

Ocena stosowania substancji przeciwdrobnoustrojowych u świń i bydła w Polsce na podstawie badań sondażowych w 2010 roku

DOROTA KRASUCKA, WOJCIECH CYBULSKI, AGNIESZKA KLIMOWICZ

Zakład Farmacji Weterynaryjnej Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Krasucka D., Cybulski W., Klimowicz A.

Evaluation of antimicrobial agents consumption in swine and cattle in Poland based on a questionnaire in 2010

Summary

The European Medicines Agency (EMA) obliges EU members to report of on sales/distribution of veterinary medicinal products (VMP) at a national level. In addition to this mandatory route, a research project based on a questionnaire of 109 practitioner veterinarians representing all regions of Poland has been carried out. The results of statistical analysis of antimicrobial agents used by the probed veterinarians to treat swine and cattle have been completed for 2010. The data were expressed according to recommendations of EMA as the weight mass of pharmacologically active substances within the antibiotic groups. The responder reports placed the tetracycline group as the most frequent agent used in the swine treatments; weight amounts scored 49.1% of total antimicrobials. The penicillin group amounted to 25.7%, followed by macrolides (8.1%) and sulfonamides (5.9%). Aminoglycosides, pleuromutylinas and fluoroquinolones usage numbered 3.0%, 2.95% and 2.8%, respectively. Whereas in cattle the prevalence was of penicillins (35.2%), followed by sulfonamides (33.5%), tetracycline (15.9%), aminoglycoside (9.6%), fluoroquinolone (3.5%) and macrolide (1.5%) were recorded. A similar trend of antimicrobial agents consumption was observed in statistics from the countries neighboring Poland in the south; however, when compared to Scandinavia countries it differed. Analysis of the data for antimicrobial agents make it possible to evaluate the prudent use of antibiotics and sulfonamides in Poland. In case of fluoroquinolone, the low figures situated this group in the second line order of antibiotics administered to swine, since they were used as the fifth group of antimicrobials in cattle.

Keywords: veterinary medicinal products, antimicrobials, swine, cattle, sulfonamides

Dane ilościowe i jakościowe o obrocie i stosowaniu produktów leczniczych weterynaryjnych (plw) u zwierząt analizowane są w wielu krajach świata. Kraje członkowskie UE, w tym Polska, mają obowiązek pozyskiwania takich informacji oraz przesyłania raportów do Europejskiej Agencji Leków (EMA) w Londynie. Celem jest monitorowanie właściwego postępowania terapeutycznego oraz ochrona zdrowia publicznego głównie w zakresie oceny ryzyka nabywania lekooporności oraz skali pozostałości substancji farmakologicznie czynnych w produktach pochodzenia zwierzęcego (1, 10).

Obok urzędowo prowadzonego rejestru w ramach Project on Monitoring of Sales of Veterinary Antimicrobial Agents in Europe koordynowanego przez EMA, Zakład Farmacji Weterynaryjnej PIWet-PIB w Puławach prowadzi temat badawczy „Analiza stosowania produktów leczniczych weterynaryjnych

u zwierząt gospodarskich” na podstawie Uchwały Rady Ministrów Nr 244/2008 w ramach programu wieloletniego „Ochrona zdrowia publicznego” w latach 2009-2013. Prowadzenie programu badawczego wynika z naukowo-technicznych przesłanek racjonalnej terapii zwierząt oraz ochrony zdrowia konsumentów produktów pochodzenia zwierzęcego. Ilościowe i jakościowe rozpoznanie obrotu plw stanowi punkt wyjściowy dla Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków oraz Krajowego Programu Badań Pozostałości Chemicznych w Tkankach Zwierząt, w tym Programu Badań Lekooporności. Pozwala zatem na funkcjonowanie komplementarnego systemu szacowania ryzyka ze strony substancji przeciwdrobnoustrojowych dla zdrowia publicznego.

W ramach programu badawczego w opracowanej elektronicznej bazie danych znalazły się szacunkowe wyniki kierowanych drogą internetową kwartalnych

raportów dotyczących stosowania leków (antybiotyki, sulfonamidy) przez 109 lekarzy weterynarii reprezentujących kilka powiatów każdego województwa.

Celem opracowania była analiza wyników programu badawczego realizowanego w 2010 r. pozwalająca na oszacowanie zakresu stosowania leków przeciwdrobnoustrojowych u bydła i świń w krajowym lecznictwie weterynaryjnym.

Materiał i metody

W badaniu sondażowym przeprowadzonym w 2010 r. brało udział 109 lekarzy weterynarii ze wszystkich województw, co przyjęto jako statystyczną próbę reprezentatywną dla Polski. W opracowanej elektronicznej bazie danych lekarze weterynarii drogą internetową przekazali kwartalne raporty (ankiety) dotyczące stosowania leków. Ankieta dla lekarzy weterynarii zawierała plw zarejestrowane w Polsce wg stanu z 30 marca 2010 r., tj. 1218 pozycji, w tym ok. 410 plw przeznaczonych dla świń i 367 dla bydła. Wyniki z wypełnionych ankiet przeliczono na zawartość substancji farmakologicznie czynnych, zgodnie z zasadami przyjętymi przez EMA (2, 10). Antybiotyki pogrupowano wg klasyfikacji farmakologicznej, a liczbę używanych substancji w określonych grupach wyrażono w odsetkowym ich udziale. W badaniu zostało porównanych 5 grup substancji farmakologicznie czynnych – antybiotyki, tj. tetracykliny, penicyliny, aminoglikozydy, fluorochinolony i sulfonamidy. Pozostałe antybiotyki przyporządkowano grupie piątej. Zatem dokonywane przez respondentów wybory określonych grup antybiotyków oraz sulfonamidów wskazują na preferencje ich stosowania w przypadkach chorób bydła i świń.

Wyniki z ankiet o asortymencie i zastosowanej liczbie leków przeliczono na zawartości wagowe substancji czynnych i zestawiono, zgodnie z zaleceniami EMA, grupując antybiotyki wg kryteriów farmakologicznych (2, 10).

Wyniki i omówienie

Analiza wyników wykazała, że u świń w największych ilościach stosowane są tetracykliny (49,1%). Kolejno sytuowały się penicyliny (25,7%), sulfonamidy (5,9%), aminoglikozydy (3%) i fluorochinolony (2,8%) (tab. 1, ryc. 1, 2).

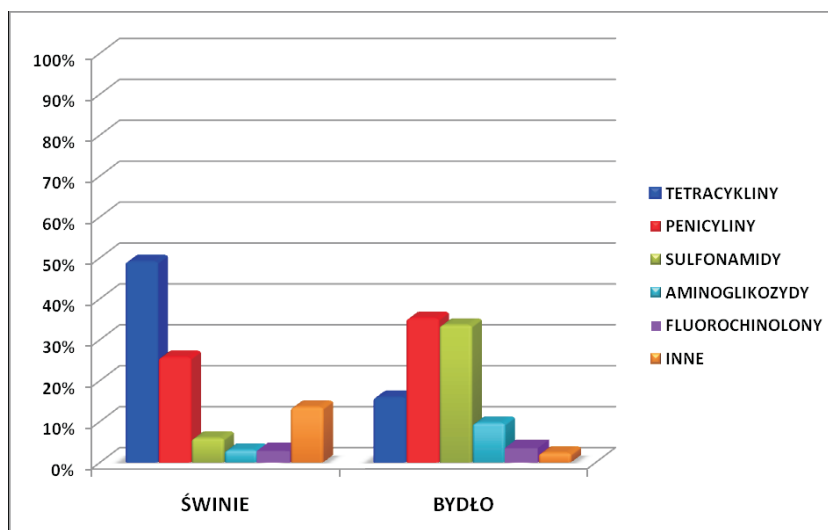
U bydła natomiast tendencje przedstawiają się następująco: penicyliny (35,2%) zajmowały pierwsze miejsce, następnie sulfonamidy (33,5%), tetracykliny (15%), aminoglikozydy (9,6%) oraz fluorochinolony, które cieszyły się w ostatnich latach dużym zainteresowaniem w krajowym lecznictwie weterynaryjnym (tab. 1, ryc. 1, 2).

Z porównania zastosowania antybiotyków i sulfonamidów u tych dwóch gatunków zwierząt wynika, iż tetracykliny są pre-

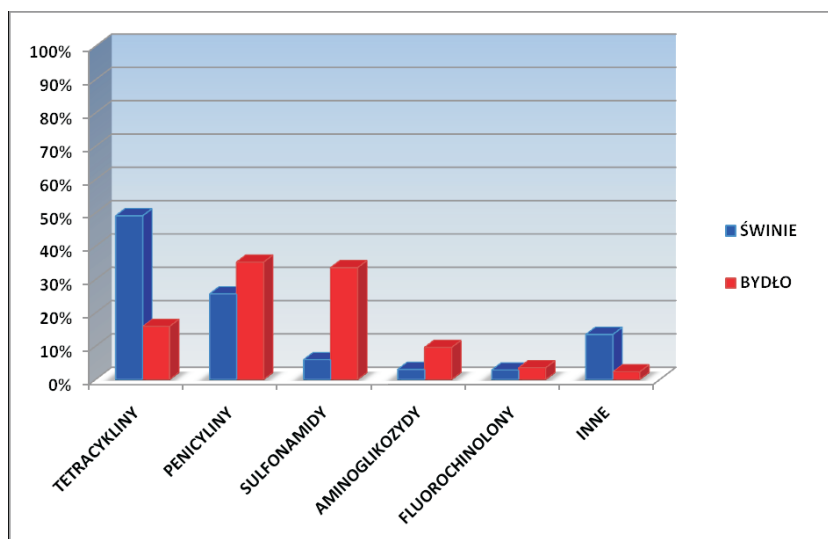
ferowaną grupą substancji farmakologicznie czynnych u świń. Związane jest to między innymi z ich właściwościami farmakologicznymi oraz możliwościami podawania drogą *per os* z paszą leczniczą. Według danych piśmiennictwa, np. w leczeniu zakażeń mykoplazmowych układu oddechowego, w tym również

Tab. 1. Porównanie tendencji stosowania substancji farmakologicznie czynnych u świń i bydła przez 109 lekarzy weterynarii w 2010 r.

Grupa plw	Świnie (%)	Bydło (%)
Tetracykliny	49,10 (I)	15,90
Penicyliny	25,67 (II)	35,20 (I)
Aminoglikozydy	3,00	9,60
Fluorochinolony	2,82	3,49
Sulfonamidy	5,93	33,54 (II)
Inne	13,48	2,27



Ryc. 1. Udział antybiotyków i sulfonamidów stosowanych u świń i bydła przez 109 lekarzy weterynarii w 2010 r.



Ryc. 2. Porównanie stosowania antybiotyków i sulfonamidów u świń i bydła przez 109 lekarzy weterynarii w 2010 r.

wywoływanych przez najczęściej izolowaną z terenowych przypadków klinicznych syndromu *M. bovis*, najbardziej przydatne są nadal tetracykliny oraz fluorochinolony (5).

Sulfonamidy, które od dawna funkcjonują w świecie weterynaryjnym są natomiast chętnie stosowaną grupą leków u bydła. Obok satysfakcjonujących efektów terapeutycznych decydują o tym najprawdopodobniej względy ekonomiczne.

Penicyliny klasyfikują się w czołówce substancji czynnych stosowanych u badanych gatunków zwierząt, bowiem mogą być podawane zarówno drogą doustną, jak i iniekcyjną czy też w postaci tub dowymienionych dla bydła. Przykładem takiego antybiotyku jest amoksycylina, półsyntetyczna penicylina z grupy aminopenicylin o szerokim zakresie działania bakteriobójczego na drobnoustroje G-dodatnie i G-ujemne, nietoksyczna i nieteratogenna, używana w lecznictwie na całym świecie (12). Antybiotyki β -laktamowe należą do najskuteczniejszych i najkorzystniejszych z klinicznego punktu widzenia grup chemioterapeutyków przeciwbakteryjnych. Podstawowy mechanizm działania antybiotyków β -laktamowych polega na hamowaniu syntezy ściany komórki bakteryjnej, której podstawę szkieletu stanowi auramina (peptydoglikan).

Na uwagę zasługuje grupa fluorochinolonów. Mechanizm ich działania polega na hamowaniu bakteryjnego enzymu gyrazy DNA i blokowaniu replikacji bakterii. Stosowane są przy zakażeniach wywołanych przez *Pasteurella haemolytica* i *Mycoplasma sp.*, *Haemophilus pleuropneumoniae*. Dobra efektywność leczenia zakażeń układu oddechowego wynika z faktu, że fluorochinolony osiągają w płucach stężenia równorzędne lub wyższe niż w surowicy (9). Fluorochinolony są tą grupą, która w krajach np. skandynawskich już w latach 90. była popularna tak jak tetracykliny oraz aminoglikozydy (1). Natomiast w pierwszej dekadzie 2000 r., zgodnie z przyjętą zasadą racjonalnej terapii, pełnią rolę antybiotyków „ostatniego rzutu” i sytuują się w ilościowym użyciu na dalszych miejscach (z wyjątkiem Norwegii).

Do fluorochinolonów, które znalazły zastosowanie w weterynarii, należą m.in.: enrofloksacyna – wprowadzona jako pierwsza do weterynarii, stosowana przy zakażeniach układu oddechowego, moczowo-płciowego, pokarmowego i ran oraz w infekcjach skórnych (2); marbofloksacyna – w infekcjach układu oddechowego wywołanych przez *Pasteurella* i *Mycoplasma bovis*; danofloksacyna – w infekcjach górnych dróg oddechowych u bydła, zwłaszcza w przypadku pasterelezy; flumechina – przy salmonellozie, kolibakteriozie, pasterelezie, stafylokokozie (gronkowcowe zapalenie stawów) u cieląt (11).

Enrofloksacyna wykazuje działanie antagonistyczne do nitrofuranów oraz synergizm w oddziaływaniu na *Enterobacteriaceae* i *Pseudomonas aeruginosa* z aminoglikozydami, cefalosporynami III generacji i penicylinami o szerokim spektrum działania. Nato-

miast danofloksacyna, norfloksacyna i inne fluorochinolony uważane są za inhibitory aktywności enzymów mikrosomalnych wątroby, mogą wydłużać metabolizm (pośrednio eliminację) innych leków, np. teofiliny. Magnez, żelazo, wapń stosowane równolegle z fluorochinolonami ograniczają wchłanianie tych leków z przewodu pokarmowego. Stwierdzono, iż niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ), takie jak: indometacyna, fenbufen, kwas acetylosalicylowy (aspiryna) zwiększają hamujący ich wpływ na proces wiązania się kwasu gamma-aminomasłowego z GABA-ergicznym kompleksem receptorowym. Tego rodzaju interakcje mogą prowadzić do wystąpienia napadów drgawkowych. Może dochodzić do zjawiska antagonizmu przy równoległym stosowaniu fluorochinolonów z tetracyklinami, makrolidami, chloramfenikolem i jego pochodnymi. Jednym z głównych działań niepożądanych fluorochinolonów jest uszkodzenie chrząstek stawowych u młodych psów, kotów i koni. Mogą temu towarzyszyć objawy kliniczne w postaci reakcji bólowych przy poruszaniu się, tzw. kulawizny. Mogą również wywoływać objawy niestrawności oraz czasami może dochodzić do uszkodzenia wątroby i nerek. Występuje ryzyko skórnych reakcji uczuleniowych (fototoksyczność) (11).

Wyniki badań przeprowadzonych w 2010 r. w grupie lekarzy weterynarii wskazują, iż aminoglikozydy są stosowane również w lecznictwie świń oraz w nieco większych ilościach u bydła. Do tej grupy antybiotyków należy np. spektynomycyna podawana w paszy w połączeniu z linkomycyną (antybiotyk linkozamidowy). Mechanizm ich bakteriostatycznego działania polega na hamowaniu biosyntezy białka w komórce bakteryjnej, gdzie łączą się z podjednostką 50S rybosomu – linkomycyna i 30S – spektynomycyna. Premiks jest przeznaczony do podawania *per os* po dokładnym wymieszaniu z paszą. Stosowany w zapobieganiu schorzeń przewodu pokarmowego, przy zwalczaniu mykoplazmowego zapalenia płuc oraz w leczeniu syndromu MMA. Okres półtrwania aminoglikozydów w plazmie wynosi ok. 1 godziny u zwierząt mięsożernych, 2-3 godziny u zwierząt trawożernych (11).

Antybiotykoterapia zwierząt gospodarskich w Polsce jest porównywalna z tendencjami w innych krajach. Najbardziej zbliżone preferencje stosowania leków występują w krajach sąsiadujących, np. Republice Czeskiej (1), gdzie tetracykliny i penicyliny zajmują czołowe miejsca w lecznictwie weterynaryjnym; w dalszej kolejności są to chinolony i aminoglikozydy oraz pozostałe grupy plw.

Z danych przedstawionych w Raplocie EMA z 2011 r. wynika, iż grupa penicylin i tetracyklin znajduje się w czołówce antybiotyków stosowanych w Danii. Odmienna tendencja przedstawia się we Francji i Holandii, gdzie tetracykliny są na pierwszym miejscu, kolejno klasyfikują się sulfonamidy i penicyliny. W Norwegii na pierwszym miejscu niepodważalnie

są penicyliny, na drugim sulfonamidy, kolejno aminoglikozydy, a w dalszej kolejności tetracykliny (4).

Z Raportu Komisji Europejskiej wynika, iż w 2010 r. pogłowie świń w Polsce wynosiło 19,2 mln, a była 6,076 mln (3). Zgodnie z metodologią badawczą rekomendowaną przez EMA liczebność pogłowia jest wymagana do przeliczania ilości plw *per capita* lub na kilogram masy ciała.

Wnioski

1. Antybiotykoterapia krajowego bydła opiera się głównie na czterech grupach farmakologicznych substancji antybiotycznych: penicylin, sulfonamidów, tetracyklin i aminoglikozydów, co prawdopodobnie spowodowane jest między innymi czynnikiem ekonomicznym.

2. Dominujący udział tetracyklin u świń prawdopodobnie uwarunkowany jest względami ekonomicznymi oraz ich stosowaniem w formie pasz leczniczych, co sprawia, że grupa tych antybiotyków stanowi połowę leków przeciwdrobnoustrojowych wykorzystywanych w leczeniu tych zwierząt (3).

3. Daleka pozycja fluorochinolonów pozwala wnioskować, że antybiotyki tej grupy pełnią rolę antybiotyków „ostatniego rzutu” w terapii świń, co jest zalecaną strategią terapeutyczną.

4. Zauważalna jest utrzymująca się pozycja stosowania sulfonamidów przez lekarzy weterynarii, spowodowana najprawdopodobniej względami ekonomicznymi oraz szerokim spektrum działania w celu zapobiegania lub leczenia zakażeń bakteryjnych (6, 8).

5. Wyniki prowadzonego programu badawczego umożliwiają ocenę racjonalnej antybiotykoterapii. Ponadto stanowią uzupełniający element krajowych programów analizujących ryzyko nabywania lekooporności oraz programu monitorowania pozostałości le-

ków weterynaryjnych w tkankach i produktach pochodzenia zwierzęcego. Wyniki monitorowania plw przez statystyczną próbę lekarzy weterynarii pozwalają na szacunkową ocenę ilości i preferencji stosowania produktów leczniczych weterynaryjnych w Polsce.

Piśmiennictwo

1. *Anon.*: Draft agenda of Meeting on monitoring of sales of veterinary antimicrobial agents in Europe. 25 November 2009, EMEA.
2. *Anon.*: Draft agenda of Meeting with stakeholders on monitoring sales of veterinary antimicrobial agents in Europe. 28 September 2010, EMA/271500/2010.
3. *Anon.*: Komisja Europejska Dyrekcja Generalna ds. Zdrowia i Konsumentów, Ocena przepisów prawnych UE w dziedzinie pasz leczniczych. Raport Końcowy. Bruksela 2010 r.
4. *Anon.*: Trends in the sales of veterinary antimicrobial agents in nine European countries. 15 September 2011, EMA/238630/2011.
5. *Bednarek D.*: Nowe metody terapii syndromu oddechowego bydła. *Weterynaria w Terenie* 2008, 1, 28-36.
6. *Bialek-Bieleńska A., Kumirska J., Palavinskas R., Stepnowski P.*: Optimization of multiple reaction monitoring mode for the trace analysis of veterinary sulfonamides by LC-MS/MS. *Talanta* 2009, 80, 947-953.
7. *Bimazubute M., Cambier C., Vanbelle S., Chiap P., Albert A., Delporte J. P., Gustin P.*: Penetration of enrofloxacin into the nasal secretions and relationship between nasal secretions and plasma enrofloxacin concentrations after intramuscular administration in healthy pigs. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2009, 33, 183-188.
8. *Ensink J. M., Bosch G., Van Duijkeren E.*: Clinical efficacy of prophylactic administration of trimethoprim/sulfadiazine in a *Streptococcus equi* subsp. *Zooepidemicus* infection model in ponies. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2005, 28, 45-49.
9. *Grobbe M., Liibke-Becker A., Wieler L. H., Froyman R., Friedrichs S., Filios S.*: Comparative quantification of the in vitro activity of veterinary fluoroquinolones. *Vet. Microbiol.* 2007, 124, 73-81.
10. *Kools S. A. E., Moltman J. F., Knacker T.*: Estimating the use of veterinary medicines in the European Union. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2008, 50, 59-65.
11. *Roliński Z.*: Farmakologia i farmakoterapia weterynaryjna. PWRiL, Warszawa 2008, s. 380-386.
12. *Tanigawa M., Sawada T.*: Effects of subminimal inhibitory concentrations of amoxicillin against *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *J. Vet. Med. B* 2002, 49, 513-518.

Adres autora: dr Dorota Krasucka, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy;
e-mail: dorota.krasucka@piwet.pulawy.pl