

Prudent use of antimicrobial substances in therapy and prophylaxis

Pejsak Z., Truszczyński M. • National Veterinary Research Institute, Puławy.

In this paper the necessity of prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine is discussed. Antimicrobial drugs are divided into two classes, namely bactericidal and bacteriostatic, based on their general effects on microorganisms. Many microorganisms have the ability to produce mutants resistant to most of the antimicrobial compounds to which they would be ordinarily susceptible in the wild state. Using sub-inhibitory or subtherapeutic levels of drugs in live-stock and poultry feeds may contribute to the survival of resistant mutants. This may be a serious risk for the public health. Authors present the current knowledge on the mechanisms of drug resistance, including transferable multiple drug resistance caused by R factors. They discuss methods of screening the susceptibility of bacterial populations to different antimicrobial agents used in veterinary medicine not only as therapeutics but also in growth promotion. Suggestions on the prudent use of chemotherapeutics together with the monitoring systems concerning development of bacterial resistance during treatment are included (given).

Keywords: antimicrobial agents, therapy, prophylaxis, public health.

Za początki opartej na badaniach naukowych chemioterapii chorób zakaźnych uznaje się pierwsze dziesięciolecie XX wieku, a jako inicjatora badań – Paula Ehrlicha. Właściwy rozwój tej dziedziny datuje się od 1935 r., od odkrycia sulfonamidów przez Domagka. Już wcześniej, bo w 1929 r., Fleming odkrył penicylinę, której wytwarzanie w postaci leku opracowali Chain i Florey w 1940 r. Antybiotyk ten okazał się skuteczny w leczeniu wielu zakażeń bakteryjnych (cyt. wg 1 i 2). Od tego czasu trwają intensywne badania, których efektem jest opracowanie technologii wytwarzania i zastosowania w leczeniu ludzi i zwierząt oraz w profilaktyce i w charakterze stymulatorów wzrostu zwierząt konsumpcyjnych, w tym świń, licznych chemioterapeutyków. Nazwa ta obejmuje związki uzyskane z drobnoustrojów lub następnie jako identyczne, w wyniku syntezy chemicznej i wtedy nazywane są antybiotykami, oraz związki, które wyłącznie są efektem syntezy chemicznej. Synonimem nazwy chemioterapeutyki jest określenie substancje lub związki przeciwdrobnoustrojowe (antimicrobial substances).

Co do spektrum działania na bakterie, mykoplazmy, chlamydie, riketsje i pierwotnia-

Racjonalne stosowanie chemioterapeutyków w terapii i profilaktyce*

Zygmunt Pejsak, Marian Truszczyński

z Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach

ki rozróżnia się chemioterapeutyki o wąskim i szerokim spektrum działania. Penicyliny należą do tych pierwszych, ponieważ hamują głównie namnażanie się bakterii Gram-dodatnich. Do chemioterapeutyków o wąskim spektrum działania ze względu na hamowanie namnażania prawie wyłącznie Gram-dodatnich bakterii należy też bacytracyna i wankomycyna. Do grupy tej zalicza się również polimyksynę, która działa wyłącznie przeciw bakteriom Gram-ujemnym (3, 4, 5). Dane odnośnie do podziału bakterii w zależności od wyniku barwienia metodą Grama i wywoływanej choroby przedstawiono w tabeli 1.

Trimetoprim i linkozamidy cechują się szerszym spektrum działania, ponieważ oprócz bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych hamują też rozmnażanie pierwotniaków. Tetracykliny i chloramfenikol wykazują szerokie działanie hamujące przeciw bakteriom Gram-ujemnym i Gram-dodatnim, przeciw mykoplazmom, riketsjom i chlamydiom (4).

Sulfonamidy są przeciwbakteryjnymi związkami o szerokim spektrum działania. Są skuteczne w leczeniu zakażeń wywołanych przez Gram-dodatnie ziarenkowce oraz przez Gram-ujemnych przedstawicieli *Enterobacteriaceae* (4).

Cefalosporyny, a zwłaszcza ich kolejne generacje, cechują się coraz większą skutecznością wobec bakterii Gram-ujemnych ze względu na zwiększającą się oporność na wytwarzane przez te drobnoustroje β -laktamazy oraz coraz lepsze możliwości wnikiwania do komórek bakteryjnych (4).

Mechanizmy przeciwbakteryjnej aktywności chemioterapeutyków

Zgodnie z danymi Prescottta (4) antybiotykami, które przeciwdziałają syntezie ściany komórki bakteryjnej są antybiotyki β -beta-laktamowe, czyli penicyliny i cefalosporyny, cykloseryny, bacytracyna i wankomycyna. Polimyksyny, polienu oraz imidazole prowadzą do uszkodzenia błony cytoplazmatycznej bakterii. W hamowaniu funkcji kwasów nukleinowych biorą udział nastę-

pujące chemioterapeutyki: nitroimidazole, nitrofurany, fluorochinolony (enrofloksacyna), sulfonamidy i trimetoprim. Chemioterapeutykami hamującymi syntezę białek w komórce bakteryjnej są tetracykliny, aminoglikozydy, streptomycyna, linkozozamidy (linkomycyna) i makrolidy (erytromycyna, tylozyna, tiamulina).

Lekooporność

Jak wynika z szeregu publikacji (2, 3, 4, 5, 6), mutacje lub znacznie częściej wymiana materiału genetycznego między bakteriami opornymi a wrażliwymi na chemioterapeutyki, w obrębie grup toksonomicznych oraz między przedstawicielami różnych grup jest wyłączną przyczyną powstania lekooporności, co obniża skuteczność leczniczą pierwotnie efektywnych chemioterapeutyków. Stosowanie skutecznych leków przeciwbakteryjnych bezpośrednio nie powoduje oporności, a eliminuje z populacji bakteryjnych bakterie wrażliwe. Daje to zwiększoną szansę na przewagę, a nawet wyłączenie przeżycia bakteriom, które nabyły cechy oporności według podanych mechanizmów, a które przed zastosowaniem chemioterapeutyku mogły znajdować się w danej populacji, nawet w minimalnej liczbie.

Lekooporność przekazywalna polega na wprowadzaniu od bakterii lekoopornej determinującego tę właściwość materiału genetycznego (chromosomu lub plazmidu) do bakterii lekowrażliwej. Efektem jest oporność na dany chemioterapeutyk lub większą liczbę różnych chemioterapeutyków (lekooporność wieloraka), co stwarza poważne trudności w leczeniu chorób bakteryjnych człowieka i zwierząt.

Stosowanie antybiotyków a zdrowie publiczne

Wyselekcjonowane działaniem chemioterapeutyków, podawanych w celach leczniczych, profilaktycznych lub w charakterze stymulatorów wzrostu – występujące u zwierząt – lekooporne bakterie,

* Zmieniona wersja artykułu opublikowanego w miesięczniku „Trzoda Chlewna”.

Tabela 1. Niektóre patogeny bakteryjne i ich zachowanie w barwieniu metodą Grama (2)

Patogen	Wynik barwienia	Wywołwana choroba
<i>Actinobacillus</i> spp.	Gram-ujemny	promienica
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	Gram-dodatni	ropnie
<i>Bacillus anthracis</i>	Gram-dodatni	wąglik
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Gram-ujemny	zakaźne zanikowe zapalenie nosa
<i>Brachyspira hyodysenteriae</i>	Gram-ujemny	dyzenteria świń
<i>Brucella</i> spp.	Gram-ujemny	bruceloza
<i>Chlamydia psittaci</i>	Gram-ujemny	chlamydioza
<i>Clostridium</i> spp.	Gram-dodatni	m. in. zakaźne martwicowe zapalenie jelit
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	Gram-dodatni	różycza
<i>Escherichia coli</i>	Gram-ujemny	kolibakterioza
<i>Haemophilus parasuis</i>	Gram-ujemny	choroba Glässera
<i>Lawsonia intracellularis</i>	Gram-ujemny	rozrostowe zapalenie jelit
<i>Leptospira</i> spp.	Gram-ujemny	leptospiroza
<i>Listeria monocytogenes</i>	Gram-dodatni	listerioza
<i>Mycobacterium</i> spp.	Gram-dodatni	gruźlica
<i>Mycoplasma</i> spp.	Gram-ujemny	mykoplazmoza
<i>Pasteurella multocida</i>	Gram-ujemny	zakaźne zanikowe zapalenie nosa świń
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Gram-ujemny	ropnie, zapalenie płuc, posocznica
<i>Salmonella</i> spp.	Gram-ujemny	salmoneloza
<i>Staphylococcus</i> spp.	Gram-dodatni	zakażenia gronkowcowe i ropnie
<i>Streptococcus suis</i>	Gram-dodatni	streptokokozja
<i>Yersinia</i> spp.	Gram-ujemny	jersinioza

często chorobotwórcze również dla człowieka, są przyczyną ciągle narastających trudności w leczeniu chorób odzwierzęcych. Związana z tym tematyka stanowi ważny element działalności przedstawicieli medycyny i medycyny weterynaryjnej, określane jako zdrowie publiczne (public health). Zwłaszcza istotne jest pojawienie się u zwierząt szczepów bakteryjnych chorobotwórczych dla człowieka, które są odporne równocześnie na kilka, a nawet kilkanaście chemioterapeutyków (5, 6, 7).

Badania nad lekoopornością występujących w przewodzie pokarmowym zwierząt szczepów *E. coli* wykazały związek między stopniem oporności a rozmiarem lub powszechnością stosowania chemioterapeutyków. Tam gdzie mamy do czynienia z intensywną produkcją zwierzęcą, a chemioterapeutyki stosowane są w celach nie tylko leczniczych, ale również profilaktycznych i jako stymulatory wzrostu pojawiają się szczepy *E. coli* o równoczesnej oporności nawet na 10 różnych związków. Oporność ta determinowana jest materiałem genetycznym zawartym w plazmidach. Szczepy takie niekiedy prawie w 100% izo-

latów odporne są na tetracykliny, sulfonamidy i streptomycynę, a w znacznym odsetku na ampicylinę i neomycynę. Co gorsza, obok genów warunkujących lekooporność w materiale genetycznym plazmidów enteropatogennych szczepów *E. coli* występujących u świń (to samo dotyczy drobiu, bydła i innych gatunków), mogą również znajdować się geny determinujące patogenność nie tylko dla zwierząt, lecz także dla człowieka. To chorobotwórcze działanie wyraża się w wytwarzaniu przez wspomniane bakterie enterotoksyn i adhezyn, zwanych też fimbriami, czyli czynników warunkujących chorobotwórczość patogenów jelitowych. Oprócz podanych negatywnych skutków działania chemioterapeutyków należy dodatkowo wymienić determinowane ich działaniem ilościowe i jakościowe ograniczenie fizjologicznej mikroflory jelitowej, która stanowi obronę błony śluzowej przed zasiedlaniem się tam bakterii chorobotwórczych. Skutkiem jest nie tylko zwiększenie możliwości zakażenia człowieka tego rodzaju odzwierzęcymi bakteriami, ale też równoczesne zmniejszenie skuteczności leczenia tych zakażeń. To samo dotyczy wywo-

ływanych przez wymienione drobnoustroje chorób u zwierząt (5, 6, 7, 8).

Mając na względzie przedstawione wyżej skutki ujemne stosowania u zwierząt chemioterapeutyków, lekarz weterynarii musi kierować się rozsądnym i racjonalnym postępowaniem w tym obszarze (5).

Na temat oporności na chemioterapeutyki występujących u zwierząt w Polsce bakteryjnych enteropatogenów opublikowano liczne prace. Ogłoszona w 2005 r. przez Horszowskiego i Wasylę publikacja, dotycząca kilku serowarów *Salmonella*, charakteryzuje aktualną sytuację w tym względzie. Wyniki przedstawia rycina 1 (8).

Z danych zawartych w ryc. 1 wynika, że łącznie oporność na jeden lub więcej antybiotyków stwierdzono u 44,4% badanych szczepów poszczególnych serowarów *Salmonella*. W przypadku ważnego w patologii trzody chlewnej serowaru *S. Typhimurium* wykazano 50% szczepów wieloopornych i 7,7% szczepów opornych na 1-2 antybiotyki. Najczęściej notowano oporność na kwas nalidyksowy (34,3%), streptomycynę (25,3%) i tetracyklinę (22,7%) oraz ampicylinę (10,6%).

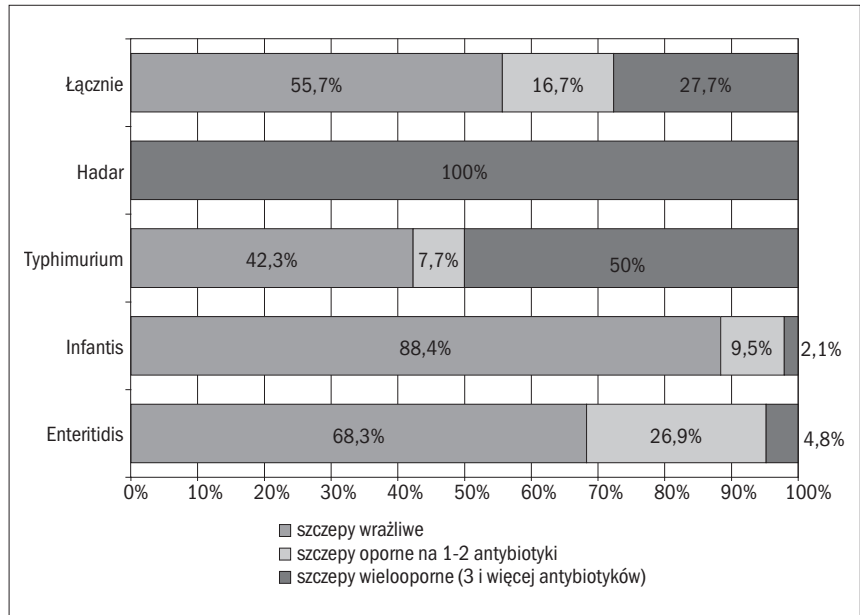
Wymienieni autorzy (4) wykazali też wśród izolowanych od klinicznie zdrowych świń szczepów *E. coli*, że wrażliwych na badane chemioterapeutyki było 30,9% szczepów, opornych na 1–2 antybiotyki – 48,2%, a opornych na 3 i więcej antybiotyków 20,9% szczepów.

Na uwagę zasługuje fakt występowania oporności na chemioterapeutyki z grupy chinolonów, zarówno w przypadku odzwierzęcych szczepów *E. coli*, jak też *Salmonella*. Stwarza to bowiem poważne problemy medyczne, gdyż substancje te stosowane są z wyboru w leczeniu chorób jelitowych człowieka. Podkreślenia wymaga stwierdzone występowanie lekooporności na β -laktamy, w tym nie tylko u szczepów izolowanych od zwierząt, którym podawano wymienione chemioterapeutyki, ale też wśród szczepów izolowanych od zwierząt, które ich nie otrzymywały.

Cytując niekorzystne z lekarskiego punktu widzenia wyniki, dotyczące lekooporności szczepów zwierzęcych *Salmonella* i *E. coli*, wolno stwierdzić, że nie odbiegają one od danych stwierdzanych w innych krajach, w tym należących do Unii Europejskiej (8).

Poniżej podano przykład wielorakiej oporności na chemioterapeutyki u *S. Typhimurium* – szczep DT 104. Ten szczep *Salmonella* występujący u zwierząt początkowo na ograniczonym obszarze kuli ziemskiej, rozprzestrzenił się u drobiu, świń i bydła opasowego na całym świecie, a w konsekwencji również wśród ludzi. Izolowane szczepy cechowały się opornością na ACSSuT, czyli ampicylinę, chloramfenikol, streptomycynę, sulfonamidy i tetracyklinę. W porównaniu do okresu kiedy *S. Typhimurium* DT 104 znajdował się w początkowej fazie rozprzestrzeniania się (1979 r.) z obecnie stwierdzanym stanem – nastąpił w 1996 r. wzrost jego izolacji w stosunku do pozostałych szczepów *S. Typhimurium* z 0,6 do 34%. Wśród izolatów od ludzi *S. Typhimurium*, o takim samym wzorcu antybiotykooporności czyli ACSSuT, było w latach 1999–2000 – 28%, a w 2001 r. – 30%. Przedstawione wyniki stanowią dowód na znaczenie rezerwuaru zwierzęcego szczepów *S. Typhimurium*, o wymienionym wzorcu oporności, w szerzeniu się zakażeń tego rodzaju szczepami człowieka (8).

Obecnie szerokie zastosowanie w leczeniu salmonelozy osób dorosłych znajdują fluorochinolony. Skuteczność tych chemioterapeutyków wydaje się jednakże zagrożona. Wykazano bowiem, że zwierzęce szczepy *Campylobacter spp.* i *Salmonella* coraz częściej okazują się oporne na te leki. Pojawia się zatem niebezpieczeństwo, że wymienione bakterie zasiedlają przewód pokarmowy człowieka, będą wywoływać trudne w leczeniu toksykoinfekcje przewodu pokarmowego i biegunki.



Ryc. 1. Częstość występowania oporności i wielooporności wśród szczepów *S. Enteritidis*, *S. Infantis*, *S. Typhimurium* i *S. Hadar*, 2004 r. (wg 4)

Kliniczne implikacje zwiększającej się liczby zoonotycznych lekoopornych patogenów jelitowych wyrażają się w odniesieniu do ludzi w rosnącej liczbie zachorowań i niepowodzeń w leczeniu, w tym w doborze odpowiednich chemioterapeutyków. Obserwuje się też częsty ostry przebieg zachorowań. Te same prawidłowości obserwowane są w kazuistyce weterynaryjnej chorób wywołanych przez lekooporne szczepy *Campylobacter* i *Salmonella*.

Podane leki, jak stwierdzono wcześniej, nie eliminując opornego na ich działanie czynnika chorobotwórczego likwidują obronną fizjologiczną mikroflorę i tym samym działają proinfekcyjnie, sprzyjając kolonizacji i namnażaniu się w jelitach chorobotwórczych szczepów: *E. coli*, *Campylobacter* lub *Salmonella*. Obniżają też ich dawkę zakażającą i wywołującą chorobę. W konsekwencji liczniej pojawiają się ogniska salmonelozy ludzi i zwierząt, których czynnikiem etiologicznym są salmonele oporne na stosowane dotychczas chemioterapeutyki. Dodatkowo w przypadku lekoopornych salmoneli zachorowuje, w ognisku choroby, większa liczba osobników niż gdyby chodziło o salmonele lekowrażliwe.

Za dowiedzione należy zatem uznać, że zakażenia wywołane u człowieka przez odzwierzęce szczepy *Salmonella*, *Campylobacter spp.* i wytwarzające shigapodobne enterotoksyny szczepy *E. coli* leczą się trudno, są przyczyną dłużej trwającej choroby i wymagają dłuższej hospitalizacji (8).

Dowodem powiązań między stosowaniem chemioterapeutyków u zwierząt ze skutkiem generowania lekoopornych patogenów, chorobotwórczych również dla człowieka, jest też wykazanie u osób związanych profesjonalnie z chowem zwierząt i prze-

mysłem spożywczym oraz gastronomią (np. rolników, pracowników rzeźni i zakładów mięsnych, kucharzy, sprzedawców żywności i produktów pochodzenia zwierzęcego) zasiedlenia ich przewodu pokarmowego odzwierzęcymi szczepami bakteryjnymi o podanych uprzednio właściwościach w zakresie lekooporności, a równocześnie zdolności wytwarzania toksyn i/lub fimbrii. Szczepy o takich cechach, jak wspomniano, wywołują u człowieka odzwierzęce choroby biegunkowe na tle *Salmonella*, *Campylobacter spp.* lub i *E. coli*. Oprócz tego stanowią one dodatkowo źródło materiału genetycznego, czyli genów, zwłaszcza zlokalizowanych w plazmidach, determinujących lekooporność szczepów ludzkich, dotychczas lekowrażliwych. Dodatkowo takim szczepom mogą przekazywać geny, które programują wytwarzanie przez nie czynników chorobotwórczości, takich jak wymienione toksyny lub fimbrie.

W Danii hodowcy świń stopniowo, dobrowolnie rezygnują ze stosowania chemioterapeutyków jako promotorów wzrostu. Zmniejszyło to zużycie tego rodzaju dodatków paszowych z 206 ton w 1996 r. do 81 ton w 2001 r. Jako istotny należy uznać wydany przez Unię Europejską w 2001 r. zakaz stosowania jako dodatków paszowych chemioterapeutyków stosowanych w lecznictwie ludzi. Do grupy tej zaliczono: awoparcynę, tylozynę, spiramycynę, bacytracynę i wirginiamycynę (Document No VI/7767/98 EC, Bruksela). W kolejnym dokumencie UE (No A5–0373/2002) zakaz został rozciągnięty na pozostałe stosowane u ludzi chemioterapeutyki, które odtąd jako stymulatory wzrostu dla zwierząt nie mogą być stosowane. Natomiast nadal w charakterze dodatków paszowych dla zwierząt mogą być użyte flawomycy-

na, monenzyna, awilamycyna, salinomy-
cyna (1).

W Szwecji, gdzie już od 1986 r. obowiązuje zakaz stosowania chemioterapeutyków jako promotorów wzrostu u zwierząt konsumpcyjnych, nie doszło do spadku efektywności produkcji. Natomiast zmniejszona została, zgodnie z szeregiem publikacji dotyczących tego tematu, liczba opornych na chemioterapeutyki, a równocześnie enteropatogennych dla człowieka szczepów bakteryjnych izolowanych od zwierząt konsumpcyjnych, z produktów i żywności pochodzenia zwierzęcego oraz od ludzi (3, 5, 6).

Zdając sobie sprawę z przedstawionych zagrożeń zdrowia człowieka, jako konsekwencji stosowania chemioterapeutyków w lecznictwie weterynaryjnym i w stymulowaniu przyrostów masy ciała zwierząt, należy podkreślić, że nabywana przez chorobotwórcze dla człowieka bakterie lekooporność nie ma głównego źródła w lekoopornych szczepach odzwierzęcych, a przede wszystkim w nadmiernym niekiedy nieuzasadnionym stosowaniu chemioterapeutyków u ludzi, zwłaszcza przebywających w środowisku szpitalnym, w którym tego rodzaju lekooporne szczepy bakteryjne występują nagminnie. Przy funkcjonowaniu tych samych mechanizmów przekazu materiału genetycznego, jak omówione poprzednio, ze ściśle

ludzkich szczepów opornych na ludzkie szczepy wrażliwe, przy wzmaganiu tych procesów stosowaniem chemioterapeutyków aplikowanych przez lekarzy medycyny na ogół w dużych ilościach, tworzony jest bowiem główny nurt lekoopornych patogenów człowieka przy znacznie węższym nurcie lekoopornych szczepów odzwierzęcych. Nieuzasadnione jest zatem widzenie przez lekarzy medycyny głównej przyczyny swych niepowodzeń terapeutycznych w stosowaniu chemioterapeutyków u zwierząt. Stwierdzenie to oczywiście nie wyklucza, że również lekooporne szczepy bakteryjne odzwierzęce stanowią zagrożenie dla zdrowia publicznego, co zobowiązuje lekarzy weterynarii praktyków do kompetentnych i racjonalnych działań w tym względzie (5).

Reasumując, należy stwierdzić, że chemioterapeutyki są bardzo ważnym narzędziem lekarzy weterynarii w chemioprofaktyce i terapii chorób zwierząt. Ich prawidłowe stosowanie nie niesie za sobą niekorzystnych skutków dla zdrowia ludzi. Dlatego też bardzo ważne jest bezwzględne przestrzeganie w tym zakresie zasad dobrej praktyki weterynaryjnej.

Dostosowanie się do znanych w tym zakresie uregulowań ograniczy nieuzasadnione zazwyczaj poglądy odnośnie do nadużywania antybiotyków w lecznictwie zwierząt,

jako przyczyny narastania lekooporności bakterii chorobotwórczych dla ludzi.

Piśmiennictwo

1. Jawetz E., Melnick J.L., Adelberg E.A.: Przegląd mikrobiologii lekarskiej. PZWL, Warszawa 1991.
2. Truszczyński M.: *Bakteriologia weterynaryjna*. Wyd. III. PWRiL, Warszawa 1984.
3. Acar J., Röstel B.: Antimicrobial resistance: an overview. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* 2001, **20**, 797–810.
4. Prescott J.E.: Antimicrobial chemotherapy. W: *Veterinary Microbiology*, Blackwell Science Inc., 1999, s. 28–45.
5. Anthony F., Acar J., Franklin A., Gupta R., Nicholls T., Tamura Y., Thompsen S., Threlfall E.J., Vose D., Vuuren van M., White D.G.: Antimicrobial resistance: responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* 2001, **20**, 829–839.
6. Nicholls T., Acar J., Antony F., Franklin A., Gupta R., Tamura Y., Thompsen S., Threlfall E.J., Vose D., Vuuren van M., White D.G., Wegener H.C., Costarrica M.L.: Antimicrobial resistance: monitoring the quantities of antimicrobials used in animal husbandry. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* 2001, **20**, 841–847.
7. Franklin A., Acar J., Anthony F., Gupta R., Nicholls T., Tamura Y., Thompsen S., Threlfall E.T., Vose D., Vuuren van M., White D.D., Wegener H.C., Costarrica M.L.: Antimicrobial resistance: harmonization of national antimicrobial resistance monitoring and surveillance programmes in animal and in animal – derived food. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* 2001, **20**, 859–870.
8. Hoszowski A., Wasyl D.: Występowanie i antybiotkooporność pałeczek Salmonella w Polsce. *Medycyna Wet.* 2005, **61**, 660–663.