

## The need for prudent use of antibiotics in veterinary practice

Dzierżawski A., Cybulski W., Department of Veterinary Pharmacy, The National Veterinary Research Institute, Pulawy

The purpose of this paper was to present some important aspects of the use of antibacterial agents for animal treatment. Antibiotics are the main group of antimicrobial agents used in humans and animals including farm animals. They are used in concentrations that are safe for the host and can be used to prevent or treat bacterial diseases. In some countries however, their amounts used for animals may exceed those for humans. Antibiotic residue in human food of animal origin is a seriously regarded pollution in public health surveillance. Administration of antibiotics in feedstuff or drinking water is considered as a major cause of development of antimicrobial resistance. Overuse of antibiotics in veterinary medicine is well correlated with growing number of resistant bacterial isolates and with the increasing levels of antibiotic residue in food animals. International agendas, including EU, have established recommendations for the prudent use of antibiotics in animals. EU member states and also other countries have developed programs focused on the reduction of antimicrobials consumption in veterinary medicine. Significant factor of these programs is the monitoring of antibiotic use at national levels. In 2009 a system of monitoring was launched in Poland.

**Keywords:** antimicrobial treatment, antibiotics, microbial resistance, residue level, food animals.

# Potrzeba racjonalnego stosowania antybiotyków w praktyce weterynaryjnej

Adam Dzierżawski, Wojciech Cybulski

z Zakładu Farmacji Weterynaryjnej Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach

Antybiotyki to związki chemiczne wytwarzane w naturze przez drobnoustroje. Mikroorganizmy produkują je, żeby pozbyć się konkurencji innych bakterii czy grzybów. Człowiek nauczył się je izolować i wykorzystywać w walce z chorobami. Do antybiotyków zaliczamy produkty naturalne mikroorganizmów, np. grzybów niższych lub bakterii wytwarzających je procesach metabolicznych (penicylina, streptomycyna). Ponadto są to półsyntetyczne pochodne naturalnych substancji antybiotycznych oraz chemioterapeutyki, czyli produkty przemysłu chemicznego (1).

Przeciwbakteryjne substancje czynne najczęściej działają w ten sposób, że zakłócają istotne procesy życiowe bakterii. Ogólnie można przyjąć, że mechanizm działania antybiotyków jest zróżnicowany, co uwidacznia się swoistym oddziaływaniem na komórkę drobnoustroju (2, 3). Antybiotyki wnikają do komórki blokując istotne procesy życiowe drobnoustroju. Penicylina na przykład blokuje tworzenie ściany komórki, powodując jej pęknięcie lub powstawanie zniekształconych bakterii.

Inne antybiotyki uniemożliwiają powielanie DNA, a tym samym proces rozmnażania. Są też antybiotyki, które zatrzymują syntezę nowych białek i takie, które tworzą w ścianie komórkowej kanaliki, powodując wypływ z niezbędnych substancji. Na tak zróżnicowane mechanizmy drobnoustroje znajdują swoiste sposoby obrony. Jedno pokolenie bakterii powstaje co 20 minut do godziny. W konsekwencji odpowiedź bakterii na czynniki bójcze jest wręcz natychmiastowa, w myśl zasady „przeżywają najlepiej przystosowani”.

## Powstawanie oporności u patogenów

Bakterie mają do dyspozycji całą gamę złożonych sposobów ochrony i wytwarzania oporności: mutacje w materiale genetycznym, nabywanie genów oporności od innych bakterii, wytwarzanie enzymów rozkładających lub dezaktywujących leki czy zdolność wytwarzania „białka-pompy”, które usuwa antybiotyk z komórki. Niektóre bakterie w ogóle nie muszą się zmieniać, bowiem mają tzw. oporność

naturalną na pewne antybiotyki. Jest to ich charakterystyczna cecha gatunkowa, powstała samoistnie, niebędąca skutkiem ubocznym stosowania leków. Dopiero od niedawna uświadomiono sobie w pełni narastające zagrożenie ze strony coraz liczniejszej spotykanych lekoopornych mikroorganizmów (2).

Procesy nabywania antybiooporności czynników zakaźnych zachodzą w każdym organizmie ludzkim i zwierzęcym, a także w środowisku bytowania mikroorganizmów. Antybiotyk jako produkt metabolizmu drobnoustrojów oraz niektórych grzybów, wykazuje właściwości bójcze lub statyczne w stosunku do wybranych mikroorganizmów, pierwotniaków lub grzybów. Działanie bakterioobójcze zależy od stężenia i czasu działania antybiotyku i jest oceniane na podstawie najmniejszego stężenia bakterioobójczego – MBC (minimal bactericidal concentration), natomiast działanie bakteriostatyczne, czyli hamowanie wzrostu drobnoustroju oceniane jest na podstawie najmniejszego stężenia hamującego – MIC (minimal inhibitory concentration).

Lekooporność jest naturalnym procesem obronnym drobnoustroju niezbędnym do przetrwania w obecności leku, który zabija lub zakłóca jego procesy życiowe, hamując wzrost lub rozmnażanie. W obecności antybiotyku w komórkach czynników zakaźnych, w złożonym procesie może dochodzić do przekazania materiału genetycznego determinującego lekooporność na drodze transdukcji, koniugacji i lub transformacji. Transdukcja – to przeniesienie materiału genetycznego przez bakteriofaga, który zakaża komórkę, koniugacja – jest przeniesieniem materiału genetycznego między komórkami tego samego gatunku lub różnych gatunków, np. plazmidów lub transpozonów, transformacja zaś polega na włączeniu do genomu wolnego DNA zawierającego geny oporności. Obok tych klasycznych mechanizmów uzyskiwania oporności bakterie mogą wytwarzać „białko-pompę”, które usuwa antybiotyk z komórki, nabywanie genów oporności od innych bakterii, wytwarzanie enzymów rozkładających lub dezaktywujących leki (4).

### Podejmowanie racjonalnej antybiotykoterapii

Niepokojąco szybkie narastanie na całym świecie oporności spowodowało, że na temat zasadności i potrzeby racjonalnego stosowania antybiotyków oraz monitoringu oporności zajęły stanowisko organizacje światowe i międzynarodowe oraz stowarzyszenia branżowe medyczne i weterynaryjne.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) w raporcie o zdrowiu na świecie stwierdza,

że lekooporność drobnoustrojów jest jedną z głównych przyczyn obciążeń i jednocześnie globalnych zagrożeń dla zdrowia publicznego. Światowe Zgromadzenie Zdrowia w 2005 r. przyjęło rezolucję dotyczącą problemu oporności na antybiotyki. W rezolucji tej zalecono racjonalizację stosowania leków przeciwbakteryjnych poprzez ilościowe i jakościowe monitorowanie struktury ich zużycia, a także rozprzestrzeniania się opornych szczepów drobnoustrojów (5).

Komisja Europejska postanowiła, że wszystkie kraje członkowskie Unii Europejskiej mają obowiązek utworzyć i zaangażować do działania międzysektorowe zespoły, których celem będzie ustanowienie zasad monitorowania opornych szczepów. Dotyczy to zarówno medycznych człowieka, jak weterynaryjnej, a działania mają obejmować ocenę skuteczności stosowanych antybiotyków oraz podejmowanie odpowiednio ukierunkowanych programów naprawczych. We wszystkich tych obszarach konieczna stała się ścisła współpraca międzynarodowa. Pojawienie się i rozprzestrzenianie antybiooporności oceniono

jako wynik nadmiernego lub niewłaściwego stosowania antybiotyków (6).

23 października 2007 r. Parlament Europejski przyjął wspólnotowy program działań dotyczący racjonalnego stosowania antybiotyków na lata 2008–2013, zwracając szczególną uwagę na oporność drobnoustrojów na antybiotyki i ograniczenia terapeutyczne zakażeń (7). Niektóre państwa członkowskie uruchomiły już programy zwiększające świadomość przestrzegania zasad prawidłowego stosowania antybiotyków oraz określające ich ilość stosowaną u ludzi i zwierząt. Określenie tych i innych parametrów ma być podstawą poznania przyczyn wzrostu poziomu lekooporności w poszczególnych krajach. Według danych Europejskiego Systemu Monitorowania dają się zauważyć różnice na północy i południu Europy. W krajach skandynawskich i Holandii, gdzie wykazano stosunkowo niskie zużycie antybiotyków obserwuje się niski poziom zakażeń z udziałem szczepów antybioopornych (8). Z kolei w Europie Południowej obserwuje się znacznie wyższy poziom zakażeń z udziałem

**Tabela 1.** Ilości leków weterynaryjnych stosowanych w krajach UE w 2004 r. (w tonach substancji czynnej; 10)

Kraj	Ogółem	Antybiotyki	Środki przeciwpasożytnicze	Hormony
Dania	111,27	<b>111</b>	0,24	0,03
Finlandia	15,1	<b>13,3</b>	1,8	0,0
Francja	128,02	<b>1179</b>	28,5	0,7
Holandia	464,6	<b>453</b>	11,3	0,3
Niemcy	758,7	<b>668,8</b>	46,3	0,67
Szwecja	20,24	<b>16,1</b>	3,86	0,28
Wielka Brytania	425,32	<b>414</b>	10,84	0,48
<b>Razem</b>	<b>2717,9</b>	<b>2855,2</b>	<b>61,24</b>	<b>1,46</b>
<b>Dane szacunkowe</b>				
Austria	117,2	<b>113</b>	4,1	0,10
Belgia	184,55	<b>178</b>	6,4	0,15
Cypr	9,328	<b>9</b>	0,32	0,008
Czechy	105,79	<b>102</b>	3,7	0,09
Estonia	7,266	<b>7</b>	0,26	0,006
Grecja	67,46	<b>65</b>	2,4	0,06
Hiszpania	741,61	<b>715</b>	26	0,61
Irlandia	136,91	<b>132</b>	4,8	0,11
Litwa	26,94	<b>26</b>	0,94	0,02
Luksemburg	3,113	<b>3</b>	0,11	0,003
Łotwa	10,358	<b>10</b>	0,35	0,008
Malta	2,082	<b>2</b>	0,08	0,002
Polska	440,66	<b>425</b>	15,3	0,36
Portugalia	96,338	<b>93</b>	3,36	0,08
Słowacja	40,43	<b>39</b>	1,41	0,03
Słowenia	17,635	<b>17</b>	0,62	0,015
Węgry	127,54	<b>123</b>	4,4	0,11
<b>Razem w 25 krajach</b>	<b>5591,63</b>	<b>5393</b>	<b>194</b>	<b>4,63</b>

**Tabela 2.** Substancje antybakteryjne stosowane w praktyce weterynaryjnej w Szwajcarii w latach 2004–2005; w kg substancji czynnych (11)

Rodzaj leku	Zużycie w kg	Liczba recept
Sulfonamidy	594,4	10 409
Trimetoprim	60,5	4159
Tetracykliny	335,4	12 778
Penicyliny i cefalosporyny	290,0	33 634
Aminoglikozydy	148,8	16 136
Polimiksyne	103,7	4526
Makrolidy	46,3	2169
Chinolony	9,6	4762
Kwas klawulanowy	0,9	2208
Inne	0,9	881

**Tabela 3.** Antybiotyki stosowane w praktyce weterynaryjnej w Szwajcarii w zastosowanych dawkach w odniesieniu do dawek rekomendowanych, liczba (%) (11)

Gatunek zwierzęcia	Dawki zalecane	Dawki zbyt niskie	Dawki wyższe o 50%	Dawki dwukrotne
Krowy	7871 (45,0)	1431 (8,2)	5859 (33,5)	2344 (13,4)
Ciełeta	2105 (42,4)	544 (11,0)	1099 (22,1)	1216 (24,5)
Świnie	6 (3,7)	7 (4,3)	96 (58,5)	55 (33,5)
Warchlaki	55 (45,1)	0 (0)	14 (11,5)	53 (43,4)
Owce/kozy	99 (17,1)	16 (2,8)	73 (12,6)	391 (67,5)
Psy	356 (42,9)	13 (1,6)	13 (49,8)	48 (5,8)
Koty	1076 (66,6)	34 (8,3)	359 (22,2)	

**Tabela 4.** Ogólna ilość sprzedanych i zastosowanych antybiotyków w Unii Europejskiej i Szwajcarii u ludzi i zwierząt w latach 1997 i 1999; dane w miligramach na kg masy ciała człowieka/tuszy zwierząt/na rok (10)

Stosowanie antybiotyków	Ludzie	Zwierzęta gospodarskie
1999 r.	8528	3902
1997 r.	7659	3494
Liczba badanych jednostek – obiektów	373	2380
Dawki (mg/kg m.c.)	342	54
Czas leczenia (dni)	34–68	2,7–5,4

szczepów antybiotykoopornych, co może mieć związek ze znacznie większym stosowaniem antybiotyków. Kools i wsp. (9) podają szacunkowe dane z 2004 r. o ilości leków weterynaryjnych stosowanych w krajach Unii Europejskiej. Należy zaznaczyć, że niektóre kraje europejskie znacznie wcześniej monitorowały ilości zużywanych leków przeciwbakteryjnych, np. Dania, Finlandia, Holandia, Niemcy, Szwajcaria, Wielka Brytania (10). Dane z wymienionych krajów zostały uzyskane od lekarzy weterynarii, z aptek realizujących recepty oraz stowarzyszeń lekarzy praktyków lub stowarzyszeń branży farmaceutycznej. Dane o ilości stosowanych antybiotyków w pozostałych krajach wymienionych w tabeli 1 oszacowano, stosując średni współczynnik zużycia leków weterynaryjnych (VPCFa) w stosunku do ilości antybiotyków stosowanych u zwierząt

gospodarskich. Pochodziły one z baz danych Europejskiego Urzędu Statystycznego (Eurostat), <http://ec.europa.eu/eurostat> (10). Autorzy zaznaczają, że są to dane nieopracowane, wykorzystano je tylko do oszacowania ogólnej ilości stosowanych leków weterynaryjnych, w tym antybiotyków, w krajach Unii Europejskiej (9). W Europie jest dostępnych około 600 produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających antybiotyki, w powszechnej praktyce weterynaryjnej stosowanych jest znacznie mniej, bo około takich 250 leków, a w Polsce około 120.

Regula G. i wsp. (11) przeprowadzili analizę 61 212 recept wystawianych przez lekarzy weterynarii na leki z antybiotykami z ośmiu wybranych rejonów Szwajcarii w latach 2004–2005. Przedstawione w tym opracowaniu wyniki są sumą danych udostępnionych dobrowolnie od lekarzy

weterynarii (tab. 2). Z sumowanych danych z recept wynika, że zaordynowano ogółem 1590 kg aktywnych substancji antybakteryjnych. Stosując średni współczynnik zużycia leków weterynaryjnych (VPCFa), autorzy mogli wnioskować o ilościach i rodzaju antybiotykowych substancji czynnych stosowanych u różnych gatunków zwierząt (11). Z uzyskanych danych wynika, że najczęściej stosowano sulfonamidów, tetracyklin i cefalosporyn, natomiast najczęściej recept wystawiono na cefalosporyn, aminoglikozydy i sulfonamidy.

Analiza zapisanych na receptach dawek leków wykazała, że w 45 % stosowane były zgodnie z zaleceniami producenta (tab. 3) Stwierdzono też, że lekarze weterynarii rzadko zaniżają dawkowanie leków, natomiast zawyżanie dawkowania ma miejsce, zwłaszcza w odniesieniu do świń i psów, nawet o 50%. Dwukrotność rekomendowanych dawek najczęściej stwierdzano u cieląt, świń, owiec i kóz. Autorzy podkreślają, że wśród stosowanych w leczeniu zwierząt substancji antybakteryjnych tylko 10% procent stanowiły leki mające duże znaczenie w leczeniu ludzi. Jednocześnie wykazano, że 61% przeciwbakteryjnych substancji czynnych stosowanych u zwierząt podawano z paszą lub wodą.

W Niemczech już w 2000 r. wprowadzono zasady ograniczające stosowanie antybiotyków przez lekarzy weterynarii. Wytyczne racjonalnego stosowania antybiotyków nakładają do dokładnego diagnozowania, wyboru najbardziej odpowiedniego leku o możliwie wąskim spektrum działania i dobrze wchłanianego oraz przestrzegania wskazań instrukcji stosowania. Wszelkie odstępstwa od zaleceń powinny być uzasadnione i pisemnie udokumentowane. W efekcie tych zaleceń od października 2000 r. do marca 2002 r. w fermach trzody chlewnej w landzie Saksonia Anhalt zmniejszyło się zużycie antybiotyków z 4255 kg do 1145 kg substancji czynnych (12). Jednocześnie odnotowano spadek stosowania chlorotetracyklin z 76% ogólnej ilości stosowanych antybiotyków do 14,7% na koniec badanego okresu. Wykazano również znaczne skrócenie czasu leczenia zwierząt z 31,6 do 13,6 dni. Jednocześnie zwrócono uwagę na zbyt długi czas leczenia, zwłaszcza świń i drobiu, przy stosowaniu antybiotyków w paszy lub z wodą do picia. Ponad 50% antybiotyków było stosowanych w celach profilaktycznych lub metaflaktycznych, co sprzyja powstawaniu oporności wielu bakterii.

### Porównanie ilości stosowanych antybiotyków u ludzi i zwierząt

Na podstawie danych udostępnionych przez Europejską Federację Zdrowia

Zwierząt (FEDESA; 13) i Europejskiego Urzędu Statystycznego (10) porównano ilość antybiotyków użytych do leczenia ludzi i zwierząt w Unii Europejskiej i w Szwajcarii (tab. 4).

Jak wynika z tabeli 4 w badanym okresie u ludzi zastosowano około 6-krotnie więcej antybiotyków niż u zwierząt; odpowiednio 342 i 54 mg/kg m.c. Autorzy zwracają uwagę, że większość antybiotyków stosowanych u zwierząt gospodarskich jest podawane z paszą lub wodą, przeważnie w wydłużonych okresach stosowania, co sprzyja wykształcaniu się oporności na podawane antybiotyki. Przy podawaniu leków tą drogą nie bez znaczenia dla powstawania oporności jest podprogowe dawkowanie, ograniczona dostępność przez niejednorodnie wymieszanie z paszą oraz zmniejszone spożycia karmy przez chore zwierzęta.

Jak podaje amerykańskie Zrzeszenie Zatrokanych Naukowców (Union of Concerned Scientists), w raporcie za 2001 r. z 16 mln kilogramów substancji przeciwbakteryjnych wyprodukowanych do celów leczniczych u zwierząt gospodarskich zastosowano 70–80% tej ilości. Natomiast w 2009 r., wg raportu amerykańskiego Urzędu do spraw Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA), do leczenia zwierząt zużyto 50% mniej antybiotyków – 7,3 mln kg. Pomiedzy 2001 r. a 2009 r. stwierdzono znaczne zmniejszenie ilości antybiotyków stosowanych u zwierząt spowodowane głównie znacznym ograniczeniem ich dodawania do pasz (14).

### Ocena ryzyka dla ludzi wynikającego ze stosowania antybiotyków u zwierząt

Stosowanie antybiotyków u zwierząt gospodarskich, od których pochodzą środki spożywcze, stanowi jedno z podstawowych zagrożeń sanitarno-higienicznych wpływających na jakość zdrowia publicznego. Najczęściej obserwuje się nabywanie oporności przez bakterie enteropatogenne, a zwłaszcza pałeczki *Salmonella* spp. i *Campylobacter* spp. oraz *Escherichia coli*. W celu ograniczenia rozwoju lekooporności bakterii ograniczono stosowanie antybiotyków w paszach dla zwierząt. Jako alternatywę stosowania antybiotyków zaproponowano polepszenie metod zarządzania hodowlą dużych stad, przestrzegania norm dobrostanu i stosowanie probiotyków (15, 16).

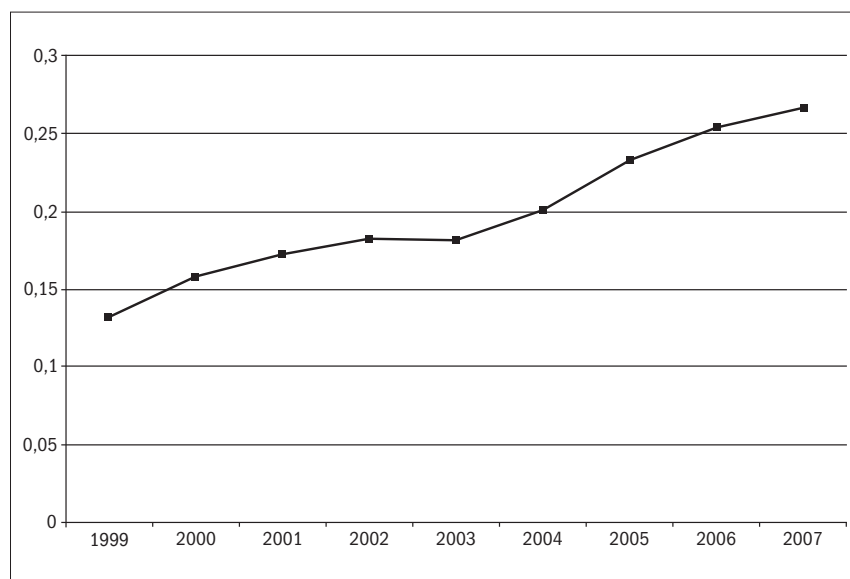
W Holandii w latach 1999–2007 wprowadzono na rynek 535 tys. kg substancji czynnych antybiotyków rocznie (dane wg Stowarzyszenia Producentów i Importerów Leków Weterynaryjnych w Holandii – FIDIN). Z szczegółowych statystyk

wynika, że w okresie od 1999 r. do 2007 r. w Holandii nastąpił wzrost ilości stosowanych antybiotyków o 83%, ale w latach 2006–2007 wyniósł on tylko 8,9%. W równocześnie prowadzonych badaniach oporności stwierdzono występowanie antybiotykoopornych szczepów *Staphylococcus aureus* (MRSA) u 14% osób, pracujących lub mieszkających na fermach świń i u 16%, które pracują lub mieszkają na fermach cieląt.

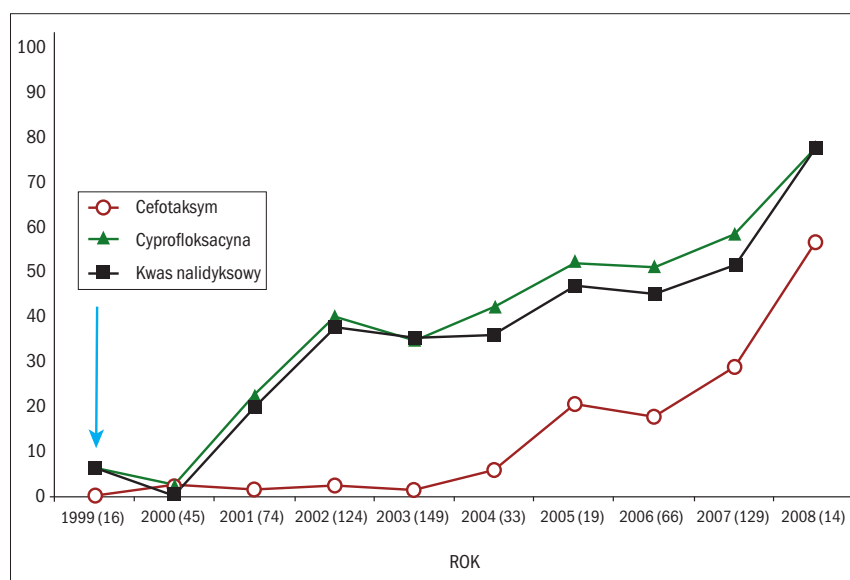
Z rycin 1 wynika, że w ciągu 8 lat w Holandii podwoiła się ilość stosowanych antybiotyków oceniana w mg/kg m.c. zwierząt. Na rycinie 2 przedstawiono dynamikę narastania oporności szczepów *Salmonella* Java w wyniku stosowania u drobiu cyprofloksacyny, kwasu nalidyksowego i cefotaksymy w Holandii w latach 1999–2008 (17).

### Stosowanie antybiotyków w paszach

Unia Europejska od 1 stycznia 2006 r. wprowadziła zakaz stosowania antybiotyków u zwierząt jako stymulatorów wzrostu (18). Lata czterdzieste XX wieku można przyjąć jako początek dodawania antybiotyków do pasz (19). Początkowo do tego celu wykorzystywano odpady z zakładów wytwarzających antybiotyki, najczęściej były to grzybnie poprodukcyjne z kadzi fermentacyjnych. Postęp technologiczny i obniżenie kosztów wytwarzania antybiotyków doprowadziły do upowszechnienia dodawania antybiotyków w niskich dawkach do pasz na całym świecie. Szeroko prowadzone badania, początkowo w Stanach Zjednoczonych, a potem w Wielkiej Brytanii, głównie na zlecenie firm produkujących antybiotyki,



Ryc. 1. Ogólna ilość antybiotyków stosowanych w Holandii w latach 1999–2007; mg/ kg masy ciała zwierząt (21)



Ryc. 2. Dynamika narastania oporności (%) dla *Salmonella* Java w wyniku stosowania u drobiu cyprofloksacyny, kwasu nalidyksowego i cefotaksymy w Holandii w latach 1999–2008; w nawiasach podano liczbę przypadków w danym roku (21)

**Tabela 5.** Odsetkowy udział głównych grup leków przeciwdrobnoustrojowych stosowanych w Polsce u zwierząt w I i II kwartale 2011 r.

Gatunki zwierząt	Grupa farmakologiczne leków przeciwdrobnoustrojowych (%)			
	tetracykliny	penicyliny	fluorochinolony	sulfonamidy
Trzoda chlewna	53	33	6	8
Bydło	15	35	3	47
Drób	35	39	20	6

Dane z badań sondażowych (n=109 ankiet) od reprezentatywnej statystycznie próby lekarzy weterynarii (n=108).

wykazały celowość podawania antybiotyków do pasz dla zwierząt. Dokumentowano, że niewielki dodatek antybiotyków powodował lepszą dynamikę przyrostów masy ciała, lepsze wykorzystanie paszy, głównie u świń, bydła opasowego i u drobiu, oraz poprawę zdrowotności i zapobieganie wystąpieniu chorób. Podawanie antybiotyków do pasz dla zwierząt zwiększało średni dzienny przyrost masy ciała od 3 do 11% w zależności od gatunku zwierząt (24). W tym czasie w USA wzrosła ilość antybiotyków stosowanych w paszy z 91 tys. kg w 1950 r. do 9,3 mln kg w 1999 r. W Wielkiej Brytanii do 1997 r. około 69% produkowanych antybiotyków stosowano jako antybiotykowe stymulatory wzrostu. W latach 1993–1998 doszło do zmiany tych proporcji, z 448 tys. kg produkowanych antybiotyków, tylko 28 tys. kg było dodawane do paszy (20, 21).

Dane zawarte w dokumentach Europejskiej Federacji Zdrowia Zwierząt (FEDESA) wskazują, że w 1997 r. w Unii Europejskiej i w Szwajcarii u ludzi zastosowano 5460 ton substancji czynnych antybiotyków, a 3465 ton u zwierząt, z czego 1575 ton jako antybiotykowe stymulatory wzrostu. W Szwajcarii 61% antybiotyków było podawane zwierzętom w paszy lub z wodą (13). Ogółem na świecie, jako stymulatory wzrostu, było podawanych z paszą ponad 20 różnych antybiotyków (22).

W Polsce antybiotyki do pasz bytowych zaczęto dodawać w latach 60. XX wieku. Początkowo były to: awilamycyna, bacytracyna, flawomycyna wirginiamicyna, a następnie tylozyna, linkomycyna i tetracykliny.

Obok zalet stosowania antybiotyków w paszach, po latach ujawniły się również efekty niepożądane. Poza narastaniem lekooporności drobnoustrojów okazało się, że długotrwałe ich stosowanie zaburza homeostazę organizmu, a przede wszystkim oddziałuje niekorzystnie na układ immunologiczny (23). Od 2006 r. w Europie antybiotyki u zwierząt mogą być stosowane tylko do celów leczniczych. Należy zaznaczyć, że poza Europą w wielu krajach nie ma takich ograniczeń i antybiotyki są dodawane do paszy

dla zwierząt w celu uzyskania szybszych przyrostów (10).

### Racjonalna antybiotykoterapia w Polsce

Komisja Europejska zaleciła podjęcie natchmiastowych działań mających na celu racjonalizację stosowania antybiotyków i środków przeciwbakteryjnych oraz opracowanie nowych leków i metod leczenia. Zaleca się stałe monitorowanie i nadzorowanie lekooporności drobnoustrojów, zwłaszcza patogenów o wysokiej zjadliwości, które są niewrażliwe na większość dostępnych terapeutyków.

Rząd polski w odpowiedzi na te zalecenia przyjął stanowisko w sprawie racjonalnego stosowania antybiotyków, które zostało przyjęte przez Komitet Europejski Rady Ministrów 3 marca 2006 r. (6). Jako niezbędne uznano utrzymanie i wzmocnienie koordynacji działań w ramach wieloletniego programu międzyresortowego z uwzględnieniem sektorów medycyny, weterynarii oraz rolnictwa (7).

Zalecono monitorowanie antybiotykkooporności szczepów bakteryjnych oraz kontrolę i nadzór nad zużyciem antybiotyków, tworzenie odpowiednich systemów kontroli i nadzoru nad rozprzestrzenianiem się antybiotykkooporności oraz użyciem antybiotyków w medycynie i weterynarii. Ustalono odpowiednie działania interwencyjne i ocenę ich skuteczności poprzez:

- a) profilaktykę i kontrolę zakażeń i chorób zakaźnych, racjonalizację stosowania i zużycia antybiotyków ukierunkowaną ściśle na ograniczenie ich stosowania,
- b) wspieranie działań i programów badawczych w kierunku poszukiwania nowych leków, produktów i alternatywnych metod terapii i profilaktyki zakażeń i chorób zakaźnych,
- c) współpracę międzynarodową, współpracę i konsultacje z Komisją Europejską, krajami członkowskimi Unii Europejskiej oraz innymi grupami i organizacjami zajmującymi się zagadnieniami antybiotykkooporności i konsumpcji antybiotyków na poziomie międzynarodowym.

Zgodnie z podstawowymi wytycznymi strategii działań w omawianych obszarach nakazuje się uwzględnienie wszystkich sektorów, w których stosowane są antybiotyki, czyli medycyny, weterynarii, rolnictwa, żywności, środowiska oraz dystrybutorów i producentów antybiotyków. Ponadto podkreśla się ogromną rolę działań edukacyjnych i to zarówno dla profesjonalistów, jak podniesienia świadomości odnośnie do antybiotykkooporności w społeczeństwie.

W Polsce został opracowany Narodowy Program Ochrony Antybiotyków kierowany przez zespół w Narodowym Instytucie Leków. Program jest realizowany przez podzespoły tematyczne:

- 1) Podzespół medycyny – lecnicstwo otwarte i zamknięte,
- 2) Podzespół weterynarii i środowiska,
- 3) Podzespół monitorowania oporności – patogeny człowieka i zwierząt,
- 4) Podzespół edukacji i promocji,
- 5) Podzespół informacji o lekach przeciwdrobnoustrojowych z przemysłem farmaceutycznym.

Na realizację programów zostały wydzielone środki finansowe pochodzące w 65% z Ministerstwa Zdrowia i 35% z Ministerstwa Rolnictwa i Rozwoju Wsi. Program na lata 2006–2010 został zrealizowany za sumę około 4 mln zł. Aktualnie realizowany jest drugi program, obejmujący lata 2008–2013.

### Podzespół weterynarii i środowiska

Za realizację programu odpowiedzialne są: Ministerstwo Rolnictwa i Rozwoju Wsi, Główny Inspektorat Weterynarii, Krajowa Izba Lekarsko-Weterynaryjna, Państwowy Instytut Weterynaryjny-Państwowy Instytut Badawczy oraz Instytut Żywności i Żywności. Podzespół ma zrealizować następujące zadania:

- opracowanie wytycznych i monitorowanie zużycia antybiotyków z podziałem na antybiotyki stosowane w terapiach indywidualnych i grupowych zwierząt,
- opracowanie metod i monitorowanie pasz leczniczych,
- opracowanie wytycznych stosowania antybiotyków w weterynarii,
- podsumowanie sytuacji legislacyjnej w zakresie środków dopuszczonych do terapii zwierząt,
- ocena aktualnej sytuacji legislacyjnej zasad stosowania antybiotyków i promotorów wzrostu w rolnictwie,
- opracowanie metod kontroli przestrzegania regulacji w zakresie stosowanych antybiotyków,
- analiza aktualnej sytuacji w odniesieniu do: pozostałości antybiotyków, probiotyków i GMO.

Celem działania podzespołu ma też być uświadomienie praktykującym lekarzom weterynarii konieczności racjonalnego stosowania antybiotyków. Do realizacji programu konieczne będzie wprowadzenie zmian w obowiązujących aktach prawnych, jak: ustawa – Prawo farmaceutyczne i ustawa o ochronie zdrowia zwierząt oraz zwalczaniu chorób zakaźnych zwierząt.

### Krajowy monitoring stosowania produktów leczniczych weterynaryjnych

W celu określenia ilości stosowanych antybiotyków w praktyce weterynaryjnej i ich wpływu na powstawanie lekooporności posłużono się metodyką badań zalecaną i stosowaną w innych krajach Unii Europejskiej oraz w Szwajcarii i Stanach Zjednoczonych. Spełniając wymogi międzynarodowych programów Zakład Farmacji Weterynaryjnej Państwowego Instytutu Weterynaryjnego w Puławach, przystąpił do realizacji programu, którego końcowym efektem ma być ocena racjonalności stosowania antybiotyków u zwierząt w Polsce.

Autorzy opracowali program tematu wieloletniego „Analiza stosowania produktów leczniczych weterynaryjnych u zwierząt gospodarskich”, który został włączony do programu badawczego „Ochrona zdrowia zwierząt i zdrowia publicznego”. Program zatwierdzony uchwałą Rady Ministrów nr 244/2008 z 28 października 2008 r. jest podstawą do badania ilości i rodzajów antybiotyków stosowanych w Polsce.

Dane z raportów zebranych w 2010 r. od reprezentatywnej grupy lekarzy weterynarii wolnej praktyki przeliczono na ilości substancji aktywnej zgodnie z zasadami Europejskiej Agencji Leków (EMA) i zestawiono według klasyfikacji farmakologicznej w grupy antybiotyków (24). Wyniki te przyjęto jako wyjściowe do obliczania udziału, wyrażonego w punktach procentowych poszczególnych grup farmakologicznych w ogólnej masie antybiotyków i sulfonamidów użytych w leczeniu przez uczestniczących w programie 109 lekarzy weterynarii w 2010 r. Na podstawie opracowywanych wyników z bazy danych możliwe jest przedstawienie udziału podstawowych grup leków przeciwbakteryjnych stosowanych w terapii trzody chlewnej, bydła i drobiu w kolejnych kwartałach poszczególnych lat realizowanego programu. Przykładowe dane przedstawiono w **tabelli 5**.

Wstępne wnioski z dotychczasowych badań wskazują, że największe ilości stosowanych leków przeciwbakteryjnych przez polskich lekarzy weterynarii znajdują się w czterech głównych grupach farmakologicznych, są to: tetracykliny, penicyliny,

fluorochinolony i sulfonamidy. W mniejszych ilościach stosowane są aminoglikozydy, makrolidy i pleuromutyliny. Dominujący udział tetracyklin prawdopodobnie warunkowany jest głównie ich stosowaniem w formie pasz leczniczych oraz względami ekonomicznymi.

Z porównania rocznych ilości stosowanych substancji przeciwbakteryjnych w 2004 r. Holandii – 453 tony i w Polsce 425 ton wynika, że w naszym kraju mieliśmy podobne zużycie antybiotyków jak Holandia. Jakie mamy aktualne ogólne ilości stosowanych antybiotyków będziemy wiedzieli po zakończeniu obecnie prowadzonych badań ankietowych na reprezentatywnej grupie lecznic. Szersze przedstawienie danych o stosowaniu antybiotyków w Polsce oraz ich porównanie z wybranymi krajami Unii Europejskiej będzie tematem następnej publikacji.

**Zakład Farmacji Weterynaryjnej Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego organizuje III Sympozjum „Farmacja weterynaryjna w Polsce” w dniach 10–11 maja 2012 r., z udziałem ekspertów z zagranicy. Tematem przewodnim będzie „Racjonalne stosowanie antybiotyków”.**

### Piśmiennictwo

1. Aarestrup F.M.: Veterinary drug usage and antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2005, 96, 271-281.
2. Baquero E., Blázquez J.: Evolution of antibiotic resistance. *Trends Ecol. Evol.* 1997, 12, 482-487.
3. Goodyear K.: Sales of antimicrobial products authorised for use as veterinary medicines, antiprotozoals, antifungals, growth promoters and coccidiostats, in the UK. Report of VMD (Veterinary Medicine Directorate) 2004, Surrey, UK (2004).
4. Śliżewska K., Biernasiak J., Libudzisz Z.: Probiotyki jako alternatywa dla antybiotyków. *Zesz. Nauk. Politechniki Łódzkiej. Chemia Spożywcza i Biotechnologia* 2006, nr 984, z. 70, 79-91.
5. World Health Organization 2005. Fifty-Eighth World Health Assembly, Geneva, 16-25 May 2005, Resolutions and Decisions Annex, Geneva 2005.
6. Stanowisko rządu polskiego przyjęte przez Komitet Europejski Rady Ministrów dnia 3 marca 2006r. w sprawie Raportu Komisji Europejskiej z rekomendacji 2002/77/EC w sprawie racjonalnego stosowania antybiotyków.
7. 34.Decision No 1350/2007/EC of the European Parliament and of the Council of 23 October 2007 establishing a second programme of Community action in the field of health (2008-13). (Text with EEA relevance)
8. Europejski System Monitorowania Oporności na Antybiotyki (EARSS do 2009 r.) (<http://www.rivm.nl/earss>) obecnie ECDC-Net
9. Kools S.S.E., Moltmann J.F., Knacker T.: Estimating use of the veterinary medicines in the European union. *Regulat. Toxicol. Pharmacol.* 2008, 50, 59-65.
10. EUROSTAT, <http://ec.europa.eu/eurostat>.
11. Regula G., Torriani K., Gassner B., Stucki F.: Prescription patterns of antimicrobials in veterinary practices in Switzerland. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009, 63, 805-811.
12. Ungemach F.R., Müller-Bahr D., Abraham G.: Guidelines for prudent use of antimicrobials and their implications on antibiotic usage in veterinary medicine. *Intern. J. Med. Microb.* 2006, 296, 33-38.
13. Fedesa (Fédération Européenne de la Santé Animale): Antibiotic use in farm animals does not threaten animal health, a new study suggests. Fedesa press release, 2001 <http://www.fedesa.be/Pressroom/ PR-130601.htm>.
14. Sarmah A. K., Meyer M. T., Boxall A. B.A.: A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence,

fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. *Chemosphere* 2006, 65, 725-759.

15. Mølbak K.: Spread of resistant bacteria and resistance genes from animals to humans – the public health consequences. *J. Vet. Med.* B 2004, 51, 364-369.
16. Ungemach F.R.: Figures on quantities of antibacterials used for different purposes in the EU countries and interpretation. *Acta Vet. Scand.* 2000, 93, Suppl, 89-103.
17. MARAN 2007 Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2006/2007.
18. Dyrektywa Komisji EU z lipca 2001 r. w sprawie zakazu stosowania antybiotyków w paszach jako stymulatorów wzrostu od dnia 1 stycznia 2006 r. [www.eurostat.ec.europa.eu](http://www.eurostat.ec.europa.eu).
19. Gaskins H. R., Collier, C. C. & Anderson, D. B.: Antibiotics as growth promotants: mode of action. *Animal Biotechnol.* 2002, 13, 29-42.
20. Sarmah, A.K.: Environmental fate of veterinary antibiotics (growth promoters) – an overview. W: SETAC Asia/Pacific – ASE 2003: Christchurch, New Zealand, 28 September–1 October 2003: programme and abstracts [Christchurch], New Zealand Water & Wastes Association on behalf of the SETAC/ASE 2003 Conference Organising Committee, s. 84.
21. Mathews K.H.: Antimicrobial drug use end veterinary cost U.S live stock production. *USDA Agricult. Info.Bull.* 2001, 766, 1-8.
22. EMEA. Antibiotic Resistance in Europe Union Associated with Therapeutic use of Veterinary Medicines. Report and Qualitative Risk Assessment Products.1999.
23. Witte W.: Medical consequences of antibiotic use in agriculture. *Science* 1998, 279, 996-997.
24. Uchwała Nr 244/2008 Rady Ministrów RP z dnia 28 października 2008 r. w sprawie ustanowienia programu wieloletniego „Ochrona zdrowia zwierząt i zdrowia publicznego”. Zadanie 35. Analiza stosowania produktów leczniczych weterynaryjnych u zwierząt gospodarskich. s. 120-122.

Dr Adam Dzierżawski, ul. Kołłątaja 9/16, 24-100 Puławy