

Approved, not approved, banned... How looks the situation pertaining to veterinary drugs for laying hens?

Piątkowska M., Department of Pharmacology and Toxicology, National Veterinary Research Institute, Puławy

The use of veterinary medicinal products in food producing animals may result in the presence of residues in tissues and animal products, like milk, honey or eggs. Since antimicrobial metabolites in food may interfere with the proper functioning of the body of animals and/or humans, may cause allergy and are responsible for development of bacterial resistance, according to the current law of the European Union the use of veterinary drugs depends on risk assessment for animals and/or public health. Laying hens are a group of animals for which there are only few veterinary drugs approved for use. These drugs should have a low transfer to eggs and/or rapid elimination from the body. The withdrawal periods for that kind of medicines are usually set as 0 to 3 days. There is a problem with understanding the terms "not approved" and "banned" in relation to the use of veterinary medicines, particularly in laying hens. Therefore, in this article the legal aspects which directly follow the division of veterinary medicinal products on: approved, not approved and banned, will be presented using the example of laying hens.

Keywords: veterinary drugs, antibiotics, coccidiostatics, laying hens.

Stosowanie produktów leczniczych weterynaryjnych u zwierząt służących do produkcji żywności może skutkować obecnością ich pozostałości w tkankach i produktach zwierzęcych (mleko, miód, jaja). Z tego względu z jednej strony jaja są

Dozwolone, niedozwolone, zakazane... Jak to właściwie jest z lekami dla kur niosek?

Marta Piątkowska

z Zakładu Farmakologii i Toksykologii, Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach

cennym składnikiem w diecie człowieka, a z drugiej mogą stanowić potencjalne zagrożenie dla konsumenta. Ponieważ obecność w żywności niektórych leków i ich metabolitów może zaburzać prawidłowe funkcjonowanie organizmu zwierząt i człowieka lub powodować rozwój alergii i powstawanie lekoopornych szczepów bakterii, według obowiązującego prawa europejskiego stosowanie produktów leczniczych weterynaryjnych oparte jest na ocenie ryzyka dla zwierząt i zdrowia publicznego.

Kluczową rolę w zapewnieniu bezpieczeństwa konsumentów odgrywa świadomość producentów na temat zagrożeń, jakie niesie ze sobą obecność ksenobiotyków w żywności. Działania ograniczające nadmierne stosowanie antybiotyków, a tym samym poprawiające bezpieczeństwo konsumenta powinny być wynikiem współpracy pomiędzy producentami żywności, służbami weterynaryjnymi, służbą zdrowia oraz organami zajmującymi się tematyką zdrowia publicznego. Z przeprowadzonych badań wynika, że konsumenci bardziej obawiają się ryzyka, na które nie mają wpływu, niż ryzyka podejmowanego w sposób świadomy (1, 2). Ponieważ konsumenci nie zawsze sami mogą ocenić, która żywność

jest bezpieczna do spożycia, tym ważniejsze jest, aby mogli zaufać osobom odpowiedzialnym za proces zarządzania ryzykiem na różnych etapach łańcucha żywnościowego. Zatem temat właściwego przekazywania informacji zasługuje na poświęcenie mu uwagi zarówno ze strony władz, jak i naukowców. Obok samego wykonania oceny ryzyka bardzo ważna jest właściwa komunikacja na jego temat. Sposób przekazywania informacji jest bardzo ważny w kontekście odbioru informacji przez społeczeństwo i obaw konsumentów związanych z bezpieczeństwem żywności. Strategia komunikacji ryzyka „z góry do dołu” wydaje się być nieodpowiednia i niewystarczająca. Bardziej odpowiednią formą komunikacji jest dialog pomiędzy wszystkimi zainteresowanymi stronami, w tym ze społeczeństwem.

Z moich obserwacji wynika również, że istnieje problem ze zrozumieniem terminów „niedozwolony” oraz „zakazany” w odniesieniu do produktów leczniczych weterynaryjnych, zwłaszcza u kur niosek. Terminologia ta wynika z różnego zaklasyfikowania leków weterynaryjnych w dokumentach prawnie regulujących ich przeznaczenie dla docelowej grupy zwierząt. Kury

nioski są kategorią zwierząt, dla której istnieje niewiele produktów leczniczych weterynaryjnych do stosowania. Produkty te powinny charakteryzować się niskim transferem do jaj i szybką eliminacją z organizmu; wyznaczone dla nich okresy karencji wynoszą zazwyczaj od 0 do 3 dni. Przykładowe produkty lecznicze, które według przedstawionych kart charakterystyki produktu można podawać kurom nioskom bez okresu karencji, to produkty z kolistyną (Colivet), tiamuliną (Cevamuline), tylozyną (Pharmasin), penicyliną V (Phenoxyphen WSP) czy flubendazolem (Solubenol). Natomiast przykładem produktu leczniczego z trzydniowym okresem karencji jest Neosol (neomycyna; 3). Produkty lecznicze weterynaryjne, które nie zostały zarejestrowane do stosowania na terenie naszego kraju, pomimo że wyznaczono dla nich maksymalne limity pozostałości, są niedozwolone do stosowania, np. leki z oksytetracykliną.

Dlatego w tym artykule na przykładzie kur niosek zostaną przedstawione aspekty prawne, z których bezpośrednio wynika podział produktów leczniczych weterynaryjnych na dozwolone, niedozwolone oraz zakazane. Wyjaśniona zostanie także kwestia ich toksyczności i realne zagrożenie, jakie obecność produktów leczniczych weterynaryjnych w żywności niesie dla konsumenta.

Zabezpieczenie zdrowia publicznego

Pozostałości produktów leczniczych weterynaryjnych w jajach mogą powstać w wyniku zamierzonych lub niezamierzonych błędów popełnionych w trakcie ich stosowania. Najczęściej są to uchybienia przy produkcji pasz leczniczych, nieprzestrzeganie zaleceń producenta, ubój zwierząt w trakcie leczenia, podawanie pasz leczniczych zdrowym zwierzętom lub zaniedbania sanitarno-higieniczne. Nie wszystkie pozostałości i nie w każdych stężeniach powodują, że żywność nie może zostać dopuszczona do spożycia. Problemem w kontekście pozostałości produktów leczniczych weterynaryjnych w żywności jest stężenie, w jakim dany lek jest obecny, oraz czas utrzymywania się jego pozostałości. Potencjalne zagrożenia zdrowia konsumentów mogą wystąpić wówczas, gdy pozostałości leków weterynaryjnych w żywności pochodzenia zwierzęcego będą występowały w stężeniach wyższych od uważanych za bezpieczne.

Pierwszym krokiem w ochronie zdrowia publicznego w oparciu o analizę ryzyka było utworzenie instytucji, które zajęły się opracowaniem przepisów prawnych dla szacowania i zarządzania ryzykiem wynikającym z występowania pozostałości leków. W Unii Europejskiej legislacją

stosowania leków weterynaryjnych zajmuje się Europejska Agencja Leków (EMA), a zarządzanie ryzykiem spoczywa na państwowej służbie weterynaryjnej i lekarzach prywatnej praktyki, które to służby zobowiązane są do przeciwdziałania zagrożeniom wynikającym ze stosowania leków weterynaryjnych. Wszystkie leki weterynaryjne, dodatki paszowe i dodatki do żywności przed dopuszczeniem do stosowania są poddawane wnikliwej ocenie pod względem ich szkodliwości dla zdrowia zwierząt i ludzi, a wprowadzane zmiany opierają się na szczegółowych badaniach toksykologicznych uzupełnianych o aktualne dane naukowe (4).

Kraje Unii Europejskiej chronią zdrowie konsumentów poprzez monitorowanie poziomu pozostałości szkodliwych substancji w produktach pochodzenia zwierzęcego. Odbywa się to poprzez planowanie i realizację krajowych programów badań kontrolnych, opracowywanych każdego roku. Liczba pobieranych próbek ustalana jest w oparciu o krajową produkcję z poprzedniego roku, a wyniki przekazywane są Komisji Europejskiej.

W trosce o zdrowie konsumenta chroni się go przed szkodliwym działaniem pozostałości chemicznych, wyznaczając maksymalne limity pozostałości dla substancji farmakologicznie czynnej (maximum residue limit – MRL; **tab. 1**). Wyznaczenie MRL ma dwa cele:

- 1) określenie czasu wyczekiwania po zastosowaniu produktu weterynaryjnego,
- 2) określenie punktu odniesienia dla kontroli pozostałości w jadalnych tkankach i produktach zwierząt, w których stosowano produkt weterynaryjny.

Wartości MRL ustala Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Zwierząt (CVMP) na podstawie zgłoszeń Europejskiej Agencji Leków. Następnie CVMP po zapoznaniu się z dostępnymi danymi toksykologicznymi, wynikami badań nad zanikaniem pozostałości oraz metodą analityczną umożliwiającą wykonywanie rutynowych badań kontrolnych pozostałości zalicza badaną substancję do jednej z tabel rozporządzenia 37/2010 (5). W **tabeli 1** zebrano substancje z wyznaczonymi wartościami MRL, podanymi macierzami biologicznymi i gatunkami zwierząt, dla których

Tabela 1. Leki z wyznaczonymi limitami pozostałości w jajach (wyrażone w µg/kg)

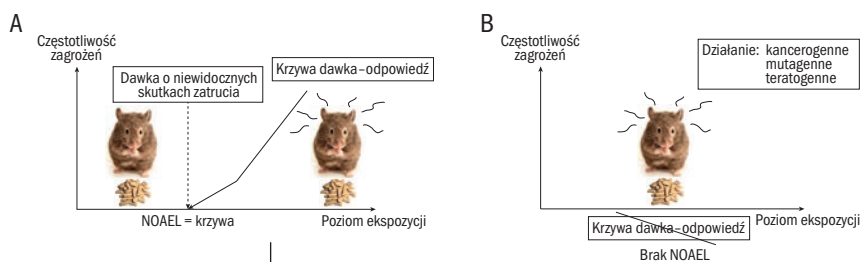
Nazwa związku/grupy	Klasa	ML	MRL
Chlorotetracyklina	lek przeciwbakteryjny		200
Erytromycyna	lek przeciwbakteryjny		150
Kolistyna	lek przeciwbakteryjny		300
Linkomycyna	lek przeciwbakteryjny		50
Neomycyna	lek przeciwbakteryjny		500
Oksytetracyklina	lek przeciwbakteryjny		200
Penicylina V	lek przeciwbakteryjny		25
Tetracyklina	lek przeciwbakteryjny		200
Tiamulina	lek przeciwbakteryjny		1000
Tylozyna	lek przeciwbakteryjny		200
Flubendazol i metabolity	lek przeciworobaczy		400
Fenbendazol i metabolity	lek przeciworobaczy		1300
Foksym	preparat przeciworobaczy		60
Karbaryl	preparat przeciworobaczy		50
Deltametryna (cis)	preparat przeciworobaczy		50
Piperazyna	neuroleptyk		2000
Dekokwinat	kokcydiostatyk	20	
Diklazuril	kokcydiostatyk	2	
Halofuginon	kokcydiostatyk	6	
Lazalocyd	kokcydiostatyk		150
Maduramycyna	kokcydiostatyk	12	
Monenzyna	kokcydiostatyk	2	
Narazyna	kokcydiostatyk	2	
Nikarbazyna	kokcydiostatyk	300	
Robenidyna	kokcydiostatyk	25	
Salinomycyna	kokcydiostatyk	3	
Semduramycyna	kokcydiostatyk	2	

ML – (maximum level) najwyższa zawartość; MRL – (maximum residue limit) maksymalny limit pozostałości

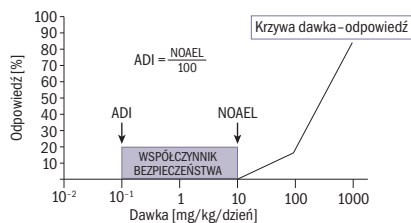
Tabela 2. Koszyk spożycia w przeliczeniu na konsumenta

Ssaki		Drób		Ryby	Pszczoły	
Mięśnie	0,300 kg	Mięśnie	0,300 kg			
Tłuszcz	0,05 kg	Tłuszcz i skóra w naturalnych proporcjach	0,090 kg			
Wątroba	0,100 kg	Wątroba	0,100 kg	Mięśnie i skóra w naturalnych proporcjach	0,300 kg	Miód 0,020 kg
Nerki	0,050 kg	Nerki	0,010 kg			
Mleko	1,500 kg	Jaja	0,100 kg			

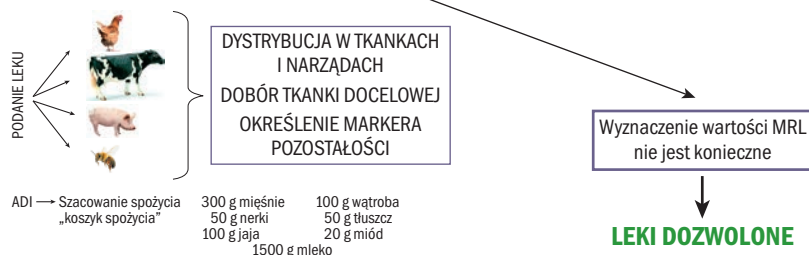
1. Badania toksyczności na zwierzętach



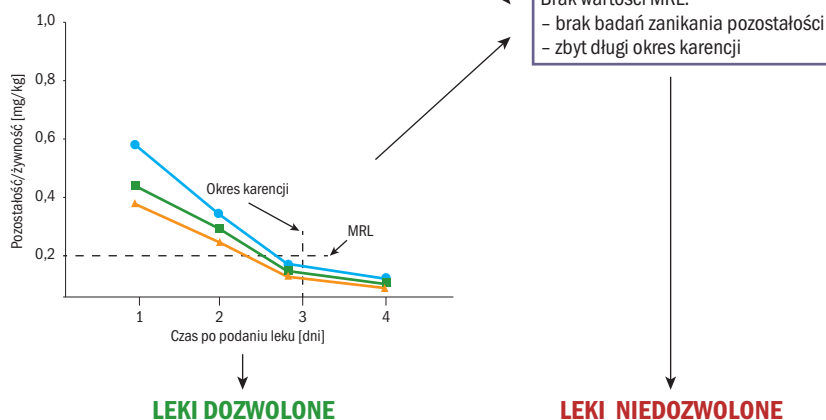
2. Wyznaczanie dopuszczalnego dziennego spożycia



3. Wyznaczanie wartości MRL



4. Wyznaczanie okresu karencji



Ryc. 1. Algorytm postępowania przy klasyfikacji leków weterynaryjnych

te wartości ustalono; substancje bez auto-ryzacji zebrano w tabeli 2.

Dla kokcydiostatyków, które zarejestrowane są jako dodatki paszowe i niedozwolone do stosowania u niosek jaj konsumpcyjnych, wyznaczono maksymalne zawartości w jajach (maximum level – ML; 6, 7; tab. 1). Limity te wyznaczono ze względu na problem zanieczyszczeń krzyżowych pasz kokcydiostatykami, które obecnie są nie do uniknięcia. Dlatego ustalono także maksymalne limity ich obecności w paszy dla niedocelowych grup zwierząt (8).

Ocena bezpieczeństwa pozostałości – wyznaczanie MRL

Wyznaczenie wartości MRL odbywa się w wyniku oceny ryzyka, składającej się z czterech elementów: identyfikacji zagrożenia, charakterystyki zagrożenia, oceny narażenia i charakterystyki ryzyka (9).

W pierwszej kolejności identyfikuje się pozostałości leków, których obecność w żywności pochodzenia zwierzęcego może spowodować niebezpieczne skutki zdrowotne. Następnie w sposób ilościowy lub jakościowy określa się charakter niebezpiecznych skutków zdrowotnych, jakie mogą wystąpić po zastosowaniu badanej substancji. W tym celu powinno się zastosować oszacowanie dawka-odpowiedź. W ten sposób w oparciu o wielokierunkowe badania toksykologiczne na zwierzętach wyznacza się najwyższą dawkę, przy której nie obserwuje się szkodliwych objawów wynikających z podania badanej substancji (no observable adverse effect level – NOEL; ryc. 1.1A). Substancje, dla których ze względu ich właściwości nie można wyznaczyć wartości NOEL, stanowią zagrożenie dla konsumentów niezależnie od dawki i są zakazane do stosowania na terenie UE w produktach leczniczych weterynaryjnych przeznaczonych do leczenia zwierząt produkujących żywność (ryc. 1.1B). Przy ustalaniu NOEL pod uwagę brane jest również mikrobiologiczne bezpieczeństwo pozostałości związane z niepożądanym działaniem leków przeciwbakteryjnych. Obawy te zostały przeniesione z medycyny ludzi, gdzie stosowane dawki terapeutyczne mogą doprowadzić do wielu niebezpiecznych skutków zdrowotnych. Leki weterynaryjne nie są jednak

głównym źródłem narastania lekooporności chorobotwórczych szczepów bakteryjnych u ludzi (10). Stosując kryteria długotrwałego leczenia przeciwbakteryjnego, długotrwałego pobytu w szpitalu, predyspozycji do zakażeń oraz niepowodzenia leczenia, w obszernym przeglądzie literatury nie znaleziono raportów na temat skutków dla zdrowia ludzkiego pod wpływem narażenia konsumenta na pozostałości leków przeciwbakteryjnych w żywności, które mogłyby spowodować zmiany w proporcjach posiadanych lekoopornych szczepów bakterii w prawidłowej ludzkiej florze bakteryjnej jelit (11).

Następnie na podstawie poziomu NOAEL wyznacza się dopuszczalne dzienne spożycie (acceptable daily intake – ADI; **ryc. 1.2**). W celu wyliczenia ADI, wartość NOAEL dzielona jest przez odpowiedni współczynnik bezpieczeństwa, zazwyczaj wynoszący 100 (**ryc. 1.2**). Jest to współczynnik empiryczny wynikający z iloczynu 10-krotnej zmienności ludzkiej wrażliwości i 10-krotnej zmienności międzygatunkowej zwierzę-człowiek. Zastosowanie wyższego współczynnika bezpieczeństwa również może mieć miejsce w przypadku, gdy zaistniały drobne błędy w pakiecie danych (np. zbyt mała przeżywalność zwierząt). W przypadku, gdy dane na temat NOAEL pochodzą bezpośrednio z badań na ludziach, współczynnik ten wynosi 10.

Kolejnym krokiem jest przeprowadzenie badań na docelowej grupie zwierząt, której podaje się badaną substancję czynną w stężeniu terapeutycznym, czasami jest to konkretny produkt leczniczy przeznaczony do wprowadzenia na rynek. W przypadku niosek w ustalonych odstępach czasu pobiera się jaja (**ryc. 1.3**), które następnie poddaje się analizie chemicznej albo radiochemicznej. Przy czym wartości MRL są raczej wyznaczane niż wyliczane. Nie ma jednolitej, jednoznacznej zasady lub prostego równania, które pozwoliłyby wyznaczyć wartość MRL. Niezbędna jest wartość ADI lub alternatywne odniesienie; dokonuje się przeliczenia na maksymalne spożycie konsumenta o masie ciała 60 kg:

$$ADI = \frac{NOAEL \times 60}{100} \text{ mg/osobę}$$

Ponieważ ilość spożywaną pozostałości zależy nie tylko od stężenia, w jakim badana substancja jest obecna w tkankach czy narządach, ale także od spożywanej ilości żywności, w której się znajduje, przy wyznaczaniu MRL stosuje się koszyk spożycia w przeliczeniu na konsumenta. Przy proponowaniu wartości MRL uwzględnia się fakt, że MRL nie może przekroczyć pobrania ze wszystkich możliwych źródeł, w szczególności, gdy substancja jest stosowana również jako pestycyd (**tab. 2**).

Gdy lek stosowany jest u różnych gatunków zwierząt, należy uwzględnić wszystkie

źródła pobrania (mięso, mleko, jaja, miód; **tab. 3**). W przypadku, gdy substancja jest stosowana tylko jako produkt weterynaryjny:

$$\% ADI = (\text{suma odpowiednich pól ostatniej kolumny z tabeli 2/ADI}) \times 100$$

Wyznaczona wartość MRL determinuje okres karencji dla poszczególnych tkanek jadalnych i produktów (**ryc. 1.4**).

Klasyfikacja substancji farmakologicznie czynnych

Po przeprowadzeniu oceny ryzyka substancje farmakologicznie czynne stosowane w produktach leczniczych weterynaryjnych przeznaczonych dla kur niosek można podzielić na trzy grupy: dozwolone, niedozwolone oraz zakazane. Zgodnie z tym podziałem:

- 1) substancje, dla których nie można wyznaczyć NOAEL (będące podstawą do wyznaczania wartości ADI), są zakazane do stosowania (nitrofurany, nitroimidazole, chloramfenikol),
- 2) produkty lecznicze zawierające substancje czynne z wyznaczonymi wartościami ADI mogą być dozwolone do stosowania u niosek pod warunkiem, że wyznaczono wartość MRL; produkty te powinny posiadać również dopuszczenie do obrotu na terytorium naszego kraju. Dla substancji z niekompletną dokumentacją naukową wyznacza się tymczasową wartość ADI (**tab. 1**).
- 3) produkty lecznicze zawierające substancje czynne, które pomimo wyliczonej wartości ADI nie posiadają wyznaczonej wartości MRL, są niedozwolone do stosowania u niosek, chyba że w dostarczonej dokumentacji wykazano, iż wyznaczenie wartości MRL nie jest konieczne. Bazując na zasadach dobrej praktyki weterynaryjnej, przed przystąpieniem do antybiotykoterapii należy wykonać rozpoznanie mikrobiologiczne. Należy jednak pamiętać, aby stosować produkt leczniczy zgodnie z autoryzacją, przestrzegając wyznaczonego dla nich dawkowania oraz

okresów karencji po zakończeniu leczenia. Natomiast jaja pozyskane w okresie leczenia i karencji powinny zostać przekazane do utylizacji. Istotne jest również odpowiednie wyczyszczenie systemu pojenia drobiu, jeśli produkt leczniczy podawany był zwierzętom z wodą do picia. Nieodpowiednie czyszczenie czy też brak wykonania tej czynności może spowodować, że substancja czynna osadzi się na tworzącym się na powierzchniach rur biofilmie i w niewielkich stężeniach będzie ciągle wymywalna (12). Może to doprowadzić do sytuacji, w której, pomimo iż leczenie i okres karencji zostały zakończone, w jajach wciąż obecne będą śladowe ilości zastosowanej substancji czynnej. Dodatkowo, obecność substancji leczniczych w wodzie dla niosek, w momencie, kiedy w ewidencji fermy nie widnieje zapis, iż są one leczone pod nadzorem lekarza weterynarii, jest zakazana i niezgodna z prawem. Nielegalne jest także stosowanie produktów leczniczych nie wiadomego pochodzenia.

W przypadku, gdy produkt leczniczy weterynaryjny przeznaczony do leczenia danej jednostki chorobowej nie jest dopuszczony do stosowania u niosek, można postąpić według sposobu nazywanego kaskadą (13). Decyzja o zastosowaniu produktu leczniczego poza wskazaniem rejestracyjnym jest jednak podejmowana przez lekarza weterynarii na własną odpowiedzialność. Należy również postępować według określonego schematu. W pierwszej kolejności zastosować produkt leczniczy weterynaryjny dopuszczony do obrotu z przeznaczeniem dla innego gatunku lub tego samego gatunku z innym wskazaniem do stosowania. W drugiej należy zastosować produkt leczniczy dopuszczony do stosowania u ludzi lub dopuszczony do obrotu w innym państwie członkowskim UE do stosowania u tego samego gatunku zwierząt lub innego gatunku zwierząt, od którego pochodzą tkanki lub produkty są przeznaczone do spożycia przez ludzi z tym samym lub innym wskazaniem do stosowania. Trzecią możliwością jest zastosowanie produktu leczniczego, który jest lekiem recepturowym

Tabela 3. Źródła pobrania leku od różnych gatunków zwierząt

Jadalne tkanki lub produkty	Dzienne spożycie (kg)	Proponowany MRL	Stosunek marker/całkowita pozostałość	Ilość w jadalnych tkankach lub produktach
Mięśnie	0,300	M1	R1	(M1 x 0,30)/R1
Tłuszcz ssaki	0,050	M2	R2	(M2 x 0,05)/R2
drób	0,090			(M2 x 0,09)/R2
Wątroba	0,100	M3	R3	(M3 x 0,10)/R3
Nerki ssaki	0,050	M4	R4	(M4 x 0,05)/R4
drób	0,010			(M4 x 0,01)/R4
Mleko	1,500	M5	R5	(M5 x 1,50)/R5
Jaja	0,100	M6	R6	(M6 x 0,10)/R6
Miód	0,020	M7	R7	(M7 x 0,02)/R7

Tabela 4. Narażenie konsumenta na przykładzie wykrycia 100 µg/kg doksycykliny w jajach; najgorszy scenariusz; ADI dla doksycykliny = 3 [µg/kg m.c.]

Jadalna tkanka lub produkt	Wykryte stężenie, na poziomie MRL [µg/kg]	Spożycie [kg]	Teoretyczne najwyższe dzienne spożycie [µg/kg m.c.*]	% ADI**
Mięśnie	100	0,300	0,50	16,7
Tłuszcz i skóra w naturalnych proporcjach	300	0,090	0,45	15,0
Wątroba	300	0,100	0,50	16,7
Nerki	600	0,050	0,50	16,7
Mleko	0	1,500	0,00	0,00
Jaja	0/ wykryto 100	0,100	0/ 0,17	0/ 5,56
Miód	0	0,020	0,00	0,00
				Σ 65,1/ 70,7

* m.c. – masa ciała, równa 60 kg

** %ADI = $\frac{\text{dzienne spożycie substancji [µg/kg m.c.]} \cdot 100\%}{\text{ADI [µg/kg m.c.]}}$

(14). Po zastosowaniu produktu leczniczego zgodnie z kaskadą nieznaną jest jednak okres karencji, jaki należy zastosować. Stosuje się wówczas §3 rozporządzenia ministra zdrowia wskazujący, że okres karencji dla jaj wynosi wtedy 7 dni, bez względu na to, jaki produkt leczniczy został zastosowany. Jednak z mojego doświadczenia wiem, iż niektóre substancje przeciwbakteryjne potrafią utrzymywać się w żółtkach jaj nawet do kilku tygodni. Przykładem jest doksycyklina, dla której siedmiodniowy okres karencji może okazać się niewystarczający.

W przypadku kłęski żywiołowej bądź też innego zagrożenia życia lub zdrowia zwierząt, produkty lecznicze weterynaryjne nieposiadające pozwoleń mogą być dopuszczone do obrotu na czas określony przez ministra właściwego do spraw zdrowia na wniosek ministra właściwego do spraw rolnictwa. Minister właściwy do spraw zdrowia może także w zaistniałym przypadku wydać zgodę na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego, który uzyskał pozwolenie wydane przez Radę Unii Europejskiej lub Komisję Europejską, jest dopuszczony do obrotu w państwie, z którego jest sprowadzany i jest niedostępny na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej – pod warunkiem że na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej nie jest dostępny produkt leczniczy zawierający tę samą lub te same substancje czynne, tę samą moc i postać co sprowadzany produkt leczniczy (15).

Czy MRL jest nieodzowny?

Jak wcześniej wspomniano, nadrzędnym powodem, z jakiego w krajach Unii Europejskiej wyznacza się wartości MRL, jest ochrona zdrowia konsumentów. Wykrycie i potwierdzenie obecności substancji powyżej tej wartości w badanych produktach spożywczych wiąże się z uruchomieniem określonych działań administracyjnych.

Świadczy to bowiem o nierespektowaniu zasad dobrej praktyki hodowlanej lub dobrej praktyki weterynaryjnej.

Ponieważ jednak wartości MRL są wyznaczane (nie wyliczone) w taki sposób, aby po spożyciu wszystkich produktów uwzględnionych w koszyku konsumenta zawierających daną substancję na poziomie MRL nie doszło do przekroczenia wartości ADI wliczonej dla tej substancji, po stwierdzeniu przekroczenia wyznaczonego limitu pozostałości należy wykonać ocenę narażenia konsumenta. I tak na przykład wykrycie w jajach doksycykliny na poziomie 100 µg/kg, pomimo iż każda jej ilość wykryta w jajach jest niezgodna z prawem, po wliczeniu w koszyk konsumenta nie spowoduje przekroczenia wyznaczonej dla niej wartości ADI, a zatem z toksykologicznego punktu widzenia nie stanowi zagrożenia dla zdrowia konsumenta (tab. 4). Wynika to z dużej wartości współczynnika bezpieczeństwa użytego do obliczeń, zazwyczaj równego 100. Obecnie, ze względu na poszerzenie wiedzy z zakresu farmakokinetyki i farmakodynamiki konkretnych substancji, współczynniki te mogą być zamienione na niższe, bardziej naukowo uzasadnione ludzkie różnice kinetyczne i dynamiczne oraz różnice gatunkowe w kinetyce i dynamice (16). W przypadku dostępności danych z nowych badań ADI może ulec zmianie.

Podsumowanie

Podział leków weterynaryjnych na dozwolone, niedozwolone i zakazane wynika z regulacji prawnych, które z kolei opierają się na wielokierunkowych badaniach toksykologicznych. Nadrzędnym powodem tych badań jest zabezpieczenie zdrowia konsumentów. Odbywa się to poprzez wyznaczenie czasów karencji dla weterynaryjnych produktów leczniczych po zastosowaniu u zwierząt. Przestrzeganie czasów karencji

jest podstawą do produkowania żywności wolnej od pozostałości leków w stężeniach wyższych od wartości MRL, co pozwala na utrzymanie pozostałości po leczeniu na akceptowalnym toksykologicznie poziomie. Pomaga jednocześnie państwowej służbie weterynaryjnej przeciwdziałać zagrożeniom wynikającym ze stosowania produktów medycznych weterynaryjnych.

Piśmiennictwo

- Krystallis A., Frewer L., Rowe G., Houghton J., Kehagia O., Perrea T. (2007). A perceptual divide? Consumer and expert attitudes to food risk management in Europe. *Health, Risk & Society*, 2007, 9, 407–424.
- Żakowska-Biemans S.: Bezpieczeństwo żywności w opinii polskich konsumentów. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2009, 42, 1000–1005.
- Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, *Dz. Urz. Min. Zdrowia* z 2015 r., poz. 15.
- Rozporządzenie (WE) nr 178/2002 Parlamentu Europejskiego i Rady z 28 stycznia 2002 r. ustanawiające ogólne zasady i wymagania prawa żywnościowego, powołujące Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności oraz ustanawiające procedury w zakresie bezpieczeństwa żywności, *Dz. Urz. UE* z 1.2.2002, L 31/1, 463–486.
- Rozporządzenie Komisji (UE) nr 37/2010 z 22 grudnia 2009 r. w sprawie substancji farmakologicznie czynnych i ich klasyfikacji w odniesieniu do maksymalnych limitów pozostałości w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego. *Dz. Urz. UE* z 20.1.2010, L 15, 1–72.
- Rozporządzenie Komisji (WE) nr 124/2009 z 10 lutego 2009 r. ustalające maksymalne zawartości w żywności kokcydiostatyków i histomonostatyków pochodzących z nieuniknionego zanieczyszczenia krzyżowego tymi substancjami pasz, dla których nie są one przeznaczone. *Dz. Urz. UE* z 11.2.2009, L 40, 7–11.
- Rozporządzenie Komisji (UE) NR 610/2012 z 9 lipca 2012 r. zmieniające rozporządzenie (WE) nr 124/2009 z 10 lutego 2009 r. ustalające maksymalne zawartości w żywności kokcydiostatyków i histomonostatyków pochodzących z nieuniknionego zanieczyszczenia krzyżowego tymi substancjami pasz, dla których nie są one przeznaczone. *Dz. Urz. UE* z 10.7.2012, L 178, 1–3.
- Dyrektywa Komisji 2009/8/WE z 10 lutego 2009 r. zmieniająca załącznik I do dyrektywy 2002/32/WE Parlamentu Europejskiego i Rady w odniesieniu do maksymalnych zawartości kokcydiostatyków i histomonostatyków pochodzących z nieuniknionego zanieczyszczenia krzyżowego w paszach, dla których nie są one przeznaczone. *Dz. Urz. UE* z 11.2.2009, L 40, 19–25.
- Note for guidance on the risk analysis approach for residues of veterinary medicinal products in food of animal origin, *EMEA/CVMP/187/00-FINAL* 2001, 1–11.
- Shryock T. R., Richwine A.: The interface between veterinary and human antibiotic use. *Ann. NY Acad. Sci.* 2010, 1213, 92–105.
- Cerniglia C.E., Pineiro S.A., Kotarski S.F.: An update discussion on the current assessment of the safety of veterinary antimicrobial drug residues in food with regard to their impact on the human intestinal microbiome. *Drug Test. Anal.* 2016, 8, 539–548.
- Gbylik-Sikorska M., Posylniak A., Sniegocki T., Zmudzki J.: Liquid chromatography–tandem mass spectrometry multiclass method for the determination of antibiotics residues in water samples from water supply systems in food-producing animal farms. *Chemosphere*, 2015, 119, 8–15.
- Dębiec P.: Prawne aspekty stosowania produktów leczniczych u zwierząt poza wskazaniami rejestracyjnymi. *Życie Wet.* 2014, 89, 876–878.
- Dyrektywa 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych. *Dz. Urz. UE* z 28.11.2001, L 311, 12–13.
- Ustawa z 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, *Dz. U.* 2008 nr 45 poz. 271, 16–19.
- Woodward K.N.: *Toxicological Effects of Veterinary Medicinal Products in Humans.* vol. 1, Royal Society of Chemistry, 2012, 40–50.

Dr Maria Piątkowska,
e-mail: marta.piatkowska@piwet.pulawy.pl