

# Pozostałości kokcydiostatyków w tkankach drobiu i jajach

MAŁGORZATA OLEJNIK, TERESA SZPRENGIER-JUSZKIEWICZ

Zakład Farmakologii i Toksykologii Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Olejniki M., Szprengier-Juszkiewicz T.

## Coccidiostats residues in poultry tissues and eggs

### Summary

Coccidiostats are widely used in veterinary medicine for the prevention and treatment of coccidiosis, especially in poultry. Most of them are registered as feed additives and not all of them have maximum residue limits (MRL) established. They are approved for use in food producing animals, but not in laying birds and animals prior to slaughter. Human errors, mainly feed contamination during manufacturing and not respecting withdrawal periods are the main reasons for the occurrence of residues in food of animal origin. Nicarbazin residues may also be caused by its recycling. During the past several years many authors have reported violative residues of coccidiostats (mainly ionophore antibiotics and nicarbazin) in a significant number of eggs and tissue samples. Therefore it is necessary to introduce legal regulations and administrative tools allowing better execution of the prohibition of coccidiostats use in laying hens and broilers prior to slaughter. Regular official control of feedstuffs is also required.

**Keywords:** coccidiostats, residues

Kokcydiostatyki stanowią ważną grupę chemioterapeutyków stosowanych w weterynarii. Trudno byłoby wyobrazić sobie bez nich współczesną hodowlę zwierząt, kokcydioza stanowi bowiem poważny problem zdrowotny i ekonomiczny, zwłaszcza w intensywnej hodowli drobiu. Podawanie kokcydiostatyków z paszą przez prawie cały okres tuczu jest najtańszą i najskuteczniejszą metodą profilaktyki kokcydiozy, a stosowanie środków kokcydiobójczych jest nieuniknione w klinicznych przypadkach tej choroby.

Będąc obecnie w użyciu kokcydiostatyki można podzielić na dwie grupy: powszechnie stosowane w hodowli drobiu antybiotyki jonoforowe i znacznie rzadziej używane kokcydiostatyki chemiczne. Zakres stosowania oraz niektóre charakterystyczne cechy obydwu grup podane zostały w tab. 1. Warunki dopuszczania kokcydiostatyków oraz sposób ich stosowania regulują unijne (5, 6) oraz krajowe (8) akty prawne. Stosownie do zawartych w nich postanowień kokcydiostatyki zaliczone są do dodatków paszowych, a tylko niektóre kokcydiostatyki chemiczne są zarejestrowane jako leki weterynaryjne.

Szerokie stosowanie kokcydiostatyków pociąga za sobą możliwość powstawania ich pozostałości w tkan-

Tab. 1. Zestawienie cech charakterystycznych kokcydiostatyków

| Charakterystyka   | Kokcydiostatyki  |   |
|---|--|---|
|   | jonoforowe   | chemiczne   |
| Pochodzenie   | produkty fermentacji grzybów z rodzaju <i>Streptomyces</i>   | związki syntetyczne   |
| Mechanizm działania   | zaburzenie transportu błonowego Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> i Mg <sup>2+</sup>   | różny mechanizm działania   |
| Typ działania przeciw <i>Eimeria spp.</i>                           | kokcydiostatyczne  | kokcydiostatyczne i/lub kokcydiobójcze  |
| Zalety  | pozwalają na rozwój naturalnej odporności na kokcydiozę<br>wolne wytwarzanie oporności   | niska toksyczność   |
| Dopuszczone jako dodatki paszowe w krajach Unii Europejskiej (6)    | lazalocyd (kurczęta*, indyki)<br>maduramycyna (kurczęta, indyki)<br>monenzyna (kurczęta)<br>narazyna (kurczęta)<br>salinomycyna (króliki, kurczęta*)<br>semduramycyna (kurczęta) | dekokwinat (kurczęta)<br>diklazuril (kurczęta*, indyki)<br>halofuginon (kurczęta*, indyki)<br>nikarbazyna** (kurczęta)<br>robenidyna (kurczęta*, indyki, króliki) |
| Dopuszczone jako leki weterynaryjne w krajach Unii Europejskiej (5) |  | dekokwinat (bydło, owce)<br>diklazuril (owce)<br>halofuginon (bydło)<br>klazuril (gołębie)<br>toltrazuril (kurczęta, indyki, świnie, bydło)                       |

Objaśnienia: \* – również kurczęta odchowywane na nosiki; \*\* – dopuszczona tylko w połączeniu z narazyną w premiksie o nazwie handlowej Maxiban

kach i jajach, co w przypadku zwierząt dostarczających żywności może stanowić zagrożenie dla konsumentów. Podstawowym warunkiem zapobiegania powstawania pozostałości jest przestrzeganie zaleceń dotyczących stosowania kokcydiostatyków. Nie można stosować ich u kur niosek, zaś u kurcząt brojlerów i innych zwierząt, których mięso jest spożywane przez ludzi, konieczne jest zachowanie przed ubojem odpowiedniego okresu karencji, uzasadnionego wynikami przeprowadzonych wcześniej badań toksykologicznych.

### Regulacje dotyczące bezpiecznych poziomów pozostałości kokcydiostatyków

Jednym z niezbędnych elementów dokumentacji przedrejestracyjnej leków weterynaryjnych stosowanych u zwierząt dostarczających żywności jest dokumentacja toksykologiczna, zawierająca wyniki badań mających określić bezpieczeństwo stosowania leków, w tym również bezpieczeństwo konsumentów żywności pochodzenia zwierzęcego. Na podstawie tych wyników ustalane są przez Europejską Agencję Leków (EMA) i zatwierdzane przez Komitet ds. Leków Weterynaryjnych UE (The Committee for Veterinary Medicinal Products – CVMP) wartości największych dopuszczalnych pozostałości (maximum residue limit, MRL). Ustalone dotychczas wartości MRL dla kokcydiostatyków stosowanych jako leki przedstawione są w tab. 2.

Kokcydiostatyki dopuszczone do stosowania jako dodatki paszowe podlegają innym przepisom (6). Zgodnie z nimi ocena bezpieczeństwa dla konsumentów i ewentualne ustalenie wartości MRL stanowią element autoryzacji dodatku paszowego. Dotychczas

**Tab. 2. Najwyższe dopuszczalne pozostałości kokcydiostatyków w wybranych tkankach zwierząt i produktach pochodzenia zwierzęcego ustalone przez EMA (5)**

| Nazwa       | Nr aneksu* | Wartość MRL                               |                    |                |
|-------------|------------|---|--------------------|----------------|
|             |            | gatunek                                   | tkanka             | wartość, µg/kg |
| Dekokwinat  | II         | -   | -                  | -              |
| Diklazuril  | II         | -   | -                  | -              |
| Halofuginon | I          | bydło                                     | mięśnię<br>wątroba | 10<br>30       |
| Klazuril    | II         | -   | -                  | -              |
| Lazalocyd   | I          | drób                                      | mięśnię<br>wątroba | 20<br>100      |
|             |            |   | jaja               | 150            |
| Toltrazuril | I          | wszystkie ssaki<br>dostarczające żywności | mięśnię<br>wątroba | 100<br>500     |
|             |            | drób                                      | mięśnię<br>wątroba | 100<br>600     |

Objaśnienia: \* – w aneksie I rozporządzenia 2377/90/EC znajdują się leki z wyznaczoną wartością MRL, w aneksie II – związki bezpieczne, dla których nie ma potrzeby wyznaczać MRL, w aneksie III – leki z tymczasowo ustaloną wartością MRL

wartości MRL znalazły się w akcie autoryzacji narazyny i monenzyny (1, 2). Jedynym kokcydiostatykiem stosowanym w postaci dodatku paszowego, dla którego ustalono wartość MRL według procedury dla leków weterynaryjnych jest lazalocyd (5).

Ze względu na brak jednolitych i kompletnych wspólnotowych regulacji prawnych w zakresie najwyższych dopuszczalnych pozostałości kokcydiostatyków laboratoria wykonujące badania kontrolne pozostałości mają często trudności z interpretacją wyników badań. W związku z tym w niektórych krajach ustalono na użytek wewnętrzny administracyjne poziomy działania. Są one wyznaczone nie w oparciu o zasady analizy ryzyka, lecz na podstawie możliwości analitycznych metod stosowanych w badaniach kontrolnych. W Belgii określono taki limit w jajach na poziomie 10 µg/kg dla monenzyny, salinomycyny, diklazurilu, maduramycyny, narazyny, nikarbazyny, robenidyny i sulfonamidów (28), zaś w Wielkiej Brytanii – na poziomie 100 µg/kg dla nikarbazyny (9).

### Przyczyny pozostałości kokcydiostatyków w żywności

W większości przypadków przyczyną pozostałości kokcydiostatyków w żywności zwierzęcego pochodzenia są błędy człowieka. Popełniane są one najczęściej podczas produkcji premiksów oraz pasz, a także przy podawaniu leków zwierzętom. Czasami hodowcy świadomie podają paszę z kokcydiostatykiem przez cały okres tuczu ze względu na wpływ, jaki zmiana paszy tuż przed ubojem może mieć na kondycję zwierząt. Zdarza się także, że interakcje kokcydiostatyków z innymi lekami, np. antybiotyków jonoforowych z tiamuliną, polegające na spowolnieniu metabolizmu jonoforów, powodują dłuższe utrzymywanie się pozostałości w tkankach.

Przyczyną pozostałości mogą być także indywidualne uwarunkowania biologiczne dotyczące zmienionego wchłaniania, metabolizmu, dystrybucji czy wydalania kokcydiostatyków. Wiek, płeć, różnice metaboliczne czy rozwijający się proces chorobowy mogą spowodować nagromadzenie kokcydiostatyków lub ich metabolitów w organizmie zwierzęcia (33).

Przy stosowaniu niektórych sposobów hodowli zwierząt może również wystąpić zjawisko wtórnego krążenia substancji macierzystych i ich aktywnych metabolitów (recycling). Obserwowano sytuacje, kiedy ptaki mające ciągły kontakt z odchodami (np. brojlery hodowane w systemie głębokiej ściółki) pobierały z niej znaczne ilości wcześniej wydalonych substancji aktywnych kokcydiostatyków. Było to przyczyną wystąpienia pozostałości w tkankach mimo zachowania odpowiedniego okresu karencji przed ubojem (14).

### Przenoszenie kokcydiostatyków do paszy (carry-over)

Wyprodukowanie paszy wolnej od kokcydiostatyków, dla kur niosek lub do stosowania u zwierząt bez-

pośrednio przed ubojem, od dawna stanowiło dużą trudność. Dla przykładu, podczas urzędowego badania pasz w Irlandii Północnej wykryto, że 24,8% pasz zanieczyszczonych było różnymi substancjami przeciwdrobnoustrojowymi. Z przebadanych 408 próbek pasz 7 (1,72%) zanieczyszczonych było monenzyną, 4 (0,98%) narazyną, a 3 (0,74%) salinomycyną. W trzech przypadkach stwierdzono stężenia jonoforów w paszach bliskie dawce terapeutycznej, jedna pasza zawierała 300% dawki leczniczej monenzyny (26). Podstawową przyczyną zanieczyszczeń było następujące po sobie przygotowywanie różnych pasz w tych samych urządzeniach.

Pewnym sposobem na rozwiązanie lub przynajmniej ograniczenie zanieczyszczeń pasz niepożądanymi dodatkami było wprowadzenie granulowanych premiksów. W paszy produkowanej z pylistego premiksu (o silnych właściwościach elektrostatycznych) obecność lazalocydu stwierdzano w 9 kolejnych partiach produkowanych po paszy z dodatkiem tego kokcydiostatyku (16). Po wprowadzeniu modyfikacji w technologii produkcji premiksu, polegającej na jego granulacji, zanieczyszczenia paszy zmniejszyły się do 4 kolejnych partii produkcyjnych, jednak stężenia lazalocydu w zanieczyszczonych paszach były porównywalne do obserwowanych poprzednio. Granulacja premiksu nie wykluczyła możliwości przenoszenia kokcydiostatyków do kolejnych partii produkcyjnych, a tym samym nie rozwiązała całkowicie problemu pozostałości (19).

Innym rozwiązaniem wydaje się rozdzielenie linii produkcyjnych dla pasz z dodatkiem i wolnych od kokcydiostatyków. Badania przeprowadzone w 1997 r. w Irlandii Północnej, opisane przez Kennedy'ego i wsp. (20) wykazały obecność monenzyny we wszystkich pobranych do badań próbkach paszy, w której producent deklarował brak jonoforów. W 22,5% próbek stężenie przekraczało 5% dawki leczniczej, zaś maksymalna zawartość monenzyny wynosiła 44 mg/kg (co stanowi około 40% dawki terapeutycznej). Po rozdzieleniu w tej wytwórni linii produkcyjnych pasz z dodatkiem i bez kokcydiostatyków zawartość monenzyny w ponownie pobranych próbkach pasz znacznie się obniżyła – zaledwie 2,5% próbek zawierało powyżej 5% dawki leczniczej, a najwyższe stwierdzone stężenie wynosiło 8,5 mg/kg.

Analiza wyników badań kontrolnych pozostałości kokcydiostatyków w tkankach drobiu i jajach w krajach UE w 2004 i 2005 r. wskazuje, że spośród kokcydiostatyków chemicznych najczęściej wykrywano pozostałości nikarbazyny (3, 7). Nikarbazyna, ze względu na właściwości elektrostatyczne, może „zawieszać się” na ścianach mieszalników i przenosić do kolejnych partii pasz, które już nie powinny zawierać kokcydiostatyków. W badaniach McEvoya i wsp. (27) stężenie nikarbazyny w pierwszej tonie paszy wyprodukowanej po paszy z nikarbazyną wynosiło 63,3 mg/kg, w ósmej tonie – 7,2 mg/kg. Standardowe w tym czasie

postępowanie wytwórni pasz (polegające na oczyszczeniu urządzeń 3 tonami paszy) nie było więc wystarczające, aby uszczelnienie konsumentów przed pozostałościami tego związku w żywności pochodzenia zwierzęcego.

### Kinetyka zanikania pozostałości

Z dostępnych w piśmiennictwie danych na temat pozostałości różnych kokcydiostatyków wynika, że pomiędzy poszczególnymi antybiotykami jonoforowymi występują znaczące różnice w ich przyswajaniu, dystrybucji i metabolizmie w organizmie zwierząt. W tab. 3 przytoczone zostały informacje dotyczące pozostałości jonoforów stwierdzanych w tkankach kur po doświadczalnym podaniu zwierzętom paszy z dodatkiem tych kokcydiostatyków. Wynika z nich, że największym prawdopodobieństwem wystąpienia pozostałości w tkankach charakteryzuje się lazalocyd. Tę obserwację potwierdzają wyniki innych badań, w których kokcydiostatyki ten podawany kurom w zalecanej dawce (90 mg/kg paszy) osiągał stężenie w wątrobie 500 µg/kg, zaś jego okres półtrwania wynosił 36 godzin (17). Salinomycyna natomiast była wydalana tak szybko, że nie można było ustalić okresu jej półtrwania (18). Na podstawie cytowanych badań można byłoby sądzić, że nawet pozostałości lazalocydu w tkankach nie stanowią istotnego zagrożenia toksykologicznego, gdyż już po 3 dniach karencji stężenie lazalocydu w mięśniach obniżało się do 1 µg/kg (17).

Ze względu na duże powinowactwo antybiotyków jonoforowych do tłuszczu, związki te mogą kumulować się w żółtkach jaj i osiągać w nich dosyć wysokie, długo się utrzymujące stężenia. Świadczą o tym wyniki doświadczeń zestawione w tab. 4. Z tego po-

**Tab. 3. Pozostałości kokcydiostatyków w wątrobie po podaniu kurom paszy z dodatkiem kokcydiostatyku przez okres 14 dni**

| Kokcydiostatyk | Stęż. w paszy, mg/kg | Karencja, dni | Pozostałość, µg/kg | Źródło |
|----------------|----------------------|---------------|--------------------|--------|
| Lazalocyd      | 100                  | 1             | 83,9               | 22     |
|                |                      | 2             | 48,2               |        |
|                |                      | 3             | 20,5               |        |
| Monenzyna      | 120                  | 0             | 92,9               | 12     |
|                |                      | 1             | 17,9               |        |
|                |                      | 2             | 10,8               |        |
| Salinomycyna   | 30                   | 0             | 9                  | 13     |
|                |                      | 1             | < 5                |        |
|                | 60                   | 0             | 13                 |        |
|                |                      | 1             | < 5                |        |
|                | 90                   | 0             | 24                 |        |
|                |                      | 1             | < 5                |        |
|                | 150                  | 0             | 81                 |        |
|                |                      | 1             | < 5                |        |

Tab. 4. Zanikanie kokcydiostatyków z jaj po podaniu kurom noskom paszy z dodatkiem kokcydiostatyku

| Kokcydiostatyk | mg/kg paszy (dni podawania) | Czas, dni                   |                           |                         | Źródło |
|----------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|--------|
|                |                             | pojawiania się pozostałości | plateau (stężenie, µg/kg) | zanikania pozostałości* |        |
| Lazalocyd      | 100 (14)                    | 3                           | 15 (4459)                 | 13                      | 24     |
| Narazyňa       | 2 (14)                      | 3                           | 10 (6)                    | 8                       | 29     |
|                | 40 (14)                     | 3                           | 8 (90)                    | 18                      |        |
| Salinomycyna   | 30 (14)                     | 2                           | 13 (136)                  | b.d.**                  | 13     |
|                | 60 (14)                     | 2                           | 13 (205)                  | b.d.                    |        |
|                | 90 (14)                     | 2                           | 13 (285)                  | b.d.                    |        |
|                | 150 (14)                    | 1                           | 13 (372)                  | b.d.                    |        |
| Nikarbazyna    | 3,5 (16)                    | 2                           | 6 (180)                   | b.d.                    | 15     |
|                | 12 (16)                     | 2                           | 6 (620)                   | 10                      |        |
|                | 2 (14)                      | 3                           | 10 (300)                  | 15                      | 29     |
|                | 40 (14)                     | 3                           | 11 (6500)                 | 23                      |        |

Objaśnienia: \* – czas od zaprzestania podawania paszy z kokcydiostatykami; \*\* – b.d. – brak danych

wodu szczególnie istotne jest przestrzeganie zakazu podawania kokcydiostatyków kurom noskom.

Pozostałości jonoforów w jajach mogą wystąpić na skutek wydłużenia czasu podawania paszy z kokcydiostatykiem kurczętom hodowanym na nioski ponad zalecane 12-16 tygodni, a także w wyniku podawania kurom noskom paszy zanieczyszczonej niskimi stężeniami kokcydiostatyków. Kennedy i wsp. stwierdzili, że istnieje liniowa zależność między stężeniem leku w paszy a jego pozostałościami w jajach. Wyznaczone na podstawie krzywej regresji stężenia kokcydiostatyków w jajach odpowiadające 1 mg/kg paszy wynoszą: dla lazalocydu – 63,6 µg/kg (16), dla salinomycyny – 3,3 µg/kg, zaś dla monenzyny – 0,12 µg/kg (19). Te dane świadczą o tym, że nawet niewielkie stężenie lazalocydu w paszy może powodować pojawienie się pozostałości w jajach. Prawdopodobnie dlatego w badaniach kontrolnych pozostałości kokcydiostatyków w jajach najczęściej ze wszystkich antybiotyków jonoforowych stwierdza się obecność lazalocydu i to nawet w krajach, w których nie deklaruje się częstego stosowania tego kokcydiostatyku (19).

Nikarbazyna podana ptakom szybko osiąga wysoki poziom stężeń w tkankach i utrzymuje się w nich stosunkowo długo po podaniu. Dostępne w literaturze wyniki badań dostarczają sprzecznych informacji dotyczących możliwych poziomów stężeń, jednak większość z nich wskazuje na możliwość wystąpienia pozostałości nawet przy zgodnym z zaleceniami podawaniu nikarbazyny zwierzętom (10, 14). Zdaniem szeregu autorów, zjawisko to jest szczególnie wyraźne w przypadku kurcząt hodowanych w systemie głębokiej ściółki, co sugeruje, że głównym mechanizmem długiego utrzymywania się pozostałości nikarbazyny jest jej recyding. Cannavan i Kennedy (10) zaobserwowali, że u kurcząt hodowanych w systemie głąbo-

kiej ściółki stężenie nikarbazyny w wątrobie było 10-krotnie wyższe niż u zwierząt z chowu klatkowego i po 9 dniach karencji wynosiło średnio 238 µg/kg, przekraczając 200 µg/kg (najwyższe dopuszczalne stężenie ustalone przez Wspólny Komitet Ekspertów FAO/WHO ds. Dodatków do Żywności – JECFA). Możliwość wystąpienia znacznych i długo utrzymujących się pozostałości potwierdzają wyniki badania stężenia nikarbazyny w ściółce – jeszcze po 7 dniach karencji wynosiło ono około 30 mg/kg (14).

Inną przyczyną występowania pozostałości nikarbazyny, zarówno w tkankach zwierząt, jak i w jajach może być podawanie zwierzętom paszy przypadkowo zanieczyszczonej tym związkiem. Na podstawie przeprowadzonych badań Cannavan

i wsp. (10) sugerują, że aby uniknąć przekroczenia limitu FAO/WHO, poziom nikarbazyny w paszach stosowanych bezpośrednio przed ubojem nie powinien przekraczać 2,4 mg/kg. Pasza o stężeniu 0,1 mg/kg podawana kurom noskom była przyczyną możliwych do wykrycia pozostałości w jajach, zaś obecność 2 mg nikarbazyny w kg paszy powodowała przekroczenie poziomu pozostałości 100 µg/kg (poziom działania ustanowiony przez brytyjskie służby weterynaryjne).

#### Program kontroli pozostałości kokcydiostatyków w żywności pochodzenia zwierzęcego w krajach Unii Europejskiej

Zgodnie z dyrektywą 96/23/EC wszystkie kraje Unii Europejskiej mają obowiązek kontrolowania pozostałości chemicznych w żywności pochodzenia zwierzęcego (4). Zgodnie z tą dyrektywą kokcydiostatyki, jako substancje dozwolone do stosowania u zwierząt, należą do grupy B2b. W celu przedstawienia wyników badań kontrolnych prawodawstwo europejskie wprowadza pojęcie próbki zgodnej (compliant) i niezgodnej (non-compliant). Zgodnie z tym rozróżnieniem próbka niezgodna to taka, w której poziom pozostałości przekracza limit dopuszczony przez prawo (przekroczenie wartości MRL lub obecność substancji, dla której MRL nie został wyznaczony).

Badania kontrolne pozostałości są prowadzone według planu opracowywanego co roku przez odpowiednie instytucje państwowe zgodnie z wytycznymi zawartymi w dyrektywie 96/23/EC w oparciu o dane dotyczące wielkości produkcji zwierzęcej z poprzedniego roku (4). W ustalaniu liczby planowanych do pobrania próbek uwzględnia się także wyniki badań kontrolnych z poprzedniego roku (w przypadku stwierdzenia wyników niezgodnych w następnym roku liczy-

ba próbek dotyczących danego analitu jest zwiększana).

W Polsce regularne badania kontrolne zgodnie z obowiązującymi krajami członkowskimi przepisami są prowadzone od 2003 r. Plan badań kontrolnych zatwierdzany przez Głównego Lekarza Weterynarii przygotowywany jest w PIWet-PIB (36). Ogólna liczba próbek przebadanych w tym czasie na obecność kokcydiostatyków wynosiła od 706 do 883 rocznie. Plan badań kontrolnych pozostałości kokcydiostatyków w 2006 r. obejmował lazalocyd, monenzynę, salinomycynę, narazybę, nikarbazynę, klopidol i halo-fuginon. Do 2005 r. wszystkie badania wykonywane były w Zakładzie Farmakologii i Toksykologii PIWet-PIB, który jest krajowym laboratorium referencyjnym (NRL) w zakresie oznaczania pozostałości kokcydiostatyków w żywności zwierzęcego pochodzenia i paszach. Od 2006 r. część obowiązków dotyczących oznaczania pozostałości lazalocydu przejęły laboratoria rutynowe – pracownie badania pozostałości ZHW w Białymstoku, Katowicach, Poznaniu, Warszawie i Wrocławiu.

### Wyniki badań pozostałości kokcydiostatyków

Zestawienie dostępnych w piśmiennictwie informacji na temat pozostałości kokcydiostatyków w tkankach zwierząt i żywności zwierzęcego pochodzenia stwierdzonych w różnych krajach przedstawia tab. 5.

W szeregu krajów Unii Europejskiej, w tym w Polsce, stwierdzano w przeciągu ostatnich lat kokcydiostatyki w pewnym odsetku próbek jaj i tkanek zwierząt, głównie drobiu. Najczęściej spotykanymi kokcydiostatykami były antybiotyki jonoforowe (głównie lazalocyd), spośród kokcydiostatyków chemicznych najczęściej stwierdzano obecność nikarbazyny.

Jak wynika z raportu podsumowującego badania kontrolne pozostałości kokcydiostatyków przeprowadzone w krajach UE w 2004 r., w 11 krajach stwierdzono wyniki niezgodne (ryc. 1). Polska w tym zestawieniu znajduje się na drugim miejscu ze względu na dużą liczbę próbek niezgodnych zawierających laza-

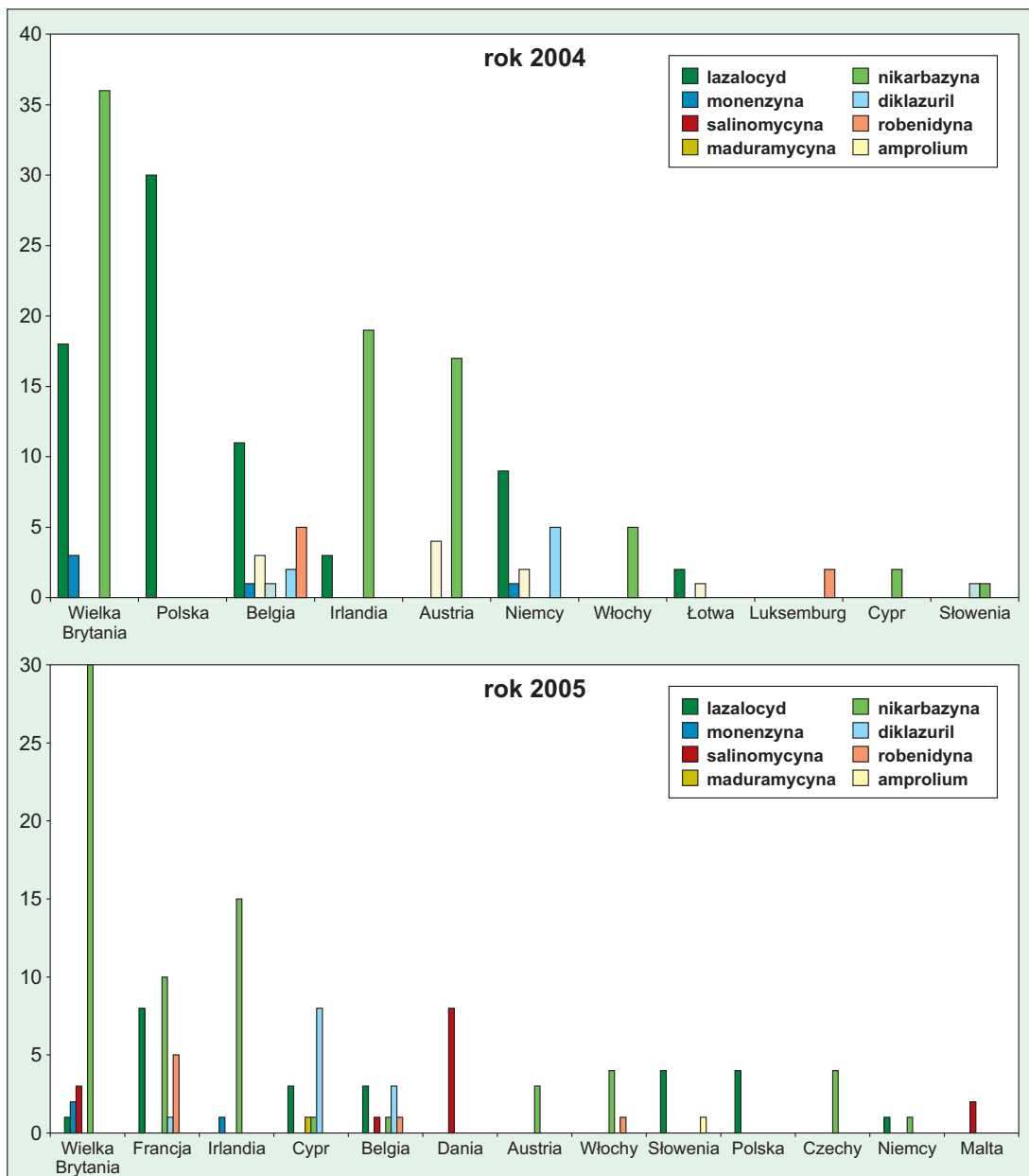
Tab. 5. Pozostałości kokcydiostatyków stwierdzone w różnych krajach

| Kraj                               | Lata      | Związek oznaczany | Matryca        | Wyniki niezgodne       |                   | Zakres stężeń     | Źródło |
|------------------------------------|-----------|-------------------|----------------|------------------------|-------------------|-------------------|--------|
|                                    |           |                   |                | liczba/liczba badanych | %                 |                   |        |
| Unia Europejska <sup>1</sup>       | 2004      | kokcydiostatyki   | różne          | 188/13109              | 1,43              | b.d. <sup>2</sup> | 3      |
| Unia Europejska <sup>3</sup>       | 2005      | kokcydiostatyki   | różne          | 137/14946              | 0,92              | b.d.              | 7      |
| 8 krajów europejskich <sup>4</sup> | 2004      | kokcydiostatyki   | jaja           | 114/320                | 35,60             | 0,7-63            | 28     |
| Belgia                             | 2003      | kokcydiostatyki   | jaja           | 4/245                  | 1,63              | 14-16             | 28     |
|                                    | 2004      | kokcydiostatyki   | jaja           | 12/190                 | 6,32              | 2-90              |        |
| Irlandia Północna                  | 1994      | lazalocyd         | jaja           | 107/161                | 66,5              | b.d.              | 19     |
|                                    |           | monenzyna         |                | 6/161                  | 5,0               | b.d.              |        |
|                                    |           | salinomycyna      |                | 2/161                  | 1,6               | b.d.              |        |
|                                    | narazyń   | 1/161             | 0,8            | b.d.                   |                   |                   |        |
| 1995                               | lazalocyd | jaja              | 45/220         | 20,5                   | b.d.              |                   |        |
| Polska                             | 1992      | lazalocyd         | drób           | 6/245                  | 2,45 <sup>5</sup> | 23-5860           | 34     |
|                                    | 1994      | lazalocyd         | jaja           | 8/320                  | 2,50 <sup>5</sup> | 5400-60200        | 25     |
|                                    | 1998-1999 | lazalocyd         | drób           | 16/935                 | 1,71 <sup>5</sup> | 300-1300          | 22     |
|                                    | 1998-1999 | lazalocyd         | jaja           | 10/125                 | 8,00 <sup>5</sup> | 400-800           | 23     |
|                                    | 2003      | kokcydiostatyki   | różne          | 22/724                 | 3,12 <sup>5</sup> | b.d.              | 35     |
|                                    | 2004      | kokcydiostatyki   | różne          | 30/883                 | 3,40 <sup>5</sup> | b.d.              | 3      |
| Wielka Brytania                    | 1996      | nikarbazyna       | jaja           | 47/433                 | 10,9              | 10-270            | 16     |
|                                    | 1997      |                   |                | 29/426                 | 6,8               | 11-890            |        |
|                                    | 1998      |                   |                | 6/193                  | 3,1               | 10-30             |        |
| Chiny                              | 1992-1999 | klopidol          | kurczęta       | 53/10173               | 0,52              | 5-790             | 31     |
| Kanada                             | 1990-1995 | kokcydiostatyki   | drób, wołowina | 0/5024                 | 0,00              | -                 | 30     |
|                                    | 1997-1999 | kokcydiostatyki   | jaja           | 10/553                 | 1,8               | b.d.              | 32     |
| USA                                | 1992-1994 | halofuginon       | drób           | 2/1873                 | 0,11              | b.d.              | 21     |

Objaśnienia: <sup>1</sup> – 11 spośród 25 krajów UE stwierdziło próbki niezgodne; <sup>2</sup> – b.d. – brak danych; <sup>3</sup> – 13 spośród 25 krajów UE stwierdziło próbki niezgodne; <sup>4</sup> – Belgia, Luksemburg, Holandia, Francja, Austria, Niemcy, Szwajcaria, Szwecja; <sup>5</sup> – wynik niezgodny – powyżej granicy wykrywalności metody (5 µg/kg); <sup>6</sup> – wynik niezgodny – powyżej MRL

locyd. Zgodnie z ówczesnymi przepisami próbką niezgodną była każda, w której stwierdzono lazalocyd powyżej granicy oznaczalności stosowanej metody (5 µg/kg). Z chwilą kiedy wprowadzono wartość MRL dla lazalocydu w tkankach drobiu (w 2005 r.) i jajach (w 2006 r.) zmiana uległa kwalifikacja wyników (5). Zgodnie z obowiązującymi obecnie przepisami w Polsce w 2003 r. wartość MRL przekraczało 8 próbek (1,13%), natomiast w 2004 r. tylko 3 próbki (0,34%). Również zmniejszenie liczby wyników niezgodnych w Unii Europejskiej w 2005 r. dotyczyło głównie lazalocydu i było prawdopodobnie spowodowane wprowadzeniem dla niego wartości MRL (7).

W krajach spoza Unii Europejskiej badania kontrolne pozostałości wykonywane są w sposób mniej regularny, w związku z tym rzadko zdarzają się wyniki



Ryc. 1. Liczba próbek niezgodnych stwierdzonych w badaniach kontrolnych kokcydiostatyków w Unii Europejskiej w roku 2004 i 2005 (3, 7)

dotąd dotyczące pozostałości kokcydiostatyków. Mały odsetek próbek pozytywnych w Kanadzie, Chinach i Stanach Zjednoczonych może być spowodowany tym, że we wszystkich tych krajach badane są pozostałości kokcydiostatyków chemicznych, stosowanych znacznie rzadziej niż kokcydiostatyki jonoforowe. Dla przykładu, jedynym związkami, który znalazł się w planie kontroli pozostałości USA był halofuginon (21), stosowany w latach 1995-1999 tylko w 1,6% tamtejszych gospodarstw (11).

### Podsumowanie

Z danych dostępnych w cytowanym piśmiennictwie oraz z doświadczeń Zakładu Farmakologii i Toksykologii PIWet-PIB z zakresu diagnostyki toksykologicznej wynika, że pozostałości kokcydiostatyków w tkankach drobiu i jajach są w dalszym ciągu realnym problemem toksykologicznym.

W ciągu ostatnich kilkunastu lat zarysowała się wprowadzenie tendencja do zmniejszenia się liczby próbek niezgodnych i obniżania stężeń kokcydiostatyków w tych próbkach, wciąż jednak przekroczenia limitów pozostałości mają miejsce w stosunkowo dużym odsetku badanych próbek. Zdarzają się również masowe zatrucia kokcydiostatykami, zwłaszcza w hodowlach indyków (archiwum diagnostyki toksykologicznej ZFT).

Obecny stan prawny, sytuujący kokcydiostatyki w grupie dodatków paszowych sprawia, że przepisy dotyczące produkcji pasz z dodatkiem kokcydiostatyków są bardzo nieprecyzyjne i nie zapobiegają zanieczyszczeniu pasz. Także problem urzędowej kontroli pasz nie jest w Polsce całkowicie rozwiązany. Wprowadzenie od 2004 r. prowadzony jest monitoring pasz, także w kierunku obecności kokcydiostatyków, wciąż jednak brak jest ustaleń dotyczących wymagań dla stosowanych metod analitycznych.

Wydaje się, że rozwiązaniem pozwalającym ograniczyć problem pozostałości kokcydiostatyków byłoby uściślenie wymagań dotyczących produkcji i kontroli dodatków paszowych lub zakwalifikowanie pasz z dodatkiem kokcydiostatyków do grupy pasz leczniczych, co spowodowałoby zastosowanie do ich produkcji i kontroli bardziej restrykcyjnych przepisów.

W rozporządzeniu 1831/2003/EC zawarta została decyzja o wprowadzeniu od 1 stycznia 2013 r. zakazu stosowania kokcydiostatyków jako dodatków paszowych (6). W związku z tym wydaje się, że ze względu na brak innych skutecznych i dostępnych sposobów zapobiegania i zwalczania kokcydiozy najszuszniejsze byłoby dopuszczenie stosowania kokcydiostatyków jako leków weterynaryjnych. Aby to jednak było możliwe, niezbędne jest uzupełnienie brakujących badań

dotyczących wymagań dla stosowanych metod analitycznych. Wydaje się, że rozwiązaniem pozwalającym ograniczyć problem pozostałości kokcydiostatyków byłoby uściślenie wymagań dotyczących produkcji i kontroli dodatków paszowych lub zakwalifikowanie pasz z dodatkiem kokcydiostatyków do grupy pasz leczniczych, co spowodowałoby zastosowanie do ich produkcji i kontroli bardziej restrykcyjnych przepisów.

toksykologicznych kokcydiostatyków i ustalenie dla nich wartości najwyższych dopuszczalnych pozostałości w tkankach zwierząt i jajach. Należy chyba sądzić, że proces ten już się rozpoczął ustaleniem przez EMEA wartości MRL dla lasalocydu (5) oraz włączeniem wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń do dokumentów dopuszczających dodatki paszowe – narazyne i monenzynę (1, 2).

### Piśmiennictwo

1. Anon.: Commission Regulation (EC) No 108/2007 of 5 February 2007 amending Regulation (EC) 1356/2004 as regards the conditions for authorization of the feed additive Elancoban, belonging to the group of coccidiostats and other medicinal substances. OJ L 31, 4-5.
2. Anon.: Commission Regulation (EC) No 545/2006 of 31 March 2006 amending Regulation (EC) 1464/2004 as regards the conditions for authorization of the feed additive „Monteban”, belonging to the group of coccidiostats and other medicinal substances. OJ L 94, 26-27.
3. Anon.: Commission Staff Working Paper on the Implementation of National Residue Monitoring Plans in the Member States in 2004 (Council Directive 96/23/EC). Bruksela 2006.
4. Anon.: Council Directive 96/23/EC of 29 April 1996 on measures to monitor certain substances and residues thereof in live animals and animal products and repealing Directives 85/358/EEC and 86/469/EEC and Decisions 89/187/EEC and 91/664/EEC. OJ L 125, 10-31.
5. Anon.: Council Regulation (EEC) No 2377/90 of 26 June 1990 laying down a Community procedure for the establishment of maximum residue limits of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin. OJ L 224, 1-8, z późniejszymi uzupełnieniami.
6. Anon.: Regulation (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 on additives for use in animal nutrition. OJ L 268, 29-43.
7. Anon.: Report for 2005 on the results of residue monitoring in food of animal origin in the Member States. SANCO/3635/2006.
8. Anon.: Ustawa z dnia 22 lipca 2006 r. o paszach. Dz. U. 2006, 144, 1045, 7499-7520.
9. Cannavan A., Ball G., Kennedy D. G.: Nicarbazine contamination in feeds as a cause of residues in eggs. Food Addit. Contam. 2000, 17, 829-836.
10. Cannavan A., Kennedy D. G.: Possible causes of nicarbazine residues in chicken tissues. Food Addit. Contam. 2000, 17, 1001-1006.
11. Chapman H. D.: Use of anticoccidial drugs in broiler chickens in the USA: Analysis for the years 1995 to 1999. Poultry Sci. 2001, 80, 572-580.
12. Crooks S. R. H., Traynor I. M., Elliott C. T., McCaughey W. J.: Detection of monensin residues in poultry liver using an enzyme immunoassay. Analyst 1997, 122, 161-163.
13. Humayoun Akhtar M., El-Sooud K. A., Shehata A. A.: Concentrations of salinomycin in eggs and tissues of laying chickens fed medicated feed for 14 days followed by withdrawal for 3 days. Food Addit. Contam. 1996, 13, 897-907.
14. Kan C. A., Keukens H. J., Boers E.: Nicarbazine residues in broiler muscle, liver and litter/faeces: early exposure or recirculation. Proceedings of EuroResidue III, 1996, s. 591-595.
15. Kennedy D. G., Ball G., Cannavan A.: Nicarbazine residues in eggs. Proceedings of EuroResidue IV, 2000, s. 658-661.
16. Kennedy D. G., Blanchflower W. J., Hughes P. J., McCaughey W. J.: The incidence and cause of lasalocid residues in eggs in Northern Ireland. Food Addit. Contam. 1996, 13, 787-794.
17. Kennedy D. G., Blanchflower W. J., O'Dorman B. C.: Development of an ELISA for lasalocid and depletion kinetics of lasalocid residues in poultry. Food Addit. Contam. 1995, 12, 83-92.
18. Kennedy D. G., Blanchflower W. J., O'Dorman B. C.: Development of an ELISA for salinomycin and depletion kinetics of salinomycin residues in poultry. Food Addit. Contam. 1995, 12, 93-99.
19. Kennedy D. G., Hughes P. J., Blanchflower W. J.: Ionophore residues in eggs in Northern Ireland: incidence and cause. Food Addit. Contam. 1998, 15, 535-541.
20. Kennedy D. G., Smyth W. G., Hewitt S. A., McEvoy J. D. G.: Monensin carry-over into unmedicated broiler feeds. Analyst 1998, 123, 2529-2533.
21. Kinred T., Patel B., Walcott J.: The FSIS national residue program. Proceedings of EuroResidue III 1996, s. 175-184.
22. Kozak A.: System analityczny wykrywania i oznaczania kokcydiostatyków jonoforowych w mieszkach paszowych, tkankach drobiu i jajach. Rozprawa dokt., Państwowy Instytut Weterynaryjny, Puławy 2001.
23. Kozak A., Wiśniewska-Dmytrow H., Szprengier-Juszkiewicz T.: Pozostałości kokcydiostatyków jonoforowych w jajach kurzych. XII Kongres PTNW, Warszawa 2004, I, 549.
24. Kozak A., Wiśniewska-Dmytrow H., Szprengier-Juszkiewicz T.: Rozmieszczenie lasalocydu w tkankach i jajach kur po podaniu kokcydiostatyku z paszą. VII Naukowy Zjazd PTTTox, Łódź 2002, s. 141.
25. Kozak A., Wiśniewska-Dmytrow H., Żmudzki J.: Residues of ionophore anticoccidial drugs in eggs. Hygiene Alimentorum XVIII, Koszyce 1997, s. 159.
26. Lynas L., Currie D., McCaughey W. J., McEvoy J. D. G., Kennedy D. G.: Contamination of animal feedingstuffs with undeclared antimicrobial additives. Food Addit. Contam. 1998, 15, 162-170.
27. McEvoy J. D. G., Smyth W. G., Kennedy D. G.: Contamination of animal feedingstuffs with nicarbazine: investigations in a feed mill. Food Addit. Contam. 2003, 20, 136-140.
28. Mortier L., Huet A. C., Charlier C., Daeseleire E., Delahaut P., van Peteghem C.: Incidence of residues of nine anticoccidials in eggs. Food Addit. Contam. 2005, 22, 1120-1125.
29. Mortier L., Huet A. C., Daeseleire E., Huyghebaert G., Fodey T., Elliott C., Delahaut P., van Peteghem C.: Deposition and depletion of five anticoccidials in eggs. J. Agric. Food Chem. 2005, 53, 7142-7149.
30. Neidert E., Saschenbrecker P. W.: Overview of the Canadian veterinary drug residue control program. Proceedings of EuroResidue III 1996, s. 185-190.
31. Pang G. F., Cao Y. Z., Fan C. L., Zhang J. J., Li X. M.: Determination of clopidol residues in chicken tissues by liquid chromatography: Part III. Quality control analysis of export chickens. J. AOAC 2001, 84, 1347-1351.
32. Quon D. J.: Monitoring of domestic and imported eggs for veterinary drug residues by the Canadian Food Inspection Agency. J. Agric. Food Chem. 2000, 48, 6421-6427.
33. Szprengier-Juszkiewicz T.: Pozostałości kokcydiostatyków w żywności zwierzęcego pochodzenia. Medycyna Wet. 1999, 55, 356-361.
34. Żmudzki J., Kozak A., Wiśniewska-Dmytrow H.: Pozostałości lasalocydu w tkankach drobiu. Życie Wet. 1994, 69, 242-244.
35. Żmudzki J., Niewiadomska A., Wojtoń B.: Weterynaryjny krajowy program badań kontrolnych pozostałości w tkankach zwierząt i żywności pochodzenia zwierzęcego. Medycyna Wet. 2005, 61, 649-653.

Adres autora: mgr Małgorzata Olejnik, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy; e-mail: malgorzata.olejnik@piwet.pulawy.pl