

## Приложение на тулатромицин при свине и прасета – заболявания, дози и терапевтична ефективност

Симеон Йорданов, Албена Димитрова<sup>1</sup>,

Таня Савова<sup>1</sup>, Даниел Младенов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национален научноизследователски ветеринарномедицински институт – София

<sup>2</sup>КРКА-Българи, ЕООД – София

E-mail: [aldimas@abv.bg](mailto:aldimas@abv.bg)

### Резюме

Тулатромицинът е полусинтетична антимикробна субстанция от групата на макролидите. Различава се по това, че има по-дълъг период на действие, което се дължи на три аминокъетни групи, поради което е класифициран в подгрупа „триамилиди“. Продуктът има висока активност срещу Грам-негативни и Грам-позитивни патогени и подходяща фармакологична характеристика за високи и задържащи се в тъканите нива при домашните животни. Освен това, към него почти не са регистрирани резистентни щамове, с изключение на няколко такива на *P. multocida* и *M. haemoliticus*. Продуктът е предназначен за говеда, свине и овце. Тулатромицинът се оценява като бактериостатик в терапевтични концентрации, но може да бъде и бавен бактерицид срещу стрептокоците. В обзора се прави преглед на резултатите от изпитванията му при свине и прасета, засегнати от различни бактериални болести, използваните дози и терапевтична ефективност. Оценява се като високо ефективен срещу болести, причинявани от *A. pleuropneumoniae*, *B. bronhiseptica*, *P. multocida*, *H. parasuis* и *M. hyopneumoniae*, самостоятелно или в комбинации между тях, в лечебен режим с еднократно интрамускулно приложение на нискообемна доза от 2,5 mg/kg т.т.

**Ключови думи:** тулатромицин, свине, болести, терапия, дози, ефективност

## Application of tulathromycin in swine and pigs – diseases, dosage and therapeutic efficacy

Simeon Yordanov, Albena Dimitrova<sup>1</sup>,

Tanya Savova-Lalkovska<sup>1</sup>, Daniel Mladenov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Research Veterinary Medical Institute – Sofia

<sup>2</sup>KRKA-Bulgari, EOOD – Sofia

Corresponding author: [aldimas@abv.bg](mailto:aldimas@abv.bg)

**Citation:** Yordanov, S., Dimitrova, A., Savova-Lalkovska, T., & Mladenov, D. (2021). Application of tulathromycin in swine and pigs – diseases, dosage and therapeutic efficacy. *Zhivotnovadni Nauki*, 58(4), 58-63 (Bg).

### Abstract

Tulathromycin is a semi-synthetic antimicrobial substance from the group of macrolides. It differs in that it has a longer period of action due to three amino groups. That's why it is classified

in the subgroup “triamylides”. The product has high activity against Gram-negative and Gram-positive pathogens and suitable pharmacological characteristics for high and tissue-retaining levels in domestic animals. In addition, have not been reported resistant strains, with the exception of a few of *P. multocida* and *M. haemolítica*.

The product is intended for cattle, pigs and sheep. Tulathromycin has been evaluated as a bacteriostatic in therapeutic concentrations, but may also be a slow bactericide against streptococci. The review presents the results of its tests in swine and pigs affected by various bacterial diseases, the doses used and the therapeutic efficacy. It is considered to be highly effective against diseases caused by *A. pleuropneumoniae*, *B. bronhiseptica*, *P. multocida*, *H. parasuis* and *M. hyopneumoniae*, alone or in various combinations between them, in a therapeutic mode with a single intramuscular administration of a low-volume dose of 2.5 mg/kg b.w.

**Key words:** tulathromycin, swine, pigs, diseases, doses, therapeutic efficacy

### 1. Тулатромицин – кратка характеристика

Тулатромицинът е нов, триамилиден полусинтетичен макролидов антибиотик, който е одобрен за лекуване и предпазване на Говеждата респираторна болест (BRD) и лекуване и метафилактика на Свинската респираторна болест (SRD) в Европейския съюз и Съединените американски щати (Evans, 2005).

В резултат на търсенето на нов антибиотик, отговарящ на изискването за висока ефикасност срещу BRD и SRD с единично тетиране, е намерен нов клас макролиди, наречени triamilides, имащ висока активност срещу Грам-отрицателните респираторни патогени и желаните фармакологични характеристики, с високи и продължителни тъканни нива при домашни животни. Молекулната формула на тулатромицина е: C<sub>41</sub> H<sub>79</sub> N<sub>3</sub> O<sub>12</sub>, а молекулното му тегло е 806,23. Лекарствената молекула има три нитроген/амино функционални групи, представляващи първия член на новия подклас на макролидите. В суров вид представлява бял до жълтеникавобял кристален прах, разтворим във вода. (Letavič, 2002; Nowakowski et al., 2004; Evans, 2005; Villarino et al., 2013).

В раздела „Противовъзпалителни лекарствени средства“, точка Антибиотици, Георгиев и кол. (2010) включват в четвърта група макролидните и линкозамидните антибиотици,

които имат различни химични структури, но са функционално подобни лекарства с бактериостатично действие (инхибират синтеза на бактериалните протеини чрез селективно свързване с бактериалната рибозомна РНК). Активни са срещу Грам-положителни и някои Грам-отрицателни микроорганизми. Могат да бъдат ефективни и срещу интрацелуларни патогени. Резистентност към макролидите може да се развие при мутации на гените, кодиращи рибозомната РНК или някои рибозомни протеини.

Triamilides са полусинтетични деривати на природния продукт erythromycin и се характеризират с наличието на три полярни аминни групи, които ги различават структурно от другите макролиди. Тулатромицин е бял или почти бял кристален прах, който е добре разтворим във вода при рН 8,0 или по-ниско. Като разтвор тулатромицин представлява 9 : 1 стабилна микстура на два изомера, които остават в равновесие. Делът на изомерите в биологичните флуиди и тъкани остава също в равновесие (USPC, 2007).

Подобно на другите макролиди, тулатромицинът се свързва към 50 S субединиците на бактериалните рибозоми, чрез което инхибира протеиновата синтеза, водещо до инхибиция на клетъчното делене и клетъчна смърт. Той се представя като смесен бактериостатик и бактерицид. Различава се от другите макролиди по това, че има по-дълъг

период на действие. Това, заедно с вътрешното бавно освобождаване от клетките, е вероятното обяснение за продължителното задържане на лекарството в белите дробове и другите тъкани. Стойността на актуалния белодробен полуживот за свинете е изчислен на 142 часа (Evans, 2005; Георгиев и кол., 2010; Villarino et al., 2013).

Величината на локалната акумулация и продължителното перзистирание на лекарството в таргетните тъкани на белите дробове резултират в подходящ лечебен режим, изразяващ се в единично интрамускулно приложение на 2,5 mg/kg т. т. и положителен клиничен изход от респираторното заболяване (Cox et al., 2010).

Установено е, че Минималната бактерицидна концентрация (МБС) е подобна на Минималната инхибираща концентрация (МИС) за 70% от селектираните в Северна Америка щамове на *P. multocida*, изолирани от свине в периода 2000–2002 г. Тулатромицин метаболизира бавно, като голяма част от лекарството се екскретира непроменено с фекалиите и урината (Godinho et al., 2005-a; Evans, 2005; USPC, 2007).

## **2. Приложение и ефективност на тулатромицин при свине и прасета**

Тулатромицин е изпитан и се прилага за лечение и метафилактика на Свинския респираторен болестен комплекс (SRDC), причиняван самостоятелно или като коинфекция от *A. pleuropneumoniae* (App), *P. multocida*, *H. parasuis*, *B. bronhiseptica* и *M. hyopneumoniae*. След мускулно приложение на инжекцията при свине може да се наблюдават единични случаи на преходна реакция, изразяваща се в дискомфорт за няколко минути. При свине над 80 kg на едно място се инжектира до 2 ml тулатромицин. След 2 дни се прави преценка за ефекта от лечението. Ако заболяването продължава, се сменя антибиотикът (Evans, 2005).

Ефективността на единична доза тулатромицин, даван по 2,5 mg/kg т. т. или по 5 mg/kg т. т. и цефтиофур, даван по 3 mg/kg т. т.

в продължение на 3 дни, е оценявана при свине с респираторна болест, предизвикана експериментално с *A. pleuropneumoniae*. На ден 0 100 прасета с клинични признаци на респираторно заболяване са разпределени в 4 групи по 25 животни, които са третирани както следва: 1-ва група с физиологичен разтвор (контролна); 2-ра и 3-та група с 1 доза тулатромицин и 4-та група с цефтиофур. До 10-ия ден след заразяването са отчитани: ректалната температура, клиничните признаци за респираторна болест, общото състояние на прасетата и брой на отпадналите. На 10-ия ден останалите животни в опита са претеглени, евтаназирани и подложени на изследване. Три от прасетата, третирани с физиологичен разтвор, и едно от лекуваните с 2,5 mg/kg тулатромицин, са отпаднали от опита. От животните, третирани с 5 mg/kg тулатромицин или 3 mg/kg цефтиофур няма отпаднали. Отчетеният прираст на прасетата, третирани с антимикробни агенти, е значително ( $p < 0,05$ ) по-висок от този в групата, третирана с физиологичен разтвор. В тях е отчетен и по-нисък процент на тотални белодробни промени и инциденти на респираторна болест, свързана с App ( $p < 0,05$ ), но разликите между трите групи, третирани с антимикробни средства, са незначителни (Hart et al., 2006).

Терапевтичната ефективност на тулатромицин е оценявана при отбити прасета, инокулирани интраназално с *M. hyopneumoniae*. Пет дни след заразяването прасетата са рандомизирани и разпределени за лекуване в 3 групи: 1-ва група с единична доза на физиологичен разтвор, приложена i. m.; 2-ра група с единична доза на тулатромицин (2,5 mg/kg, на ден 0), приложена i. m. и 3-та група с три приложения на енрофлоксацин (5,0 mg/kg, на дни 0, 1 и 2). На 12-ия ден прасетата са евтаназирани. Незаразените (контролни) прасета са останали здрави, с незасегнати бели дробове. В сравнение с групата, получила физиологичен разтвор, в групата, третирана с тулатромицин, кашлицата, белодробните лезии и пропорционалното тегло на белите дробове са били зна-

чително по-малки, а средният дневен прираст е бил значително по-висок ( $p < 0,05$ ). В сравнение с третираниите с енрофлоксацин няма значителни разлики в пропорционалното белодробно тегло или средния дневен прираст, но стойностите на кашлицата и белодробните лезии са били по-високи в групата, третирана с тулатромицин ( $p < 0,05$ ). В заключение се преценява, че тулатромицин е ефективен при лекуването на пневмония след експериментална инфекция с *M. hyopneumoniae* (McKelvie et al., 2005).

В четири различни свинеферми на Северна Америка с изразени прояви на SRD е изведен полеви опит, включващ 720 прасета за угояване, с цел да бъде изпитана ефективността на тулатромицин, приложен инжеktivно, като еднократна доза по 2,5 mg/kg т. т. в сравнение с група, третирана с цефтиофур по 3 mg/kg т. т. в 3 последователни дни, както и контролна група, третирана с физиологичен разтвор. На 7-ия ден прасетата са преценени за резултат от лекуването, при което по 10 или повече контролни (нетретирани) и третирани прасета, но не реагирали на лекуването, са били подложени на патологоанатомичен преглед и вземане на проби от белите дробове засегнати от SRD.

Установено е, че от третираниите с физиологичен разтвор са оздравели 46,4%, от третираниите с цефтиофур – 63,1%, а от лекуваните с тулатромицин са оздравели 71,1% от прасетата. Частта на оздравелите прасета от групата, третирана с тулатромицин, е значително по-голяма, отколкото от групата, третирана с физиологичен разтвор ( $p = 0,0116$ ). Частта на умрелите е значително по-малка при третираниите с тулатромицин и цефтиофур в сравнение с тези, третирани с физиологичен разтвор ( $p = 0,0148$  и  $p = 0,0195$ , съответно). От умрелите прасета са изолирани култури на *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida*, *H. parasuis* и *M. hyopneumoniae*. Преценява се, че при полеви условия, тулатромицин инжеktivонен разтвор, даден като единична доза i. m. по 2,5 mg/kg т. т.,

предпазва и е ефективен при лекуването на SRD (Nutsch et al., 2005).

В пет европейски страни е проучена клиничната ефективност на тулатромицин при лекуването на естествено избухнал SRDC. Прасетата от 1 до 6 месечна възраст, показали клинични признаци на болестта, са третирани i. m. с тулатромицин ( $n = 247$ ) по 2,5 mg/kg т. т. на ден 0, срещу контролни групи с тиамулин ( $n = 102$ ) по 15 mg/kg т. т. на 0, 1 и 2-ри ден (Германия, Холандия и Великобритания) или флорфеникол ( $n = 20$ ) по 15 mg/kg т. т. на дни 0 и 2 (Франция). Най-често диагностицираните патогени са били *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* и *M. hyopneumoniae*. Средната ректална температура и най-честите клинични признаци на 2-ия и 10-ия ден са били значително ( $p = 0,0001$ ) редуцирани при животните, третирани с тулатромицин, тиамулин или флорфеникол в сравнение с ден 0. Не е установена значителна разлика ( $p > 0,05$ ) между лекуваните прасета по отношение на полученния среднодневен прираст. Прави се извод, че тулатромицин може да бъде добро предпазно и високо ефективно средство за лекуване на естествено избухнали заболявания от SRDC (Nanjiani et al., 2005).

Тулоксин/Tuloxxin, 100 mg/ml инжеktivонен разтвор, е продукт на КРКА-Словения. Активното вещество Tulathromycin е полусинтетична антимицробна субстанция от групата на макролидите. Различава се по това, че има по-дълъг период на действие, което се дължи на три аминокиселини групи, поради което е класифициран в подгрупа „триамилиди“. Продуктът е предназначен за говеда, свине и овце. Терапевтичните показания за свине и прасета са: за терапия и метафилактика на респираторния болестен комплекс при свинете (PRDC), свързан с *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus parasuis*, и *Mycoplasma hyopneumoniae*. Метафилактично третиране на прасетата се прилага само ако заболяването вече е възникнало или се очаква до 2–3 дни. Прилага

се интрамускулно по една инжекция от 2,5 mg/kg т. м. Не се използва едновременно с други макролиди и линкозамиди (ЕМЕА, 2004; KRKA, Slovenia).

### Изводи

1. Ефективността на единична доза тулатромицин, даван по 2,5 mg/kg или по 5 mg/kg т. т. и цефтиофур, даван по 3 mg/kg т. т. в продължение на 3 дни, е оценявана при свине с SRD, предизвикана експериментално с *A. pleuropneumoniae*. Полученият прираст е значително по-висок от този в контролната група, като от третираниите с 5 mg/kg тулатромицин и даван по 3 mg/kg цефтиофур в продължение на 3 дни, няма умрели. При тях е отчетен и по-нисък процент на тотални белодробни промени и инциденти на SRD, свързани с *A. pleuropneumoniae*. Прави се извод, че тулатромицин, приложен i. m. на прасета, може да им осигури до 9 дни протекция срещу боледуване и смърт от App.

2. След експериментална инфекция с *M. hyorhynchiae* прасетата, третирани с тулатромицин са имали значително по-малко кашлица, белодробни лезии и пропорционално тегло на белите дробове и по-висок ( $p < 0,05$ ) среден дневен прираст в сравнение с тези от контролната група. Резултатите внушават, че тулатромицин, даван като единична доза, е ефективен за лекуване на респираторни заболявания, асоциирани с *M. Hyorhynchiae* при свинете.

3. Установено е, че при полеви условия тулатромицин инжекционен разтвор, даден като единична доза i. m. по 2,5 mg/kg т. т., предпазва и е ефективен при лекуването на PRDC, причиняван от *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida*, *H. parasuis* и *M. hyorhynchiae*, като от лекуваните прасета 71,1% са оздравели.

4. При сравнително изпитване на тулатромицин, тиамулин и форфеникол за ефективност при лекуване на прасета, засегнати от естествено избухнал PRDC с участието на *A. pleuropneumoniae*, *P. multocida* и *M.*

*hyorhynchiae*, е установено, че ректалната температура и клиничните признаци на 2-ия и 10-ия ден са значително редуцирани в сравнение с ден 0. Не е установена значителна разлика ( $p > 0,05$ ) между лекуваните прасета по отношение на получения среднодневен прираст. Тулатромицинът може да бъде добро предпазно и високо ефективно средство за лекуване на естествено избухнали заболявания от PRDC.

### Литературен указател:

Георгиев, Б., Вангелов, С., Лилов, К., Банкова, Р., Христоскова, Е., & Арнаудова, Е. (2010). Антибиотици. *Ветеринарномедицински фармакологичен справочник. Мултипринт ЕООД*, София, 25-80.

Cox, S. R., McLaughlin, C., Fielder, A. E., Yancey, M. F., Bowersock, T. L., Garcia-Tapia, D., ... & Brown, S. A. (2010). Rapid and prolonged distribution of tulathromycin into lung homogenate and pulmonary epithelial lining fluid of Holstein calves following a single subcutaneous administration of 2.5 mg/kg body weight. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 8(3), 129-137.

Evans, N. A. (2005). Tulathromycin: an overview of a new triamilide antibiotic for livestock respiratory disease. *Veterinary Therapeutics: research in applied veterinary medicine*, 6(2), 83-95.

Godinho, K. S., Keane, S. G., Nanjiani, I. A., Benchaoui, H. A., Sunderland, S. J., Jones, M. A., ... & Rowan, T. G. (2005). Minimum inhibitory concentrations of tulathromycin against respiratory bacterial pathogens isolated from clinical cases in European cattle and swine and variability arising from changes in in vitro methodology. *Veterinary Therapeutics: research in applied veterinary medicine*, 6(2), 113-121.

Hart, F. J., Kilgore, R. W., Meinert, T. R., Nutsch, R. G., Sunderland, S. J., & Lechtenberg, K. F. (2006). Efficacy of tulathromycin in the treatment of respiratory disease in pigs caused by *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Veterinary record*, 158(13), 433-436.

Letavic, M. A., Bronk, B. S., Bertsche, C. D., Casavant, J. M., Cheng, H., Daniel, K. L., ... & Santoro, S. L. (2002). Synthesis and activity of a novel class of tribasic macrocyclic antibiotics: the triamilides. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 12(19), 2771-2774.

McKelvie, J., Morgan, J. H., Nanjiani, I. A., Sherington, J., Rowan, T. G., & Sunderland, S. J. (2005). Evaluation of tulathromycin for the treatment of pneumonia following experimental infection of swine with *My-*

coplasma hyopneumoniae. *Veterinary therapeutics*, 6(2), 197-203.

**Nanjiani, I. A., McKelvie, J., Benchaoui, H. A., Godinho, K. S., Sherington, J., Sunderland, S. J., ... & Rowan, T. G.** (2005). Evaluation of the therapeutic activity of tulathromycin against swine respiratory disease on farms in Europe. *Veterinary Therapeutics*, 6(2), 203-213.

**Nowakowski, M. A., Inskip, P. B., Risk, J. E., Skogerboe, T. L., Benchaoui, H. A., Meinert, T. R., ... & Sunderland, S. J.** (2004). Pharmacokinetics and lung tissue concentrations of tulathromycin, a new triamilide antibiotic, in cattle. *Veterinary therapeutics: research in applied veterinary medicine*, 5(1), 60-74.

**Nutsch, R. G., Hart, F. J., Rooney, K. A., Weigel, D. J., Kilgore, W. R., & Skogerboe, T. L.** (2005). Efficacy

of tulathromycin injectable solution for the treatment of naturally occurring swine respiratory disease. *Veterinary Therapeutics*, 6(2), 214-224.

**Villarino, N., Brown, S. A., & Martín-Jiménez, T.** (2013). The role of the macrolide tulathromycin in veterinary medicine. *The Veterinary Journal*, 198(2), 352-357.

EMA (2004). European Medicines Agency, Veterinary Medicines and Inspections. Committee for Veterinary Medicinal Products: Tulathromycin summary report (2). EMA/MRL/894/04-Final.

KRKA, Slovenia. Тулоксин/Tuloxin, 100 mg/ml инжекционен разтвор. Флаер.

The United State Pharmacopeial Convention (USPC) (2007). Macrolides. (Veterinary Systemic).