

lek. wet. mgr MBA Krzysztof Bourdo

Rozprawa doktorska

***Profil farmakokinetyczny oraz zanikanie pozostałości wybranych leków przeciwbakteryjnych u gęsi domowej.***

Produkcja gęsiny stanowi istotny element sektora drobiarskiego w Polsce, która należy do największych producentów i eksporterów mięsa gęsiego w Europie. Intensyfikacja produkcji drobiarskiej zwiększa jednak ryzyko występowania chorób bakteryjnych, które mogą prowadzić do znacznych strat ekonomicznych. W leczeniu zakażeń bakteryjnych u drobiu powszechnie stosuje się antybiotyki, jednak liczba produktów leczniczych zarejestrowanych bezpośrednio dla gęsi jest ograniczona. W praktyce weterynaryjnej często stosuje się zatem leki dopuszczone dla innych gatunków drobiu zgodnie z zasadą kaskady terapeutycznej. Takie postępowanie wymaga jednak dokładnej znajomości farmakokinetyki i farmakodynamiki stosowanych substancji czynnych, ponieważ różnice fizjologiczne pomiędzy gatunkami mogą wpływać na wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i eliminację leków.

Zrozumienie farmakokinetyki antybiotyków jest kluczowe dla opracowania skutecznych schematów dawkowania, które pozwolą osiągnąć odpowiednie stężenia terapeutyczne w miejscu zakażenia, przy jednoczesnym ograniczeniu ryzyka działań niepożądanych oraz rozwoju oporności drobnoustrojów. Dodatkowo w przypadku zwierząt rzeźnych, istotne znaczenie ma ocena pozostałości leków w tkankach jadalnych, ponieważ ich obecność może stanowić zagrożenie dla zdrowia konsumentów.

Celem pracy była kompleksowa analiza farmakokinetyki wybranych antybiotyków (tylmikozyny, kolistyny oraz linkomycyny) u gęsi domowej. Badania umożliwiły określenie podstawowych parametrów farmakokinetycznych tych leków, ocenę ich biodostępności, dystrybucji i eliminacji w organizmie, a także analizę zrozkładu pozostałości w aspekcie wyznaczenia okresu karencji.

Badania przeprowadzono na zdrowych dorosłych gęsiach rasy biłgorajskiej w trzech grupach doświadczalnych (tylmikozyna, n=15, kolistyna, n=16, linkomycyna, n=16). W grupie tylnikozyny zastosowano trzyetapowy schemat: jednorazowe podanie dożylnie (5 mg/kg m.c.), następnie podskórne (w dawce 10 mg/kg m.c.), a w ostatnim etapie lek podawano doustnie (w dawce 25 mg/kg m.c. przez 5 dni), po czym oprócz krwi pobierano również tkanki (mięśnie, nerki, wątrobę, tłuszcz ze skórą) w czasie od 24 do 120 godzin. W grupie kolistyny podobnie zastosowano 3 etapowy schemat: jednorazowe podanie dożylnie

(1 mg/kg m.c.), następnie doustne (30 mg/kg m.c.), a na końcu podanie wielokrotne doustne (2,5 mg/kg m.c. przez 5 dni). Po ostatnim etapie, oprócz próbek krwi analizowano także tkanki w odstępach czasowych 6–36 godzin. W grupie linkomycyny zastosowano cztery etapy obejmujące: jednorazowe podanie dożylnie (15 mg/kg m.c.), domięśniowe (15 mg/kg m.c.) oraz doustne (50 mg/kg m.c.), a następnie wielokrotne podanie doustne przez 7 dni (5 mg/kg m.c.). Po zakończeniu ostatniego etapu pobierano zarówno krew, jak i tkanki (10–72 godziny). Pomiędzy poszczególnymi etapami stosowano jednomiesięczny okres wymywania.

Do analizy wykorzystano zwalidowane metody chromatograficzne, w tym HPLC oraz UHPLC-MS/MS, które umożliwiły ilościowe oznaczanie badanych antybiotyków w osoczu i tkankach. Walidacja metod obejmowała ocenę liniowości, precyzji, dokładności, odzysku oraz granic oznaczalności. Wszystkie opracowane metody wykazały zgodność z obowiązującymi standardami analitycznymi EMA.

Na podstawie uzyskanych danych wyznaczono podstawowe parametry farmakokinetyczne, takie jak maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ), czas jego osiągnięcia ( $T_{max}$ ), pole pod krzywą stężenie–czas (AUC), okres półtrwania eliminacji ( $t_{1/2}$ ), objętość dystrybucji ( $V_d$ ) oraz klirens ( $Cl$ ). Analizy farmakokinetyczne przeprowadzono z wykorzystaniem metody niekompartmentowej.

W przypadku tylmikozyzny stwierdzono stosunkowo szybkie wchłanianie po podaniu doustnym oraz wyraźną dystrybucję do tkanek w tym układu oddechowego, co może tłumaczyć jej skuteczność w leczeniu zakażeń układu oddechowego u drobiu. Jednakże biodostępność doustna była niska (4%), w porównaniu do podania podskórnego (87%). Najwyższe stężenia obserwowano w narządach silnie ukrwionych, takich jak wątroba, nerki oraz płuca. Okres półtrwania eliminacji sugerował stosunkowo długie utrzymywanie się leku w organizmie, co może mieć znaczenie dla skuteczności terapii oraz ustalania odpowiednich odstępów między dawkami, a także stosowania stosunkowo długich okresów karencji (6–8 dni). Niezbędne jest jednak dokładne dostosowanie schematów dawkowania w celu utrzymania stężeń terapeutycznych przez odpowiedni czas.

W przypadku kolistyny, po podaniu doustnym jej wchłanianie z przewodu pokarmowego było bardzo ograniczone, co skutkowało niskimi stężeniami w osoczu oraz minimalną dystrybucją do tkanek. Zjawisko to potwierdza, że działanie terapeutyczne kolistyny u drobiu ma przede wszystkim charakter miejscowy i jest związane z jej obecnością w świetle przewodu pokarmowego. Parametry farmakokinetyczne wskazywały również na niewielką objętość dystrybucji oraz brak tendencji do kumulacji w organizmie.

Linkomycyna charakteryzowała się natomiast bardzo wysoką biodostępnością po podaniu zarówno doustnym, jak i domięśniowym (ok.100%). Uzyskane wartości  $C_{max}$  oraz AUC wskazywały na znaczną ekspozycję organizmu na lek. Obliczona objętość dystrybucji sugerowała intensywną penetrację do tkanek, co może sprzyjać skuteczności leczenia zakażeń o charakterze ogólnoustrojowym. Jednakże analiza PK/PD sugeruje, że zastosowane dawki linkomycyny mogą nie zawsze zapewniać utrzymanie odpowiedniej ekspozycji powyżej minimalnego stężenia hamującego (MIC) dla niektórych istotnych drobnoustrojów chorobotwórczych, co wskazuje na potrzebę optymalizacji schematów dawkowania, przy jednoczesnym niskim ryzyku kumulacji pozostałości w tkankach oraz relatywnie krótkim okresie karencji (1-4 dni).

Uzyskane wyniki wskazują, że farmakokinetyka antybiotyków u gęsi może znacząco różnić się od obserwowanej u innych gatunków drobiu, takich jak kury czy indyki. Różnice te mogą wynikać z odmiennych cech fizjologicznych, w tym tempa metabolizmu, budowy przewodu pokarmowego oraz różnic w dystrybucji tkanki tłuszczowej i przepływie krwi przez narządy. Otrzymane wyniki podkreślają również znaczenie analizy parametrów PK/PD przy projektowaniu schematów terapeutycznych. Odpowiednie dopasowanie dawkowania do właściwości farmakokinetycznych leku oraz wrażliwości drobnoustrojów pozwala zwiększyć skuteczność leczenia i ograniczyć ryzyko rozwoju oporności bakteryjnej, co wpisuje się w politykę One Health.

**Słowa kluczowe:** tilmikozyna, kolistyna, linkomycyna, gęsi, farmakokinetyka, pozostałości w tkankach.