

DOI 10.7251/VETJSR2001197V

UDK 615.33.015.8:636.09

Pregledni naučni rad**ZNAČAJ ANTIMIKROBNE REZISTENCIJE ZA ZDRAVLJE LJUDI I ULOGA DOKTORA VETERINARSKJE MEDICINE U ŠIRENJU I PREVENCIJI****Jovana VIDOVIĆ^{1*}**¹Poljoprivredni fakultet, Departman za veterinarsku medicinu, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Republika Srbija

* Korespondentni autor: Jovana Vidović, jovanavidovic21@gmail.com

Kratak sadržaj:

Antimikrobni lekovi su veoma bitni u lečenju brojnih infektivnih bolesti kod ljudi i životinja. Ovaj rad razmatra značaj antimikrobne rezistencije kao jednog od najznačajnijih problema moderne medicine, ali i ulogu doktora veterinarske medicine u ovoj problematici. Zbog česte i neracionalne primene ovih lekova doktori veterinarske medicine, imaju nesumnjiv doprinos u sada (može se reći) velikoj rasprostranjenosti bakterijske rezistencije širom sveta.

Zato, brojne organizacije, kako u humanoj, tako i veterinarskoj medicini danas u svetu nastoje da naprave nacionalne programe i strategije borbe protiv razvoja rezistencije na antimikrobne lekove. Borba protiv rezistencije je dugotrajna i zahteva koordinaciju i globalno učešće svih strana – od lekara i veterinara do zakonodavaca i političara - pod okriljem principa „Jedno zdravlje – One health“.

Ključne reči: antimikrobna rezistencija, AMR, antimikrobna sredstva

UVOD

Razvoj rezistencije na antimikrobne lekove ili antimikrobna rezistencija (AMR) je jedan od najvećih i najznačajnijih problema moderne medicine. Sve veći razvoj rezistencije kod brojnih uzročnika infektivnih oboljenja je širokog spektra zaraznih uzročnika je rastuća opasnost za javno zdravlje U mnogim zemljama širom sveta i velikog broja ljudskih sektora. Ta promena u bakterijskim ćelijama ugrožava efikasno preveniranje i lečenje infekcija, izazvanih ovim patogenima. Kao posledica toga infekcije perzistiraju kod ljudi i životinja, što predstavlja ozbiljnu pretnju za njihovo zdravlje i život i omogućava dalje širenje rezistentnih mikroorganizama. Bez efikasnih antimikrobnih sredstava za preventivu i lečenje infekcija, medicinski postupci poput transplantacije organa, hemoterapija, lečenje dijabetesa i veliki operativni zahvati (na primer, carski rez ili zamena kuka) postaju vrlo rizični (Prestinaci i sar., 2015). Antimikrobna rezistencija u humanoj medicini povećava troškove zdravstvene zaštite zbog dužeg boravka u bolnicama i potrebnom intenzivnijem negom, jer su pacijenti s infekcijama uzrokovanim bakterijama otpornim na lekove izloženi povećanom riziku od lošijih kliničkih ishoda i smrti. Dodatno, antimikrobna otpornost dovodi u pitanje i ugrožava postizanje ciljeva održivog razvoja.

AMR је сложен и вишедимензионалан проблем. Отпорност на врло распрострањене бактерије достигла је алармантне нивое у многим деловима света што указује на то да велики број доступних начина лечења за уобичајене инфекције у неким срединама постају неефикасни. Јачање глобалног надзора над AMR-ом је пресудан аспект и основа за формирање глобалних стратегија, праћење ефикасности јавно-здравствених интервенција и откривање нових трендова резистенције (WHO, 2014). Начини, односно механизми развоја резистенција у бактеријама од којих већина може изазвати разна обољjenja спектар болести код људи и животиња стално се менја током времена. Колатерални ефекти употребе суб-инхибиторне концентрације антибиотика указују на то да ризик од развоја AMR не треба искључиво повезивати са терапијском применом антибиотика, него AMR треба посматрати као проблем узрокован бројним факторима AMR треба посматрати као проблем multifакторijалним узrocima (Merlin, 2020).

Postoji велиki jaz u znanju o stvarnoj veličini AMR problema kao i nedostatak informacija neophodnih za vođenje hitnih javnozdravstvenih akcija. Svetska zdravstvena organizacija (eng. World Health Organization – WHO), zajedno sa partnerima iz mnogih sektora, je razvila globalni akcioni plan za ublažavanje AMR (WHO, 2014).

Pojava i širenje antimikrobne rezistencije

Antimikrobna rezistencija nastaje prirodno s vremenom, obično putem genetskih promena (Aminov and Mackie, 2007; Tenover, 2006). Međutim, zloupotreba i prekomerna upotreba antimikrobnih sredstava ubrzava ovaj proces. U mnogim mestima antibiotici se neracionalno i često nepotrebno koriste kod ljudi i životinja čiji se proizvodi koriste za ishranu ljudi. Primeri zloupotrebe kod ljudi najčešće uključuju njihovu upotrebu za lečenje virusnih infekcija poput prehlade i gripe. Kod životinja su se antibiotici koristili ili se još uvek koriste kao promotori rasta ili u sklopu rutinskih profilaktičkih mera za određene bolesti kod zdravih životinja bez odgovarajuće naznake što dalje doprinosi razvoju i širenju AMR na farmama.

Trenutno stanje i nadzor nad antimikrobnom rezistencijom

Antimikrobni (uključujući antibiotike, antivirusne i antifungalne preparate) lekovi su kritična sredstva za borbu protiv bolesti kod ljudi, kopnenih i vodenih životinja i biljaka, ali njihovo dejstvo postaje upitno. AMR patogeni su prisutni u ljudima, životinjama, hrani i okolini (u vodi, zemlji i vazduhu). Oni se mogu širiti između ljudi i životinja, preko hrane životinjskog porekla, te s osobe na osobu. Loši i neadekvatni sanitarni uslovi i neprikladno rukovanje hranom podstiču širenje antimikrobne otpornosti. WHO u svojim izveštajima beleži vrlo visoke stope razvoja otpornosti kod bakterija koje uzrokuju bolničke infekcije (npr. infekcije urinarnog trakta, upale pluća) u svim zemljama članicama WHO. Primećeno je i da postoje značajni nedostaci u adekvatnim merama nadzora, a i nedostatak standarda za metodologiju, razmenu podataka i koordinaciju sektora koji se bave AMR problematikom (WHO, 2014). Trenutno ne postoji globalni konsenzus o metodologiji prikupljanja podataka za nadzor nad AMR. Rutinski nadzor u većini zemalja se često

zasniva na uzorcima uzetim od pacijenata sa teškim infekcijama - naročito infekcija povezanih sa boravkom u bolnicama, i onih kod kojih tretman antimikrobnim lekovima prve linije nije uspeo. Ipak, izuzetno je značajno dobiti široku sliku međunarodnog dosegа problema AMR. WHO prikuplja najnovije informacije o nadzoru za odabrani skup od devet kombinacija bakterija i antibakterijskih lekova visoke zdravstvene važnosti od 129 država članica. Mnogi setovi podataka temeljili su se na malom broju testiranih izolata svake bakterije (<30), što doprinosi neizvesnosti preciznosti podataka; ovo odražava nedostatak nacionalnih struktura koje bi mogle osigurati pregled situacije kao i ograničen kapacitet za pravovremenu razmenu informacija. Nereprezentativnost podataka o nadzoru je ograničenje za interpretaciju i upoređivanje rezultata. Među regionima WHO-a najbrojniji podaci na nivou države dobijeni su od zemalja evrope i Amerike, gde postoje dugogodišnji regionalni nadzor i saradnja.

Prema izveštaju CDC iz 2019. (CDC, 2020) koji procenjuje stepen AMR pretnje u SAD svake godine se u ovoj zemlji javlja više od 2,8 miliona infekcija različitim patogenima koji su rezistentni na antibiotike. Više od 35.000 slučajeva se završava smrtnim ishodom. U 2017. godini je prijavljeno više od 223.900 slučajeva tj. infekcija uzrokovanih *Clostridioides difficile* sa 12.800 smrtnih ishoda. CDC je objavio i listu najopasnijih AMR patogena u SAD u ovom izveštaju gde se potvrđuje da je pretnja AMR stalno prisutna u SAD.

Bakterije i gljivice na listi opasnih, rezistentnih patogena u izveštaju CDC iz 2019 (CDC, 2020)

Hitne pretnje:

- Carbapenem-rezistentni *Acinetobacter*
- *Candida auris*
- *Clostridium difficile*
- Carbapenem-resistentne bakterije *Enterobacteriaceae*
- Rezistentne bakterije *Neisseria gonorrhoeae*

Ozbiljne pretnje:

- Rezistentne bakterije *Campylobacter*
 - Rezistentne gljivice *Candida spp.*
 - ESBL-produkujuće *Enterobacteriaceae*
 - Vancomicin-rezistentne *Enterococci (VRE)*
 - Unakrsno-rezistentne bakterije *Pseudomonas aeruginosa*
 - Rezistentne netifoidne bakterije *Salmonella*
 - Rezistentne bakterije *Salmonella serotip Typhi*
 - Rezistentne bakterije *Shigella*
 - Methicillin-rezistentne stafilokoke (*Staphylococcus aureus -MRSA*)
 - Rezistentne bakterije *Streptococcus pneumoniae*
 - Rezistentne bakterije *Mycobacterium tuberculosis*
-

Zabrinjavajuće pretnje:

- Erythromicin rezistentne streptokoke (*Streptococcus A*)
- Klindamicin rezistentne streptokoke (*Streptococcus B*)

Nadzorna lista:

- Azoli rezistentne gljivice *Aspergillus fumigatus*
- Rezistentne mikoplazme (*Mycoplasma genitalium*)
- Rezistentne bakterije *Bordetella pertussis*

U nekim zemljama članicama Organizacije za ekonomiju, saradnju i razvoj (Organization for Economic Co-operation and Development - OECD), oko 35% uobičajenih infekcija kod ljudi već je rezistentno na trenutno dostupne lekove. Neke zemlje sa niskim i srednjim primanjima imaju stopu razvoja AMR čak i 80 do 90% za neke kombinacije antibiotika i bakterija (OECD, 2018). Trećina zemalja koje su prosledile podatke o antimikrobnoj rezistenciji WHO u 2017. su izvestile o širokom stepenu AMR na uobičajene patogene (WHO, 2018). AMR na drugu i treću liniju antibiotika - poslednje linije odbrane protiv nekih uobičajenih bolesti – prema nekim predviđanjima će se gotovo udvostručiti između 2005. i 2030. (OECD, 2018). Istovremeno se milioni života svake godine gube zbog nedostatka pristupa postojećim antimikrobnim sredstvima: neadekvatan pristup samo antibioticima ubija gotovo 6 miliona ljudi godišnje, uključujući milion umrle dece od sepse i pneumonije koje se mogu sprečiti (Laxminarayan i sar., 2016; Rochford i sar., 2018; Daulaire i sar., 2015).

Nadzor nad AMR

Nadzor nad određenim bolestima, kao što su tuberkuloza, malarija i AIDS radi otkrivanja otpornosti, određivanja opterećenja bolesti i praćenja javnozdravstvenih intervencija je dobro uspostavljen od strane WHO. WHO je utvrdila da je u toku 2014. godini bilo oko 480.000 novih slučajeva tuberkuloze, čiji je uzročnik bio rezistentan na dva najmoćnija leka protiv tuberkuloze (MDR-TB). Fokusne tačke otpornosti na artemisinin izazivača malarije *P. falciparum* malaria su identifikovane u nekoliko zemalja. Dalje širenje, ili pojava u drugim regijama, sojeva otpornih na artemisinin može ugroziti važna nedavna poboljšanja u kontroli malarije. U 2010. godini, oko 7% ljudi koji su započeli antiretrovirusnu terapiju u zemljama u razvoju imalo je HIV otporan na lekove. U razvijenim zemljama taj procenat je iznosio 10–20%. Neke su države nedavno izvestile o nivou koji je iznad 15% među onima koji tek započinju lečenje HIV-a i do 40% među ljudima koji su započeli lečenje, što zahteva hitnu pažnju. Koristeći iskustva iz ovih programa WHO može da napravi planove i za nadzor u kontroli drugih AMR drugih specifičnih patogena (WHO, 2014).

Neadekvatan pristup čistoj vodi, sanitarnoj zaštiti i higijeni u zdravstvenim ustanovama, na farmama, u školama i domaćinstvima; loša preventiva bolesti; nedostatak pristupa kvalitetnim antimikrobnim sredstvima, vakcinama i dijagnostici; slabo zdravlje, hrana i proizvodnja hrane, sigurnost hrane i upravljanje otpadom povećavaju stepen zaraznih bolesti kod životinja i ljudi i doprinose pojavi i širenju patogena otpornih na lekove.

Otpornost na antibiotike prisutna je u svakoj zemlji. Otpornost bakterija *Klebsiella pneumoniae* - uobičajene crevne bakterije koja može izazvati opasne po život infekcije - na lekove koji se koriste za lečenje (antibiotici grupe karbapenemi) proširila se na sve regije sveta. U nekim zemljama, zbog rezistencije, karbapenemi ne deluju kod više od polovine ljudi lečenih od infekcije uzrokovane ovom bakterijom pneumoniae infekcije (WHO, 2018).

Visoke proporcije otpornosti na treću generaciju cefalosporina i fluorohinolone prijavljene za *E.coli* znači da za lečenje teških infekcija izazvanih ovom bakterijom neophodno je koristiti karbapeneme kao poslednji resurs (WHO, 2014).

Neuspeh lečenja gonoreje cefalosporinskim antibioticima treće generacije usled AMR potvrđen je u najmanje 10 zemalja (Australija, Austrija, Kanada, Francuska, Japan, Norveška, Slovenija, Južna Afrika, Švedska i Ujedinjeno Kraljevstvo Velike Britanije i Severna Irska) (WHO, 2018). Otpornost na lekove prve linije za lečenje infekcija uzrokovanih bakterijama *Staphylococcus aureusom* - čestim uzročnikom teških infekcija u zdravstvenim ustanovama - je široko rasprostranjena. Procenjuje se da će 64% više ljudi s MRSA (meticilin-rezistentnim *Staphylococcus aureus*) umreti za razliku od ljudi sa nerezistentnim oblikom infekcija. Kolistin se koristi za lečenje infekcija izazvanih bakterijama familije Enterobacteriaceae, koje su rezistentne na karbapeneme. Međutim, otpornost na kolistin nedavno je otkrivena u nekoliko zemalja i regija, čineći infekcije uzrokovane takvim bakterijama neizlečivim bolestima.

Bolesti rezistentne na lekove već uzrokuju najmanje 700.000 smrtnih slučajeva godišnje na globalnom nivou, uključujući 230.000 umrlih od tuberkuloze otporne na više lekova, brojka koja se mogla povećati na 10 miliona smrtnih slučajeva na globalnom nivou godišnje do 2050. pod najalarmantnijim scenarijem ukoliko ništa ne preduzmemo. Procenjuje se da bi otprilike 2,4 miliona ljudi moglo umreti u zemljama s visokim dohotkom između 2015. i 2050. bez kontinuiranih napora za suzbijanje antimikrobne rezistencije ((WHO, 2019).

Podaci o otpornosti na antibakterijske lekove koji se obično koriste za lečenje infekcija izazvanih od strane sedam bakterija od međunarodne važnosti, koje izazivaju neke od najčešćih infekcija u bolnicama ili se prenose kroz prehrambeni lanac, su prikazani u sljedećoj tabeli (WHO, 2014):

Naziv bakterije/ rezistencija	Primeri tipičnog oboljenja	Broj država članica WHO koje su obezbedile podatke (N=194)	Broj WHO regija gde je rezistencija prisutna u 50% slučajeva ili više prema nacionalnim izveštajima
<i>Escherichia coli</i> / -3.gen. cefalosporini - fluorohinoloni	Infekcije urinarnog trakta, bakterijemija	86	5/6
		92	5/6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Pneumonia, bakterijemija,		

-3. gen. cefalosporini	infekcije urinarnog trakta	87	6/6
-3. karbapenemi		71	2/6
<i>Staphylococcus aureus</i> / meticilin "MRSA"	Infekcije rana, bakterijemija	85	5/6
<i>Streptococcus pneumoniae</i> / penicilin	Pneumonia, meningitis, otitis	67	6/6
Netifoidna <i>Salmonella</i> / fluorohinoloni	Alimentarna dijareja, bakterijemija	68	3/6
<i>Shigella</i> vrste/ - fluorohinoloni	Dijareja ("bacilarna dizenterija")	35	2/6
<i>Neisseria gonorrhoea</i> / 3. gen. cephalosporini	Gonoreja	42	3/6

Ekonomске posledice AMR

Ekonomска šteta od antimikrobne rezistencije nastaje kao rezultat dramatičnog povećanja rashoda zdravstvene zaštite; to utiče na proizvodnju hrane za ljude i hrane za životinje, trgovinu i povećanje siromaštva i nejednakosti (WHO, 2019).

Nacionalni akcioni planovi za AMR su u središtu multisektorskog „One health – Jedno zdravlje“ pristupa, ali ograničenja u finansiranju i kapacitetima u mnogim zemljama moraju hitno biti rešena radi uspešne implementacije plana. Trajan „One health – Jedno zdravlje“ odgovor ili pristup je neophodan za uključivanje i ujedinjenje svih zainteresovanih strana oko zajedničke vizije i ciljeva (McEwen and Collignon, 2018).

Upotreba antimikrobnih sredstava kod životinja

Odgovorna upotreba antimikrobnih lekova pod odgovarajućim nadzorom i globalnim standardima Svetske organizacije za zaštitu zdravlja životinja (OIE) kod životinja osigurava njihovu efikasnost i smanjuje rizik od zloupotrebe kao i potencijalne negativne posledice, odnosno dalje širenje AMR.

Bakterijske bolesti su glavno ograničenje za najefikasniju proizvodnju hrane dobijene od farmских životinja. Ne samo da uzrokuju loše zdravlje i patnju kod životinja od kojih se proizvodi hrana, nego i kod drugih životinja, a potencijalno i ljudi. Mnoge bakterijske bolesti životinja često su fatalne, dok druge uzrokuju bol i pad radne sposobnosti. Bakterijska oboljenja mogu se u nekim situacijama kontrolisati držanjem životinja određenog zdravstvenog stanja, obezbeđivanjem maksimalne dobrobiti, zatim vakcinisanjem i dobrom higijenom. Ipak, antimikrobna terapija ostaje od vitalnog značaja za lečenje, a u nekim slučajevima i za sprečavanje bakterijskih bolesti farmских životinja. U nekim proizvodnim sistemima širenje bakterijskih oboljenja može se ubrzati zbog blizine životinja. Odgovarajuća upotreba antimikrobnih sredstava delovaće efikasno u lečenju neke bolesne životinje i ubrзаće oporavak drugih, a može poboljšati dobrobit tretiranih

животinja и смањити шirenje инфекције на друге животinje или, у случају зоонотске болести, на људе.

Највећи је проблем ефикасно користити антимикробне лекове, минимизирајући ризик од резистенције. Кратко време генерација и способност размене генетског материјала неизбежно је довело до развоја резистенције код великог броја бактерија (узročника инфекција код животinja), на многе антимикробне лекове великог броја животinjsких бактерија (Linton, 1977). Ипак, неки лекови су задржали одличну активност против одређених циљних организама, попут пенцилина против *Streptococcus agalactia* usprkos širokoj upotrebi tokom 40 godina (Wagner and Erskine, 2013). Бактерије животinja које нису зоонотског карактера и даље могу представљати опасност за преношење путем хране, јер постоји ризик трансфера њиховог генетског материјала који кодира отпорност на патогене људске бактерије. Јасно је да постоји ризик за људе када се исти антимикробни лек користи код животinja и код људи или се користи лек код којег постоји унакрсна резистенција са леком леком који се користи у хуманој медицини, иако овај ризик још увек није одговарајуће квантификован (McKellar, 1998).

AMR код животinja

Када се говори о антимикробној резистенцији увек треба узети у обзир одговарајуће фармакокинетичко-фармакодинамичке односе антимикробних лекова који се користе код животinja. Бактерије најчешће развијају отпорност на неке антимикробне лекове хромозомском мутацијом, а не накупљањем генетског материјала од других бактерија. Највећу потенцијалну опасност за здравље људи представљају зоонотске бактерије када се ови лекови користе код животinja. Стога је врло битно развићи најбоље и ефикасније стратегије дозирања антимикробних лекова за уклањање зоонотских организама код животinja. Минималне инхибиторне концентрације потребне за циљни патоген могу се значајно разликовати од оних у комесалним организмима. На тај начин се кодирани генетски материјал за AMR у комесалним организмима може и пренети на људе, а потом на људске патогене организме. Без обзира на то, чак и за ове антимикробне лекове, оптималне стратегије дозирања ће изложити комесалне бактерије минималном селективном притиску (Soulsby, 2007).

Ризик преношења AMR са животinja на људе могао би бити знатно смањен ако би се пренос бактерија могао свести на најмању могућу меру. То подразумева примену строге хигијене на трžnicama, klaonicama и погонима за прераду хране. Пастеризација је врло ефикасно ограничила пренос у млечној индустрији, а постоје неке мере које би могле учинити исто и на осталим намирницама животinjsког порекла. Увек је битан и однос потрошача према храни, па тако квалитетна хигијена у кухинји и адекватна термичка обрада хране знатно умањују ризик од преноса AMR патогена (McKellar, 1998).

Антимикробни лекови се у ветеринарској медицини примењују у терапијским дозама, али у неким земљама и профилактички, као и за побољшање тј. стимулацију раста. Профилактички антимикробна средства треба користити само кад се шirenje болести не може обуздати болјом хигијеном, вакцинасињем, променама у менаџменту и када је развој болести код животinja у контакту са зараженим субјектима готово неизбежан без антимикробне интервенције.

Profilaktička primena antimikrobnih sredstava češća je u veterinarskoj praksi nego u humanoj medicini i odražava sisteme stočarstva u kojima se životinje nalaze u neposrednoj blizini. U 1997. godini 48% ukupne prodaje antibiotika u Evropi bilo je namenjeno veterinarskoj upotrebi. Međutim, postoje značajne razlike između klasa antibiotika u pogledu bilo administrirane količine ili namere za upotrebu, npr. kao promotor rasta ili terapijska upotreba (Laval, 2000).

U Republici Srbiji zabranjena je upotreba antimikrobnih lekova za stimulaciju rastenja, kao i u profilaktičke svrhe, kod životinja čiji se proizvodi koriste za ishranu ljudi.

Jasno je da se antimikrobna rezistencija kod brojnih životinjskih patogena ne bi razvila, da se antimikrobni lekovi ne koriste kod njih. Međutim, stručnjaci smatraju da bi zabrana njihove upotrebe bila pogubna za stočnu industriju, povećala broj bakterijskih i zoonotskih oboljenja, te imala katastrofalan učinak na dobrobit životinja. Ipak, potrebno je pažljivo napraviti najbolje smernice dobre prakse pri upotrebi antimikrobnih lekova da bi se osiguralo da korist za životinje i društvo bude veća od rizika (McKellar, 1998).

Zabrinutost zbog prenošenja višestruke rezistencije putem prehrambenog lanca na ljudske pacijente izazvala je i dalje izaziva brojne diskusije. Raširena upotreba antibiotika kod ljudi i životinja stvara zabrinutost zbog sticanja otpornosti od strane komensalnih organizama u otpadnom materijalu iz bolnica, farmi, ribarstva i postrojenja za preradu hrane. Kritika je najviše usmerena na upotrebu antibiotika u stočarstvu, čiji se proizvodi koriste za ishranu ljudi iako se smatra da postoje jasni dokazi o multirezistentnim crevnim mikroorganizmima koji dovode do infekcija kod ljudi rezistentnih na antibiotike retki. Uprkos tome, vlada opšte mišljenje da je upotreba antibiotika kod životinja, čiji se proizvodi koriste za ishranu ljudu rizična. Iako je zabrinutost usmerena na bakterije životinjskog porekla koje uzrokuju bolesti kod ljudi (zoonoze), postoje slučajevi kada infekcije prođu drugim putem, kao što je slučaj sa multidiskretnom *Salmonella Newport* koja može uzrokovati teške slučajeve bolesti kod goveda i konja i sve je više uobičajena kod ljudi. *Salmonella Newport*, osim svoje patologije, lako prenosi otpornost i na druge organizme (Soulsby, 2007).

Međutim brojna istraživanja nedvosmisleno podržavaju zabrinutost da upotreba antibiotika kod životinja čiji se proizvodi koriste za ishranu ljudu (posebno neterapijska upotreba) može da utiče na zdravlje ljudi na farmama i, još šire, putem lanca ishrane (Fey i sar., 2000; Levy i sar., 1976).

Direktno širenje bakterija sa životinja na ljude je dokumentovano u slučaju kada su iste vrste sojeva *E. coli* otpornih na tetracikline pronađene u crevnoj flori kod farmera koji su brinuli za piliće koji su jeli hranu koja je sadržavala tetracikline (Levy i sar., 1976). Druge studije dosledno su pokazale veću prevalenciju rezistentnih bakterija u crevima među radnicima na farmama nego u široj javnosti ili među radnicima na farmama koji ne koriste antibiotike (Aubry-Damon i sar., 2004).

Smatra se da zabrana upotrebe antibiotika u neterapejske svrhe ne samo da pomože ograničavanju dodatne štete, već otvara i priliku za bolje očuvanje budućih antimikrobnih

sredstava u eri kada je njihova delotvornost ozbiljno ugrožena, a malo novih je u pripremi (Marshall and Levy, 2011).

Sa druge strane antimikrobna rezistencija na neke antimikrobne lekove (tetraciklin, eritromicin i ampicilin) utvrđena je kod nekih životinjskih patogena bez upotrebe antibiotika (Schroeder i sar., 2003; Jackson i sar., 2004). Dodatno neki stručnjaci smatraju da iako upotreba antibiotika kod životinja čiji se proizvodi koriste za ishranu ljudi doprinosi povećanju pojave rezistentnih mikroorganizama, ipak, prednosti upotrebe antibiotika daleko nadmašuju nedostatke (Oliver Murinda and Jayarao, 2011).

Veoma je teško konkretno povezati probleme sa ljudskim zdravljem odnosno ljudima koji su povezani sa farmским životinjama tretiranim antibioticima umešanim u hranu bilo u terapijskoj ili preventivnoj dozi. Postoje slučajevi salmoneloze životinjskog porekla kod ljudi, međutim ne postoje dokazi o povezanosti sa profilaktičkom primenom antibiotika u hranivima (Feeds, 1980). Generalno se smatra da je za lečenje bolesti bolje koristiti antimikrobne lekove u terapijskoj dozi nego u profilaktičkoj, kada se lek daje životinjama u toku dužeg vremenskog perioda (Hardy, 2002).

Najveću zabrinutost u sektorima zdravlja životinja i poljoprivrede predstavlja masovno lečenje životinja čiji se proizvodi koriste za ishranu ljudi antimikrobnim sredstvima koja su od presudnog značaja za ljude, kao što su cefalosporini treće generacije i fluorohinoloni, te dugoročna upotreba medicinski važnih antimikrobnih lekova, kao što je kolistin, u prehrani, ili tetraciklini i makrolidi, kao promotori rasteња. U ljudskom sektoru neophodno je sprečiti infekcije, smanjiti prepisivanje antimikrobnih lekova, te poboljšati sanitarnu zaštitu i kontrolu (McEwen and Collignon, 2018).

Problematika AMR u humanoj medicini je dugo vremena imala u svom u svom fokusu interesovanja poljoprivredni sektor kao glavni krivac odnosno izvor razvoja rezistencije. Do nedavno je upotreba antibiotika u stočarstvu smatrana za glavni izvor ili koren razvoja otpornih bakterija opasnih po zdravlje ljudi (Wise i sar., 1998). U Evropi je od sredine 1990-ih do sredine 2000-ih, postojalo mišljenje da primena antibiotika u poljoprivredi, naročito kao promotora rasteња predstavlja veliki rizik za razvoj rezistencije (Fortané, 2019). Neki od najčešće korištenih promotora rasta tilozin i spiramicin daju unakrsnu rezistenciju sa makrolidom eritromicinom, koji je bitan lek u humanoj medicini (Pedersen, 1999). Taj rizik je doveo je do zabrane upotrebe promotora rasta 2006. godine u Evropskoj uniji (Propis, 2003).

Danas je situacija znatno bolja što se tiče korišćenja antimikrobnih sredstava kod životinja. Projekat Evropskog nadzora nad potrošnjom veterinarskih lekova (eng. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption - ESVAC) prikuplja informacije o tome kako se antimikrobni veterinarski lekovi koriste širom Evropske unije (EU). Za 25 zemalja koje su obezbedile podatke o prodaji ovih lekova između 2011. i 2017, primijećen je ukupni pad prodaje (mg/PCU) od 32,5% (ESVAC, 2019).

Značaj doktora veterinarske medicine u borbi protiv AMR

S obzirom na to da su neke grupe antimikrobnih lekova klase koje se koriste u veterinarskoj medicini jednake onima koje se koriste i u humanoj medicini, povećala se zabrinutost, jer takva upotreba kod životinja nesumnjivo može doprineti razvoju rezistencije kod humanih patogena, a posebno kod onih koji se prenose hranom i izazivaju uobičajena alimentarna oboljenja, poput salmoneloze i kampilobakterioze. Doktori veterinarske medicine, kao zdravstveni radnici koji rade sa farmским životinjama i kućnim ljubimcima, su u bliskoj vezi i sa zdravljem ljudi i životinja, što nas stavlja u jedinstvenu poziciju za borbu protiv razvoja rezistencije na antibiotike.

Poteškoću u pravilnom upravljanju razvoja rezistencije na lekove predstavlja i činjenica da često ne postoji alternativno lečenje bakterijskih bolesti. To u velikom broju slučajeva onemogućava jednostavno rešenje u vidu smanjenja količine upotrebljenih antibiotika bez ostavljanja bolesnih životinja i ljudi bez lečenja i stavlja medicinske radnike u težak položaj gde moraju da odmeravaju rizik koji predstavlja bolest s jedne strane i primeni lekova s druge strane, s ciljem da se smanji pojava rezistencije na lekove. Da bi ovo bilo uspešno, potrebno je podržavati trud doktora veterinarske medicine koji uz svoje naučno usavršavanje, tehničko znanje i profesionalnu stručnost mogu da pažljivo odaberu ispravan pristup temeljen na naučno potvrđenim metodama. U prvom redu to znači podršku doktorima veterinarske medicine da najpre spreče bolest, i to ne samo direktno kod životinja, već i posredno kod ljudi.

Neke bolesti su zoonoze koje se mogu prenositi između životinja i ljudi, pa tako sprečavanje tih bolesti kod kućnih ljubimaca i stoke znači automatski smanjuje šansu da se životinje i ljudi zaraze od bolesti koja zahteva lečenje antibioticima. Priznajući ovaj koncept „Jednog zdravlja“ - u kojem su zdravlje ljudi, životinja kao i okolina neraskidivo povezani – doktori veterinarske medicine naporno rade na smanjenju širenja bolesti kako bi umanjili potrebu za antibioticima. To uključuje potpunu i pravilnu upotrebu vakcinacije, kao i dobru higijenu, ishranu i menadžment dobrobiti. Takav preventivni pristup doprineo je smanjenju prodaje antimikrobnih lekova za životinje za trećinu u Evropi između 2011. i 2017. godine. U julu 2018. Evropska agencija za lekove (EMA) je pokrenula projekt za stratifikaciju podataka o prodaji veterinarskih antimikrobnih lekova po životinjskim vrstama. To omogućava približnu procenu potrošnje različitih vrsta, dodeljivanjem proporcija ukupne prodaje svakoj vrsti kod koje se koristi veterinarski antimikrobni lek. Prodaja polimiksina je pala za 66%, a prodaja cefalosporina treće i četvrte generacije smanjena za više od 20%. U te klase spadaju kolistin i drugi antibiotici koji se koriste u lečenju ozbiljnih infekcija kod ljudi uzrokovanih bakterijama otpornim na većinu antimikrobnih lekova. Ipak situacija u celoj Evropi i dalje ostaje puna kontrastna. Značajan pad u nekim zemljama ukazuje na to da u drugim zemljama postoji i potencijal za smanjenje upotrebe antimikrobnih lekova (ESVAC, 2019).

Međutim, s obzirom na to da ne postoji verovatnoća da možemo iskoreniti sve bakterijske bolesti, uvek će biti potrebe za antibioticima za lečenje bolesnih životinja ukoliko se ne pronađu dovoljno efikasne alternative, koje nemaju ili imaju manje negativne posledice.

Potrebno je razviti i slediti smernice najbolje prakse za upotrebu antimikrobnih sredstava kako bismo osigurali da se one koriste u što manjoj mjeri, ali onoliko koliko je potrebno. Veterinari moraju biti opremljeni kako bi mogli odrediti pravi tretman za suzbijanje pretnje od bolesti kod životinje ili u stadu, što umanjuje verovatnoću širenja bolesti i razvijanja otpornosti na lekove.

Organizacije za zaštitu životinja, uključujući Evropsku platformu za odgovornu upotrebu lekova kod životinja (EPRUMA), provele su kampanje kako bi podigle svest o ovom pitanju i potakle odgovornu upotrebu ovih važnih lekova.

Međutim, možemo učiniti više kako bismo osigurali postojanje doslednosti u smernicama odgovorne upotrebe svih relevantnih organizacija, od nacionalnih organa do Evropske agencije za lekove (eng. European Medicines Agency - EMA) i Svetske organizacije za zdravlje životinja (OIE). Razvojem zajedničkih i doslednih pristupa, doktorima veterinarske medicine se može pružiti bolja podrška za odgovornu primenu antibiotika.

Konačno, regulatorni organi bi se trebali odupreti iskušenju da kod životinja prenesu otvorene zabrane kritično važnih antimikrobnih lekova (CIA). Iako bi ovaj potez mogao biti namenjen zaštiti tih lekova za buduće generacije, sveobuhvatna ograničenja vezala bi ruke veterinarima i onemogućila lečenje bolesnih životinja, što predstavlja rizik ne samo za druge životinje, već i za ljude. Nelečena stoka suočena je s nepotrebnom patnjom, pa čak i smrću, što bi značilo da zabrana upotrebe antibiotika proizvodi direkto suprotan cilj od onog koji je bio namenjen. Umesto toga, trebali bismo se fokusirati na utvrđivanje pristupa čitavom nizu preventivnih i terapijskih alata, kao i adekvatnu obuku za sve veterinare.

Doktori veterinarske medicine mogu biti glavna veza koja ujedinjuje lekare, proizvođače lekova, zakonodavce i industriju kako bi se osigurali da se borimo protiv pojave razvoja rezistencije na lekove na svim frontovima. U relativno kratkom vremenu, doktori veterinarske medicine su obrazovanjem, vakcinacijom, povećanim biosigurnosnim merama i higijenom, te poboljšanjem uzgoja stoke, značajno smanjili upotrebu antimikrobnih lekova.

ZAKLJUČAK

Izazovi antimikrobne rezistencije su svakako složeni i višedimenzionalni, ali nisu nepremostivi. Antimikrobna sredstva su ključna sredstva protiv bolesti kod ljudi i životinja. Ali sve veći nivo otpornosti na ove agense predstavlja opasnost po ljudsko zdravlje i zdravlje životinja. Istovremeno postoji nedostatak naučne inovacije što je rezultiralo delom tržišnim neuspehom, malim brojem novih antimikrobnih lekova, vakcina, preparata za dijagnostiku i alternativa antimikrobnim sredstvima za upotrebu kod ljudi i životinja, koje se nalaze trenutno u raznim fazama istraživanja i razvoja. S obzirom na to da bi rezistencija na antibiotike mogla biti odgovorna za veliku smrtnost (i do 10 miliona godišnje do 2050. godine, ukoliko ništa ne bude preduzeto povodom trenutne situacije, prirodno je tražiti jednostavna objašnjenja i trenutno rešenje, međutim, borba protiv AMR

je dugotrajna i zahteva koordinaciju i globalno učešće svih strana – od lekara i veterinarara do zakonodavaca i političara.

Jačanje preventive i kontrole infekcija u zdravstvenim ustanovama, na farmama, u školama, domaćinstvima i poljoprivrednim gazdinstvima koristeći dostupne alate, sanitarnu zaštitu i higijenu, su ključne za minimiziranje prenošenja bolesti i pojave i prenošenje antimikrobne rezistencije kod ljudi i životinja. Iako je upotreba antibiotika kao promotora rasta zabranjena u Evropi, još uvek je dozvoljena u mnogim delovima sveta. Potrebno je odmah zaustaviti upotrebu antimikrobnih lekova na listi najvišeg prioriteta WHO-a (kritično važna antimikrobna sredstva za ljudsku medicinu) kao promotora rasta.

Jako političko liderstvo, kvalitetno informisanje, koordinacija i odgovornost je potrebna na svim nivoima da bi se omogućio stalni odgovor na AMR. Sve interesne grupe – uključujući vlade, civilno društvo i privatni sektor treba da se angažuju i saraduju zbog zajedničke vizije i ciljeva. Jasno je da jačanje regulatornih okvira, profesionalnog obrazovanja i nadzora antimikrobnih sredstava propisivanjem i povećanjem svesti među svim učesnicima ove akcije su takođe značajni koraci da bi se osigurala odgovorna upotreba antimikrobnih sredstava i minimiziranje pojave rezistentnih mikroorganizama kod ljudi i životinja. Uz to i dodatni naponi i ulaganja potrebni su za podsticanje inovacija u antimikrobnim sredstvima, dijagnostici, vakcinama, efikasnim alternativama antimikrobnih sredstava i alternativnim praksama. U mnogim regijama širom sveta ljudi još uvek nemaju pristup kvalitetnim antimikrobnim sredstvima, što je neophodno rešiti radi osiguranja kvalitetnog globalnog odgovora na AMR.

Iako su poljoprivreda i veterinarska medicina okrivljeni za pojavu i širenje AMR, ovaj sektor stočarstva je odgovorio je na kritiku osnivanjem odgovorne upotrebe lekova u poljoprivredi (EPRUMA), kao i konzorcijum veterinarara, poljoprivrednika i farmaceutskih organizacija. Uz prikupljanje i analizu podataka koji se odnose na prodaju i upotrebu antimikrobnih sredstava, oni daju smernice i savete o upotrebi antimikrobnih lekova. Ovo je dobrodošao potez od strane veterinarinara koji svojim delima pokazuju da su spremni biti u centru borbe protiv otpornosti pa čak i na lekove, kao sektor koji se vrlo često i bavi povezanošću zdravlja između životinja i ljudi.

Potrebna je koordinacija i saradnja na globalnom nivou, jer ako se ulaganja i akcije dodatno odgađaju, jasno je da bi u budućnosti nekontrolisana antimikrobna rezistencija mogla imati daleko veći katastrofalan uticaj. Iz tog razloga je odgovor WHO takođe vrlo značajan za pomoć zemljama da razviju svoje nacionalne akcione planove i ojačaju svoje zdravstvene i nadzorne sisteme tako da mogu sprečiti i upravljati antimikrobnom otpornošću. WHO usko surađuje s „Organizacijom za hranu i poljoprivredu Ujedinjenih nacija (FAO)“ i „Svetskom organizacijom za zdravlje životinja (OIE)“ na pristupu „One Health – Jedno zdravlje“ na promociji najboljih praksi za izbegavanje pojave i širenja otpornosti na antibiotike, uključujući optimalnu upotrebu antibiotika i kod ljudi i kod životinja. Ova saradnja je ključna za adekvatan globalni odgovor na AMR.

LITERATURA

- Aminov R. I., Roderick I. M. (2007): Evolution and Ecology of Antibiotic Resistance Genes. *FEMS Microbiology Letters*, 271(2):147-61.
- Aubry-Damon H., Grenet K., Sall-Ndiaye P., Che D., Cordeiro E., Bougnoux M. E., Rigaud E., Le Strat Y., Lemanissier V., Armand-Lefèvre L., Delzescaux D., Desenclos J. C., Liénard M., Andremont A. (2004): Antimicrobial Resistance in Commensal Flora of Pig Farmers. *Emerging Infectious Diseases*, 10(5):873-79.
- CDC. (2020): Antibiotic-Resistant Germs: New Threats. Centers for Disease Control and Prevention.
- Daulaire N., Bang A., Tomson G., Kalyango J. N., Cars O. (2015): Universal access to effective antibiotics is essential for tackling antibiotic resistance. *J Law Med Ethics*, 43:17-21.
- ESVAC (2019): Sales of Veterinary Antimicrobial Agents in 30 European Countries in 2017. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption. Available online at: https://www.ema.europa.eu/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2017_en.pdf (accessed March 15, 2020).
- Fey P. D., Safranek T. J., Rupp M. E., Dunne E. F., Ribot E., Iwen P. C., Bradford P. A., Angulo F. J., Hinrichs S. H. (2000): Ceftriaxone-Resistant Salmonella Infection Acquired by a Child from Cattle. *The New England Journal of Medicine*, 34 (17):1242-49.
- Fortané N. (2019): Veterinarian “Responsibility”: Conflicts of Definition and Appropriation Surrounding the Public Problem of Antimicrobial Resistance in France’. *Palgrave Communications*, 5(1):1-12.
- Hardy B. (2002): The Issue of Antibiotic Use in the Livestock Industry: What Have We Learned? *Animal Biotechnology*, 13(1):129-47.
- Jackson C. R., Fedorka-Cray P. J., Barrett J. B., Ladely S. R. (2004): Effects of Tylosin Use on Erythromycin Resistance in Enterococci Isolated from Swine. *Applied and Environmental Microbiology*, 70(7):4205-10.
- Laval A. (2000): Veterinary use of antibiotics and resistance in man: what relation? *Pathologie-Biologie*, 48(10):940-44.
- Laxminarayan R. et al. (2016): Access to effective antimicrobials: A worldwide challenge. *Lancet*. 2016; 387:168-75
- Levy S. B., FitzGerald G. B., Maccone A. B. (1976a): Spread of Antibiotic-Resistant Plasmids from Chicken to Chicken and from Chicken to Man. *Nature*, 260(5546):40-42.
-

- Levy S. B., FitzGerald G. B., Maccone A. B. (1976b): Changes in Intestinal Flora of Farm Personnel after Introduction of a Tetracycline-Supplemented Feed on a Farm'. The New England Journal of Medicine, 295(11):583-88.
- Linton A. H. (1977): Antibiotic Resistance: The Present Situation Reviewed. The Veterinary Record, 100(17):354-60.
- Marshall B. M., Levy S. B. (2011): Food Animals and Antimicrobials: Impacts on Human Health'. Clinical Microbiology Reviews, 24(4):718-33.
- McEwen S. A., Collignon P. J. (2018): Antimicrobial Resistance: A One Health Perspective. Microbiology Spectrum, 6(2): 521-547.
- McKellar Q. A. (1998): Antimicrobial Resistance: A Veterinary Perspective. BMJ: British Medical Journal, 317(7159):610-11.
- Merlin C.(2020): Reducing the Consumption of Antibiotics: Would That Be Enough to Slow Down the Dissemination of Resistances in the Downstream Environment? Frontiers in Microbiology, 11:33.
- OECD. (2018): Stemming the superbug tide: Just a few dollars more. Organization for Economic Cooperation and Development.
- Oliver S. P., Murinda S. E., Jayarao B. M. (2011): Impact of Antibiotic Use in Adult Dairy Cows on Antimicrobial Resistance of Veterinary and Human Pathogens: A Comprehensive Review. Foodborne Pathogens and Disease, 8(3):337-55.
- Pedersen K B. (1999): Some Growth Promoters in Animals Do Confer Antimicrobial Resistance in Humans. BMJ: British Medical Journal, 318(7190):1076.
- Prestinaci F., Pezzotti P., Pantosti A. (2015): Antimicrobial Resistance: A Global Multifaceted Phenomenon. Pathogens and Global Health, 109(7):309-8.
- Propis. (2003): Regulation on additives for use in animal nutrition 1831/2003. Official Journal of the European Union, L 268:29-43.
- Rochford C., Sridhar D., Woods N., Saleh Z., Hartenstein L., Ahlawat H., Whiting E., Dybul M., Cars O., Goosby E., Cassels A., Velasquez G., Hoffman S., Baris E., Wadsworth J., Gyansa-Lutterodt M., Davies S. (2018): Global governance of antimicrobial resistance. Lancet, 391(10134):1976-1978.
- Schroeder C. M., White D. G., Ge B., Zhang Y., McDermott P. F., Ayers S., Zhao S., Meng J. (2003): Isolation of Antimicrobial-Resistant Escherichia Coli from Retail Meats Purchased in Greater Washington, DC, USA. International Journal of Food Microbiology, 85(1-2):197-202.
- Shryock T. R., Richwine A. (2010): The Interface between Veterinary and Human Antibiotic Use. Annals of the New York Academy of Sciences, 1213:92-105.
- Soulsby L. (2007): Antimicrobials and Animal Health: A Fascinating Nexus. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 60(1):i77-78.
-

Tenover F. C. (2006): Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria. American Journal of Infection Control, 34(5 Suppl 1):S3-10;S64-73.

Wagner S., Erskine R. (2013): Antimicrobial Drug Use in Mastitis. In Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. John Wiley & Sons, Ltd, 519-28.

WHO. (2014): Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. World Health Organization.

WHO. (2018): Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) Report: Early Implementation 2016-17. World Health Organization.

WHO. (2019): No time to wait: Securing the future from drug-resistant infections report to the secretary-general of the united nations. World Health Organization, Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance.

Wise R., Hart T., Cars O., Streulens M., Helmuth R., Huovinen P., Sprenger M. (1998): Antimicrobial Resistance. BMJ: British Medical Journal, 317(7159):609-10.

Rad primljen: 15.06.2020.
Rad prihvaćen: 01.11.2020.
