

Monitoring zużycia leków przeciwdrobnoustrojowych u bydła, trzody chlewnej i koni w Polsce w latach 2014–2016 na podstawie Programu Wieloletniego

Dorota Krasucka¹, Bogumił Biernacki¹, Jakub Szumiło¹, Artur Burmańczuk²

z Zakładu Farmacji Weterynaryjnej Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach¹ oraz Zakładu Farmakologii Katedry Przedklinicznych Nauk Weterynaryjnych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie²

Od czasu odkrycia penicyliny w 1928 r. antybiotyki stały się podstawową składową terapii zakażeń u ludzi i zwierząt. Od pierwszego klinicznego zastosowania penicyliny w 1940 r., odkryto i wprowadzono do leczenia znaczącą liczbę nowych grup antybiotyków, ale ich nadmierne stosowanie stało się przyczyną wielu nieoczekiwanych problemów (1). Najważniejszym z nich jest stale rosnąca liczba drobnoustrojów opornych na te leki. Oporność określa na jest jako zdolność drobnoustroju do

przetwarzania w obecności antybiotyków. Wyróżnia się dwa typy oporności – wrodzoną (naturalną) i nabytą. Oporność naturalna to cecha stała dla gatunku lub grupy bakterii i jest wynikiem słabej penetracji antybiotyku przez ściany i błony komórkowe. Nabyta oporność jest wynikiem utraty przez drobnoustroje wrażliwości. Spowodowana jest zmianami zachodzącymi w ich genomie na skutek mutacji lub nabywania od innych bakterii genu bądź genów oporności. Poznano kilka mechanizmów oporności:

- efluks – polega na aktywnym usuwaniu antybiotyku z komórki bakteryjnej, za pomocą wyspecjalizowanych pomp;
- reakcja by-pass – drobnoustroje wytwarzają alternatywny szlak metaboliczny umożliwiający im przeżycie wobec stosowanego antybiotyku;
- hydroliza enzymatyczna cząsteczki antybiotyku – drobnoustroje, wytwarzając odpowiednie enzymy (np. laktamazy), powodują hydrolizę leku i osłabienie lub zahamowanie jego działania;
- enzymatyczna modyfikacja cząsteczki antybiotyku – enzymy produkowane przez bakterie zmieniają strukturę chemiczną antybiotyku i zmniejszają jego skuteczność antybakteryjną;
- horyzontalny transfer genów – możliwość przekazywania nawzajem informacji genetycznej przez bakterie, zaktodowanej w plazmidach, nadającej drobnoustrojom umiejętność wykształcenia mechanizmów oporności. Transfer genów ma w praktyce nieograniczony zasięg, zachodzi między różnymi szczepami bakterii, prowadząc do wytworzenia u drobnoustrojów bardzo niebezpiecznej oporności wielolekowej (2). Oporność ta występuje głównie w środowisku szpitalnym. Wyróżnia się szczepy wielo-oporne (multi-drug resistant – MDR),

Tabela 1. Kategorie weterynaryjnych produktów przeciwdrobnoustrojowych wg ATCVet

Kategorie weterynaryjnych produktów przeciwdrobnoustrojowych do stosowania:	Kody ATCVet (przykłady)
- dojelitowego antimicrobial agents for intestinal use	QA07AA; QA07AB
- wewnątrzmacicznego antimicrobial agents for intrauterine use	QG51AA; QG51AC; QG51AE; QG51AX QG51BA; QG51BC; QG51BE
- wewnętrznego – układowego antimicrobial agents for systemic use	QJ01
- dowymieniowego antimicrobial agents for intramammary use	QJ51
- przeciw pasożytniczego antimicrobial agents used as antiparasitic agents	QP51AG

niewrażliwe, na co najmniej dwa lub trzy antybiotyki z różnych grup terapeutycznych, szczepy bardzo szeroko odporne (extensively resistant – XDR), a także zupełnie nową grupę drobnoustrojów niewrażliwych na wszystkie dostępne leki (pan-drug resistant – PDR; 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

Ze względu na obserwowane w ostatnich dekadach niepokojące trendy w zakresie narastania zjawiska antybiotykoodporności, podjęto w wielu krajach szereg działań mających na celu monitorowanie stosowania antybiotyków oraz promowanie racjonalnej antybiotykoterapii (4, 11, 7). Od 2009 r. państwa członkowskie Unii Europejskiej uczestniczą w Europejskim Programie Nadzorowania Konsumpcji Weterynaryjnych Produktów Przeciwdrobnoustrojowych (The European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption – ESVAC). Misją ESVAC jest opracowanie zharmonizowanego podejścia do zbierania i raportowania danych dotyczących użycia produktów przeciwdrobnoustrojowych w połączeniu z oceną skuteczności ich stosowania u zwierząt gospodarskich.

W efekcie pierwszych badań okazało się, że nie ma jednolitego systemu nazewnictwa środków przeciwdrobnoustrojowych umożliwiającego porównanie poziomu zużycia pomiędzy krajami, regionami czy ośrodkami. Dlatego w celu ułatwienia wymiany danych wprowadzono zuniifikowaną klasyfikację leków – system identyfikacji zwany systemem ATC, który dotyczy medycyny ludzi, natomiast ATCVet – medycyny weterynaryjnej i oparty jest na klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej produktu leczniczego (12). Jest to system porządkujący leki. Klasyfikacja ta jest kontrolowana przez Centrum Współpracy nad Metodologią Statystyczną Leków (Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology) mające swoją siedzibę w Norwegii i podlegające pod Światową Organizację Zdrowia – WHO. System ma strukturę drzewa, w którym najniższy anatomiczny poziom określa miejsce działania,

a wyższy precyzuje lek na drodze funkcji terapeutycznej, cechy farmakologicznej i przynależności do określonej grupy chemicznej. Kod leku weterynaryjnego w klasyfikacji ATCVet jest ośmiopozycyjny i jest kombinacją liter i cyfr. Pierwszy poziom – jedna litera – określa grupę anatomiczną; drugi poziom – dwie cyfry – określa grupę terapeutyczną; trzeci poziom – jedna litera – określa podgrupę farmakologiczną; czwarty poziom – jedna litera podgrupę chemiczną, a ostatni poziom piąty – dwie cyfry – wskazuje na konkretną substancję chemiczną (tab. 1).

1. Przykład QC03CA01: Q określa zawsze lek weterynaryjny, C – układ sercowo-naczyniowy, drugi poziom QC03 – moczopędny, trzeci poziom QC03C – grupa silnie działających leków moczopędnych, diuretyki pętlowe (high ceiling diuretic, loop diuretic), czwarty poziom QC03CA – sulfonamidy, piąty poziom QC03CA01 furosemid.

2. Przykład QJ01CA04 – pierwszy poziom J – leki stosowane w zakażeniach, drugi poziom J01 – przeciwbakteryjne, trzeci poziom J01C beta-laktamy (penicyliny), czwarty poziom J01CA – penicyliny o szerokim spektrum, piąty poziom QJ01CA04 – amoksycylina.

Dla ułatwienia osiągnięcia celów proponowanych przez ESVAC wprowadzono pojęcia zdefiniowanej dawki dziennej dla

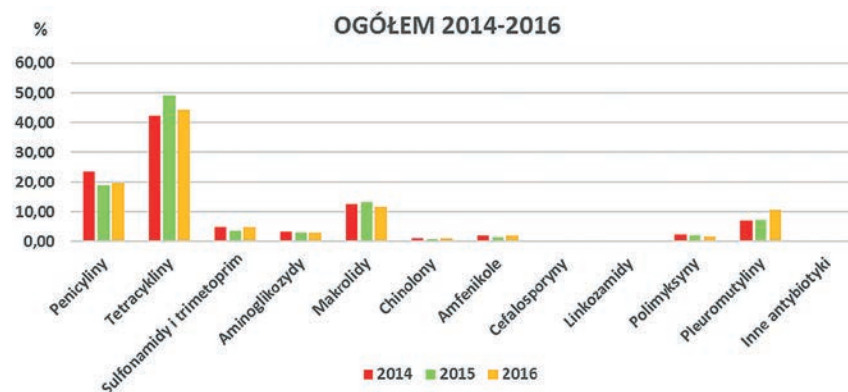
Monitoring of veterinary antimicrobials consumption in cattle, swine and horses in Poland, in the 2014–2016, based on Multiannual Program

Krasucka D.¹, Biernacki B.¹, Szumiło J.¹, Burmańczuk A.², Department of Veterinary Pharmacy, National Veterinary Research Institute, Puławy¹, Sub-Department of Pharmacology, Department of Preclinical Veterinary Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin²

Since 2009, the European Medicines Agency (EMA), launched the program to develop harmonized approach to the collection and reporting of data on the use of antimicrobial agents in animals in the European Union (EU), and the European Economic Area (EEA). For this purpose, the project European Monitoring Program for Consumption of Veterinary Antimicrobial Agents (ESVAC), was set up. The aim of this study was to present the overall use of different classes of antibacterial agents in cattle, pigs and horses in Poland, in years 2014–2016. During this survey, veterinary surgeons from different voivodships, have submitted 93 reports in 2014, 95 reports in 2015 and 97 reports in 2016. This monitoring has indicated permanent trend in the use of penicillins and tetracyclines in cattle and pigs, and significant increase in consumption of these groups of veterinary medicinal products in horses, whereas the use of sulfonamides and aminoglycosides in all animal species has significantly decreased.

Keywords: monitoring, antibiotics, cattle, pigs, horses.

zwierząt (defined daily dose for animal – DDDvet) oraz określony „kurs” dawki (defined course dose for animal – DCDvet). Zdefiniowana dawka dzienna dla zwierząt jest to zakładana średnia dawka leku na kilogram masy zwierzęcia danego gatunku na dzień, natomiast drugie pojęcie ma określać zakładaną średnią dawkę leku na kilogram masy zwierzęcia danego gatunku na czas leczenia. Koncepcja zbierania



Ryc. 1. Procentowy udział antybiotyków i sulfonamidów stosowanych przez lekarzy weterynarii w Polsce w latach 2014–2016 w leczeniu bydła, trzody chlewnej i koni

Tabela 2. Procentowy udział antybiotyków i sulfonamidów stosowanych przez lekarzy weterynarii w Polsce w latach 2014–2016 w leczeniu bydła, trzody chlewnej i koni

Nazwa grupy	2014	2015	2016
Penicyliny	23,40	18,98	19,72
Tetracykliny	42,34	49,07	44,53
Sulfonamidy z trimetoprimem	4,75	3,51	4,90
Aminoglikozydy	3,38	2,88	2,85
Makrolidy	12,69	13,22	11,69
Chinolony	1,13	0,83	1,06
Amfenikole	1,88	1,43	1,86
Cefalosporyny	0,39	0,31	0,46
Linkozamidy	0,28	0,29	0,19
Polimyksyny	2,25	1,87	1,67
Pleuromutyliny	6,90	7,28	10,65
Inne antybiotyki	0,60	0,34	0,42

danych i analizy dla leków przeciwdrobnoustrojowych stosowanych w terapii zwierząt będzie kontynuowana w przyszłości (13, 14).

W latach 2014–2016 w Zakładzie Farmacji Weterynaryjnej Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego monitorowano

zużycie leków przeciwdrobnoustrojowych u bydła, trzody chlewnej i koni. Monitorowanie polega na zbieraniu danych o ilości stosowanych leków, analizie struktury ich stosowania z podziałem na grupy lub konkretne substancje z uwzględnieniem gatunków zwierząt gospodarskich objętych monitoringiem. Celem pracy jest prezentacja procentowego udziału leków przeciwdrobnoustrojowych w leczeniu bydła, trzody chlewnej i koni w Polsce w latach 2014–2016.

Materiał i metody

W badaniach analizowano raporty złożone w latach 2014–2016: 2014 – 93, 2015 – 95, 2016 – 97 przez lekarzy weterynarii z różnych województw w Polsce.

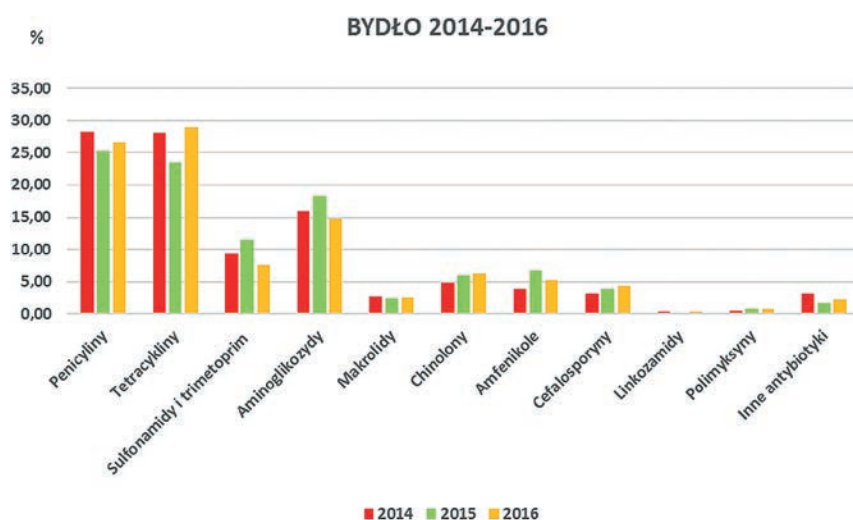
Opracowano elektroniczną bazę danych zawierającą informacje o wszystkich produktach leczniczych weterynaryjnych (PLW) dopuszczonych do obrotu na terenie Polski w oparciu o aktualny rejestr Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Lekarze weterynarii drogą internetową przekazywali raporty dotyczące stosowania antybiotyków i sulfonamidów. Na podstawie tych danych obliczono ilości zużytych leków oraz określono procentowy udział produktów przeciwbakteryjnych wyrażony w postaci substancji farmakologicznie czynnych. Na podstawie opracowanych danych można określić preferencje terapeutyczne lekarzy dla poszczególnych gatunków zwierząt.

Wyniki i omówienie

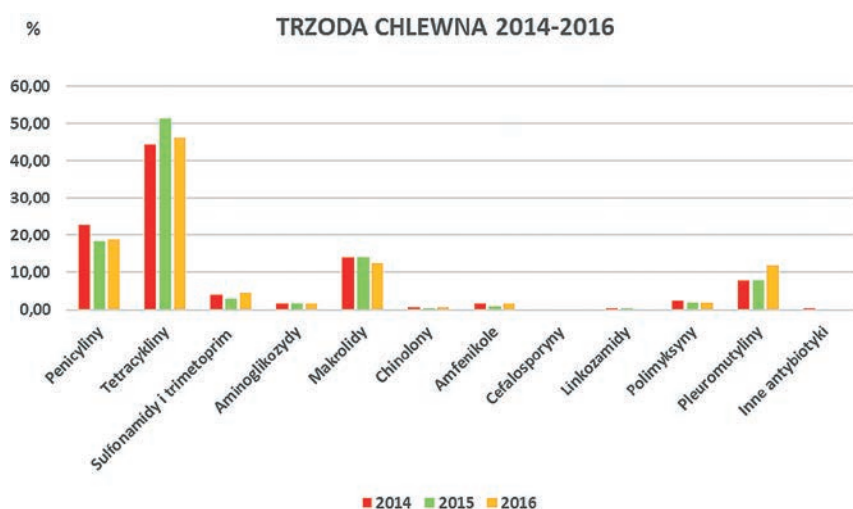
W latach 2014–2016 zastosowane w terapii ilości poszczególnych grup antybiotyków i sulfonamidów wykazywały zbliżone wartości. Najczęściej stosowane były tetracykliny i penicyliny, w dalszej kolejności makrolidy, pleuromutyliny, sulfonamidy z trimetoprimem, aminoglikozydy, polimyksyny, amfenikole, chinolony, inne antybiotyki (np. bacytracyna), cefalosporyny i linkozamidy (ryc. 1, tab. 2).

U bydła, jak wynika z analizy danych, najczęściej stosowanymi antybiotykami były tetracykliny i penicyliny, natomiast w mniejszym stopniu aminoglikozydy i sulfonamidy z trimetoprimem. W 2015 r. nastąpił zauważalny spadek stosowania penicylin i tetracyklin, natomiast wzrost stosowania aminoglikozydów, sulfonamidów z trimetoprimem oraz amfenikoli w stosunku do 2014 i 2016 r. (ryc. 2).

U trzody chlewnej najczęściej stosowane były tetracykliny, natomiast w znacznie mniejszej ilości penicyliny, makrolidy oraz pleuromutyliny. W latach 2015–2016 nastąpił spadek stosowania penicylin w porównaniu z 2014 r. Wyraźny wzrost udziału



Ryc. 2. Procentowy udział antybiotyków i sulfonamidów stosowanych przez lekarzy weterynarii w Polsce w latach 2014–2016 w leczeniu bydła



Ryc. 3. Procentowy udział antybiotyków i sulfonamidów stosowanych przez lekarzy weterynarii w Polsce w latach 2014–2016 w leczeniu trzody chlewnej

tetracyklin w leczeniu wystąpił w 2015 r., a pleuromutylin w 2016 r. (ryc. 3).

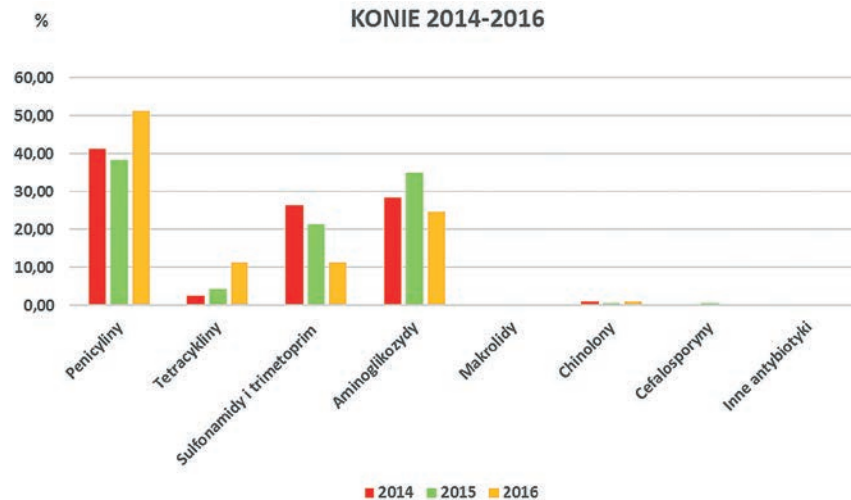
U koni najchętniej stosowane były penicyliny, aminoglikozydy, sulfonamidy z trimetoprimem. W 2016 r. nastąpił wyraźny wzrost stosowania penicylin oraz tetracyklin w porównaniu z poprzednimi latami. W badanym okresie nastąpił wyraźny spadek stosowania sulfonamidów i aminoglikozydów (ryc. 4).

Wyniki monitorowania wskazują na utrzymujący się wysoki odsetek stosowania penicylin i tetracyklin u bydła i trzody, z wyraźnym wzrostem zużycia u koni oraz zmniejszenie ilości sulfonamidów i aminoglikozydów u wszystkich badanych gatunków zwierząt.

Wyniki monitorowania stosowania antybiotyków i sulfonamidów pozwalają na szacunkową ocenę stosowania ilości użytych leków w farmakoterapii zakażeń oraz ustalenie trendów stosowania produktów leczniczych weterynaryjnych. Wyniki prowadzonego programu badawczego mogą również stanowić uzupełniający element krajowych programów analizujących ryzyko nabywania lekooporności drobnoustrojów.

Piśmiennictwo

1. Saga T. Yamaguchi K.: History of antimicrobial agents and resistant bacteria. *JMAJ* 2009, **52**, 103–108.
2. Blair J.M.A., Webber M.A.A.J., Ogbolu D.O., Piddock L.J.V.: Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat. Rev. Microbiol.* 2015, **13**, 42–51.
3. Chojacka A., Jakubiec K., Jakimiak B., Rohm-Rodowald E., Kanclerski K.: Znaczenie zjawiska efflux jako mechanizmu oporności bakterii na substancje czynne środków dezynfekcyjnych. *Przegląd Epidemiol.* 2012, **66**, 39–44.



Ryc. 4. Procentowy udział antybiotyków i sulfonamidów stosowanych przez lekarzy weterynarii w latach 2014–2016 w Polsce w leczeniu koni

4. Hankiewicz-Ziolkowska K., Gospodarek E.: Mechanizmy oporności na antybiotyki i chemioterapeutyki pałeczek *Stenotrophomonas maltophilia*. *Post Mikrobiol.* 2014, **53**, 135–40.
5. Hunter P.A., Dawson S., French G.L., Goossens H., Hawkey P.M., Kuijper E.J., Wilcox M.H.: Antimicrobial-resistant pathogens in animals and man: prescribing, practices and policies. *J. Antimicrob. Chemoth.* 2010, **65**, 3–17.
6. Marciniak P.: Oporność bakterii na antybiotyki. *Gaz. Farm.* 2008, **12**, 30–32.
7. Przeniosło-Siwczyńska M., Kwiatek K., Wasyl D.: Use of antimicrobial agents in food producing animals and the problem of antimicrobial resistance. *Med. Weter.* 2015, **71**, 663–669.
8. Silva J.: Mechanisms of antibiotic resistance. *Current Therapeutic Research* 1996, **57**, 30–35.
9. Tang S.S., Apisarnthanarak A., Hsu L.Y.: Mechanisms of β -lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community- and healthcare-associated multi-drug-resistant bacteria. *Adv. Drug. Deliver. Rev.* 2014, **78**, 3–13.
10. Tenover F.C.: Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am. J. Med.* 2006, **119**, 3–10.
11. Namysłowska A., Laudy A.E., Tyski S.: Mechanizmy oporności *Acinetobacter baumannii* na związki przeciwbakteryjne. *Post. Mikrobiol.* 2015, **54**, 4, 392–406.
12. Dahlin A., Eriksson A., Kjartansdottir T., Markestad A., Odensvik K.: The ATCVet classification system for veterinary medicinal products. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2001, **24**, 141–142.
13. Chauvin C., Madec F., Guillemot D., Sanders P.: The crucial question of standardisation when measuring drug consumption. *Vet. Res.* 2001, **326**, 533–543.
14. EMA: Sales of veterinary antimicrobial agents in 29 European countries in 2014. EMA/61769/2016.