

# Резистентність до антибіотиків і виправдане застосування антибіотиків у ветеринарній медицині

## ➔ Рекомендації FVE

На сьогодні антибіотики застосовуються у якості лікувальних та профілактичних засобів при багатьох хворобах тварин і птиці по всьому світу. Це невідворот-но призводить до виникнення резистентності у мікроорганізмів, що є природним і закономірним явищем. Не є виключенням і гуманна медицина. Так, виникнення полірезистентних до багатьох антибіотиків форм мікроорганізмів вже давно привернуло увагу до практики застосування цих препаратів. Не зовсім зрозумілою залишається питома роль застосування антибіотиків у ветеринарній практиці як фактор, що призводить до виникнення резистентних форм у гуманній медицині.

Розвиток резистентних форм мікроорганізмів повинен бути зведений до мінімального, і це буде головною запорукою продовження актуальності існування певних препаратів. Дійсно, застосування антибіотиків повинно відбуватися коли вони справді необхідні, а підбір "правильного" антибіотику повинен ґрунтуватися на цілому ряді факторів. Метою даної директиви є привернення уваги ветеринарних лікарів до проблеми мікробної резистентності та огляд основних принципів поміркованої обґрунтованої антибіотикотерапії. Застосування антибіотиків повинно розглядатися у асоціативному зв'язку з аналізом умов утримання тварин, їх фізіологічного стану, гігієни, годівлі, імунологічного статусу та схеми вакцинації. У будь-якому випадку перевага повинна надаватися саме комплексному підходу до лікування хворої тварини, а не лише антибіотикотерапії.

Термін "антибіотик", який застосовується у даному документі, означає будь-які протимікробні засоби, котрі застосовуються перорально, місцево або парентерально хворій тварині, зумовлюючи при цьому терапевтичний або протективний ефект. Мова йде як про антибіотики природного походження, так і синтетичні. До групи "антибіотики" не входять дезінфектанти та кокцидіостатики.

### Резистентність до антибіотиків: огляд

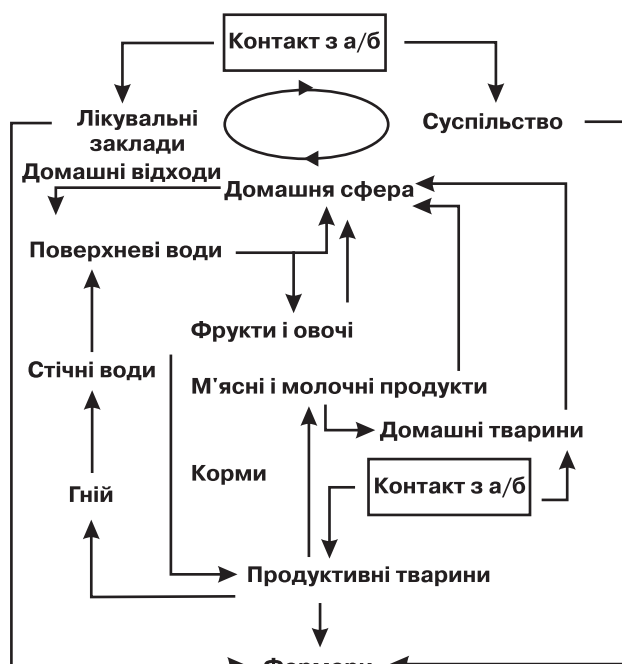
Як не парадоксально, але резистентність мікроорганізмів до антибіотиків існувала ще до повсемісного застосування цих протимікробних засобів. Проте, будучи обмеженим, це явище ще не створювало таких проблем для гуманної і ветеринарної медицини. Більшість резистентних форм мікроорганізмів з'явилися у результаті генетичних змін внаслідок мутацій передачі генетичного матеріалу впродовж життя та подальшої селекції.

### Набута резистентність: мутація чи передача генетичної інформації?

Мутаційна резистентність розвивається у результаті спонтанних змін у ділянці бактеріальної хромосоми, що контролює сприйнятливість до певних антибіотиків. Присутність препарату слугує механізмом селекції, що зумовлює пригнічення росту сприйнятливих форм та селекцію резистентних. Спонтанні мутації передаються вертикальним шляхом. Передача генів також характерна для бактерій. Плазмідні (позахромосомні ДНК), транспозони і інтегриони (короткі ДНК-последовності) можуть передаватися як вертикально, так і горизонтально, і кодувати реалізацію полірезистентності. Встановлено, що більшість випадків набутої полірезистентності зумовлені саме плазмідами.

### Полірезистентність

У розвитку резистентності задіяні багато механізмів, навіть по відношенню до якогось одного антибіотика. Існує поняття перехресної резистентності до антибіотиків, які є хімічно споріднені (наприклад, поліміксин В та колістин, неоміцин і канаміцин), проте зустрічається і по відношенню до неспоріднених сполук (наприклад, еритроміцин – лінкоміцин). Застосування одного з таких препаратів автоматично розвиватиме резистентність і до іншого.



**Епідеміологія**

*Механізми резистентності*

Механізми резистентності можуть змінюватися під зовнішнім впливом антибіотиків, а також в залежності від:

- ♦ чисельності популяції мікроорганізмів;
- ♦ преваленції активних генів резистентності до контакту з антибіотиком;
- ♦ придатності певної популяції мікроорганізмів до конкуренції з іншими мікроорганізмами навколишнього середовища, які не мали контакту з антибіотиками.

*Передача резистентності*

Є ряд факторів розповсюдження резистентних мікроорганізмів, як коменсалів, так і патогенних:

- ♦ Тварини та їх виділення;
- ♦ Корми та продукти тваринного походження, контаміновані в процесі переробки;
- ♦ Фрукти або овочі, які надходять з забрудненого середовища;
- ♦ Контамінована вода;
- ♦ Люди.

За будь-якого контакту людини і тварини з антибіотиками відбувається певна селекція резистентних форм мікроорганізмів. Вона залежатиме від виду антибіотику, кількості оброблених особин, режиму дозування і тривалості курсу лікування. Застосування антибіотиків повинно здійснюватися за реальною потребою.

Якщо застосування антибіотиків у гуманній медицині є основним фактором, що зумовлює виникнення резистентних форм у людській популяції, то прямі контакти з тваринами та споживання контамінованої продукції тваринництва вважаються головними факторами перенесення резистентності від тварини до людини.

До того ж, допоки основна увага надається перенесенню резистентних форм мікроорганізмів від продук-

тивних тварин до людини, слід мати на увазі, що люди і тварини мають відношення до одних і тих же резервуарів резистентності. Ветеринари повинні попереджувати власників тварин щодо можливої небезпеки. Фермери і власники тварин повинні мати на увазі, що домашні тварини, уражені збудниками зооантропонозних інфекцій, які отримують антибіотикотерапію, можуть передавати селекціоновані резистентні форми дітям раннього віку, особам похилого віку, пацієнтам у стані імуносупресії або тим, що доглядають за продуктивними тваринами. Встановити першоджерело виникнення резистентності завжди непросто.

**Виправдане застосування антибіотиків: принципи**

Виправдане застосування антибіотиків є невід'ємною частиною належної ветеринарної практики, так як це основний шлях оптимізації клінічного ефекту застосування антибіотиків та запобігання селекції резистентних форм мікроорганізмів. Отже, призначення антибіотиків повинен здійснювати компетентний фахівець.

**Вибір адекватного антибіотику**

Вибір адекватного антибіотику повинен ґрунтуватися на:

*1) Точно поставленому діагнозі*

На підставі даних клінічних досліджень і потенційного позитивного ефекту від запланованої антибіотикотерапії ветеринарний лікар призначає адекватну схему лікування. Якщо провести безпосереднє клінічне обстеження не має можливості, діагноз повинен ґрунтуватися на попередньому досвіді, знаннях епізоотичної ситуації на фермі та на підставі результатів визначення чутливості. Антибіотикотерапія повинна забезпечити припинення подальшого розповсюдження інфекції, скоротити тривалість захворювання, зменшити ризик виникнення вторинних ускладнень.

*2) Виборі препарату, рекомендованого до застосування у певних видів тварин*

Визначальними факторами, які дають змогу препаратам потрапити на медичний ринок є їх якість, безпека та ефективність. Тому препаратами першого вибору слід вважати саме ті, які офіційно рекомендовані для застосування у даного виду тварин за даної патології.

*3) Клінічній ефективності, встановленій в результаті тривалих випробувань*

Якщо офіційно рекомендованого препарату для даної патології не визначено, вибір альтернативного засобу базується на результатах адекватно проведених клінічних випробувань, які довели ефективність цього засобу. Стихійне необґрунтоване застосування протимікробних засобів неприпустиме.

*4) Даних щодо чутливості мікроорганізмів – етіологічних агентів*

При застосуванні антибіотику слід бути певним, що етіологічні агенти даного захворювання точно або

ймовірно будуть чутливими до обраного засобу. Ідеальний варіант – визначення чутливості мікроорганізмів перед початком протимікробної терапії. Лише у випадку швидкого розповсюдження захворювання та високої летальності антибіотикотерапію розпочинають на підставі клінічних ознак, проте визначення чутливості все ж слід провести для того, щоб у разі неспішності проведеного лікування змінити препарат, ґрунтуючись вже на чітко визначеній чутливості мікробних культур. Тестування чутливості відображає ефективність препарату *in vitro*, проте ефективність його *in vivo* залежатиме від того, чи відбудеться накопичення препарату у достатньо високій концентрації у вогнищі інфекції, природи патологічного процесу та імунної відповіді хазяїна.

*5) Знанні фармакокінетики/поширення в тканинах*

Такі параметри фармакокінетики, як біодоступність, поширення в тканинах, тривалість напівжиття забезпечують досягнення даним препаратом вогнища інфекції. Важливу роль відіграє період виведення препарату із організму, доступність лікарської форми та метод введення. Слід уникати препаратів із пролонгованим оральним курсом, так як це збільшує шанси селекції резистентних штамів.

Тестування чутливості мікроорганізмів орієнтує лікаря на певний напрямок, але зовсім не гарантує ефективності *in vitro*.

*6) Даних щодо імунного статусу тварин*

Якщо тварина уражена бактеріальною інфекцією із важким перебігом та імуносупресивною дією, слід надати перевагу бактерицидним засобам, так як бактеріостатичні антибіотики передбачають достатню активність імунної системи тварини.

*7) Адекватному спектрі активності*

Обраний препарат повинен бути ефективним проти етіологічних агентів захворювання, справляючи якнайменший ефект на інші види мікроорганізмів. Ризик виникнення резистентних форм мікроорганізмів у певної тварини, популяції тварин і ризик передачі їх до інших тварин буде вищим при застосуванні антибіотиків широкого спектру дії, так як вони чинять виражений пресинг не лише на мікроорганізми-мішені, але і на інші. Отже, ґрунтуючись на результатах виділення мікробних культур та визначення їх чутливості до протимікробних засобів, за наявності адекватного антибіотику обмеженого спектру дії потрібно застосовувати саме його. Виключення складають випадки важких інфекцій із гострим перебігом та безпосередньою загрозою життю людини чи тварини – тут використовують антибіотики не зважаючи на можливі негативні наслідки.

*8) Знаннях про можливість комбінацій з іншими препаратами*

При комбінуванні препаратів слід пам'ятати про можливі негативні сторони, такі як підвищення токсичності, фармакологічний антагонізм і селекція резистентних штамів. Проте, використання комбінації про-

тимікробних засобів може бути виправданим при невдалих спробах моноантибіотикотерапії або коли встановити збудника і визначити його чутливість немає можливості.

Антибіотикотерапія може бути невдалою, якщо збудник є або став резистентним до обраних препаратів.

Серед інших причин, не пов'язаних із резистентністю, можна відзначити такі:

- ♦ Власник тварини не виконує призначень лікаря;
- ♦ Призначена доза препарату недостатня або недостатньо тривалий курс лікування;
- ♦ Обрано не той антибіотик;
- ♦ Антибіотик не досягає вогнища інфекції;
- ♦ Недостатня імунна відповідь;
- ♦ Інактивація діючої речовини компонентами корму, мінеральними сполуками води.

**Правила застосування адекватного антибіотику**

При використанні антибіотику слід ретельно дотримуватися настанови до застосування із врахуванням виду тварини, особливостей патологічного процесу, режиму дозування, періоду напіввиведення та умов зберігання.

**Режим дозування**

Дотримання рекомендованого режиму дозування та способу введення дозволяє запобігти суб-терапевтичним дозам, що зумовлюють недостатню ефективність курсу лікування, і підсилюють ризик виникнення резистентності. Фармакодинамічні властивості кожного антибіотику реалізуються повністю лише при дотриманні рекомендованого режиму дозування і способу введення.

**Тривалість курсу лікування**

В більшості випадків рекомендований курс лікування вказується у інструкції. Недостатньо тривале застосування антибіотику може призвести до відновлення інфекційного процесу та селекції резистентних штамів.

З іншого боку, застосування антибіотику повинно бути припинене як тільки імунна система хазяїна повертається до нормального функціонального стану. Це зменшить тривалість дії препарату на бактеріальну флору кишечника.

**Групова терапія**

У деяких сферах, таких як свинарство, птахівництво, рибицтво, за умов виникнення ознак захворювання у групи тварин, обробці антибіотиками у терапевтичних дозах підлягають як хворі, так і здорові особини. Метою групової обробки є лікування хворих тварин та профілактика розповсюдження інфекції серед поголів'я.

При масовому застосуванні протимікробних засобів обов'язково враховують особливості утримання тварин, їх годівлі, графік вакцинації та фізіологічний стан.

### Планові обробки

Планові обробки проводяться за певних обставин як частина програми контролю деяких захворювань. Застосування планових обробок доцільне за умов високого ризику виникнення спалаху інфекції, проте переоцінка епізоотичної ситуації може вплинути на прийняття рішення щодо проведення цього заходу за даних умов. Кожна така процедура повинна ретельно протоколюватися.

### Призначення, використання і реєстрація

Антибіотики призначаються безпосередньо лікарем. Інформація про такі засоби повинна фіксуватися самим лікарем, постачальником препарату і користувачем – власником тварин. Власникам тварин обов'язково надається і детально роз'яснюється письмова інструкція щодо дозування, тривалості курсу лікування та періоду напіввиведення. Та кількість антибіотику, яку лікар залишає власнику тварини, повинна реально відображати потреби. Рештки препарату після закінчення курсу лікування власнику слід утилізувати згідно рекомендацій лікаря.

### Поширені помилки антибіотикотерапії:

- ♦ Неправильний діагноз
- ♦ Призначено недостатньо високі дози
- ♦ Препарат не ефективний при даній патології
- ♦ Тварина уражена вірусною інфекцією, не ускладненою бактеріями
- ♦ Схему антибіотикотерапії змінено занадто швидко
- ♦ Невідповідність до інструкції



### Підсумок

Універсальних настанов на всі випадки не існує. Загальні принципи, висвітлені у даній настанові, повинні розглядатися у розрізі конкретних обставин, які мають місце, тому дані принципи повинні бути адаптовані до регіональних та практичних програм контролю інфекційних захворювань.

### Координоване дослідження резистентності

На сьогоднішній час відчутний дефіцит даних щодо резистентності мікроорганізмів до антибіотиків. Існуючі дані іноді важко інтерпретувати та порівняти, так як вони отримані у різних умовах. Комплексні дослідження повинні бути направлені на мікроорганізми, які мають значення як для гуманної, так і для ветеринарної медицини. Зразки для досліджень повинні відбиратися з ферм, боєнь, партій харчових продуктів та кормів для виявлення резистентних форм патогенних мікроорганізмів із зоонозним і антропозоонозним потенціалом. Отримані дані допоможуть розробити або скоригувати програми застосування антибіотиків у тому чи іншому випадку.

### Моніторинг застосування антибіотиків

Проведення моніторингу застосування антибіотиків необхідне для:

- ♦ Виявлення зв'язків між споживанням антибіотиків та розвитком резистентності;
- ♦ Встановлення чи адекватною є настанова по застосуванню певного препарату.

### Альтернативи антибіотикам і комплексні програми контролю боротьби з інфекційними захворюваннями

Розробка плану запобіжних заходів щодо інфекцій, що сприятимуть зниженню потреби у антибіотиках є дуже актуальним завданням.

Відомо, що запобігти захворюванню завжди краще, ніж лікувати. У продуктивних тварин антибіотикотерапія повинна бути лише частиною, але не заміником комплексної програми контролю інфекційних захворювань у стаді. Такі програми передбачають дотримання гігієнічних норм, проведення заходів з біобезпеки, дезінфекції, за потреби внесення змін до схеми утримання, годівлі, вакцинації і т. д..

Обережне і обґрунтоване застосування антибіотиків – запорука до збереження їх ефективності.