) zawierający w kilogramie preparatu 100 g chlorotetracykliny w postaci chlorowodoru (7).

Szerokie zastosowanie w lecznictwie weterynaryjnym, głównie w leczeniu chorób drobiu i świń, ma również syntetyczna pochodna tetracykliny, doksycyklina. Mechanizm działania doksycykliny polega na

zdolności łączenia się leku z rybosomami mikroorganizmów, co w konsekwencji prowadzi do zaburzeń w biosyntezie ich białek. Doksycyklina w badaniach *in vitro* charakteryzuje się wyższą skutecznością od pozostałych tetracyklin. Znalazła ona szerokie zastosowanie w terapii schorzeń drobiu. Jej spektrum działania obejmuje gronkowce, paciorkowce, dwoinki zapalenia płuc, pałeczki *E. coli*, przetrwalnikujące laseczki tlenowe (*Bacillus spp.*) i beztlenowe (*Clostridium spp.*), a także inne pałeczki z rodziny *Enterobacteriaceae* i *Vibrionaceae* (*Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Yersinia spp.*). Doksycyklina jest również lekiem z wyboru w leczeniu zakażeń mykoplazmami, chlamydiami i riketsjami. Stosowana jest ona z powodzeniem w leczeniu zakażeń mieszanych układu oddechowego u świń. W grupie świń kontrolnych, którym nie podawano doksycykliny, u prawie 49% zwierząt stwierdzono występowanie zaburzeń oddechowych, natomiast u leczonych wskaźnik ten wyniósł około 32,5%. W leczeniu mieszanych zakażeń układu oddechowego u świń dużą skuteczność wykazują też kombinacje doksycykliny z tiamuliną (8).

Pasze lecznicze z dodatkiem doksycykliny produkowane są obecnie w oparciu o zarejestrowany premiks Pulmodox 5% (Virbac), a końcowa koncentracja doksycykliny w paszy wynosi najczęściej 250 ppm.

Makrolidy

Tylozyna to antybiotyk makrolidowy, wytwarzany przez promieniowca *Streptomyces fradiae*. Wykazuje ona działanie głównie na bakterie Gram-dodatnie, hamuje również rozwój niektórych bakterii Gram-ujemnych. Do drobnoustrojów wrażliwych na tylozynę zaliczane są bakterie z rodzajów: *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Diplococcus*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Clostridium* i *Moraxella*, a w szczególności izolowana u bydła *Moraxella bovis*. Ponadto wrażliwe są inne rodzaje, takie jak: *Leptospira*, *Bacteroides*, *Haemophilus* i *Pasteurella*, a także *Chlamydia* i *Chlamydophila* oraz *Mycoplasma*. U wszystkich gatunków zwierząt tylozyna osiąga maksymalne stężenie we krwi między 1 a 4 godziną po podaniu doustnym. Natomiast w następnych 20–23 godzinach osiąga ona poziom minimalny lub spada do zera. Stosunkowo wysokie jednak stężenie tylozyny w osoczu krwi bezpośrednio po podaniu wskazuje na możliwość szybkiej penetracji tego leku do miejsca jego bezpośredniego działania terapeutycznego w tkankach.

Pasze lecznicze z tylozyną stosowane są głównie w celach zapobiegawczych, a także w terapii stanów zapalnych jelit i dyzenterii u świń. Na podstawie badań przeprowadzonych na warchlakach ekspery-

talnie zakażonych *Lawsonia intracellularis* dowiedziono, że podawanie tylozyny w paszy w dawce 44 ppm wpływało korzystnie na poprawę przyrostów masy ciała zwierząt w porównaniu do tych nieleczonych w grupie kontrolnej. Natomiast tylozyna podawana w dawce 110 ppm skutecznie zapobiegała rozwojowi zmian histopatologicznych w jelitach w przebiegu tego zakażenia (9).

Pasze lecznicze z dodatkiem tylozyny produkowane są obecnie najczęściej w oparciu o premiksy, takie jak Tylan G100 (Elanco Animal Health) i Tylasul G100 (Elanco Animal Health). Natomiast najczęściej stosowaną koncentracją tylozyny w paszy leczniczej dla trzody chlewnej jest 100 lub 44 ppm.

Linkozamidy

Pierwszym antybiotykiem z grupy linkozamidów była linkomycyna. Uzyskano ją w 1962 r. w USA z grzybni promieniowca *Streptomyces lincolnensis* (10). Linkomycyna w małych stężeniach wykazuje działanie bakteriostatyczne w dużych zaś działa bakteriobójczo. Wtórna oporność drobnoustrojów na linkomycynę rozwija się powoli i stopniowo, czasami może wystąpić oporność krzyżowa z erytromycyną i innymi antybiotykami makrolidowymi. Po podaniu doustnym wchłanianie linkomycyny jest szybkie, ale niekompletne. Badania przeprowadzone na świńniach wykazały, że po doustnym podaniu im linkomycyny w dawce 10 mg/kg m.c. wchłonięciu ulega tylko od 30 do 50% antybiotyku. Przy czym proces ten znacznie się opóźnia, gdy lek podaje się bezpośrednio po jedzeniu, a maksymalne jego stężenie w płazmie uzyskać można dopiero po 1–2 godzinach (11).

Linkomycyna wykazuje zbliżony zakres działania, co erytromycyna i podobnie jak ona hamuje rozwój bakterii Gram-dodatnich, tj. gronkowców i paciorkowców. Nie wykazuje jednak działania hamującego na rozwój bakterii Gram-ujemnych oraz grzybów, w tym drożdży.

Linkomycyna zaliczana jest do antybiotyków, które osiągają wysokie stężenie w układzie kostnym, dlatego też często wykorzystywana jest w leczeniu miejscowych zakażeń przyrannych i uogólnionych zakażeń kości u świń. Zalecana jest też przy ostrych i przewlekłych zakażeniach dróg oddechowych oraz w zapaleniach stawów i dyzenterii u świń (11).

Jednym z wielu premiksów wykorzystywanych do produkcji paszy leczniczej z linkomycyną jest Linco-Spectin (Pharmacia N.V./S.A.). W skład tego preparatu wchodzi chlorowodorek linkomycyny i siarczan spektynomycyny. Oba te antybiotyki znalazły m.in. zastosowanie w profilaktyce

libakteriozy notowanej u prosiąt w okresie odsadzenia. Mechanizm przeciwbakteryjnego działania tych leków polega na hamowaniu biosyntezy białka w komórkach bakteryjnych poprzez łączenie się z podjednostką 50S rybosomów bakteryjnych i ich unieczynnianiu. Szerokie spektrum działania połączeń linkomycyny i spektynomycyny jest efektem synergizmu obu tych antybiotyków. W tych połączeniach linkomycyna wykazuje aktywność przede wszystkim wobec: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* i *Clostridium spp.*, oraz *Erysipelothrix rhusiopathiae* i *Branchyspira hyodysenteriae*. Natomiast przeciwbakteryjne spektrum działania samej tylko spektynomycyny dotyczy głównie *Escherichia coli*, a także bakterii z rodzajów: *Salmonella*, *Pasteurella*, *Klebsiella* i *Mycoplasma* (11).

Spośród dostępnych na rynku krajowym premiksów, używanych do produkcji pasz leczniczych zawierających linkomycynę i spektynomycynę, wymienić można: Spectolin 44 (Lek Pharmaceuticals) – premiks złożony z linkomycyny i spektynomycyny oraz Lincomix 110 (Pharmacia N.V./S.A) i Lincomycin 110N (Lek Pharmaceuticals) – zawierające wyłącznie linkomycynę. Z kolei najczęściej stosowaną koncentracją linkomycyny w paszach leczniczych jest 22 ppm substancji czynnej.

Antybiotyki β-laktamowe

Przykładem antybiotyku β-laktamowego jest amoksycylina, której działanie polega na blokowaniu biosyntezy ściany komórkowej bakterii poprzez hamowanie syntezy glikopeptydów. Amoksycylina wykazuje wysoką aktywność szczególnie przeciwko *Streptococcus suis* typ 2 oraz niektórym bakteriom Gram-dodatnim, takim jak *Corynebacterium spp.* i *Clostridium spp.*, a także *Bacillus anthracis*. Działa ona też skutecznie na bakterie Gram-ujemne w tym *Camphylobacter spp.*, *Pasteurella spp.*, *Salmonella spp.*, a także na *Escherichia coli* oraz *Serpulina hyodysenteriae*.

Po podaniu doustnym amoksycylina wchłania się szybko z przewodu pokarmowego i utrzymuje długo wysoki poziom terapeutyczny w osoczu. Spośród premiksów najczęściej wykorzystywanych do produkcji pasz leczniczych z amoksycyliną należy wymienić Suramox PM 5% (Virbac). Pasza wyprodukowana w oparciu o ten premiks zawiera zwykle 250 ppm substancji czynnej.

Sulfonamidy

W paszach leczniczych stosowane są też, oprócz antybiotyków, inne substancje antybakteryjne, w tym sulfonamidy. Spośród nich najczęściej wykorzystuje się obecnie sulfaguandynę, którą zalicza się do sulfo-

namidów o działaniu bakteriostatycznym. W swoim działaniu wykazuje ona właściwości kompetencyjne w stosunku do kwasu p-aminobenzoesowego i hamuje syntezę kwasu foliowego, który niezbędny jest m.in. do produkcji nukleotydów purynowych i namnażania bakterii.

Sulfaguanidynę, którą dotychczas uważano powszechnie za niewchłanialną z przewodu pokarmowego, zalecano jako lek z wyboru w zakażeniach przewodu pokarmowego. W świetle najnowszych badań wykazano jednak, że, w przeciwieństwie do innych sulfonamidów, może ona wchłaniać się nawet w 50%.

Pasze lecznicze produkowane z dodatkiem sulfaguanidyny znalazły przede wszystkim zastosowanie w profilaktyce i leczeniu biegunek występujących u prosiąt w okresie odsadzeniowym. Najczęściej stosowanym zaś stężeniem sulfaguanidyny w paszy leczniczej jest 2000 ppm, a pre-

miksem wykorzystywanym w tym celu Sulfibicol (Vetoquinol Biowet).

Piśmiennictwo

1. Rozporządzenie Ministra Rolnictwa i Rozwoju Wsi z 25 maja 2004 r w sprawie pasz leczniczych. Dz. U. nr 140, poz. 1489.
2. Bednarek D., Szymańska-Czerwińska M.: Pasze lecznicze oraz inne środki żywienia zwierząt i dodatki paszowe alternatywą antybiotykowych stymulatorów wzrostu. *Życie Wet.* 2006, **81**, 329–332.
3. Prescott J.: Lincosamides, macrolides and pleuromutins. W: Prescott J. E., Baggot J. W. i Walker R. D. (red.): *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. Iowa State University Press, Ames Iowa 2000, s. 257–261.
4. Kowalski C.: Pochodne pleuromutuliny i ich zastosowanie w lecznictwie weterynaryjnym. *Medycyna Wet.* 2004, **60**, 22–26.
5. Kania B.: Pleuromutuliny w lecznictwie zwierząt. *Medycyna Wet.* 2004, **60**, 1259–1262.
6. Kołodziejczyk P., Pejsak Z.: Skuteczność preparatu Tramutin OT w zwalczaniu zespołu oddechowego świń. *Medycyna Wet.* 2001, **57**, 197–201.
7. Wasiński B., Wałachowski M., Pejsak Z.: Skuteczność chlorotetracykliny w zwalczaniu zakażeń świń wywołanych przez drobnoustroje rodzaju *Leptospira*. *Medycyna Wet.* 2005, **61**, 518–521.
8. Żmudzki J., Szczotka, Jabłoński A., Porowski M.: Skuteczność doksycykliny w terapii mieszanych zakażeń układu oddechowego świń. *Medycyna Wet.* 2004, **60**, 743–746.
9. Pejsak Z., Truszczyński M.: Krwotoczne zakaźne enteropatie u warchlaków i tuczników. *Życie Wet.* 2005, **80**, 213–214.
10. Gallien R.: Characteristics of several smaller antibiotics. W: *Antibiotics and Chemotherapy. Mode of Action*. Schönfeld H., De Weck A. (edit.) Basel 1971, s. 139–140.
11. Kowalski C., Roliński Z., Burmańczuk A., Zań R., Łodkowski R.: Farmakokinetyka linkomycyny oraz ocena biorównoważności preparatu Lincomycinum 11% z preparatem Lincocin 40% po stosowaniu doustnym u warchlaków. *Medycyna Wet.* 2004, **60**, 307–309.
12. Żmudzki J., Kamyczek M., Kwaczyński R.: Stosowanie spektynomycyny i linkomycyny w profilaktyce kolibakteriozy prosiąt. *Medycyna Wet.* 2002, **58**, 285–287.

Doc. dr hab. D. Bednarek, Państwowy Instytut Weterynaryjny, al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy, e-mail: dbednare@piwet.pulawy.pl