

Tulatromycyna (Draxxin, Pfizer Animal Health) – nowy antybiotyk do leczenia chorób układu oddechowego u świń i bydła

Anna Cywińska

z Zakładu Patofizjologii Katedry Nauk Przedklinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Tulathromycin (Draxxin, Pfizer Animal Health) – the new treatment of swine and bovine respiratory diseases. Division of Pathophysiology, Department of Preclinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw Agricultural University.

Tulathromycin (Draxxin, Pfizer Animal Health) is a new type of antibacterial antibiotic recommended for veterinary use in the treatment of swine and bovine respiratory diseases. Its exceptional pharmacokinetic profile produces a rapid onset of action, high concentrations of active drug in target tissues and long duration of action. One injection provides a complete course of treatment in cattle and swine (up to 15 days). Draxxin is effective against major respiratory swine and bovine pathogens including *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida*, *M. hyopneumoniae*, *M. haemolytica*, and *H. somnus*.

Keywords: tulathromycin, respiratory disease, swine, cattle.

Tulatromycyna (Draxxin, Pfizer Animal Health) to nowy antybiotyk, opracowany i zarejestrowany przez firmę Pfizer, przeznaczony do leczenia chorób układu oddechowego u świń i bydła. Jego wyjątkowo korzystne właściwości farmakokinetyczne sprawiają, że do przeprowadzenia kompletnej kuracji wystarczy jednorazowe podanie leku (1, 2, 3). Skuteczność i wygoda stosowania sprawiają, że preparat ten jest wysoko oceniany przez lekarzy weterynarii z Europy Zachodniej. Lek został zarejestrowany w Unii Europejskiej pod koniec ubiegłego roku i od początku 2004 r. jest tam z powodzeniem sto-

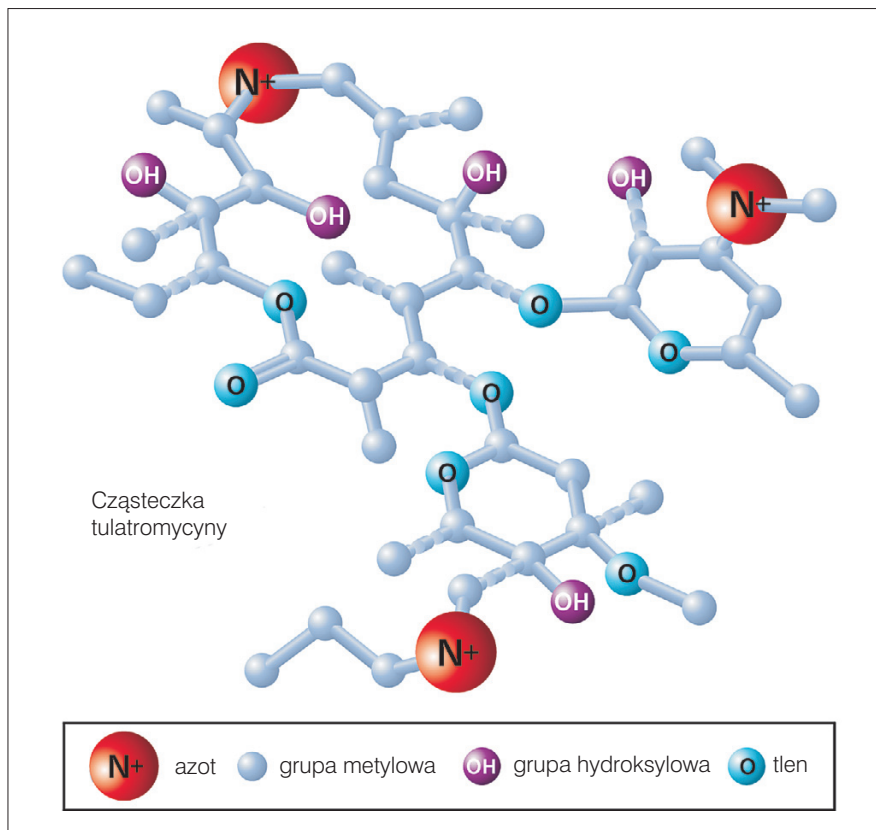
sowany. Od maja 2004 r. preparat został dopuszczony do stosowania w nowych krajach członkowskich Unii.

Choroby układu oddechowego – stały problem w hodowli

Pomimo dostępności szczepionek i antybiotyków, choroby układu oddechowego nadal stanowią jeden z najpoważniejszych problemów w hodowli trzody chlewnej i bydła (4, 5, 6). Konieczne jest więc poszukiwanie nowych metod zwalczania tych chorób, m.in. poprzez opracowywanie nowych leków.

Wzrost pogłowia świń, intensyfikacja hodowli i związane z nią duże zagęszczenie oraz ciągle przemieszczanie zwierząt sprzyjają rozprzestrzenianiu zakażeń wirusowych i bakteryjnych. Choroby układu oddechowego świń są powszechne w Polsce i na świecie, a ich przyczyną są najczęściej zakażenia mieszane. Szacuje się, że zespół oddechowy świń (porcine respiratory disease complex PRDC) dotyczy 70–100% stad (1, 5). Choroba ma charakter polietiologiczny (1, 4, 5). Najważniejszą rolę odgrywa zakażenie *Mycoplasma hyopneumoniae*, a wśród innych czynników zakaźnych wymienia się bakterie, przede wszystkim *Pasteurella multocida* i *Actinobacillus pleuropneumoniae* oraz wirusy, m.in.: wirus zespołu rozrodzco – oddechowego świń, wirus choroby Aujeszkyego, wirus grypy świń i koronawirus płucny świń. Objawy chorób układu oddechowego pojawiają się najczęściej po narażeniu zwierząt na stres, który powoduje spadek odporności i ułatwia zarówno pierwotne zakażenie, jak i wystąpienie powikłań bakteryjnych. Bakteryjne i wirusowe zakażenia układu oddechowego są przyczyną znacznych strat ekonomicznych. Straty wynikają z zahamowania i opóźnienia wzrostu (o 16–30%) związanego ze zmniejszeniem spożycia i wykorzystania paszy (o 14–20%) oraz ze wzrostu śmiertelności zwierząt w stadzie (1, 5).

W przypadku chorób układu oddechowego bydła pierwotne zakażenie jest zwykle wywołane przez wirusy, wśród których najczęściej wymienia się: syncytialny wirus oddechowy, wirus parainfluenzy-3, wirus zakaźnego zapalenia nosa i tchawicy bydła, wirus biegunki i choroby błon śluzowych bydła oraz przez mykoplazmy. Zakażenie wirusowe powoduje obniżenie odporności zwierząt i sprzyja po-



Ryc. 1. Cząsteczka tulatromycyny

wikłaniom bakteryjnym. Od bydła z objawami ze strony układu oddechowego izoluje się najczęściej: *Mannheimia* (poprzednio *Pasteurella*) *haemolytica*, *Pasteurella multocida* i *Histophilus* (poprzednio *Haemophilus*) *somnus*. Straty ponoszone przez hodowców z powodu tych chorób szacuje się w milionach euro rocznie, np. w Holandii 65 mln € (1, 6).

Ograniczenie częstości występowania chorób układu oddechowego zarówno u bydła, jak i u świń obejmuje działania profilaktyczne, takie jak zapewnienie zwierzętom dobrych warunków bytowania, przede wszystkim odpowiedniej wentylacji oraz unikanie narażenia na stres. Ważny jest wybór odpowiedniego sposobu utrzymania. W przypadku świń jest to system „ferma pełna – ferma pusta” lub system ciągły oraz utrzymywanie w jednej grupie zwierząt w podobnym wieku. Kolejnym elementem profilaktyki, zarówno u świń, jak i u bydła jest wybór odpowiedniej strategii przeprowadzania szczepień ochronnych (1, 4, 5). Obecnie nie zaleca się profilaktycznego stosowania dodatków antybiotykowych do wody i paszy.

W przypadku wystąpienia objawów klinicznych konieczne jest podjęcie leczenia, które uwzględnia rodzaj czynnika etiologicznego choroby, jego wrażliwość na chemioterapeutyki oraz spektrum i czas działania dostępnych leków. Czas i koszty dokładnej diagnostyki mikrobiologicznej oraz fakt, że choroby układu oddechowego mają zwykle charak-

ter wieloczynnikowy, sprawiają, że w praktyce wybór antybiotyku najczęściej dokonuje się z pominięciem takich badań. Istotne jest jednak, aby przeciwbakteryjne działanie leku utrzymywało się dostatecznie długo i zapewniło zwierzętom ochronę przed ponownym zakażeniem związanym z rozwojem epizootii w stadzie.

Tulatromycyna

Tulatromycyna (ryc.1) jest pierwszym przedstawicielem triamidolów, nowej klasy półsyntetycznych antybiotyków. W stężeniach zbliżonych do minimalnego stężenia hamującego (MIC) wykazuje ona działanie bakteriostatyczne wobec wrażliwych bakterii. W wyższych stężeniach może również zabijać niektóre bakterie (1, 2, 3). W komórkach bakteryjnych wiąże się z rybosomami i powoduje odłączenie transportowego RNA (tRNA), co uniemożliwia wydłużanie łańcucha polipeptydowego, a tym samym upośledza biosyntezę białek. Prowadzi to do zaburzeń metabolicznych oraz powoduje zahamowanie rozwoju i rozmnażania bakterii. Tulatromycyna dobrze przenika do większości tkanek i osiąga tam wysokie stężenia, a uzyskany efekt przeciwbakteryjny zależy przede wszystkim od czasu ekspozycji bakterii na działanie leku (1, 3).

W leczeniu chorób układu oddechowego o etiologii bakteryjnej u zwierząt gospo-

darskich stosuje się różne antybiotyki, m.in. penicyliny, chlorotetracyklinę, linkomycynę, apramycynę, tiamulinę, spiramycynę, tylozynę i tylmikozynę (3, 7, 8). Skuteczne działanie tych leków wymaga odpowiednio długiego utrzymania ich stężenia w tkankach docelowych na poziomie równym lub wyższym niż minimalne stężenie hamujące dla danej bakterii. W zdecydowanej większości przypadków oznacza to konieczność podawania kilku dawek leku w określonych odstępach czasu (3, 7, 8). Wiąże się to z pewnymi niedogodnościami, m.in. zwiększeniem nakładu pracy, zwłaszcza w wielostadnych fermach świń, ryzykiem podania kolejnej dawki leku w nieodpowiednim czasie, niepodania leku wszystkim leczonym zwierzętom oraz kilkukrotnym narażeniem zwierząt na stres. Zdarzają się również przypadki, gdy poprawa stanu zwierząt po pierwszym podaniu antybiotyku skłania właściciela do rezygnacji z kontynuacji leczenia, pomimo ostrzeżeń, że nie wystarczy to do eliminacji drobnoustrojów i może być przyczyną niepowodzenia terapii oraz konieczności zastosowania kolejnych antybiotyków, co oczywiście podnosi koszty leczenia (1). Leki podawane jednorazowo dają możliwość uniknięcia takich problemów. Tego rodzaju chemioterapeutykiem jest tylmikozyzna, antybiotyk z powrotem stosowany w Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych (1, 9).

W leczeniu chorób układu oddechowego u bydła stosuje się jednorazowe podskórne podanie tylmikozyzny. Po takim podaniu leku stężenie antybiotyku przekraczające MIC dla *M. haemolytica* utrzymuje się w płucach przez 72 godziny (3). Antybiotyk ten był również stosowany profilaktycznie u świń (10). W Polsce tylmikozyzna w postaci iniekcyjnej nie jest dopuszczona do stosowania u świń, poza tym profilaktyczne stosowanie antybiotyków nie jest obecnie popierane przez przepisy unijne.

Nowy antybiotyk – tulatromycyna posiada korzystniejsze właściwości farmakokinetyczne od tylmikozyzny i podobną lub wyższą skuteczność wobec najbardziej rozpowszechnionych bakteryjnych patogenów układu oddechowego zarówno bydła, jak i świń (1, 3).

Farmakokinetyka i spektrum działania tulatromycyny

Dostępność biologiczna tulatromycyny podawanej u świń domięśniowo lub podskórnie u bydła jest wysoka i wynosi odpowiednio 88 i 90%. Lek wchłania się szybko i po około 30 minutach osiąga maksymalne stężenie we krwi (0,6 µg/ml u świń i 0,5 µg/ml u bydła). Antybiotyk ten słabo wiąże się z biał-

kami surowicy (około 40%) i szybko przedostaje się do tkanek. W płucach osiąga stężenie 60–70 razy większe niż w surowicy. Szybkie wchłanianie i dystrybucja leku przekłada się na szybkość wystąpienia efektów terapeutycznych (1).

Tulatromycyna jest powoli eliminowana z organizmu. Długi okres półtrwania (około 6 dni) sprawia, że po jednorazowym podaniu w płucach świń i bydła stężenie terapeutyczne, wyższe niż MIC_{90} (minimalne stężenie wymagane do zahamowania wzrostu 90% komórek bakteryjnych) dla większości bakteryjnych patogenów układu oddechowego, utrzymuje się bardzo długo, od 5 do 15 dni u świń (ryc. 2) i około 9 dni u bydła. Jest to obecnie jedyny antybiotyk dostępny do stosowania u zwierząt gospodarskich, którego stężenie terapeutyczne w płucach utrzymuje się tak długo (1).

Tulatromycyna, podobnie jak azytromycyna – makrolid stosowany u ludzi, gromadzi się w neutrofilach i wraz z nimi dociera do miejsca zakażenia, gdzie jest uwalniana. W ten sposób współdziała z nieswoistymi mechanizmami obronnymi organizmu (1, 11).

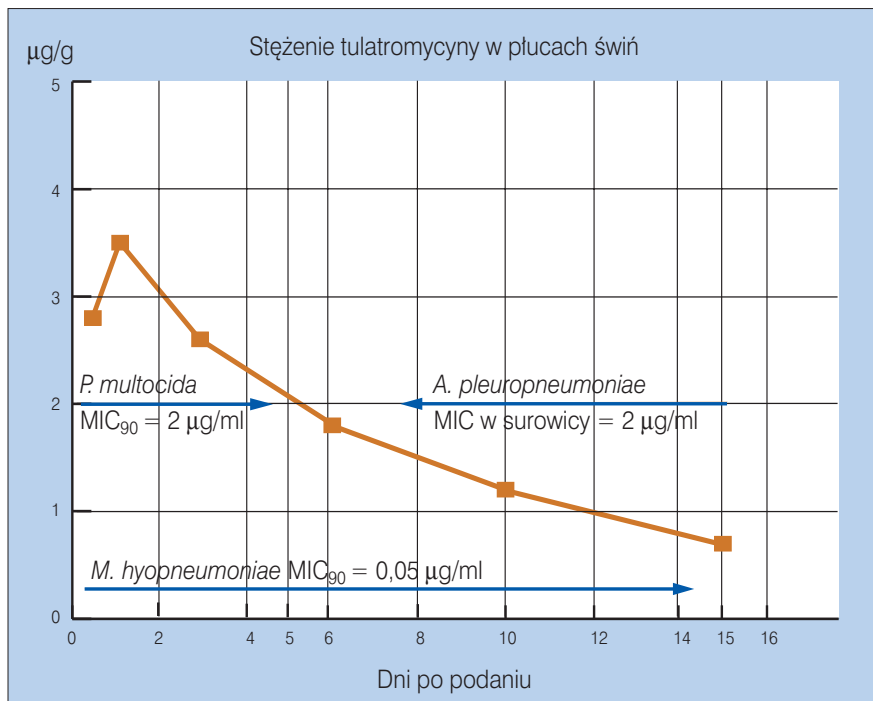
Większość antybiotyku wydalana jest w niezmienionej postaci z moczem i kałem. W mięśniach i tłuszczu świń niewielkie ilości leku wykrywano po 24 dniach od podania, u bydła również po 36 dniach, natomiast po 48 dniach nie znaleziono już żadnych pozostałości. Okres karencji preparatu Draxxin (Pfizer Animal Health) ustalono zatem na 33 dni u świń i 49 dni u bydła (1, 2).

Preparat Draxxin jest dobrze tolerowany przez świnię i bydło. W przypadku bydła jedyne obserwowane efekty uboczne stosowania leku to niewielki obrzęk w miejscu iniekcji, pojawiający się u około 15% zwierząt. Takich zmian nie obserwowano natomiast u świń. Jednorazowe podanie preparatu w dawce 10-krotnie przekraczającej zalecaną powodowało obrzęk w miejscu iniekcji, nie obserwowano jednak żadnych zmian w narządach wewnętrznych.

Draxxin (Pfizer Animal Health), w jednorazowej dawce 2,5 mg/kg m.c. (1 ml/40 kg m.c.), zalecany jest w terapii chorób układu oddechowego świń (przede wszystkim o masie ciała od 15 do 50 kg) i bydła wywołanych przez wrażliwe na tulatromycynę drobnoustroje, odpowiednio: *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida*, *M. hyopneumoniae* oraz *M. haemolytica*, *P. multocida*, *H. somnus* (1).

Skuteczność preparatu Draxxin (Pfizer Animal Health)

Skuteczność tulatromycyny wobec najczęściej występujących patogenów ukła-



Ryc. 2. Stężenie tulatromycyny w płucach świń po jednorazowym podaniu preparatu Draxxin (Pfizer Animal Health)

du oddechowego potwierdzono *in vitro* oraz w badaniach terenowych przeprowadzonych przez firmę Pfizer na terenie Europy i Stanów Zjednoczonych. Wykazano, że u bydła jest ona istotnie ($p \leq 0,05$) wyższa (92,3%) niż innych badanych antybiotyków: tilmikozyny (89,1%) i florfenikolu (81%). Preparat Draxxin okazał się również niezwykle skuteczny (100%) w profilaktyce chorób układu oddechowego bydła i jest dopuszczony do takich zastosowań u zwierząt o wysokim ryzyku zachorowania, pochodzących ze stad, gdzie występują te choroby (1, 3).

Skuteczność preparatu Draxxin badano również u świń z chorobami układu oddechowego, zakażonych naturalnie i doświadczalnie. Uzyskane wyniki potwierdziły, że jednorazowe podanie tulatromycyny istotnie ($p \leq 0,05$) przyczyniło się do obniżenia śmiertelności, ograniczenia rozległości zmian w płucach i poprawy przyrostów masy ciała. U świń zakażonych *A. pleuropneumoniae* leczenie preparatem Draxxin w jednorazowej dawce 2,5 mg/kg m.c. *i.m.* okazało się również skuteczne, co trzydniowa terapia ceftiofurem (1). Wykazano też istotny ($p \leq 0,01$) wpływ leczenia tulatromycyną na poprawę stanu klinicznego, występowanie zmian w płucach i przyrost masy ciała u świń zakażonych *M. hyopneumoniae*. Skuteczność preparatu Draxxin podawanego w jednorazowej dawce 2,5 mg/kg m.c. w leczeniu świń oceniano też na podstawie porównania z tiamuliną (w dawce 15 mg/kg m.c., podawanej trzykrotnie – co 24 godziny) i florfenikolem (w dawce 15 mg/kg m.c., po-

dawanym dwukrotnie – co 48 godzin). Okazało się, że skuteczność tulatromycyny i florfenikolu jest zbliżona i w obydwu przypadkach większa niż tiamuliny (1).

Stężenie terapeutyczne tulatromycyny w płucach świń utrzymuje się od 5 do 15 dni po podaniu i jest to czas wystarczający do osiągnięcia efektu leczniczego. Ponadto zwierzę jest wtedy chronione przed zakażeniem innymi drobnoustrojami, co jest szczególnie istotne w hodowlach wielostadnych, gdzie zakażenia układu oddechowego łatwo się rozprzestrzeniają.

Korzyść, wynikająca z podawania tylko jednej dawki i małej objętości leku to też zmniejszenie nakładu pracy oraz mniejszy stres dla zwierząt. Pozwala także unikać błędów związanych z niewłaściwym czasem podania kolejnych dawek antybiotyku, podawaniem niedokładnie odmierzonych ilości czy podaniem leku nie wszystkim leczonym zwierzętom (1).

Draxxin (Pfizer Animal Health) jest dostępny w postaci gotowego do użycia roztworu do wstrzykiwań. W wielostadnych fermach podawanie zwierzętom antybiotyku w iniekcji wydaje się bardziej zasadne niż podawanie doustne, z paszą lub wodą do picia. Wiadomo, że większości chorób zakaźnych towarzyszy spadek apetytu, nie można zatem mieć pewności, że chore zwierzęta przyjmą właściwą dawkę leku. Dąży się zresztą do zaprzestania profilaktycznego stosowania antybiotyków (w paszy lub wodzie) na rzecz podawania leków wybiórczo – tylko chorym zwierzętom.

Podsumowanie

Draxxin (tulatromycyna, Pfizer Animal Health) należy do triamilidów – nowej klasy antybiotyków. Posiada wyjątkowo korzystne właściwości farmakokinetyczne, dzięki którym stężenie terapeutyczne leku w płucach utrzymuje się co najmniej 5–15 dni u świń i 9 dni u bydła. Do przeprowadzenia kuracji wystarczy zatem jednokrotne domięśniowe (u świń) lub podskórne (u bydła) podanie preparatu w dawce 2,5 mg/kg m.c. (1 ml/40 kg m.c.). Fakt, że Draxxin (Pfizer Animal Health) podaje się jednokrotnie zmniejsza ryzyko niedokładności w dawkowaniu antybiotyku. Badania przeprowadzone w firmie Pfizer potwierdziły wysoką skuteczność tego antybiotyku w leczeniu chorób układu oddechowego wywołanych przez szeroko rozpowszechnione patogeny bakte-

ryjne: *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* i *M. hyopneumoniae* u świń oraz *M. haemolytica*, *P. multocida* i *H. somnus* u bydła.

Piśmiennictwo

1. Draxxin: technical summary. Pigs, pharmacokinetics and profits. Draxxin product launch July 22, 2004
2. Evans A.: New therapy for respiratory disease. <http://www.porknet.com/default.cfm?fromNewsLetter=Articles/Article&ID=104329>
3. Nowakowski M. A., Inskip P. B., Risk J. E., Skogerboe T. L., Benchaoui H. A., Meinert T. R., Sherington J., Sunderland S. J.: Pharmacokinetics and lung tissue concentrations of tulathromycin, a new triamilide antibiotic, in cattle. *Vet Ther.* 2004, **5**, 60–74
4. Battrell M. A., Farms M., Hill R.: Managing swine respiratory disease. <http://mark.asci.ncsu.edu/HealthyHogs/book2000/battrell.htm>
5. Smith S. C., Kołodziejczyk P., Lesiak M., Leśniewski S., Salt J. S., Żmudzki J.: Skuteczność jednodawkowej szczepionki dla świń RespiSure One™ przeciwko *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Życie Wet.* 2003, **78**, 641–646

6. Barrett D. C.: Appropriate and cost – effective antimicrobial selection in the management and control of respiratory disease in European cattle. *Vet. Rec.* 2000, **146**, 545–550
7. Burch D. G. S.: Pharmacokinetics – antimicrobial sensitivity and resistance. *Pig J.* 2003, **52**, 150–165
8. Macrolide derivatives <http://www.vet.purdue.edu/bms/courses/mcmp611/chmrx/macrol.htm>
9. http://www.vetsforum.co.uk/news_stretches_pfi-zer.htm
10. Mateusen B., Maes D., Hoflack G., Verdonck M., De Kruif A.: A Comparative study of the preventive use of tilmicosin phosphate (Pulmotil premix®) and *Mycoplasma hyopneumoniae* vaccination in a pig herd with chronic respiratory disease. *J. Vet. Med. B* 2001, **48**, 733–741
11. Alvarez-Elcoro S., Enzler M. J.: Makrolidy: erytromycyna, klarytromycyna i azytromycyna http://www.mp.pl/artykuly/show.php?aid=8837&_tc=AD7FDB904E-604976A163AEC98D33A682

Dr A. Cywińska, Zakład Patofizjologii Katedry Nauk Przedklinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Ciszewskiego 8, 02-786 Warszawa

Krajowy Kierownik Specjalizacji Nr 7, w porozumieniu z Komisją do spraw Specjalizacji Lekarzy Weterynarii,

zamierza zorganizować

Podyplomowe Studia Specjalizacyjne z Zakresu Użytkowania i Patologii Zwierząt Laboratoryjnych

Przewidywany termin rozpoczęcia – 2005 r., zależnie od zebrania odpowiedniej liczby uczestników.
Czas trwania studiów – 3 semestry.
Przewidywana opłata za semestr – 1500 zł.

Wszystkich zainteresowanych prosimy o pisemne zgłoszenie uczestnictwa pod adresem:

Państwowy Instytut Weterynaryjny – Państwowy Instytut Badawczy
Komisja do spraw Specjalizacji Lekarzy Weterynarii, al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Zgłoszenia powinny zawierać:

1. podanie,
2. życiorys zawodowy (z podaniem adresu i numeru telefonu),
3. odpis dyplomu ukończenia studiów,
4. odpis prawa wykonywania zawodu,
5. oświadczenie o odpłatności za studia.

Ukończenie studiów upoważnia do zdawania egzaminu państwowego i uzyskania tytułu specjalisty.

Kierownik Studium
prof. dr hab. Maria Katkiewicz

Pełnomocnik do spraw specjalizacji
dr Jerzy Krasucki

Krajowy Kierownik Specjalizacji Nr 6, w porozumieniu z Komisją do spraw Specjalizacji Lekarzy Weterynarii,

zamierza zorganizować

II Podyplomowe Studia Specjalizacyjne z Zakresu Chorób Zwierząt Futerkowych

Przewidywany termin rozpoczęcia – luty 2005 r.
Czas trwania studiów – 4 semestry.
Przewidywana opłata za semestr – 1500 zł.

Wszystkich zainteresowanych prosimy o pisemne zgłoszenie uczestnictwa pod adresem:

prof. dr hab. Antoni Kopczewski, Zakład Higieny Weterynaryjnej,
ul. Kaprów 10, 80-316 Gdańsk, tel. (058) 552 12 68/69
lub

Państwowy Instytut Weterynaryjny – Państwowy Instytut Badawczy
Komisja do spraw Specjalizacji Lekarzy Weterynarii,
al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Zgłoszenia powinny zawierać:

1. podanie,
2. życiorys zawodowy (z podaniem adresu i numeru telefonu),
3. odpis dyplomu ukończenia studiów,
4. odpis prawa wykonywania zawodu,
5. oświadczenie o odpłatności za studia.

Ukończenie studiów upoważnia do zdawania egzaminu państwowego i uzyskania tytułu specjalisty.

Kierownik Studium
prof. dr hab. Antoni Kopczewski

Pełnomocnik do spraw specjalizacji
dr Jerzy Krasucki

POWIATOWY LEKARZ WETERYNARII W KONINIE

poszukuje kandydata na stanowisko inspektora weterynaryjnego do spraw zwalczania chorób zakaźnych zwierząt.

Informacje:

Powiatowy Inspektorat Weterynarii
ul. Kościuszki 37 a
62-500 Konin
tel. (0 63) 242 95 73

Nowa dynamicznie rozwijająca się lecznica dla małych zwierząt w Poznaniu przyjmie na staż z możliwością zatrudnienia absolwenta lub absolwentkę wydziału weterynaryjnego.

Informacje:
Tel. 0 602 172 719; 0 503 433 446.

Lekarz weterynarii (kobieta, bez zobowiązań)
z ponad 4-letnią praktyką podejmie pracę w lecznicy.

Informacje: 0 695 549 073