

# Pochodne pleuromutyliny i ich zastosowanie w lecznictwie weterynaryjnym

CEZARY KOWALSKI, RAFAŁ ZAŃ, ZBIGNIEW ROLIŃSKI

Katedra Farmakologii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

Kowalski C., Zań R., Roliński Z.

## Pleuromutilin derivatives and their usage in veterinary treatment

### Summary

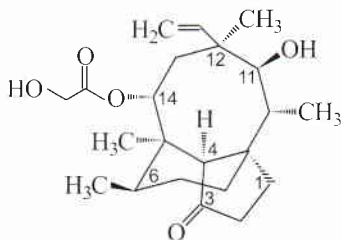
The present state of knowledge regarding the mode of action, recommended usage, pharmacokinetic properties and maximum residue limits of tiamulin and valnemulin in food have been reviewed. Pleuromutilin derivatives inhibit protein synthesis by joining the 50S ribosomal subunit of bacteria. The activity of pleuromutilins is largely confined to gram-positive microorganisms and mycoplasma. These drugs are used for the treatment and prophylaxis of swine dysentery, pleuropneumonia and mycoplasmal infections in pigs and poultry.

**Keywords:** pleuromutilin derivatives, tiamulin, valnemulin

Pleuromutylinę po raz pierwszy wyizolowano w 1951 r. (23) z promieniowca *Pleurotus mutilus* (Fr.) Sacc. i *Pleurotus Passeckerianus* Pil. obecnie zwanego *Clitopilus passeckerianus* (Pilat) (35). Związek ten wykazywał słabą aktywność przeciwbakteryjną wobec bakterii gram dodatnich zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo*.

Dalsze badania nad syntezą pochodnych pleuromutyliny były prowadzone na przełomie lat 60.-70. przez firmę Sandoz. Najwcześniej zsyntetyzowana pochodna pleuromutyliny, mutilina, nie wykazywała zdolności do hamowania syntezy białek bakteryjnych w izolowanych rybosomach *E. coli* i była pozbawiona aktywności przeciwbakteryjnej (9). Inną pochodną, wykazującą zwiększoną aktywność przeciwbakteryjną w porównaniu z pleuromutyliną, zsyntetyzowaną w tym

samym okresie, była trioctanowa pochodna związku macierzystego – tiamulina, która z powodzeniem została wprowadzona do lecznictwa zwierząt. Stosunkowo niedawno w lecznictwie weterynaryjnym znalazła zastosowanie kolejna półsyntetyczna pochodna pleuromutyliny – walnemulina, bardziej skuteczna od tiamuliny (16). Związki z tej grupy znajdują obecnie zastosowanie wyłącznie w lecznictwie weterynaryjnym. Tiamulina i walnemulina wykorzystywane są w terapii schorzeń świń i drobiu.



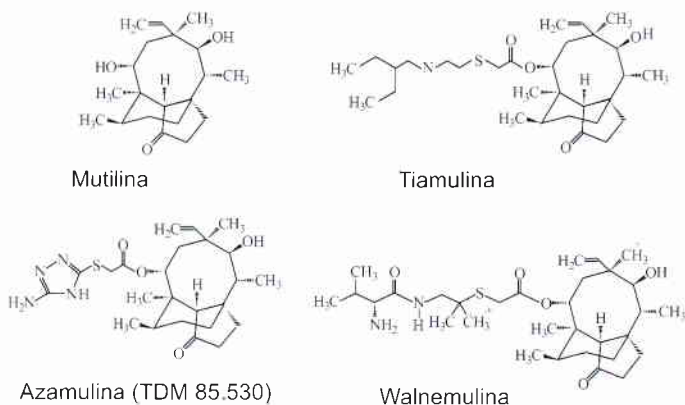
Ryc. 1. Związek macierzysty – pleuromutylin

### Budowa chemiczna

Budowa pleuromutyliny została wyjaśniona, a następnie potwierdzona za pomocą rentgenografii strukturalnej w latach sześćdziesiątych ubiegłego stulecia (6, 7). Związek ten posiada tricykliczny szkielet z ośmioma asymetrycznymi węglami, z których trzy są czwartorzędowe (36). Wstępne badania przeprowadzone przez firmę Sandoz dowiodły istotnej współzależności pomiędzy bocznym łańcuchem występującym przy 14. węglu a aktywnością przeciwbakteryjną.

### Mechanizm i zakres działania

Mechanizm działania pochodnych pleuromutyliny polega na hamowaniu syntezy białek bakteryjnych na skutek przyłączenia się do podjednostek 50S rybosomów prokariotycznych. W komórkach eukariotycznych proces syntezy białka przebiega z udziałem podjednostek 40S i 60S, dlatego też antybiotyki o takim mechanizmie działania nie wiążą się z rybosomami ssaków. Zmiany konformacyjne wywołane przez antybiotyki z tej grupy powodują odsłonięcie centrum aktywnego peptydylotransferazy, enzymu odpowiedzialnego za wydłużanie się łańcucha tRNA oraz jego inaktywację. Pochodne pleuromutyliny oprócz tego, że są silnymi inhi-



Ryc. 2. Półsyntetyczne pochodne pleuromutyliny

bitorami peptydylotransferazy, łączą się z domenami 23S RNA i konkurują o to miejsce akceptorowe z karbomycyną, antybiotykiem z grupy makrolidów (17, 34).

### Losy w ustroju i farmakokinetyka

Doświadczalne zastosowanie wodorofumaranu tiamuliny u świń wykazało dobrą wchłanianiałość tego związku z przewodu pokarmowego po jego podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w osoczu krwi obserwowano po 4 godzinach od podania leku i utrzymywało się ono do 24 godzin. W celu określenia dostępności biologicznej porównano dwie postaci leku, a mianowicie rozpuszczalny proszek i płynny koncentrat, zawierające wodorofumaran tiamuliny. Po podaniu *per os* takich samych dawek obydwu postaci (15 mg/kg m.c.) parametry farmakokinetyczne przedstawiały się następująco: dla postaci w proszku –  $C_{\max}$  (maksymalne stężenie leku w osoczu) = 1,26  $\mu\text{g/ml}$ , AUC (pole powierzchni pod krzywą) = 11,5  $\mu\text{g h/ml}$ ,  $t_{\max}$  (czas wystąpienia maksymalnego stężenia leku w osoczu) = 2,65 h i odpowiednio  $C_{\max}$  = 1,40  $\mu\text{g/ml}$ , AUC = 13,0  $\mu\text{g h/ml}$ ,  $t_{\max}$  = 3,65 h dla leku w postaci płynnego koncentratu.

Badania z tiamuliną przeprowadzone na psach wykazały, że  $C_{\max}$  osiąga wartość 2,6  $\mu\text{g/ml}$  w czasie 40-60 minut po doustnej dawce 10 mg na kg m.c. tego antybiotyku. Eliminacja tego związku przebiega w dwóch etapach. Wstępny etap eliminacji –  $t_{1/2}$  = 5,5 godziny, po nim następuje powolny etap eliminacji leku –  $t_{1/2\text{el}}$  = 7,5 dnia (3). Najwyższe stężenia antybiotyku obserwuje się w płucach, wątrobie, nerkach i w błonie śluzowej jelita.

Walnemulina, podobnie jak tiamulina, po doustnym podaniu u świń ulega szybkiej absorpcji i osiąga w ciągu 2-4 godzin wysokie stężenie w kompartmentcie obwodowym (np. w płucach, wątrobie 0,23  $\mu\text{g/g}$ ). Po jedynym podaniu *per os* chlorowodoru walnemuliny w dawce 10 mg/kg m.c. wartości parametrów farmakokinetycznych kształtowały się na poziomie:  $C_{\max}$  = 1,29  $\mu\text{g/ml}$ , AUC = 5,58  $\mu\text{g h/ml}$ ,  $t_{\max}$  = 1,85 h. Wartości te odpowiednio wzrosły po dawce 25 mg/kg m.c.:  $C_{\max}$  = 2,67  $\mu\text{g/ml}$ , AUC = 18,23  $\mu\text{g h/ml}$ ,  $t_{\max}$  = 2,9 h oraz po dawce 50 mg/kg m.c.:  $C_{\max}$  = 6,23  $\mu\text{g/ml}$ , AUC = 67,3  $\mu\text{g h/ml}$ ,  $t_{\max}$  = 4,15 h.

Metabolizm związków z grupy pochodnych pleuromutyliny odbywa się w wątrobie za pośrednictwem układu cytochromu P-450, który uczestniczy w utlenianiu i redukcji wielu endogennych i egzogennych związków. Cytochrom P-450 jest końcowym składnikiem w łańcuchu przenoszenia elektronów, wykrytym w mitochondriach nadnerczy i mikrosomach wątroby. Sprawność układu cytochromu P-450 w istotny sposób wpływa na reakcje drugiej fazy biotransformacji, ponieważ wprowadzenie grupy hydroksylowej umożliwia sprzężenie ze związkami o dużej polarności (np. glukuronianami czy siarczanami), co znacznie zwiększa rozpuszczalność tak zmodyfikowanego substratu, a tym samym ułatwia jego wydalanie z organizmu (19, 30, 42).

Przeprowadzone badania ze znakowaną trytem tiamuliną u psów, szczurów i świń (10) oraz nad walne-

muliną u świń (18) dowiodły, że są one wydalane głównie z kałem. Około 2/3 podanej dawki tiamuliny wydalana jest z organizmu z żółcią, a pozostała część z moczem. Znaczny odsetek metabolitów walnemuliny wydalany jest w ciągu 120 godzin po jej ostatnim podaniu, z czego 87% przypada na wydalanie z żółcią, a tylko 3% na wydalanie z moczem. W sumie w żółci zidentyfikowano i określono ilościowo 11 metabolitów walnemuliny. Zidentyfikowane metabolity i pozostałości związku macierzystego obejmują 60% całości wydalanych metabolitów, pozostałe 40% obejmuje metabolity obecne w stężeniach zbyt niskich do izolacji i identyfikacji. Stężenia metabolitów w żółci wynoszą mniej niż 10% stosowanej dawki (8).

### Metody badania pozostałości w tkankach

Początkowo obowiązującymi metodami określającymi stężenie w krwi pochodnych pleuromutyliny, podobnie jak i innych środków leczniczych, były metody mikrobiologiczne. Dostępnych jest wiele prac, w których autorzy w celu określenia dostępności biologicznej tiamuliny posługują się szczepami *Sarcina lutea* ATCC 9431 lub *Staphylococcus aureus* ATCC 29067 jako organizmami wskaźnikowymi. Badania takie przeprowadzane były na różnych gatunkach zwierząt, a mianowicie: na kurczętach, indykach i świnia (25), na owcach (13, 41), bydło i kozach (41), na psach (26) oraz na cielętach (14).

Według JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) (4), metody analityczne powinny spełniać przynajmniej kilka z poniższych zasad: specyficzność, dokładność, precyzję, czułość, powtarzalność, niezawodność oraz powinny być przeprowadzone jak najniższym nakładem kosztów. Dlatego też w miarę upływu czasu i postępu w rozwoju technik chromatograficznych, metody mikrobiologiczne zaczęto zastępować metodami bardziej czułymi i wiarygodnymi. Obecnie rutynowymi metodami oznaczeń, zalecanymi przez EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products), stosowanymi do oznaczeń pozostałości tiamuliny w tkankach zwierzęcych jest chromatografia gazowa z detekcją elektrochemiczną lub detekcją wychwytu elektronów, zaś dla walnemuliny – chromatografia cieczowa z detekcją fluorescencyjną, poprzedzona połączonymi metodami ekstrakcji ciecz-ciecz oraz derywatyzacją.

### Dopuszczalne pozostałości w tkankach zwierzęcych

Stosowanie coraz szerszej gamy związków chemicznych w leczeniu weterynaryjnym, w żywieniu zwierząt oraz przy zabiegach zoohigienicznych, nierzadko wykazujących działanie toksyczne dla organizmu ludzkiego, wymusiło na międzynarodowych organizacjach zajmujących się zdrowiem konsumenta, określenie dopuszczalnych stężeń tych substancji w produktach pochodzenia zwierzęcego.

Organizacjami zajmującymi się oceną dokumentacji składanej w celu określenia najwyższego dopuszczalnego stężenia pozostałości weterynaryjnego produktu

lecniczego w żywności pochodzenia zwierzęcego (MRL – maximum residue limit), których wytyczne obowiązują w krajach UE, są: Europejska Agencja Oceny Leków Medycznych (EMA) oraz Komitet ds. Leków Weterynaryjnych (CVMP – Committee for Veterinary Medicinal Product). Podział substancji aktywnych farmakologicznie, mających zastosowanie w weterynarii oraz ogólne wymagania określające rodzaj badań, które należy przedstawić przy ubieganiu się o wyznaczenie MRL, zawarte są w Aneksach I-V do rozporządzenia Council Regulation No 2377/90, aktu prawnego akceptowanego przez kraje „piętnastki”. Przepisy obowiązujące w UE dotyczące wartości najwyższych granic pozostałości są akceptowane przez Urząd ds. Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w Polsce (2).

Dopuszczalne dzienne pobrania (ADI – acceptable daily intake) dla tiamuliny ustalono na poziomie 0,03 mg/kg m.c. (1,8 mg na osobę o masie ciała 60 kg) przy zastosowaniu współczynnika bezpieczeństwa (SF – safety factor) o wartości 100 oraz wskaźnika NOEL (no observed effect level) wyznaczonego na podstawie zmian elektrokardiograficznych, a także wzroście poziomów dehydrogenazy mleczanowej i aminotransferazy alaninowej w płazmie 54-tygodniowych psów, po zastosowaniu wysokich dawek tego środka (5). W przypadku walnemuliny dopuszczalne dzienne pobranie (ADI) ustalono na poziomie 0,08 mg/kg m.c. (4,8 mg na osobę) na podstawie hepatotoksyczności występującej u 13-tygodniowych szczurów po wielokrotnych podaniach tego antybiotyku.

### Wskazania

Preparaty zawierające tiamulinę zalecane są u trzody chlewnej w zapobieganiu i leczeniu dyzenterii świń wywołanej przez *Brachyspira hyodysenteriae*, rozrostowego zapalenia jelit wywołanego przez *Lawsonia intracellularis*, mykoplazmowego zapalenia płuc (MPS) na tle *Mycoplasma hyopneumoniae*, komplikowanego wtórnymi zakażeniami bakteryjnymi, pleuropneumonii świń powodowanej zakażeniem *Actinobacillus pleuropneumoniae*, oraz zapalenia stawów na tle *Mycoplasma hyosynoviae*.

Spektrum działania, a co za tym idzie zakres zastosowań jest znacznie poszerzony dla preparatu dwuskładnikowego, zawierającego w swoim składzie tiamulinę i oksytetracyklinę. Oprócz jednostek chorobowych, w celu leczenia których można zastosować preparaty jednoskładnikowe zawierające tiamulinę, wskazania do zastosowania obejmują także: infekcje o charakterze

Tab. 1. Zakres działania tiamuliny i walnemuliny wobec drobnoustrojów chorobotwórczych dla zwierząt (27)

Tiamulina			
<i>Mycoplasmatales</i>	Krętki	Bakterie Gram-dodatnie	Bakterie Gram-ujemne
<i>Mycoplasma anatis</i>	<i>Brachyspira hyodysenteriae</i>	<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	<i>Actinobacillus sp.</i>
<i>Mycoplasma dispar</i>	<i>Brachyspira pilosicoli</i>	<i>Clostridium sp.</i>	<i>Bacterioides sp.</i>
<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	<i>Leptospira sp.</i>	<i>Erysipelothrix sp.</i>	<i>Campylobacter sp.</i>
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>		<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Fusobacterium sp.</i>
<i>Mycoplasma hyorhinis</i>		<i>Staphylococcus sp.</i>	<i>Haemophilus sp.</i>
<i>Mycoplasma hyosynoviae</i>		<i>Streptococcus sp.</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma iowae</i>			<i>Lawsonia intracellularis</i>
<i>Mycoplasma meleagridis</i>			<i>Pasteurella sp.</i>
<i>Mycoplasma synoviae</i>			
Walnemulina			
<i>Mycoplasma sp.</i>	<i>Brachyspira hyodysenteriae</i>		

Tab. 2. Wartości MRL dla pochodnych pleuromutyliny mających zastosowanie w leczeniu weterynaryjnym (2)

Substancja farmakologicznie aktywna	Gatunek zwierzęcia	Tkanka	Wartość MRL (w µg/kg)	Pozostałość markera
Tiamulina	króliki	mięsień	100	suma metabolitów, które mogą być zhydrolizowane do 8-α-hydroksymutyliny
		wątroba	500	
	świnie	mięsień	100	
		wątroba	500	
	indyki	mięsień	100	
		skóra + tłuszcz	100	
kurczęta	wątroba	300		
	mięsień	100		
	skóra + tłuszcz	100		
	wątroba	1000		
Walnemulina	świnie	jaja	1000	tiamulina
		mięsień	50	walnemulina
	wątroba	500		
	nerka	100		

mieszanym, w których przebiegu można izolować równocześnie pasterelle, mikoplazmy, gronkowce i paciorkowce, tzw. zespół oddechowy świń (PRDC – Porcine Respiratory Disease Complex), jak również zakaźne zapalenie błon surowiczych i stawów (chorobę Glassera) wywołwaną przez *Haemophilus parasuis*, zakaźne zanikowe zapalenie nosa wywołane przez toksynotwórcze szczepy *Pasteurella multocida* lub/i przez drobnoustroje *Bordetella bronchiseptica*, zapalenie jelit wywołane przez *E. coli* oraz salmonellozę świń wywołwaną przez *Salmonella choleraesuis* (24, 27).

Kombinacja tiamuliny z oksytetracykliną odznacza się synergicznym działaniem (*in vivo* i *in vitro*) w stosunku do drobnoustrojów chorobotwórczych powodujących schorzenia trzody chlewnej. Według przeprowadzonych badań nad takim połączeniem, zarówno wartości MIC (minimal inhibitory concentration), jak również wartości MBC (minimal bactericidal concentration)

Tab. 3. Zakres wartości MIC tiamuliny i walnemuliny dla mikroorganizmów chorobotwórczych dla świń i drobiu (w  $\mu\text{g ml}^{-1}$ )

Kraj	Drobnoustroj	Tiamulina	Walnemulina
Australia (21)	<i>Brachyspira hyodysenteriae</i>	$\leq 0,016-2,0$	$\leq 0,016-2,0$
Dania (1)	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	0,250-8,0	-
Finlandia (12)	<i>Brachyspira sp.</i>	0,063-0,5	-
Japonia (38, 39, 40)	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	1,56-12,5	-
	<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	0,05-0,2	-
	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	0,2-6,25	-
Szwecja (22)	<i>Brachyspira hyodysenteriae</i>	0,031-2,0	0,016-1,0
Węgry (29)	<i>Brachyspira hyodysenteriae</i>	0,05-50,0	-
	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	0,01-0,05	0,00025-0,001
Wielka Brytania i Niemcy (16, 20, 28)	<i>Mycoplasma hyosynoviae</i>	0,0025-0,005	0,0001-0,00025
	<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	< 0,008	< 0,008
	<i>Lawsonia intracellularis</i>	< 4,0	-

wobec szeregu drobnoustrojów chorobotwórczych dla świń i drobiu są wyraźnie niższe (11).

Zastosowanie tiamuliny u drobiu, według zaleceń producentów, ogranicza się do zapobiegania i leczenia chorób wywoływanych przez mykoplazmy, a mianowicie chronicznego zapalenia dróg oddechowych kurcząt (*Mycoplasma gallisepticum*), zakaźnego zapalenia stawów u kurcząt i indycząt (*Mycoplasma synoviae*), zapalenia worków powietrznych, otrzewnej oraz torby

Tab. 4. Wartości MIC dla tiamuliny i antybiotyków z grup makrolidów i linkozamidów (w  $\mu\text{g ml}^{-1}$ ) (27)

Drobnoustroj	Antybiotyk				
	Tiamulina	Tylozyna	Tilmikozyna	Spiramycyna	Linkomycyna
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	0,625-0,78	4-64	1,56	8	-
<i>Actinomyces pyogenes</i>	0,024	0,06-0,25	0,024	0,025-32	-
<i>Bordatella bronchiseptica</i>	25	> 128	12,5	64-128	-
<i>Clostridium perfringens</i>	0,39-0,625	0,05-50	3,12	-	0,12-4,0
<i>Escherichia coli</i>	0,78-< 50	25-50	50,0	-	> 40
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	-	0,06-0,5	0,195	0,2	0,3-1,25
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0,39	0,78-6,25	3,12	-	0,06-0,048
<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	< 0,05-0,78	0,1-2,5-10	0,048	0,02-8	-
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	0,1-0,14	0,05-1	0,78	0,06-1	-
<i>Mycoplasma hyorhinis</i>	0,08-0,1	0,4-0,8	12,5	0,25-2	-
<i>Mycoplasma meleagridis</i>	0,25	1-10	-	0,5-64	-
<i>Pasteurella multocida</i>	12,5 3,1-> 50	32-64	0,39-25,0	1-32	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,25-> 128	0,5-> 128	0,78	2-> 128	0,05-1,5
<i>Streptococcus suis</i>	3,12	0,125-128	3,12	256-1024	-
<i>Serpulina hyodysenteriae</i>	0,03-0,5	3,13-100	50,0	-	12,5-200

Fabrycjusza u indyków (*Mycoplasma meleagridis*), a także zapalenia zatok u kaczek (*Mycoplasma anatis*) (27).

Walnemulina, stosunkowo niedawno wprowadzony antybiotyk na rynek krajowy, wykazuje podobny do tiamuliny zakres działania, jej aktywność mikrobiologiczna jest jednak znacznie wyższa. Jak dotychczas wskazania do jej zastosowania obejmują schorzenia przewodu pokarmowego i układu oddechowego świń, takie jak: dyzenteria świń, spirochetozowe zapalenie jelita grubego u prosiąt (*Brachyspira pilosicoli*), rozrostowe zapalenie jelit (*Lawsonia intracellularis*) oraz mykoplazmowe zapalenie płuc (*Mycoplasma hyopneumoniae*).

### Działania niepożądane

U świń o masie ciała powyżej 50 kg, utrzymywanych w złych warunkach zoohigienicznych w tuczarniach (zła wentylacja, cementowa posadzka lub ruszty) mogą wystąpić objawy świądu i rumienia okolic brzucha, krocza i głowy. Sporadycznie może wystąpić obrzęk okolic ryja, podbrzusza, krocza, pachwin i podgardla. Powyższe zmiany wynikają z bezpośredniego, drażniącego skórę działania metabolitów tiamuliny wydalanych z moczem.

### Oporność bakterii na pochodne pleuromutyliny

Liczne krajowe i zagraniczne prace z zastosowaniem tiamuliny, walnemuliny, a także kombinacji tiamuliny z oksytetracykliną, w naturalnych i eksperymentalnych zakażeniach potwierdzają ich aktualną aktywność w stosunku do szeregu drobnoustrojów chorobotwórczych dla trzody chlewnej i drobiu (20, 24, 31-33, 37).

Doświadczenia mające na celu stwierdzenie zjawiska narastania oporności wśród drobnoustrojów i badania minimalnych stężeń hamujących, dają również obiecujące wyniki co do dalszego zastosowania pochodnych pleuromutyliny w leczeniu weterynaryjnym. Wielokrotne pasażę przez podłoża zawierające w swoim składzie tiamulinę, szczepów *M. gallisepticum*, *M. synoviae* oraz *M. iowae*, tylko w ostatnim przypadku doprowadziły do powstania mutantów opornych na ten antybiotyk. Dla dwóch pozostałych gatunków wartości MIC wzrosły z 0,03 do poziomu 0,125-1,0  $\mu\text{g ml}^{-1}$  (15). Podobne badania przeprowadzone na terenowych szczepach *Brachyspira hyodysenteriae* i *Brachyspira pilosicoli* wykazały powolny wzrost wartości MIC dla tiamuliny i walnemuliny podczas kolejnych pasażę

przez podłoża ze wzrastającym stężeniem tiamuliny. Tylko u jednego szczepu *Brachyspira pilosicoli* po pasażach rozwinęła się oporność krzyżowa w stosunku do valnemuliny (22).

### Przeciwwskazania do stosowania

Nie należy łącznie podawać preparatów zawierających tiamulinę z antybiotykami jonoforowymi – monenzyną, salinomycyną, maduromycyną i narazyną, ze względu na występujące interakcje pomiędzy tą grupą środków a tiamuliną na poziomie metabolizmu wątrobowego, co prowadzi do kumulacji jonoforów w organizmie zwierząt i w końcowym efekcie do groźnych zatruc tymi antybiotykami, objawiających się zahamowaniem apetytu, drżeniem mięśni, niezbornością kończyn. Odstęp pomiędzy podaniem jonoforów a tiamuliną powinien wynosić przynajmniej 7 dni.

### Preparaty zawierające w swoim składzie pochodne pleuromutyliny

Obecnie na rynku dostępnych jest wiele jednoskładnikowych preparatów weterynaryjnych zawierających jako substancję czynną tiamulinę, w postaci rozpuszczalnego w wodzie wodorofumaranu lub zasady. W obrocie znajduje się również preparat złożony Tetramutin, zawierający w swoim składzie tiamulinę w połączeniu z chlorowodorkiem oksytetracykliny. Preparatami zawierającymi w swoim składzie tiamulinę do stosowania doustnego są m.in.: Biomutin 45% Pulvis, Tiamowet 45% – Granulat, Tiamulinum Granulat 45%, Tiamutin 45% Granulat. Natomiast preparatami iniekcyjnymi występującymi na rynku krajowym są: Biomutin 20% Inj., Dynamutilin 20% Inj., Tiamowet 200, Tiamutin 10% Inj. Valnemulina od niedawna obecna na rynku wchodzi w skład preparatów do stosowania doustnego. W obrocie znajduje się chlorowodorek valnemuliny w postaci granulatu (Econor 1% Premix, Econor 10% Premix, Econor 50% Premix).

### Piśmiennictwo

- Aarestrup F. M., Jensen N. E.: Susceptibility testing of Actinobacillus pleuropneumoniae in Denmark. Evaluation of three different media of MIC – determinations and tablet diffusion tests. *Vet. Microbiol.* 1999, 64, 299-305.
- Anon.: Annex I and III of Council Regulation (EEC) No. 2377/90.
- Anon.: Freedom of Information Office, Center for Veterinary Medicine, NADA 140-916, 1993.
- Anon.: Joint FAO/WHO Expert on Food Additives: Evaluation of certain veterinary drug residues in food. 1988 Geneva, World Health Organisation, Technical Report Series 763, (32).
- Anon.: Tiamulin Summary Report (3), Committee for Veterinary Medicinal Products 2000.
- Arigoni D.: The structure of a new class of terpene. *Gazz. Chim. Ital.* 1962, 92, 884-901.
- Birch A. J., Cameron D. W., Holzappel C. W., Richards R. W.: The structure and some aspects of the biosynthesis of pleuromutilin. *Tetrahedron (Suppl.)* 1966, 8 (Part II), 359-87.
- Boxall A. B. A., Oakes D., Ripley P., Watts C. D.: The application of predictive models in the environmental risk assessment of ECONOR. *Chemosphere* 2000, 40, 775-781.
- Brooks G., Burgess W., Colthurst D., Hinks J. D., Hunt E., Pearson M. J., Shea B., Takle A. K., Wilson J. M., Woodnutt G.: Pleuromutilins. Part 1: The Identification of Novel Mutilin 14-Carbamates. *Bioorg. Med. Chem.* 2001, 9, 1221-1231.
- Dreyfuss J., Singhi M., Shaw J. M., Egli P., Ross J. J., Czok R., Nefzger-Biessels M., Batting F., Shuster I., Schmook F.: Metabolism of tritium- and carbon-14-labeled tiamulin in dogs, rats, and pigs. *J. Antibiotics* 1979, 32, 496-503.
- Ferenc S., Attila R., Kovacs L., Lorena A.: Tiamulin-oxitetraciklin kombináció kiürülésdinamikai és reziduumbvizsgálata sertéseken és csirkéken. *Magy. Allatorv. Lap.* 1992, 47, 459-465.
- Fossi M., Saranpaa T., Rautiainen E.: In vitro sensitivity of the swine *Brachyspira* species to tiamulin in Finland 1995-1997. *Acta Vet. Scand.* 2000, 41, 355-358.
- Gainé M. M., Badole P. C., Rande V. V.: Pharmacokinetics of tiamulin in sheep after single intramuscular administration. *Indian Vet. J.* 1995, 72, 287-289.
- Gainé M. M., Badole P. C., Somkuwar A. P., Rande V. V.: Pharmacokinetics of tiamulin in calves after single intramuscular administration. *Indian Vet. J.* 1994, 71, 1148-1149.
- Gautier-Bouchardon A. V., Reinhardt A. K., Kobisch M., Kempf I.: In vitro development of resistance to enrofloxacin, erythromycin, tylosin, tiamulin and oxytetracycline in *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma iowae* and *Mycoplasma synoviae*. *Vet. Microbiol.* 2002, 88, 47-58.
- Hannan P. C. T., Windsor H. M., Ripley P. H., Burch D. G. S.: In vitro susceptibilities of recent field isolates of *Mycoplasma hyopneumoniae* and *Mycoplasma hyosynoviae* to valnemulin (Econor®), tiamulin and enrofloxacin and the in vitro development of resistance to certain antimicrobial agents in *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Res. Vet. Sci.* 1997, 63, 157-160.
- Högenauer G.: Tiamulin and pleuromutilin. [in:] *Antibiotics Vol. V. Part 1. Mechanism of Action of Antibacterial Agents*. F. E. Hahn Wyd. Springer-Verlag, Berlin 1979, 344-360.
- Horkovics-Kovats S., Schatz F.: Physiologically based pharmacokinetic modelling with valnemulin and its metabolites after multiple oral administration in pigs. *J. Pharm. Med.* 1996, 6, 149-167.
- Hunt E.: Pleuromutilin antibiotics. *Drugs Fut.* 2000, 25, 1163-1168.
- Jordan F. T. W., Forrester C. A., Ripley P. H., Burch D. G. S.: In vitro and in vivo comparisons of valnemulin, tiamulin, tylosin, enrofloxacin and lincospectinomycin against *Mycoplasma gallisepticum*. *Avian Dis.* 1998, 42, 738-745.
- Karlsson M., Oxberry S. L., Hamson D. J.: Antimicrobial susceptibility of Australian isolates of *Brachyspira hyodysenteriae* using a new dilution method. *Vet. Microbiol.* 2002, 84, 123-133.
- Karlsson M., Gunnarson A., Franklin A., Duhamel G. E., Fellstrom C., Moon H. W.: Susceptibility to pleuromutilin in *Brachyspira (Serpulina) hyodysenteriae*. *Anim. Health Res. Rev.* 2001, 2, 59-65.
- Kavanagh F., Harvey A., Robbins W. J.: Antibiotic substances from basidiomycetes. VIII. *Pleurotus mutilus* (Fr.) Sacc. & *Pleurotus Passeeckerianus* Pilat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1951, 37, 570-574.
- Kolodziejczyk P., Pejsak Z.: Skuteczność preparatu Tetramutin®OT w zwalczaniu zespołu oddechowego świń. *Medycyna Wet.* 2001, 57, 197-201.
- Laber G., Schütze E.: Blood level studies in chickens, turkey poult and swine with tiamulin, a new antibiotic. *J. Antibiot.* 1977, 30, 1119-1122.
- Laber G.: Investigation of pharmacokinetic parameters of tiamulin after intramuscular and subcutaneous administration in normal dogs. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1988, 11, 45-49.
- Löscher W., Ungemach F., Kroker R.: *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. Parey Buchverlag, Berlin 2002.
- McOrist S., Mackie R. A., Lawson G. H. K.: Antimicrobial susceptibility of ileal symbiont intracellularis isolated from pigs with proliferative enteropathy. *J. Clin. Microbiol.* 1995, 33, 1314-1317.
- Molnar L.: Sensitivity of strains of *Serpulina hyodysenteriae* isolated in Hungary to chemotherapeutic drugs. *Vet. Rec.* 1996, 138, 158-160.
- Natsuhori M., van Raak M., Ligtenberg M., Kleij L., ten Berge D., Zweers-Zeilmaker W. M., de Groene E. M., van Miert A. S. J. P. A. M., Witkamp R. F., Horbach G. J.: Isolation of a bovine full length cytochrome P-450 (CYP3A) cDNA sequence and its functional expression in V79 cells. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 1997, 3, 17-24.
- Pejsak Z., Wasiński B.: Skuteczność tiamuliny i tetracykliny w terapii zakażeń mieszanym układem oddechowym. *Medycyna Wet.* 1996, 52, 637-640.
- Pejsak Z., Tarasiuk K., Molenda J.: Lekowrażliwość bakterii wyizolowanych z chorobotwórczo zmienionych płuc świń. *Medycyna Wet.* 1998, 54, 38-42.
- Pejsak Z., Kolodziejczyk P.: Bakterie chorobotwórcze w układzie oddechowym świń oraz ich lekowrażliwość. *Medycyna Wet.* 2001, 57, 480-485.
- Poulsen S. M., Karlsson M., Johansson L. B., Vestier B.: The pleuromutilin drugs tiamulin and valnemulin bind to the RNA at the dipeptidyl transferase centre on the ribosome. *Molec. Microbiol.* 2001, 41, 1091-1099.
- Singer R. [w:] *The Agricales in Modern Taxonomy*. Koeltz Scientific Books, Koenigstein, 1986, s. 701.
- Springer D. M., Goodrich J. T., Huang S.: A novel ring expansion of the pleuromutilin skeleton. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 4857-4860.
- Walter D., Kniittel J., Schwartz K., Kroll J., Roof M.: Treatment and control of porcine proliferative enteropathy using different tiamulin delivery methods. *J. Swine Health Prod.* 2001, 9, 109-115.
- Yamamoto K., Kijima M., Yoshimura H., Takahashi T.: Antimicrobial susceptibilities of Erysipelothrix rhusiopathiae isolated from pigs with swine erysipelas in Japan, 1988-1998. *J. Vet. Med. B* 2001, 48, 115-126.
- Yoshimura H., Takagi M., Ishimura M., Endoh Y. S.: Comparative in vitro of 16 antimicrobial agents against Actinobacillus pleuropneumoniae. *Vet. Res. Comm.* 2002, 26, 11-19.
- Yoshimura H., Kojima A., Ishimaru M.: Antimicrobial Susceptibility of Arcanobacterium pyogenes isolated from cattle and pigs. *J. Vet. Med. B* 2000, 47, 139-143.
- Ziv G., Levisohn S. L., Bar-Moshe B., Bor A., Soback S.: Clinical pharmacology of tiamulin in ruminants. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1983, 6, 23-32.
- Zweers-Zeilmaker W. M., van Miert A. S. J. P. A. M., Horbach G. J., Witkamp R. F.: In vitro complex formation and inhibition of hepatic cytochrome P-450 activity by different macrolides and tiamulin in goats and cattle. *Res. Vet. Sci.* 1998, 66, 51-55.

Adres autora: dr hab. Cezary Kowalski, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin; e-mail: cezaryk@agros.ar.lublin.pl