

Antybiotyki zalecane w leczeniu chorób bakteryjnych zwierząt oraz zjawisko antybiotykooporności

Marian Truszczyński, Zygmunt Pejsak

z Zakładu Chorób Świń Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach

Celem artykułu jest przedstawienie stanowiska i wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia Zwierząt (OIE) oraz Organizacji do spraw Wyżywienia i Rolnictwa (FAO) na temat stosowania w medycynie weterynaryjnej substancji przeciwdrobnoustrojowych. Pojęcie to obejmuje naturalnie występujące w przyrodzie i najczęściej wytwarzane przez drobnoustroje antybiotyki oraz analogicznie

działające związki półsyntetyczne i syntetyczne, które w tym opracowaniu synonimowo również będą nazywane antybiotykami.

Antybiotyki w lecznictwie weterynaryjnym

Obecnie w praktyce weterynaryjnej znajduje zastosowanie duża liczba oraz znaczące

ilości różnych antybiotyków. Łączy się to z częstym występowaniem chorób bakteryjnych lub chorób z udziałem bakterii i potrzebą lekarskich ingerencji. Dotyczą one licznych gatunków zwierząt: lądowych i wodnych, mięsożernych i roślinożernych, przeżuwających i nieprzeżuwających, dostarczających surowce (mięso, mleko, jaja itp.) do sporządzania żywności pochodzenia zwierzęcego, wykorzystywanych jako siła pociągowa (zwłaszcza w krajach rozwijających się) lub utrzymywanych jako zwierzęta towarzyszące człowiekowi (psy, koty, konie i inne).

Zgodnie z zaleceniami drugich warsztatów wspólnego komitetu ekspertów FAO, OIE i WHO do spraw w niedotyczącego ludzi stosowania substancji przeciwdrobnoustrojowych i oporności przeciwdrobnoustrojowej (Second Joint FAO/OIE/WHO Expert Workshop on Non-Human Antimicrobial Usage and Antimicrobial

Antibiotics recommended in the therapy of bacterial diseases in animals and the phenomenon of antibiotic resistance

Trusczyński M., Pejsak Z., Department of Swine Diseases, National Veterinary Research Institute in Pulawy

The objective of this paper was to present the list of antimicrobials (antibiotics) of veterinary importance, developed by the World Organization for Animal Health (OIE). These antimicrobials are classified as: 1. veterinary critically important, 2. veterinary highly important, 3. veterinary important. The list contains active substances for 10 groups of animals: avian, bee, bovine, caprine, camel, equine, rabbit, ovine, fish and swine. Following this, mechanisms of antibiotic resistance are presented. Because of the continuous rise of resistant strains of bacteria pathogenic to animals and among them zoonotic ones, the necessity of responsible and prudent use of antibiotics in veterinary medicine is strongly recommended. Improvement of animal welfare and better management of farm animals herds is also strongly advised.

Keywords: list of antimicrobials, controlling antimicrobial resistance.

Resistance) opracowano listę substancji przeciwdrobnoustrojowych stosowanych w weterynarii. Lista ta została jednogłośnie przyjęta w czasie Sesji Generalnej OIE w maju 2007 r. (2). Obejmuje ona substancje przeciwdrobnoustrojowe przeznaczone dla dziesięciu gatunków zwierząt:

- 1) ptaków,
- 2) pszczoł,
- 3) bydła,
- 4) kóz,
- 5) wielbłądów,
- 6) koni,
- 7) królików,
- 8) owiec,
- 9) ryb i
- 10) świń.

Antybiotyki te są podzielone, jak przedstawiono w tabeli 1 (3), na: bezwzględnie konieczne w weterynarii (veterinary critically important), wysoce ważne w weterynarii (veterinary highly important) i ważne

w weterynarii (veterinary important). Lista ta nie zawiera substancji przeciwdrobnoustrojowych zalecanych dla zwierząt towarzyszących człowiekowi. Jednak wiele z wyżej wymienionych w niej związków przeciwdrobnoustrojowych jest również przydatnych w leczeniu tych zwierząt.

Do grupy pierwszej substancji przeciwdrobnoustrojowych, czyli o najwyższej przydatności, należą: aminoglikozydy, cefalosporyny, makrolidy, penicyliny, fenikole, chinolony i tetracykliny. Równie wysoko oceniono terapeutyczną przydatność sulfonamidów.

Drugą grupę antybiotyków, o nieco mniejszym znaczeniu w lecznictwie weterynaryjnym niż grupa poprzednia, stanowią: fosfomycyna, jonofory, linkozamidy, pleuromutiliny i polipeptydy.

Do następnej grupy substancji przeciwdrobnoustrojowych, o trzecim stopniu ważności w weterynarii, zaliczono: kwas fusydowy, nowobiocynę, ortozomycyny, chinoksaliny i streptograminy.

Zgodnie z danymi Vaartena (3) aminoglikozydy stosowane są u drobiu, pszczoł, bydła, świń, owiec, kóz, królików, wielbłądów i ryb. Są one skuteczne w przypadkach posocznicy oraz w chorobach zakaźnych przewodu pokarmowego, układu oddechowego i moczowego. Należąca do tej grupy gentamycyna, przy istnieniu małej liczby innych podobnie skutecznych leków, jest antybiotykiem z wyboru w przypadku zakażeń wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa*. Spektynomycyna, też należąca do tej grupy, nie jest stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych ludzi, a wyłącznie u zwierząt. Jest to korzystne, gdyż nie wpływa ona na selekcję antybiotykoopornych szczepów bakteryjnych występujących u ludzi. Rifampicyna okazała się wysoce skuteczna w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Rhodococcus equi*, który współuczestniczy w etiologii chorób dróg oddechowych i zapalenia płuc u źrebiąt.

U tych samych gatunków zwierząt znajdują szerokie zastosowanie cefalosporyny – w leczeniu posocznicy i zakażeń układu oddechowego oraz w przypadkach *mastitis*, zwłaszcza bydła.

Należące też do grupy antybiotyków najwyższej skuteczności (tab. 1) makrolidy, penicyliny, chinolony oraz sulfonamidy znajdują zastosowanie u drobiu, bydła, świń, koni, ryb, owiec, kóz i pszczoł.

W leczeniu zakażeń wywołanych przez mykoplazmy u świń i drobiu, krwotocznego zapalenia jelit u świń oraz ropni wątroby (wywołanych z udziałem *Fusarium necrophorum*) i zapaleniu płuc u bydła szczególnie skuteczne okazały się makrolidy.

Powszechnie stosowane od lat w antybiotykoterapii chorób bakteryjnych zwierząt penicyliny, w tym ich odmiany syntetyczne, są z licznymi wyjątkami ciągle na ogół skuteczne, mimo szerzenia się antybiotykooporności wśród bakterii chorobotwórczych dla zwierząt, zwłaszcza takich jak gronkowce (*Staphylococcus aureus*) i paciorkowce (*Streptococcus* spp.).

Fenikole (należące, zgodnie z tabelą 1, do grupy pierwszej) są skuteczne w leczeniu chorób bakteryjnych ryb. Florfenikol okazał się szczególnie przydatny w leczeniu zakażeń bydła i świń, wywołanych przez szczepy *Pasteurella multocida*.

Chinolony są wysoce przydatne w przypadkach posocznicy i kolibakteriozy drobiu, bydła, świń, ryb oraz innych gatunków zwierząt. Znajdują też zastosowanie u koni, owiec i pszczoł.

Tetracykliny, również zaliczone do pierwszej grupy środków przeciwdrobnoustrojowych, stosowane są u podanych wyżej gatunków zwierząt w leczeniu chorób wywołanych przez bakterie, chlamydie i riketsje (*Ehrlichia ruminantium* i *Anaplasma marginale*).

W kolejności zostaną scharakteryzowane stosowane w lecznictwie weterynaryjnym antybiotyki grupy drugiej, określone w tabeli 1 jako wysoce ważne (highly important).

Do grupy tej należy fosfomycyna, szczególnie przydatna w leczeniu chorób bakteryjnych ryb, ale skuteczna również w chorobach bakteryjnych drobiu, bydła i świń. Do grupy drugiej należą również jonofory skuteczne w leczeniu i zwalczaniu kokcydiozy, wywoływanej przez *Eimeria* spp. Nie są one stosowane u ludzi, co, jak wyżej zaznaczono, jest pożądane w celu zapobiegania transferowi antybiotykooporności ze zwierząt na człowieka.

Zaliczane do grupy drugiej linkozamidy są skuteczne w leczeniu mykoplazmowego zapalenia płuc, stawów i krwotocznego zapalenia jelit u świń, bydła, owiec, kóz, drobiu, pszczoł i ryb.

Pleuromutiliny (grupa druga) stosowane są wyłącznie u zwierząt. Okazały się skuteczne w leczeniu dyzenterii świń, wywołanej przez *Brachyspira hyodysenteriae* oraz chorób układu oddechowego świń i drobiu.

Polipeptydy, w tym zwłaszcza bacytracyna, znajduje zastosowanie w leczeniu

Tabela 1. Grupy substancji przeciwdrobnoustrojowych o znaczeniu w medycynie weterynaryjnej (3)

Bezwzględnie konieczne (o znaczeniu priorytetowym)	Wysoce ważne	Ważne
Aminoglikozydy	fosfomycyna	kwas fusydowy
Cefalosporyny	jonofory	nowobiocyna
Makrolidy	linkozamidy	ortozomycyny
Penicyliny	pleuromutiliny	chinoksaliny
Fenikole	polipeptydy	streptograminy
Chinolony		
Tetracykliny		

martwiczego zapalenia jelit u drobiu, ale również kolibakteriozy i salmonelozy u świń, bydła, koni, owiec i królików oraz chorób posocznicy i zakażeń układu moczowego. Polipeptydy cykliczne okazały się skuteczne przeciw infekcjom wywołanym przez drobnoustroje Gram-ujemne, występujące w przewodzie pokarmowym.

W kolejności omówione zostaną, zgodnie z tabelą 1, antybiotyki grupy trzeciej. Należący tu kwas fusydowy okazał się skuteczny w leczeniu chorób oczu u bydła i koni, a nowobiocyna w przypadkach *mastitis* u bydła i w chorobach posocznicy ryb. Ortosomycyny stosowane są u drobiu i królików. Zaliczana tu awilamycyna znajduje zastosowanie w chorobach układu pokarmowego u wymiennionych gatunków zwierząt, w tym u drobiu w przypadku martwiczego zapalenia jelit. Chinoksaliny, zwłaszcza karbadoks, znalazły ze skutkiem pozytywnym zastosowanie w chorobach układu pokarmowego świń, w tym w leczeniu dyzenterii. Streptograminy, głównie wirginiamycyna, są skuteczne w zwalczaniu martwiczego zapalenia jelit wywołanego przez *Clostridium perfringens*.

W nawiązaniu do przedstawionych danych na temat obecnych możliwości stosowania w medycynie weterynaryjnej antybiotyków stwierdza się, że odkrycie w 1928 r. przez Fleminga penicyliny oraz wprowadzenie jej, a następnie innych antybiotyków do lecznictwa weterynaryjnego, począwszy od lat 50. XX wieku, stanowi wydarzenie epokowe. Przyczyniło się bowiem i nadal przyczynia do ograniczenia olbrzymich strat wywołanych przez choroby bakteryjne w produkcji zwierzęcej, a również do istotnej poprawy ochrony zdrowia człowieka, jeżeli się zważy zwalczanie chorób zwierząt wywołanych przez bakterie zoonotyczne.

Jednakże niezbędne jest racjonalne stosowanie antybiotyków u zwierząt. Wywierają bowiem presję selekcyjną w kierunku zwiększania się w populacjach bakteryjnych liczby bakterii antybiotykoopornych.

Antybiotykooporność

W wyniku powszechnego i nie zawsze racjonalnego stosowania antybiotyków od lat z narastającą częstością pojawia się wśród chorobotwórczych dla zwierząt szczepów bakteryjnych oporność na ich działanie. Mechanizmy tego zjawiska, obniżającego kliniczną skuteczność antybiotyków, zostały opisane m.in. w artykule przeglądowym Truszczyńskiego i wsp. (4). Podkreślono w nim, że determinanty oporności przeciwdrobnoustrojowej istniały od pojawienia się bakterii na ziemi, czyli od czasów bardzo odległych od zastosowania antybiotykoterapii. Bakterie te określane są

jako naturalnie odporne na działanie antybiotyków lub odporne dzięki mechanizmom wrodzonym.

Oprócz bakterii z wrodzoną antybiotykoopornością (innate resistance) istnieją szczepy bakteryjne wrażliwe, ale z występującą u nich cechą do nabywania antybiotykooporności w wyniku uprzednio mającej miejsce zmienności genomu ze skutkiem zmian metabolizmu komórkowego, wyrażających się przykładowo pojawieniem możliwości wytwarzania enzymów o szerokim spektrum działania, w tym inaktywujących antybiotyki.

Ważnym czynnikiem w mechanizmie pojawiania się antybiotykooporności jest występowanie u bakterii, jako również cechy wrodzonej lub nabytej w wyniku zmienności genetycznej, pomp efluksyjnych (efflux pumps). Stanowią one białka komórki bakteryjnej wypierające na zewnątrz z komórki bakteryjnej antybiotyki (5). Wymieniona właściwość stanowi istotny mechanizm zaistnienia antybiotykooporności, gdyż eliminuje z komórki bakteryjnej antybiotyki i jego destrukcyjne działanie wobec funkcji metabolicznej komórki bakteryjnej.

Dodatkowo coraz szersze, w tym nie zawsze konieczne, stosowanie w wielu państwach antybiotyków w medycynie człowieka i weterynaryjnej przyczynia się w decydującym ilościowo stopniu do selekcji i zwiększania w populacjach mieszanych bakterii wrażliwych i opornych na antybiotyki tych drugich, często na kilka do kilkanaście antybiotyków równocześnie (multi-drug resistance). Wtedy antybiotykoterapia staje się mniej skuteczna lub nieskuteczna.

Przeciwdziałanie szerzeniu się antybiotykooporności

W celu ograniczenia presji selekcyjnej wywieranej ze strony antybiotyków w kierunku liczebnej przewagi antybiotykoopornych bakterii potencjalnie chorobotwórczych, występujących u zwierząt i w konsekwencji również w środowisku wystosowywane są, zwłaszcza w ostatnich latach, apele oraz publikacje adresowane do lekarzy weterynarii praktyków ze strony OIE, FAO i WHO (1, 2, 3) oraz środowisk naukowych o rozsądne stosowanie antybiotyków w leczeniu i metaflaktyce u zwierząt.

W wielu krajach, w tym członkach Unii Europejskiej, obowiązuje jako sposób zapobiegania generowaniu antybiotykooporności zakaz stosowania antybiotyków w postaci stymulatorów wzrostu w chowie zwierząt gospodarskich, mimo że powoduje to zmniejszone efekty produkcyjne.

Wobec szerzącej się antybiotykooporności bakterii i utraty przez odnośnie antybiotyki skuteczności terapeutycznej jako

konieczne uznaje się intensyfikowanie badań zmierzających do opracowywania na skalę przemysłową technologii nowych tego typu preparatów.

Kolejnym sposobem zmierzającym do ograniczenia ilości stosowanych w weterynarii antybiotyków jest zastępowanie antybiotykoterapii profilaktyką swoistą wielu zakażeń bakteryjnych przy zwiększaniu asortymentu szczepionek przeciw drobnoustrojom chorobotwórczym. Konieczna w tym aspekcie jest też poprawa skuteczności istniejących szczepionek. Jest ona nie zawsze wystarczająco wysoka, zwłaszcza w przypadku wywołanych przez bakterie kolibakterioz, salmoneloz, pastereoz i mykoplazmoz.

Ze względu na konieczność trafnego określenia, z jakim czynnikiem etiologicznym mamy do czynienia, warunkiem właściwego doboru szczepionek jest wiarygodne rozpoznanie zwalczanej choroby. W tym celu konieczne jest kontynuowanie prac badawczych nad doskonaleniem testów do diagnostyki laboratoryjnej występujących w danym regionie chorób zakaźnych zwierząt użytkowych.

Niewątpliwie ważnym wspomaganie antybiotykoterapii i immunoprofilaktyki odnoszącej się do chorób zwierząt rzeźnych jest właściwe zarządzanie stadem, zapewniające dobrostan zwierząt, przy udziale doradztwa ze strony lekarzy weterynarii.

W przeciwdziałaniu zwiększania się w środowisku bytowania ludzi i zwierząt antybiotykoopornych, chorobotwórczych szczepów bakteryjnych oraz kodujących antybiotykooporność genów istotną rolę odgrywa higiena pomieszczeń oraz higienizacja środowiska, w którym przebywają zwierzęta i ludzie. Dotyczy to również rzeźni i przetwórczy przygotowujących żywność pochodzenia zwierzęcego oraz magazynów z żywnością i sklepów spożywczych. Niezbędne jest właściwe składowanie odpadów zwierzęcych, w tym przeznaczonych do nawożenia pól uprawnych do produkcji zbóż, roślin okopowych lub warzyw.

Podsumowanie

Wobec szerzącej się antybiotykooporności i dodatkowo zwiększania się, dzięki zmienności genetycznej chorobotwórczości bakterii, które przede wszystkim w chowie wielkotowarowym drobiu, świń i bydła, zwłaszcza w zespołach chorobowych o etiologii wieloczynnikowej, odgrywają coraz większą rolę, należy intensyfikować badania zmierzające do opracowywania technologii nowych antybiotyków. Równocześnie konieczne jest ograniczenie do niezbędnego minimum stosowania antybiotyków, zastępując je szczepionkami. Te należy dodatkowo doskonalić oraz rozwijać

nowe szczepionki, jak też doskonalsze metody diagnostyki laboratoryjnej, z uwzględnieniem możliwości monitoringu dużych liczb zwierząt przy możliwie małych kosztach. Niezbędne jest również stosowanie skutecznych strategii eliminowania znajdujących się w różnych ekosystemach i środowiskach rezerwuarów bakterii antybiotykoopornych i uwolnionych z komórek bakteryjnych plazmidów, z uwzględnieniem przeciwdziałania ich transferów do antybiotykowrażliwych bakterii.

Piśmiennictwo

1. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)/World Organisation for Animal Health (OIE)/World Health Organization (WHO): Second Joint FAO/OIE/WHO Expert Workshop on Non-Human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance: Management options. 15–18 March, Oslo, Norway. WHO, Geneva, 2004. Available at: web.oie.int/download/WHO-CDS-CPE-ZFK-2004.8.pdf.
2. World Organisation for Animal Health (OIE): Resolution No. XXVIII: list of antimicrobials of veterinary importance. W: *Final Report: OIE 75th General Session*, 20–25 May, Paris, France, 2007, 148. Available at: www.oie.int/fileadmin/Home/eng/About_us/docs/pdf/A_RF_2007_webpub.pdf.
3. Vaarten J.: Clinical impact of antimicrobial resistance in animals. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* 2012, **31**, 221-230.
4. Truszczyński M., Posyniak A., Pejsak Z.: Mechanizmy powstawania oporności bakterii na działanie antybiotyków i środków dezynfekujących. *Med. Weter.* 2012 (w druku).
5. Webber M.A., Piddock L.J.V.: The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003, **51**, 9–11.

Prof. dr hab. Marian Truszczyński, Państwowy Instytut Weterynaryjny – PIB, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy, e-mail: mtruszcz@piwet.pulawy.pl