

ZBIGNIEW ROLIŃSKI, MACIEJ DUDA*, ANDRZEJ GAWEL**,
CEZARY KOWALSKI, PIOTR WLAŹ

Skuteczność kombinacji kolistyny z tylozyną w leczeniu zakażeń bakteryjnych u zwierząt

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

*Zakład Usług Weterynaryjnych, ul. Ciągła 5, 25-061 Samsonów

**Katedra Epizootologii i Klinika Chorób Zakaźnych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, pl. Grunwaldzki 45, 50-366 Wrocław

Summary

Efficacy of combined action of colistin and tylosin in the treatment of bacterial infections of animals

The mixture of colistin and tylosin was tested under field conditions in infections of poultry, pigs and calves. The examinations showed that colistin and tylosin (50 000 i.u. per 100 g) administered for prophylactic purposes at the dose of 1 g/4 l for 5 days was an effective drug in the prophylaxis of infections in chickens in the perihatching period. A therapeutic dose of the drug, i. e. 1 g/2 l given for 4-5 days was effective in the treatment of colibacteriosis in poultry and in piglets (doses: 1 g/10 kg of body weight, twice). The period of the treatment was 4-5 days. The mixture proved to be effective against infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria and also in mixed infections (due to *E. coli*, *Mycoplasma sp.* and *Salmonella sp.*).

Kombinacja kolistyny z tylozyną stanowi połączenie odmiennych pod względem budowy chemicznej, mechanizmu i zakresu działania przeciwbakteryjnego antybiotyków. Kolistyna działa bakteriobójczo, jest antybiotykiem peptydowym o wybiórczym działaniu na bakterie gram-ujemne, a tylozyna jest bakteriostatkiem z grupy makrolidów o działaniu ukierunkowanym na zarazki gram-dodatnie i mikoplazmy. Nie tylko jednak poszerzony zakres działania tej kombinacji antybiotyków decyduje o wzroście ich aktywności przeciwbakteryjnej. Już wcześniej wykazano, że tylozyna hamuje proces kolonizacji w jelitach patogennych szczepów *E. coli* (6). Natomiast w badaniach własnych udało się ustalić, że dodatek tylozyny do kolistyny w warunkach *in vitro* nasila działanie hamujące wzrost badanych szczepów *E. coli* i *Salmonella sp.* (9). Potwierdzona została również skuteczność tego połączenia antybiotyków w zakażeniach eksperymentalnych u drobiu (9).

Celem pracy było sprawdzenie skuteczności terapeutycznej kombinacji kolistyny z tylozyną w zakażeniach bakteryjnych w warunkach terenowych.

Materiał i metody

Do badań użyto kolistyny z tylozyną (43 cz. + 56 cz. w 100 g) z dodatkiem laktozy, w postaci proszku rozpuszczalnego w wodzie. W niektórych przypadkach obserwacje skuteczności

prowadzono w porównaniu do preparatu na bazie flumechiny (Bioflumeq), połączenia tylozyny z furozolidonem (Tyfuran A) oraz połączenia linkomycyny ze spektynomycyną (Linco-Spectin 100). Ocenę wartości terapeutycznej kolistyny z tylozyną przeprowadzono w warunkach terenowych, w zakażeniach u drobiu, świń i cieląt.

Badania u drobiu. Skuteczność połączenia kolistyny z tylozyną określano w następujących przypadkach zakażeń terenowych: w zakażeniach okołolęgowych u kurcząt oraz w chronicznych zapaleniach górnych dróg oddechowych (CRD).

Podstawą rozpoznania etiologicznego obok objawów klinicznych, były badania anatomopatologiczne oraz badania bakteriologiczne narządów wewnętrznych. Jako główne kryteria efektu leczniczego przyjęto: wyniki obserwacji klinicznych, wskaźnik śmiertelności w trakcie 5 dni leczenia i w okresie tygodniowej obserwacji po zakończonym leczeniu oraz wyniki badań anatomopatologicznych i bakteriologicznych. Połączenie kolistyny z tylozyną stosowano u drobiu przez 5 dni z wodą do picia: profilaktycznie (zakażenie okołolęgowe) w dawce 1 g/4 litry i leczniczo 1 g/2 litry. Porównawczo stosowano przy zakażeniach okołolęgowych i kolibakteriozie ptaków preparat Bioflumeq w dawce 1,0 g/l i Linco-Spectin 100 w dawce 0,75 g/l oraz przy CRD preparat Tyfuran A w dawce 0,3 g/kg m.c.

Badania u świń. Badania nad skutecznością kolistyny z tylozyną u świń przeprowadzono na 83 prosiętach w wieku 3-5 tygodni i 77 warchlakach o masie 30-45 kg należących do RSP Górki i gospodarstw indywidualnych z terenu woj. lubelskiego z rozpoznaną klinicznie i kolibakteriozą. Mieszanke kolistyny z tylozyną stosowano doustnie w dawce 1 g/10 kg m.c. i lub 2 × dz. w zależności od stanu klinicznego.

Badania u cieląt. Obserwacje kliniczne przeprowadzono na 18 cielętach ncb w wieku 7-12 dni z rozpoznaną kolibakteriozą. Mieszanke kolistyny z tylozyną stosowano w dawce 1 g/10 kg m.c. co 12 godzin. U 7 cieląt przed zastosowaniem kolistyny z tylozyną podawano bez efektu preparat Trimetazyn. Analizy statystycznej wyników dokonano testem χ^2 .

Wyniki i omówienie

Wyniki badań u drobiu. Stosowanie mieszanki kolistyny z tylozyną w dwóch rodzajach zakażeń bakteryjnych u drobiu zapewniało dobrą skuteczność terapeutyczną. Użyte połączenie antybiotyków okazało się wysoce skuteczne w eliminacji zakażeń okresu okołolęgowego piskląt kurzych (tab. 1). Wyniki obserwacji klinicznych pochodzą z 4 ferm (3 odchowujące brojlery i 1 stado kurcząt reprodukcyjnych), w których liczba padnięć przed leczeniem wynosiła od 16-45 szt. dziennie. Po leczeniu mieszanką antybiotykową stan zdrowotny piskląt zdecydowanie się poprawiał, wzrastało zużycie paszy i wykorzystanie wody. Wyraźnie zmniejszyła się liczba padnięć w grupach i fermach leczonych kolistyną z tylozyną do 1-3

Tab. 1. Skuteczność kombinacji kolistyny z tylozyną w zakażeniach okołolęgowych kurcząt

Ferma	A		B		C		D	
Lek	kolistyna + tylozyna	Bioflumeq	kolistyna + tylozyna	Linco-Spectin	kolistyna + tylozyna	Bioflumeq	kolistyna + tylozyna	
Okres podawania	5 dni		5 dni		5 dni		5 dni	
Dawka	1g/4l	1g/1l	1g/4l	0,75g/1l	1g/4l	1g/1l	1g/2l	
Grupa	1	2	3	4	5	6	7	
Liczba ptaków	8000	8000	8500	8500	10 000	5000	13 000	
Wiek	2 dni	2 dni	2 dni	2 dni	3 dni	3 dni	3 dni	
Padnięcia przed leczeniem szt. (%)	14 (0,17)	16 (0,20)	11 (0,12)	7 (0,08)	10 (0,10)	8 (0,16)	45 (0,34)	
Padnięcia w poszczególnych dniach leczenia szt. (%)	1 dzień	13 (0,16)	12 (0,15)	10 (0,11)	8 (0,09)	17 (0,17)	11 (0,22)	40 (0,30)
	2 dzień	16 (0,20)	18 (0,22)	13 (0,15)	21 (0,24)	18 (0,18)	35 (0,70)	20 (0,15)
	3 dzień	9 (0,11)	12 (0,15)	9 (0,10)	17 (0,20)	26 (0,26)	34 (0,68)	15 (0,11)
	4 dzień	6 (0,07)	8 (0,10)	8 (0,09)	18 (0,21)	22 (0,22)	22 (0,44)	8 (0,06)
	5 dzień	4 (0,05)	7 (0,08)	5 (0,05)	12 (0,14)	7 (0,07)	6 (0,12)	0
Ogółem liczba padnięć (%)	48 (0,60)	57 (0,71)	45 (0,52)	76 (0,89)	90* (0,90)	108 (2,20)	83 (0,63)	
Ogółem padnięcia i wybrakowania w ciągu 7 dni po leczeniu szt. (%)	17 (0,21)	21 (0,26)	18 (0,21)	20 (0,23)	12 (0,12)	9 (0,18)	5 (0,03)	

Objaśnienie: * – różnice statystycznie istotne w porównaniu do gr. 6.

Tab. 2. Skuteczność kombinacji kolistyny z tylozyną w chronicznych stanach zapalnych górnych dróg oddechowych (CRD) brojlerów kurzych

Ferma	A		B		C	D	
Lek	kolistyna + tylozyna	Tyfuran A	kolistyna + tylozyna	Tyfuran A	kolistyna + tylozyna	kolistyna + tylozyna	
Okres podawania	5 dni		5 dni		4 dni	4 dni	
Dawka	1g/2l	0,3g/kg	1g/2l	0,3g/kg	1g/2l	1g/2l	
Grupa	1	2	3	4	5	6	
Liczba ptaków	2000	2000	8000	8000	8000	16 000	
Wiek	7 tyg.	7 tyg.	7 tyg.	7 tyg.	5 tyg.	4 tyg.	
Padnięcia przed leczeniem szt. (%)	2 (0,1)	2 (0,1)	10 (0,12)	11 (0,13)	9 (0,11)	50 (0,31)	
Padnięcia w poszczególnych dniach leczenia szt. (%)	1 dzień	2 (0,1)	3 (0,15)	220 (2,75)	246 (3,00)	8 (0,10)	50 (0,31)
	2 dzień	1 (0,05)	5 (0,25)	180 (2,25)	211 (2,63)	6 (0,07)	53 (0,33)
	3 dzień	0	2 (0,1)	92 (1,15)	118 (1,47)	4 (0,05)	32 (0,20)
	4 dzień	0	0	20 (0,25)	42 (0,52)	3 (0,03)	18 (0,11)
	5 dzień	0	0	5 (0,06)	21 (0,26)	0	10 (0,06)
Ogółem liczba padnięć (%)	3 (0,15)	10 (0,5)	517* (6,46)	638 (7,97)	21 (0,26)	163 (1,01)	
Ogółem padnięcia i wybrakowania w ciągu 7 dni po leczeniu szt. (%)	3 (0,15)	5 (0,25)	16 (0,21)	22 (0,29)	2 (0,02)	35 (0,22)	

Objaśnienie: * – różnice statystycznie istotne w porównaniu do gr. 4.

Tab. 3. Wyniki stosowania kombinacji kolistyny z tylozyną przy kolibakteriozie prosiąt, warchlaków i cieląt

Lek	Prosięta		Warchlaki	Cielęta
	kolistyna + tylozyna	Bioflumeq	kolistyna + tylozyna	kolistyna + tylozyna
Okres leczenia	4-5 dni	4 dni	5 dni	5 dni
Dawka	1g/10kg 2xdz.	0,15g/kg 2xdz.	1g/10kg 1xdz.	1g/kg 2xdz.
Liczba zwierząt leczonych	83	14	77	19
Ustępowanie objawów chorobowych szt. (%)	1 dzień	0	0	0
	2 dzień	44 (53,0)	5 (35,7)	1 (1,2)
	3 dzień	15 (18,0)	4 (28,5)	34 (44,1)
	4 dzień	21 (25,3)	5 (35,7)	32 (41,5)
	5 dzień	0	0	9 (11,6)
Ogółem wyleczonych szt. (%)	80 (96,3)	14 (100)	76 (98,7)	19 (100)
Liczba padłych (%)	3 (3,6)	0	1 (1,29)	0
Nawrót zachorowań w ciągu 7 dni od leczenia szt. (%)	0	0	0	3 (15,7)

dziennie. Liczba padnięć w wydzielonych grupach: 2, 4 i 6 ferm A, B i C leczonych preparatem Bioflumeq i Linco-Spectin 100 była przeważnie wyższa (tab. 1). Podawanie kolistyny z tylozyną w chronicznych stanach zapalnych górnych dróg oddechowych (CRD) zarówno przy łagodnej formie (tab. 2, ferma A i C) jak i w ostrym przebiegu (tab. 2, ferma B i D) zapewniało odpowiedni efekt terapeutyczny. Wskaźnik padnięć ulegał obniżeniu już w 4 dniu stosowania kolistyny z tylozyną nawet w fermach, w których CRC miało ostry przebieg (ferma B – grupa 3 i ferma D). Stosowanie kolistyny z tylozyną powodowało, że w fermie B było znacznie mniej zejść śmiertelnych w porównaniu do gr. 4 leczonej preparatem Tyfuran A (tab. 2).

Wyniki badań u świń. Zastosowanie mieszanki kolistyny z tylozyną w dawce 1 g/10 kg m.c. *per os* u prosiąt 2 × dz. i u warchlaków 1 × dz. przez 4 lub 5 dni miało dobre działanie lecznicze. Biegunka u 44 prosiąt (53%) ustąpiła już na drugi dzień wieczorem po trzech podaniach leku, a u pozostałych prosiąt po trzech dniach (15 szt. – 18%) i czterech dniach (21 szt. – 25,3%). W ciągu 5 dni leczenia padły tylko trzy warchlaki (3,6%). Odniesieniem były dwa mioty prosiąt (łącznie 14 szt.), u których podanie flumechiny w dawce 10 mg/kg m.c. 2 × dz. spowodowało również korzystny wynik leczenia (tab. 2). Również u warchlaków po stosowaniu mieszanki kolistyny z tylozyną w dawce 1 g/10 kg m.c. 1 × dz. przez 5 dni, uzyskano dobre wyniki leczenia, chociaż tempo cofania się objawów klinicznych było wolniejsze (tab. 3).

W przypadku kolibakteriozy cieląt podawanie mieszanki kolistyny z tylozyną również zapewniało wysoką skuteczność terapeutyczną, w tym także u 7 cieląt leczonych wcześniej bez rezultatu Trimerazinem (tab. 3).

W piśmiennictwie nie ma danych o stosowaniu połączenia kolistyny z tylozyną u drobiu. Obserwowano natomiast korzystne efekty terapeutyczne przy stosowaniu samej kolistyny (1, 3, 7, 10) oraz przy stosowaniu połączenia kolistyny z pokrewnymi tylozynie, innymi antybiotykami z grupy makrolidów. Stwierdzono np. korzystne działanie połączenia kolistyny ze spiramycyną w zakażeniach okołolęgowych kurcząt (2) oraz połączenia kolistyny ze spiramycyną u cieląt (4). We wcześniejszych badaniach własnych (8) wykazano również istotnie lepsze wyniki (niższy wskaźnik padnięć) w likwidacji zakażeń okołolęgowych kurcząt po stosowaniu kolistyny ze spiramycyną w porównaniu do preparatu na bazie nitrofuranów (Endofuran). Jak wynika jednak z wcześniej opublikowanych danych, spiramycyna nadaje się raczej do leczenia zakażeń o przebiegu podoстрыm i przewlekłym a tylozyna do stosowania

w zakażeniach ostrych (8). Ponadto wykazano, że tylozyna nie stanowi potencjalnego ryzyka dla zdrowia człowieka, ponieważ nie stwierdzono rozwijania się oporności na ten antybiotyk patogennych szczepów izolowanych od ludzi (5).

Analizując wyniki stosowania połączenia kolistyny z tylozyną w zakażeniach u drobiu w dużych fermach drobiarskich oraz u świń i cieląt z małych gospodarstw rolnych należy stwierdzić, że lek ten jest wszechstronnie skuteczny. Można go stosować profilaktycznie i leczniczo w zakażeniach wywołanych przez bakterie gram-dodatnie i gram-ujemne oraz zakażeniach mieszanych na tle *E. coli*, mikoplazm czy drobnoustrojów z rodzaju *Salmonella*.

Wnioski

1. Połączenie kolistyny z tylozyną (43 cz. + 56 cz. w 100 g) stosowane profilaktycznie w dawce 1 g/4 l przez 5 dni, jest skutecznym lekiem w zapobieganiu zakażeniom okołolęgowym kurcząt a w dawce leczniczej 1 g/2 l przez 4-5 dni zapewnia dobre działanie terapeutyczne w przewlekłych zakażeniach górnych dróg oddechowych u brojlerów.

2. Kombinacja tych samych antybiotyków jest w pełni przydatna w leczeniu kolibakteriozy; okres stosowania leku powinien wynosić 4-5 dni, dawka dla prosiąt 1 g/10 kg m.c. 2 × dz., dla warchlaków 1 g/10 kg m.c. 1 × dz., dla cieląt 1 g/10 kg m.c. 2 × dz.

3. Połączenie kolistyny z tylozyną z dodatkiem laktozy w postaci proszku rozpuszczalnego w wodzie do picia jest dobrze tolerowane przez drób, prosięta, warchlaki i cielęta.

Piśmiennictwo

1. Bousquet E., Alzieu J. P., Bichet H., Carraud A.: Bull. G.T.V. nr 5, 55, 1991.
2. Chalabi N., Semmari M.: Magh. Veterinaire 4, 26, 1989.
3. Fioretti A., Menna L. F., Conzo G., Guarina C. P. B.: Riv. Coniglicoltura 29, 47, 1992.
4. Jabard A., Scheid J. P., Grandadam J. J., Boisson J. M.: Bull. Mens. Soc. Vet. Prat. Fr. 59, 487, 1975.
5. Lacey R. W.: Vet. Rec. 120, 438, 1988.
6. Larsen J. L., Moller K., Nielsen L., Pedersen F.: Dansk Vet. Tidsskr. 69, 615, 1986.
7. Mondini S., Sato H., Gherpelli M.: Riv. Suinicoltura 33, 87, 1992.
8. Roliński Z., Mazurkiewicz M., Duda M.: Medycyna Wet. 47, 481, 1991.
9. Roliński Z., Kowalski C., Wlaz P., Furmaga R.: Medycyna Wet. 52, 242, 1996.
10. Signorini G. C., Quintavalla f., Rosignoli C., Sato H., Bergamaschi A.: Atti Soc. Ital. Buiatria 24, 615, 1992.

Adres autora: prof. dr hab. Zbigniew Roliński, ul. Weteranów 10, 20-038 Lublin