

Wpływ interakcji na efektywność stosowania antybiotyków w terapii chorób świń

ZYGMUNT PEJSAK, MAŁGORZATA POMORSKA-MÓL, ANDRZEJ POSYNIAK*

Zakład Chorób Świń, *Zakład Farmakologii i Toksykologii,
Państwowy Instytut Weterynaryjny – Państwowy Instytut Badawczy w Puławach, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Otrzymano 05.02.2014

Zaakceptowano 04.04.2014

Pejsak Z., Pomorska-Mól M., Posyniak A.

Influence of interactions on the efficacy of antibiotic treatment of pig diseases

Summary

The responsible (rational, prudent) use of antibiotics in veterinary medicine is an issue that is widely discussed and debated recently. The discussion takes place at various levels, including in the parliament of the European Union (EU). A detailed knowledge of pharmacology, in particular in the field of pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial agents, is essential for the prudent use of these drugs. This knowledge enables not only the selection of the appropriate antibiotic, but also the avoidance of side effects, which is particularly useful in the treatment of complicated infections.

In this article the most important data about the interactions that may affect the efficiency of antibiotic therapy are presented. The pharmacokinetic (during absorption, distribution, biotransformation and excretion) and pharmacodynamic (synergism, antagonism) interactions between various antibiotics and between antibiotics and other drugs are discussed. Furthermore, interactions between antibiotics and feed ingredients and components present in the water are presented. Knowledge about drug-drug or drug-food/water interactions can be used to improve the effectiveness of chemotherapy or reduce or eliminate the adverse effects of simultaneous drug applications.

Keywords: interactions, antibiotic therapy, pigs

Od niedawna odpowiedzialne (racjonalne) stosowanie antybiotyków w weterynarii jest przedmiotem dyskusji, które odbywają się na różnych płaszczyznach oraz poziomach zarządzania, w tym na forum parlamentu Unii Europejskiej (UE). Panuje dość powszechny pogląd, że przyczyną narastania lekooporności bakterii w populacji ludzkiej jest zbyt częste i niewłaściwe stosowanie antybiotyków w rolnictwie, w tym w ochronie zdrowia i w produkcji zwierząt, zwłaszcza świń i drobiu. U tych gatunków zwierząt wykorzystuje się około 70% wszystkich antybiotyków zużywanych w weterynarii.

Ostatnie prace dotyczące tego zagadnienia nie potwierdzają wyrażanych powszechnie poglądów o tym, że to nadmierne i nierozsądne stosowanie antybiotyków w leczeniu zwierząt jest główną przyczyną pojawiania się i narastania lekooporności. Niemniej utarta już opinia pozostaje nienaruszona (20). Z dostępnych danych wynika, że największe ilości antybiotyków są stosowane w szeroko pojętym rolnictwie. W 2011 r. w skali globalnej zużyto ponad 17 milionów ton antybiotyków, z czego w rolnictwie 13,6 mln, a w medycynie ludzkiej 3,5 mln (11).

W rolnictwie najczęściej antybiotyków wykorzystuje się zgodnie z przeznaczeniem, a więc w terapii różnych infekcji występujących u zwierząt i w ochronie roślin. Nadal jednak w niektórych krajach spoza obszaru UE antybiotyki są stosowane jako stymulatory wzrostu. Analiza zużycia chemioterapeutyków zarówno w skali globalnej, jak też w naszym kraju jednoznacznie wskazuje, że spośród całej gamy różnych antybiotyków najczęściej stosowane są tetracykliny. Według danych Głównego Inspektoratu Weterynaryjnego (GIW), w 2012 r. ta grupa antybiotyków stanowiła 41% wszystkich zużytych w Polsce chemioterapeutyków.

Zużycie penicylin kształtowało się na poziomie 25%, a sulfonamidów 10% (11). Jeżeli chodzi o sposób podawania, antybiotyki najczęściej stosuje się doustnie, w naszym kraju jest to głównie podaż z wodą do picia. Warto przy tym podkreślić, że na świecie antybiotyki stosowane są u świń najczęściej w terapii chorób przewodu pokarmowego, podczas gdy w Polsce przede wszystkim w terapii chorób układu oddechowego.

Niezależnie od różnych opinii odnośnie do udziału „weterynarii” w narastaniu lekooporności bakterii

potencjalnie chorobotwórczych dla ludzi i zwierząt, konieczne jest racjonalizowanie wykorzystania chemioterapeutyków w ochronie zdrowia zwierząt, w tym w produkcji trzody chlewnej.

Racjonalne stosowanie antybiotyków wymaga wiedzy farmakologicznej, w tym zwłaszcza z zakresu farmakodynamiki i farmakokinetyki leków. Wiedza w tym zakresie pozwala nie tylko dobrać właściwy antybiotyk, ale również uniknąć działań niepożądanych. Jest to szczególnie przydatne w terapii trudnych do leczenia infekcji. Znajomość mechanizmów działania, jak również procesów wpływających na przemiany leków w organizmie zwierzęcym (dystrybucję, metabolizm i wydalanie) może z powodzeniem być wykorzystana do jednoczesnego stosowania różnych antybiotyków. Zjawiska zachodzące pomiędzy stosowanymi jednocześnie lub w krótkim odstępie czasu lekami określane są mianem interakcji. Interakcje leków to najczęściej skomplikowane i złożone procesy, które powinny być rozpatrywane w różnych aspektach, gdyż mogą przybierać odmienne formy i dawać zarówno korzystne, jak i niezamierzone, nieprzewidywalne oraz niepożądane efekty. W skrajnych wypadkach interakcje zachodzące pomiędzy lekami mogą doprowadzić do zatrucia u zwierząt, w tym śmiertelnego. Dysponując stosowną wiedzą, zjawisko interakcji można wykorzystać do poprawy efektywności stosowanych antybiotyków czy też ograniczyć przewidywalne niekorzystne skutki ich jednoczesnego stosowania.

Mówiąc o interakcjach, najczęściej mamy na myśli interakcje zachodzące pomiędzy dwoma lub kilkoma lekami stosowanymi jednocześnie lub w krótkim odstępie czasu (28). Nie można jednak zapominać, zwłaszcza w przypadku antybiotyków stosowanych *per os*, o interakcjach zachodzących pomiędzy lekami a składnikami pasz (stosowanie antybiotyków w paszach leczniczych) czy antybiotykami a substancjami, które mogą znaleźć się w wodzie (w przypadku podawania leków z wodą do picia).

Interakcje mogą zachodzić w organizmie, jak i poza nim. W pierwszym przypadku mówimy o tzw. interakcjach farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych. Interakcje zachodzące poza organizmem to tzw. interakcje farmaceutyczne.

O wystąpieniu interakcji decydują między innymi właściwości fizykochemiczne i biologiczne leków, w tym antybiotyków, które w tym samym czasie znalazły się w organizmie zwierzęcia. Duże znaczenie odgrywa także gatunek zwierząt, ich wiek, kondycja, dobrostan oraz wiele innych znanych i nie do końca poznanych czynników (24). Zmiany zawartości i aktywności substancji czynnych w osoczu, jak i poszczególnych narządach wewnętrznych leczonych zwierząt związane są nie tylko z dawką, lecz również z częstotliwością i drogą podawania antybiotyku oraz czasem trwania antybiotykoterapii (24).

Oprócz czynników wyżej wymienionych, o możliwości wystąpienia interakcji decydują także stany patologiczne związane z uszkodzeniem tkanek i narządów oraz zaburzeń wynikających z obecności w organizmie zwierzęcym różnych bakterii chorobotwórczych i warunkowo chorobotwórczych, jak i pasożytów. Wszystko to wpływa na przemiany chemioterapeutyków w organizmie zwierzęcym, decydując o biodostępności, aktywności oraz kinetyce rozmieszczenia i eliminacji leków (25).

Interakcje farmakokinetyczne

Interakcje farmakokinetyczne, obok omówionych w dalszej kolejności interakcji farmakodynamicznych, są bardzo istotne z terapeutycznego punktu widzenia. Interakcje te mogą zachodzić na etapie wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i/lub wydalania leków. Zagadnienie to szczegółowo zostało omówione poprzednio (25). W niniejszym opracowaniu bardziej szczegółowo omówione zostaną interakcje zachodzące na etapie metabolizmu (biotransformacji). Interakcje zachodzące w trakcie przemian metabolicznych mogą zmniejszać (inhibicja) lub zwiększać (indukcja) aktywność antybiotyku w organizmie poprzez wpływ na jego biotransformację, hamując lub przyspieszając zachodzące przemiany. Interakcje na tym etapie mogą być także odpowiedzialne zarówno za wzrost, jak i spadek toksyczności leków. Najczęściej do indukcji lub inhibicji procesów metabolicznych dochodzi po podaniu antybiotyków drogą *per os* (3, 14). Spośród obecnie stosowanych w weterynarii leków przeciwbakteryjnych właściwości hamowania procesów metabolicznych wykazują makrolidy, fluorochinolony i pochodne pleuromutyliny.

Znane są przypadki zatrucia świń otrzymujących tiamulinę jednocześnie z salinomycyną lub monenzyną (9, 23, 30, 32, 33). Wymienione leki konkurują ze sobą przy podstawieniu izoenzymów cytochromu P-450 odpowiadających za proces biotransformacji. Sprawność tego układu w istotny sposób wpływa na reakcje drugiej fazy biotransformacji ksenobiotyków, w wyniku których powstają bardziej polarne związki, łatwiejsze do eliminacji z ustroju. Równoczesne stosowanie kokcydiostatyków jonoforowych (monenzyna, salinomycyna, narazyna) i tiamuliny może doprowadzić do potencjalnie zagrażających życiu, interakcji (5, 9, 22, 28). Według danych z piśmiennictwa (10, 28, 32, 33), tiamulina jest potencjalnym inhibitorem, ale i induktorem cytochromu P-450. Interakcja z cytochromem P-450 wydaje się selektywna i ograniczona do izoenzymu P-450 3A, kolei odgrywa istotną rolę w oksydatywnej biotransformacji niektórych jonoforów (np.: monenzyny) (4, 10, 15, 28). Wskutek inhibicji oksydatywnej biotransformacji jonoforów dochodzi do ich kumulacji w ustroju i pojawienia się efektów toksycznych (osowiałość, utrata apetytu, drżenia mięśniowe, biegunka, nieźborność kończyn)

(9, 26, 30, 33). Z tych powodów producenci produktów leczniczych zwierających w swoim składzie tiamulinę zalecają co najmniej 7-dniową przerwę pomiędzy podaniem kokcydiostatyków jonoforowych i tiamuliny (23).

Omawiając interakcje farmakokinetyczne warto zwrócić uwagę na konkurencję jednocześnie podawanych leków o wiązanie z białkami krwi (6). Aktywność niektórych antybiotyków może być osłabiona w przypadku jednoczesnego ich stosowania z niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Ta grupa leków charakteryzuje się nie tylko wpływem na aktywność enzymów metabolizujących, ale ma też silne powinowactwo do białek krwi, z którymi wiąże się w 80%-90%, blokując dostęp innym związkom, które jedynie w formie związanej z białkami mogą być rozprowadzane po organizmie zwierzęcym. Ponadto zjawisko to istotnie wpływa na czas działania antybiotyków wypartych z połączeń z białkami. Większość leków przeciwbakteryjnych ma mniejsze powinowactwo do białek krwi niż NLPZ, dlatego też należy zachować daleko idącą ostrożność przy jednoczesnym podawaniu obu wymienionych grup leków (25). Ze względu na konkurencję w wiązaniu z białkami osocza antybiotyki, m.in. penicyliny, są wypierane przez NLPZ, co w efekcie doprowadza do osłabienia działania przeciwbakteryjnego (szybka transformacja i wydalanie antybiotyków z organizmu). NLPZ wypierają z połączeń z białkami także sulfonamidy, powodując przejściowy wzrost ich aktywności, ale i skrócenie czasu działania. Jednocześnie należy zwrócić uwagę na fakt, że połączenie dwóch leków z grupy NLPZ lub NLPZ i glikokortykosteroidów powoduje istotny wzrost ryzyka powikłań ze strony przewodu pokarmowego.

Omawiając interakcje farmakokinetyczne nie można pominąć faktu, że chore zwierzęta niechętnie piją wodę lub spożywają paszę, co może wpływać negatywnie na efekty postępowania terapeutycznego w przypadku zastosowania aplikacji z wodą lub paszą. Pijpers i wsp. (21) wykazali, że u świń zakażonych *Actinobacillus pleuropneumoniae* spożycie paszy leczniczej tak gwałtownie spadło, że najwyższe stężenie antybiotyku we krwi (w tym przypadku oksytetracykliny) było dwukrotnie niższe i pojawiło się 5 godzin później w porównaniu do grupy zdrowych zwierząt, które otrzymywały taką samą paszę leczniczą, ale bez wspomnianego leku. Istotny wpływ zakażenia na rozmieszczenie antybiotyku w ustroju wykazali także Agerso i wsp. (1) w badaniach nad dystrybucją amoksycyliny u świń zakażonych *Salmonella Typhimurium*. Nie potwierdzono natomiast istotnego wpływu infekcji na farmakokinetykę florfenikolu, gdy był on podawany drogą parenteralną (13).

Skutki łączenia antybiotyków lub ich jednoczesnego podawania z innymi lekami często są trudne do przewidzenia i mogą ujawnić się w różnych narządach. W efekcie może dojść do pojawienia się

bądź nasilenia działania ototoksycznego, nefrotoksycznego, neurotoksycznego, kuraropodobnego czy hepatotoksycznego (aminoglikozydy, tetracykliny). Ponadto może zwiększyć się podatność na uczulenia (penicyliny) czy rozwój oporności. Łączne stosowanie leków może przyczynić się także do nasilonych trudności diagnostycznych (utrudnienie rozpoznania bakteriologicznego).

Interakcje farmakodynamiczne

Kolejnym rodzajem interakcji są interakcje farmakodynamiczne. Ten rodzaj interakcji jest wynikiem modyfikacji działania jednego leku przez inny lek na poziomie receptora i efektor. Skutkiem interakcji farmakodynamicznych może być działanie synergistyczne lub antagonistyczne. Paradoksalnie, może wystąpić także sytuacja, w której wbrew teoretycznym przewidywaniom połączone leki będą działały niezależnie (działanie indyferencyjne) (7).

Działanie synergistyczne może mieć charakter addycyjny lub hiperaddycyjny. W przebiegu synergizmu addycyjnego siła działania leków podanych jednocześnie równa się sumie ich działania i zazwyczaj występuje wówczas, gdy łączone są substancje o takim samym mechanizmie działania i punkcie uchwytu (np. różne antybiotyki beta-laktamowe). Zjawisko synergizmu hiperaddycyjnego (tzw. potencjalizacja) występuje wówczas, gdy siła działania podanych jednocześnie chemioterapeutyków przewyższa sumaryczną moc poszczególnych składników. Ten rodzaj synergizmu występuje wówczas, gdy zastosowane leki mają różne punkty uchwytu lub różne mechanizmy działania. Przykładem często wykorzystywanego w praktyce synergizmu hiperaddycyjnego jest działanie amoksycyliny i kwasu klawulanowego oraz sulfonamidów i trimetoprimu.

W przypadkach, gdy w celu zwiększenia efektywności działania antybiotyków niezbędne jest zastosowanie kilku związków, jednocześnie dobierając leki, należy wziąć pod uwagę fakt, że w przypadku łączenia antybiotyków bakteriostatycznych (np. linkomycyna, tetracykliny, makrolidy, tiamulina) najprawdopodobniej uzyskamy efekt addycyjny, aczkolwiek możliwe jest także działanie indyferencyjne (tylozyna z oksytetracykliną, tiamulina z oksytetracykliną). Natomiast gdy połączone zostaną ze sobą antybiotyki działające bakteriobójczo (aminoglikozydy i penicyliny), wówczas należy się spodziewać efektu hiperaddycyjnego lub działania indyferencyjnego (streptomycyna z penicyliną G). Łączenie wyżej wymienionych antybiotyków jest korzystne nawet przy braku działania synergistycznego, gdyż dochodzi do znacznego poszerzenia spektrum przeciwbakteryjnego zawierających je preparatów złożonych.

O wiele bardziej złożona sytuacja zachodzi, gdy jednocześnie zastosowane zostaną leki bakteriobójcze i bakteriostatyczne. Takie połączenie leków może

powodować wystąpienie zarówno potencjalizacji, jak i działania antagonistycznego, zaś efekt addycyjny pojawia się rzadko (7). Wystąpienie konkretnego efektu w tym przypadku jest uzależnione w głównej mierze od stopnia wrażliwości zwalczanych bakterii na podane antybiotyki (7).

Decydując się na zastosowanie skojarzonego leczenia należy koniecznie brać pod uwagę fakt, że dość często, wbrew teoretycznym założeniom, nie dochodzi do działania hipperaddycyjnego, a co najwyżej jest to działanie addycyjne.

Niewłaściwie dobrane antybiotyki mogą reagować w stosunku do siebie antagonistycznie (różnokierunkowo), co prowadzi do osłabienia lub całkowitego zahamowania ich działania. Ten typ interakcji nazywany jest antagonizmem. Wyróżnia się antagonizm konkurencyjny (gdy leki o przeciwnym działaniu konkurują o dostęp do tego samego receptora) i antagonizm niekonkurencyjny. W ramach tego ostatniego wyróżniamy antagonizm allosferyczny (zmiana konfiguracji przestrzennej receptora i wtórnie zmiana jego zdolności reagowania z agonistą), antagonizm czynnościowy (funkcjonalny), występujący w przypadku, gdy dwa leki, poprzez działanie na różne receptory tego samego narządu, wpływają przeciwnie na czynność danego efektora. Kolejnym rodzajem antagonizmu jest antagonizm chemiczny, będący wynikiem reakcji chemicznych zachodzących pomiędzy lekami, doprowadzających do powstania produktów pozbawionych działania farmakologicznego. Wyróżnia się także antagonizm fizjologiczny, zachodzący, gdy przeciwne działanie leków jest wynikiem oddziaływania na różne receptory, różnych narządów. Przykładami działania antagonistycznego są połączenia: penicylin z tetracyklinami, penicylin z makrolidami (erytromycyna, spiramycyna, josamycyna) oraz penicylin z linkosamidami. Szybko i silnie działające penicyliny powodują uszkodzenia błony komórkowej bakterii, uniemożliwiając tym samym ujawnienie swego potencjału przeciwbakteryjnego wolniej działającym tetracyklinom i makrolidom, dlatego też łączenie wyżej wymienionych antybiotyków z naukowego punktu widzenia nie znajduje uzasadnienia.

Interakcje antybiotyków ze składnikami pasz

Najbardziej skomplikowaną drogą aplikacji leków, z punktu widzenia ich farmakokinetyki i farmakodynamiki, jest podawanie doustne wraz z paszą. Jest to związane z tym, że substancja lecznicza musi we właściwym momencie uwolnić się z formulacji i przeniknąć w odpowiedniej ilości do krwiobiegu. Na tym etapie, jak też i na pozostałych etapach przemian leków w organizmie może dochodzić do omówionych powyżej interakcji z nieprzewidywalnymi i znaczącymi w skutkach efektami (24). Stosując antybiotyki w paszy (tzw. pasze lecznicze), należy także zdawać sobie sprawę z tego, że zwierzęta chore jedzą zdecydowanie

mniej paszy niż zwierzęta zdrowe, co należy brać pod uwagę przy ustalaniu dawki antybiotyku.

Obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym zwierząt w znacznym stopniu może modyfikować wchłanianie, a tym samym działanie niektórych leków. W przypadku podania doksycykliny wraz z pokarmem następuje zmniejszenie jej biodostępności, co doprowadza do obniżenia jej stężenia w osoczu. Dodatkowo dochodzi do przesunięcia w czasie (wydłużenia) czasu, po którym dochodzi do osiągnięcia stężenia maksymalnego w osoczu. Podobne zjawisko obserwowano w przypadku enfloksacyny, gdzie w obecności paszy następuje znaczne zmniejszenie jej przyswajalności, co w konsekwencji powoduje zmianę wszystkich parametrów farmakokinetycznych tego antybiotyku u świń (16). Natomiast w przypadku sulfadiazyny i trimetoprium nie obserwowano negatywnego wpływu paszy na ich biodostępność, obserwowano jedynie wydłużony czas ich wchłaniania (19).

Niektóre leki mogą ulegać wiązaniu przez obecny w środowisku przewodu pokarmowego błonnik pokarmowy, co sprawia że ich biodostępność jest ograniczona (ampicylina jest wiązana przez błonnik w 42% przy pH = 7, a penicylina G zarówno przy pH = 2, jak i pH = 7 w blisko 90%) (24).

Powszechnie uważa się, że penicyliny, cefalosporyny, tetracykliny i fluorochinolony dla osiągnięcia lepszej biodostępności powinny być aplikowane przed podaniem paszy (na czczo) lub też w pewnym odstępie czasu od karmienia (24). Ponadto jednoczesne podawanie środków alkalizujących wraz z penicylinami czy sulfonamidami może powodować znaczne ograniczenie ich wchłaniania i odwrotnie – zakwaszenie paszy będzie korzystnie wpływać na ich przyswajanie. Jony metali obecne w paszach wiążą tetracykliny i fluorochinolony, tworząc trudno przyswajalne kompleksy. Powinowactwo do leków należących do wymienionych grup antybiotyków kształtuje się następująco: $Fe^{3+} > Al^{3+} > Cu^{2+} > Fe^{2+} > Zn^{2+}$ (24).

Powyższe uwarunkowania sprawiają, że w przypadku zastosowania z paszą leczniczą antybiotyku mało aktywnego w stosunku do bakterii będących przyczyną choroby nie zostanie osiągnięty zamierzony efekt terapeutyczny. Między innymi wykazano, że tetracyklina w dawce 40 ppm zastosowana w paszy leczniczej jest zbyt niska do uzyskania we krwi stężeń terapeutycznych, a tym samym do uzyskania odpowiednich stężeń w narządach docelowych (17). Podobnie zastosowanie spiramycyny w paszy leczniczej dawce 55 ppm i linkomycyny w dawce 33 ppm nie pozwala na osiągnięcie stężeń terapeutycznych tych antybiotyków przeciw szczepom *Mycoplasma spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* i *Pasteurella multocida* (18).

Nierzadko zanieczyszczenia pasz np. miktotoksynami mogą mieć niekorzystny wpływ na zmniejszenie biodostępności antybiotyków. Po skarmianiu zwierząt paszą zawierającą aflatoksynę B1 nastąpiło zmniejszenie

szanie biodostępności doksycykliny o około 30% w porównaniu do wartości uzyskanych przy podawaniu leku z paszą wolną od tej toksyny (2).

Wpływ składników wody

W przypadku stosowania antybiotyków w wodzie należy zwracać uwagę na m.in. pH wody. Niskie pH wody, podobnie jak niskie pH środowiska żołądka, może niekorzystnie wpływać na stabilność podawanych z wodą leków. Amoksyacylina w środowisku o pH poniżej 3,5 ulega praktycznie całkowitej dezaktywacji, dlatego rozpuszczanie amoksyacyliny w wodzie z serwatką jest błędem w sztuce (20).

Podobnie jak w przypadku pasz problemem jest tworzenie nierozpuszczalnych połączeń z jonami Ca, Mg, Fe, Al i związana z obecnością tych związków tak zwana „twardość wody”. W wodzie „twardej” charakteryzującej się dużą zawartością magnezu i/lub wapnia, ze względu na tworzenie się trudno wchłanianych kompleksów tych pierwiastków z tetracyklinami, znacznie pogarsza się aktywność antybiotyków tej grupy. Często wykorzystywana woda zawierająca wysoki poziom żelaza stwarza korzystne warunki do tworzenia się nieaktywnych kompleksów żelaza z tetracyklinami, zwłaszcza z doksycykliną. Wszystkie tetracykliny wrażliwe są ponadto na zwiększoną zawartość jonów miedzi. Coraz więcej dobrze udokumentowanych wyników badań wskazuje na to, że antybiotyki z grupy fluorochinolonów wiązane są przez jony metali zawarte w dużych ilościach w wodzie (8, 12, 31). Również chlor wyraźnie osłabia aktywność większości chemioterapeutyków (29), stąd w przypadku stosowania antybiotyków w wodzie chlorowanej fakt ten należy mieć na uwadze.

Reasumując, interakcje między stosowanymi jednocześnie antybiotykami i innymi lekami są zjawiskiem znanym od dawna, tym niemniej wiedza na powyższy temat jest niepełna. Ograniczoność w tym zakresie związana jest przede wszystkim z ogromną liczbą możliwych interakcji oraz stale pojawiającymi się nowymi związkami chemicznymi, które wprowadzane są celowo lub przypadkowo do łańcucha żywieniowego świń. Pojawiające się interakcje mogą powodować efekty pozytywne, częściej jednak są przyczyną zmniejszonej efektywności leczenia, a niekiedy działań niepożądanych.

Piśmiennictwo

1. *Agero H., Friis C., Nielsen J. P.*: Pharmacokinetics and tissue distribution of amoxicillin in healthy and *Sallmonella Typhimurium*-inoculated pigs. *Amer. J. Vet. Res.* 2000, 61, 992-996.
2. *Alef M., Youssef S. A., El-Eanna H. A., El-Maaz A. A.*: Influence of aflatoxin B1 on the kinetics disposition, systemic bioavailability and tissue residue of doxycycline in chickens. *Br. Poult. Sci.* 2002, 42, 528-532.
3. *Anadon A., Ramirez-Larranaca M. R., Martinez M. A.*: Drug interactions and clinical outcomes. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2003, 26, 22-24.
4. *Cantiello M., Zaghini A., Nebbia C., Carletti M., Dacasto M., Anfossi P.*: Effects of the administration of spiramycin and tiamulin on in vivo complex formation and hepatic cytochrome P4503A (CYP3A)-dependent monooxygenases in rabbits. *Vet. Res. Comm.* 2003, 27, 377-379.

5. *Carpenter J. A., Charbonneau G., Josephson G.*: Tiamulin and narasin toxicosis in nursery pigs. *J. Swine Health Prod.* 2005, 13, 333-336.
6. *Chojnowski W., Gralewicz J.*: Wiązanie antybiotyków z białkami krwi i jego znaczenie kliniczne. *Pol. Tyg. Lek.* 1974, 29, 1223-1225.
7. *Danysz A.*: Kojarzenie antybiotyków. *Nowości Weterynarii* 1975, 6, 233-343.
8. *Garey K. W., Suda K. J., Danziger L. H.*: Treatment failures secondary to drug interactions with divalent cations and fluoroquinolone. *Pharm. World Sci.* 2005, 27, 81-82.
9. *Hilbrich P., Trautwein G.*: Tiamulin-monensin toxic interaction in chicken. *Praktische Tierarzt* 1980, 61, 262-265.
10. *Horrox N. E.*: Monensin-tiamulin risk to poultry. *Vet. Rec.* 1980, 22, 278.
11. *Kowalski C., Lebkowska-Wieruszewska B.*: Zdrowie konsumenta wobec standardów antybiotykoterapii weterynaryjnej. [w:] Niemczuk K., Krasucka D. (red.): *Racjonalne stosowanie antybiotyków w weterynarii*. Wydawnictwo PIWet-PIB, Puławy 2013, s. 171-184.
12. *Lomaestro B. M., Bailie G. R.*: Absorption interactions with fluoroquinolones. *Drug Saf.* 1995, 12, 314-333.
13. *Lui J., Fung K. F., Chen Z., Zeng Z., Zhang J.*: Pharmacokinetics of florfenicol in healthy pigs and pigs experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003, 47, 820-823.
14. *Nebbia C.*: Inhibition of xenobiotic-metabolizing enzymes in veterinary species. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2003, 26, 19-21.
15. *Nebbia C., Ceppa L., Dacasto M., Carletti M., Nachtmann C.*: Oxidative metabolism of monesin in rat liver microsomes and interactions with tiamulin and other chemotherapeutic agents: Evidence for the involvement of cytochrome P-450 3A subfamily. *Drug Metabol. Disp.* 1999, 27, 1039-1044.
16. *Nielsen P., Gyrd-Hansen N.*: Bioavailability of Enrofloxacin after Oral Administration to Fed and Fasted Pigs. *Pharmacol. Toxicol.* 1997, 80, 246-250
17. *Nielsen P., Gyrd-Hansen N.*: Bioavailability of oxytetracycline, tetracycline and chlortetracycline after oral administration to fed and fasted pigs. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1996, 19, 305-311.
18. *Nielsen P., Gyrd-Hansen N.*: Bioavailability of spiramycin and lincomycin after oral administration to fed and fasted pigs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 1998, 21, 251-256.
19. *Nielsen P., Gyrd-Hansen N.*: Oral bioavailability of sulphadiazine and trimethoprim in fed and fasted pigs. *Res. Vet. Sci.* 1994, 56, 48-52.
20. *Pejsak Z., Truszczyński M.*: Racjonalna antybiotykoterapia u zwierząt. *Życie Wet.* 2013, 88, 359-361.
21. *Pijpers A., Schoevers E. J., van Gogh H., van Leengoed L. A. M. G., Visser I. J. R. van Miert A. M., Verheijden J. H. M.*: The influence of disease on feed and water consumption and on pharmacokinetics of orally administered oxytetracycline in pigs. *J. Anim. Sci.* 1991, 69, 2947-2954.
22. *Pomorska-Mól M., Kowalski C.*: Determination of Tiamulin in Chickens' Plasma by HPLC with UV-VIS Detection. *J. Liq. Chromat. Rel. Technol.* 2009, 32:7, 1023-1031.
23. *Pomorska-Mól M., Kowalski J. C.*: Tiamulina. Cz. II. Interakcje i działania niepożądane. *Magazyn Weterynaryjny* 2008, 9, 908-909.
24. *Posyński A.*: Czynniki wpływające na farmakokinetykę weterynaryjnych leków przeciwbakteryjnych. *Życie Wet.* 2010, 85, 243-246.
25. *Posyński A.*: Przyczyny i skutki farmakokinetycznych interakcji weterynaryjnych leków przeciwbakteryjnych. *Życie Wet.* 2011, 86, 303-307.
26. *Pott J. M., Shov B.*: Monensin-tiamulin interactions in pigs. *Vet. Rec.* 1981, 10, 545.
27. *Prandota J., Witkowska M.*: Aspekty kliniczne interakcji leków. Mechanizmy interakcji. *Post. Hig. Med. Dośw.* 1976, 30, 493-515.
28. *Szűcs G., Tamasi V., Laczay P., Monostory K.*: Biochemical background of toxic interaction between tiamulin and monensin. *Chemico-Biological Interactions* 2004, 147, 151-161.
29. *Wanga P., Yi-Liang H., Huang Ch. H.*: Reactions of tetracycline antibiotics with chlorine dioxide and free chlorine. *Water Res.* 2011, 45, 1838-1846.
30. *Weisman J., Schlosberg A., Eged M. N.*: Acute poisoning in turkeys caused by incompatibility of monensin and tiamulin. *Vet. Res. Comm.* 1980, 4, 231-235.
31. *Wieren E. M. van, Seymour M. D., Peterson J. W.*: Interaction of the fluoroquinolone antibiotic, ofloxacin, with titanium oxide nanoparticles in water: Adsorption and breakdown. *Sci. Total Environ.* 2012, 441, 1-9.
32. *Witkamp R. F., Nijmeijer S. M., Csiko G., Van Miert A. S. J. P. A. M.*: Tiamulin selectively inhibits oxidative hepatic steroid and drug metabolism in vitro in the pig. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1994, 17, 317-322.
33. *Witkamp R. F., Nijmeijer S. M., Van Miert A. S. J. P. A. M.*: Cytochrome P-450 complex formation in rat liver by the antibiotic tiamulin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996, 40, 50-54.