

Regulacje prawne i zasady dobrej praktyki weterynaryjnej w stosowaniu leków przeciwdrobnoustrojowych u koni

Anna Cywińska¹, Mirosław Welz², Bogdan Konopka², Lucjan Witkowski³

z Zakładu Patologii Katedry Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej Instytutu Medycyny Weterynaryjnej SGGW w Warszawie¹, Głównego Inspektoratu Weterynarii² oraz Samodzielnego Zakładu Epidemiologii i Ekonomiki Weterynaryjnej Instytutu Medycyny Weterynaryjnej SGGW w Warszawie³

Regulatory issues and good veterinary practice in antimicrobial therapy in horses

Cywińska A.¹, Welz M.², Konopka B.², Witkowski L.³, Division of Pathology, Department of Pathology and Veterinary Diagnostics, Institute of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences-SGGW¹, General Veterinary Inspectorate², Laboratory of Veterinary Epidemiology and Economics, Institute of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW³

Antimicrobials are essential and widely used in veterinary practice. Their use undergoes numerous national and European regulations, but should also meet the criteria of recommendations and statements of veterinary associations and other professional structures. Currently, multidrug resistance is recognized as one of the largest threats to both human and animal health, widely discussed internationally. Horses are unique domestic animal species, due to their dual role as either food- or non-food-producing animals and this fact further complicates the everyday equine veterinary practice. The aim of this study is to introduce the problem of antimicrobial therapy in horses in the context of the legislation and the general principles of good veterinary practice.

Keywords: antimicrobials, drug resistance, equine therapy.

Zasady dobrej praktyki zobowiązują lekarza weterynarii do doboru właściwego leczenia z użyciem produktów leczniczych, które są skuteczne i bezpieczne. Kryterium dostępności wydaje się oczywiste. Odpowiedzialne podawanie leków wymaga zgodności z wiedzą lekarsko-weterynaryjną, obowiązującymi przepisami oraz uwzględnienia szeroko pojętych skutków stosowania produktów leczniczych.

Zasady ogólne

Ogólne zasady stosowania produktów leczniczych w Polsce, również u zwierząt, określa ustawa Prawo farmaceutyczne (1), a szczegółowe zagadnienia regulują krajowe ustawy i rozporządzenia (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) oraz przepisy europejskie: dyrektywy oraz rozporządzenia dotyczące wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17). Należy też brać pod uwagę publikowane stanowiska, wytyczne i zalecenia jednostek nadzoru weterynaryjnego czy stowarzyszeń weterynaryjnych. Ponadto 27 stycznia 2019 r. weszło w życie Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2019/6 z dnia 11 grudnia 2018 r. w sprawie weterynaryjnych produktów leczniczych i uchylające dyrektywę 2001/82/WE, a wszystkie jego przepisy zaczną obowiązywać od 28 stycznia 2022 r. Celem wprowadzanego rozporządzenia jest przede wszystkim modernizacja prawodawstwa, zwiększenie

dostępności weterynaryjnych produktów leczniczych, zachęcenie do innowacji w tym zakresie oraz wzmocnienie kampanii Unii Europejskiej przeciwko oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe (18).

Zgodnie z obowiązującymi przepisami produkt leczniczy weterynaryjny może być zastosowany zgodnie z zatwierdzoną w procesie rejestracji charakterystyką (ChPLW – charakterystyka produktu leczniczego weterynaryjnego), która zawiera m.in. gatunki docelowe, dla których produkt jest przeznaczony, wskazania do jego stosowania, przeciwwskazania, dawkowanie i drogi podania, okresy karencji oraz specjalne środki ostrożności. W obszarach określonych w ChPLW producent zapewnia bezpieczeństwo i skuteczność produktu (19). W Polsce zarejestrowanych jest 203 produktów leczniczych dla koni, w tym 27 zawierających środki przeciwdrobnoustrojowe.

W przypadku braku leku, którego charakterystyka odpowiada konkretnym potrzebom klinicznym u danego gatunku, obowiązują zasady kaskady, czyli postępowania określonego w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 27 listopada 2008 r. (6).

Kaskada określa postępowanie pozwalające na zastosowanie produktu leczniczego w sposób inny niż wyszczególniony w jego charakterystyce. Zgodnie z przepisami postępowanie to obejmuje trzy punkty:

1. Zastosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego dopuszczonego do obrotu z przeznaczeniem dla innego gatunku lub tego samego gatunku z innym wskazaniem do stosowania.
2. Zastosowanie produktu leczniczego zarejestrowanego do stosowania u ludzi lub produktu leczniczego weterynaryjnego dopuszczonego do obrotu w innym państwie członkowskim UE lub EFTA, do stosowania u tego samego gatunku zwierząt lub innego gatunku zwierząt, od którego pochodzące tkanki lub produkty są przeznaczone do spożycia przez ludzi (gdy takie postępowanie dotyczy właśnie tych gatunków zwierząt), z tym samym wskazaniem lub innym wskazaniem do stosowania.
3. Zastosowanie leku recepturowego.

Z możliwości przedstawionych w kolejnych punktach można korzystać jedynie wtedy, gdy opcja przedstawiona w poprzednim punkcie jest niemożliwa (6, 19, 20).

Konie zajmują szczególne miejsce w dyskusji nad podawaniem leków z uwagi na fakt, że mogą być traktowane zarówno jako zwierzęta towarzyszące, jak i zwierzęta, których tkanki lub produkty mogą być przeznaczone do spożycia przez ludzi. Ponadto konie podlegają przepisom Rozporządzenia Komisji UE nr 122/2013 (11) zawierającego wykaz substancji

niezbędnych do leczenia zwierząt z rodziny koniowatych (tab. 1), konie sportowe również przepisom antydopingowym Międzynarodowej Federacji Jeździeckiej (FEI – Fédération Équestre Internationale; 21), a konie wyścigowe regulaminowi wyścigów.

Kaskada u koni

Z uwagi na różne możliwości użytkowania koni (zwierzęta towarzyszące lub rzeźne) Europejska Federacja Lekarzy Weterynarii (FVE – Federation of Veterinarians of Europe) opracowała nieco zmodyfikowany algorytm kaskady dla tego gatunku (ryc. 1). Status konia musi być ustalony podczas identyfikacji zwierzęcia przed rozpoczęciem leczenia (15, 16, 22).

W celu zwiększenia możliwości działań terapeutycznych status konia może w każdej chwili zostać zmieniony ze zwierzęcia, którego tkanki i produkty mogą być przeznaczone do spożycia przez ludzi, na zwierzę towarzyszące, jednak po dokonaniu takiej zmiany nie ma już możliwości powrotu do poprzedniego statusu.

Podstawową zasadą pozarejestrowanego zastosowania leków jest brak produktu zarejestrowanego dla konkretnego gatunku i wskazania (6, 19, 20). W szczególnych przypadkach można jednak zastosować kaskadę pomimo dostępności zarejestrowanego produktu. Przyczynami uzasadniającymi takie postępowanie mogą być (23):

- przeciwwskazania wymienione w charakterystyce dostępnego produktu, nieakceptowalne w konkretnym przypadku klinicznym,

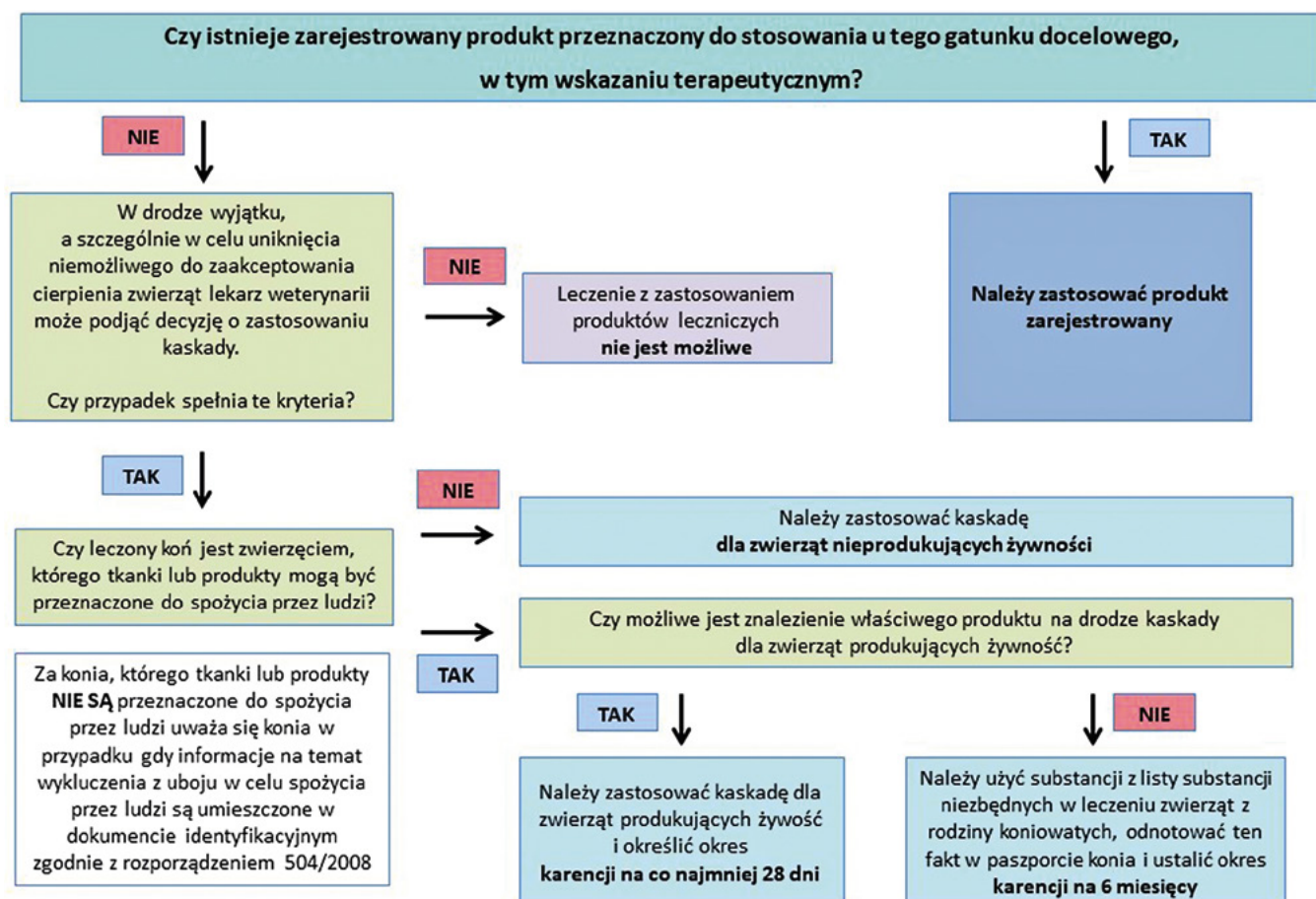
- niepowodzenie leczenia z zastosowaniem dostępnego produktu u konkretnego pacjenta lub u innych pacjentów leczonych z tego samego powodu, wówczas niepowodzenie leczenia powinno być zgłoszone jako potencjalny efekt niepożądany,
- kontynuacja leczenia w stanach przewlekłych, gdy rozpoczęto je przed zarejestrowaniem produktu z odpowiednim wskazaniem,
- niemożliwość podania przez właściciela/opiekuna zarejestrowanego produktu u konkretnego zwierzęcia (z uwagi na częstotliwość lub drogę podania).

Zastosowanie kaskady w żadnym przypadku nie może być uzasadnione przez względy wyłącznie finansowe ani chęć sprawdzenia działania innego produktu leczniczego (23).

Lek wybierany na drodze kaskady musi być właściwy do zastosowania w konkretnym przypadku. O tym, czy lek jest właściwy, decyduje lekarz weterynarii na podstawie swojej wiedzy zawodowej i pozostaje to jego wyłączną odpowiedzialnością. Wybór leku powinien opierać się aktualnych dowodach jego skuteczności i bezpieczeństwa lub co najmniej odnoszących danych dotyczących innych gatunków.

Warto pamiętać, że nie należy uznawać za właściwe leki, które:

- nie są dozwolone do podawania zwierzętom, których tkanki i produkty są przeznaczone do spożycia przez ludzi (o ile koń nie ma statusu zwierzęcia towarzyszącego),
- nie mają udowodnionej skuteczności,



Ryc. 1. Stosowanie kaskady u koni (według http://old.fve.org/veterinary/pdf/medicines/cascade/FVE_bro_cascade_jan2014.pdf)

Tabela 1. Wykaz substancji niezbędnych w leczeniu zwierząt z rodziny koniowatych

SUBSTANCJE ZNIECZULAJĄCE, PRZECIWBÓLOWE I STOSOWANE W POŁĄCZENIU ZE ZNIECZULENIEM		
Sedacja i premedykacja (oraz antagonizm)	Niedociśnienie lub stymulacja oddechowa w trakcie znieczulenia	Analgezyja
<ul style="list-style-type: none"> • Acepromazyna • Atimapezol • Diazepam • Midazolam • Nalokson • Propofol • Sarmazenil • Tyletamina • Zolazepam 	<ul style="list-style-type: none"> • Dobutamina • Dopamina • Efedryna • Glikopirrolat • Noradrenalina (norepinefryna) 	<ul style="list-style-type: none"> • Buprenorfina • Fentanyl • Morfina • Petydyna
Środki rozluźniające mięśnie i substancje podobne	Znieczulenie wziewne	Znieczulenie miejscowe
<ul style="list-style-type: none"> • Atrakurium • Edrofonium • Gwajafenezyna 	<ul style="list-style-type: none"> • Sewofluran 	<ul style="list-style-type: none"> • Bupiwakaina • Oksybuprokaina • Prilokaina
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE	RABDOMIOLIZA	DIAGNOSTYKA OBRAZOWA
<ul style="list-style-type: none"> • Fenytoina • Prymidon 	<ul style="list-style-type: none"> • Dantrolen 	<ul style="list-style-type: none"> • Izotop technetu-99m(Tc-99m)
UKŁAD ODDECHOWY	UKŁAD POKARMOWY	LEKI SERCOWO-NACZYNIOWE
<ul style="list-style-type: none"> • Ambroksol • Budezonid • Flutykazon • Bromek ipratropiowy • Oksymetazolina 	<ul style="list-style-type: none"> • Betanechol • Kodeina • Loperamid • Metaklopramid • Fenoksybenzamina • Bromek propanoteliny • Ranitydyna • Sukralfat 	<ul style="list-style-type: none"> • Amiodaron • Allopuryzol • Wazopresyna • Digoksyna • Siarczan i glukonian chinidyny • Prokainamid • Propranolol
HIPERLIPEMIA	SUBSTANCJE PRZECIWPIERWOTNIACZE	ZAKAŻENIA GRZYBICZE
<ul style="list-style-type: none"> • Insulina 	<ul style="list-style-type: none"> • Izometamid • Ponazuril • Pirymetamina 	<ul style="list-style-type: none"> • Gryzeofulwina • Ketakonazol • Mikonazol • Nystatyna
ANTYBIOTYKI		
Zakażenie <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Zakażenie <i>Rhodococcus equi</i>	Septyczne zapalenie stawów
<ul style="list-style-type: none"> • Tykarcylina 	<ul style="list-style-type: none"> • Azytrimycyna • Rifampicyna 	<ul style="list-style-type: none"> • Amikacyna
OKULISTYKA		
Owrzodzenia rogówki	Jaskra	
<ul style="list-style-type: none"> • Aciklowir • Idoksurydyna 	<ul style="list-style-type: none"> • Fenylefryna • Tropikamid • Dorzolamid • Latanoprost • Tymolol 	<ul style="list-style-type: none"> • Cyklosporyna A • Ketorolak • Ofloksacyna • Fluoresceina • Róż bengalski
SUBSTANCJE PRZECIWZAPALNE		
Kortykosteroidy	Antyendotoksyczne	
<ul style="list-style-type: none"> • Acetonid triamcynolonu • Flumetazon 	<ul style="list-style-type: none"> • Pentoksyfilina • Polimyksyna B 	
RÓŻNE		
<ul style="list-style-type: none"> • Karbamazepina • Cyproheptadyna • Domperidon • Gabapentyna • Skrobia hydroksyetylowana • Imipramina 	<ul style="list-style-type: none"> • Tyreoliberyna • Siarczan baru • Joheksol • Iopamidol 	

Zgodnie z art. 2 rozporządzenia Komisji (WE) nr 1950/2006 (11): *Substancje niezbędne mogą być stosowane w szczególnych stanach chorobowych, przy szczególnych potrzebach w zakresie leczenia lub do celów zootechnicznych określonych w załączniku, w sytuacji gdy żaden produkt leczniczy dozwolony w przypadku zwierząt z rodziny koniowatych lub o którym mowa w art. 11 dyrektywy 2001/82/WE nie dawałby również zadowalających wyników pod względem udanego leczenia zwierzęcia, przy jednoczesnym uniknięciu zbędnego cierpienia zwierzęcia lub zapewnieniu bezpieczeństwa osób leczących dane zwierzę.* Okres wycofywania w przypadku każdej substancji widniejącej na liście wynosi sześć miesięcy.

- mają postać lub drogę podania znacznie utrudniającą zastosowanie u koni,
- znajdują się na liście substancji zakazanych przyjętej przez FEI (w przypadku leczenia koni sportowych).

W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się zasadom odpowiedzialnego stosowania antybiotyków, zarówno zarejestrowanych dla koni, jak i wybieranych na drodze kaskady. W wielu krajach zaleca się, aby zasady te były traktowane nadrzędnie przy stosowaniu kaskady (23, 24). Problem wynika z rosnącej antybiooporności, co stwarza coraz poważniejsze zagrożenie dla zdrowia nie tylko zwierząt, ale również ludzi. Aktualne dane wskazują, że w Unii Europejskiej 25 tys. osób umiera co roku z powodu zakażeń powodowanych przez lekooporne bakterie, a na świecie liczbę takich przypadków szacuje się na 700 tys. Jeśli sytuacja nie ulegnie zmianie, to w latach 2015–2050 liczba zgonów z tego powodu może osiągnąć 10 milionów (25).

Stosowanie antybiotyków w weterynarii nie jest wprawdzie główną przyczyną rozwoju antybiooporności, a śmiertelność wśród zwierząt towarzyszących i gospodarskich z tego powodu jest niewielka, jednak zagadnienia te są ważne z uwagi na możliwość przekazywania cech lekooporności pomiędzy bakteriami patogennymi dla ludzi i zwierząt (26). Tworzone wytyczne biorą zatem pod uwagę również stosowanie antybiotyków u zwierząt i nakładają na lekarzy weterynarii obowiązek odpowiedzialnego stosowania leków przeciwdrobnoustrojowych.

Stanowiska organizacji weterynaryjnych dotyczące antybiooporności

W 2014 r. zarówno FVE, jak i brytyjska Dyrekcja ds. Leków Weterynaryjnych przedstawiły swoje stanowiska dotyczące antybiooporności (24, 27). Rok później opublikowano stanowisko American College of Veterinary Internal Medicine – ACVIM w sprawie terapeutycznego stosowania antybiotyków u zwierząt i antybiooporności (28). Na stronie www.beva.org.uk dostępne są aktualizowane rekomendacje British Equine Veterinary Association – BEVA dotyczące różnych aspektów stosowania leków u koni (29).

Stanowisko FVE jako najważniejsze zasady, które muszą być przestrzegane przez lekarzy weterynarii, wymienia (27):

- stosowanie gatunkowych wytycznych dotyczących rozważnego użycia leków przeciwdrobnoustrojowych opracowanych na poziomie krajowym i europejskim,
- przestrzeganie ścisłych warunków dotyczących użycia pewnych kategorii leków przeciwbakteryjnych, które mają szczególne znaczenie w medycynie ludzkiej i są określane jako wysokopriorytetowe antybiotyki o znaczeniu krytycznym (np. florochinolony i cefalosporyny 3. i 4. generacji) – powinny one być użyte jako leki ostatniego wyboru, jedynie gdy po testach laboratoryjnych lub innych badaniach lekooporności dowiedzione zostanie, że nie istnieje żadna alternatywa,
- stosowanie kaskady, co daje elastyczność umożliwiającą dbałość o zdrowie i dobrostan zwierząt

poprzez wybór najbardziej właściwego leku dla zwierząt cierpiących oraz do zapewnienia zdrowia publicznego,

- prowadzenie dalszych badań, szczególnie dotyczących szczepów opornych, używania tych samych leków u ludzi i zwierząt, stosowania środków medycznych alternatywnych do antybiotyków, ulepszenia metod diagnostycznych,
- rozszerzenie zakresu zarządzania zdrowiem zwierząt zarówno gospodarskich, jak i towarzyszących,
- stosowanie zaawansowanych metod dla poprawy praktyki hodowlanej,
- szczepienia,
- rozszerzenie efektywnego systemu monitorowania tak, by obejmował sektor zdrowia zwierząt i ludzi,
- stosowanie zgodnych i dostępnych kanałów dystrybucji, które mogą być monitorowane i kontrolowane,
- stosowanie systemu wystawiania recept i podawania leku zapewniające lekarzowi weterynarii kontrolę nad rozsądnym używaniem antybiotyków – decyzja o użyciu antybiotyku przez lekarza weterynarii może być podjęta po przeprowadzeniu stosownych badań zwierząt (klinicznego, sekcyjnego, laboratoryjnego) lub, jeśli ma osobistą wiedzę na temat stanu zwierzęcia, pozwalającą mu na postawienie diagnozy,
- postulat zakazu niekontrolowanej sprzedaży, np. przez internet.

Na stronie FVE dostępne są również ogólne zalecenia odnośnie do stosowania antybiotyków u koni adresowane zarówno do lekarzy weterynarii (30), jak i właścicieli zwierząt (31).

W komunikacie brytyjskiej Dyrekcji ds. Leków Weterynaryjnych z sierpnia 2014 r. odnośnie do odpowiedzialnego stosowania antybiotyków w kaskadzie (24) zwraca się uwagę na konieczność stosowania kaskady nie tylko w oparciu o wybór najbardziej odpowiedniej substancji czynnej, ale również postaci leku, dawkowania, aktualnych danych na temat lekooporności w rejonie z uwzględnieniem warunków utrzymania zwierząt i bioasekuracji. Dokument ten powołuje się również na opracowaną przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) listę antybiotyków o krytycznym znaczeniu dla zdrowia publicznego (CIA – critically important antimicrobials), w której cefalosporyny trzeciej i czwartej generacji, chinolony, makrolidy, polimyksyny i glikopeptydy wymienione są jako leki o najwyższym priorytecie, które powinny być używane tylko w leczeniu ludzi (26, 32).

W dokumencie znalazły się między innymi następujące zalecenia:

- nie zaleca się profilaktycznego podawania antybiotyków,
- wybór antybiotyków na drodze kaskady powinien opierać się na analizie przypadków, co pozwala na zminimalizowanie rozwoju oporności, szczególnie gdy dane laboratoryjne wskazują na skuteczność substancji czynnej wobec konkretnego patogenu, a dane farmakokinetyczne sugerują bezpieczeństwo i skuteczność (np. antybiotyku o wąskim spektrum działania zamiast antybiotyku o szerokim spektrum),

- odpowiednie określanie okresów karencji dla produktów stosowanych w kaskadzie,
- analiza wszystkich wymaganych czynników może być niemożliwa dla lekarzy praktykujących w terenie, zaleca się więc jednostkom badawczym i edukacyjnym podjęcie wspólnych działań mających na celu analizę stanu faktycznego i opracowanie wytycznych pomocnych w podejmowaniu działań terapeutycznych w terenie,
- wszystkie decyzje odnośnie do stosowania antybiotyków muszą być zgodne z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (<http://www.ema.europa.eu>).

Lekooporność i stosowanie antybiotyków w leczeniu koni

Dane na temat antybiotykoodporności, a nawet stosowania antybiotyków u koni są fragmentaryczne, dlatego bardzo trudno jest oszacować skalę problemu. Sumaryczne dane dotyczące sprzedaży antybiotyków w każdym roku są wprawdzie dostępne, nie zawsze jednak można je odnieść do konkretnych gatunków zwierząt, a tym bardziej stosowania poza wskazaniem rejestracyjnym.

W Polsce, według danych przekazywanych w raportach przez hurtownie farmaceutyczne, w 2018 r. sprzedano 517 140, a w 2019 r. 549 217 opakowań leków weterynaryjnych zawierających antybiotyki, w których wśród gatunków docelowych wyszczególniono konie. Nie ma jednak żadnych danych, które z nich i w jakiej ilości zastosowano u koni, a które u innych gatunków (psów, kotów, bydła, owiec, świń).

Analiza przeprowadzona w 2013 r. przez FEEVA (Federation of European Equine Veterinary Associations) na podstawie 435 ankiet przeprowadzonych wśród lekarzy weterynarii w 22 krajach europejskich wskazuje, że najczęściej używane były leki z grupy penicylin i sulfonamidów, stwierdzono jednak różnice pomiędzy poszczególnymi krajami, co wskazuje na istotną rolę specyfiki lokalnych rynków (33). Wprowadzenie systemów elektronicznej rejestracji leczenia daje szansę dokładniejszej analizy tego zagadnienia. W 2020 r. na podstawie danych pochodzących z dokumentacji leczenia opublikowano analizę stosowania antybiotyków u koni w Niemczech w 2017 r. (34). Wśród 2168 analizowanych przypadków leki przeciwbakteryjne podano u 837 koni (łącznie 6489 razy). Najczęściej stosowano leki z grup sulfonamidów, penicylin i nitroimidazoli. Antybiotyki o krytycznym znaczeniu dla zdrowia (CIA) stosowano rzadko, stanowiły jedynie 0,15% użytych leków i były podawane w skomplikowanych przypadkach okulistyki (33).

Brak jest wiarygodnych danych na temat liczby powikłań i śmiertelności koni z powodu zakażeń drobnoustrojami wielolekoopornymi (MDR – multidrug resistant; 26). Potwierdzono jednak, że zdarzają się przypadki takich zakażeń, w tym *Staphylococcus aureus* opornymi na metycylinę (MRSA), *Escherichia coli* wytwarzającymi β -laktamazy o rozszerzonym spektrum substratowym (ESBL), wielolekoopornymi *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, rośnie też liczba zakażeń szczepami MRD *Salmonella* spp. i *Clostridium difficile*, co wiąże się

ze znacznymi stratami finansowymi (35). Dodatkowym problemem jest większe narażenie na te zakażenia wśród personelu weterynaryjnego w porównaniu do pozostałej części populacji (26, 36).

Najwięcej dostępnych analiz dotyczących antybiogramów pochodzi z Francji z lat 2006–2019, dostępne są publikacje zawierające analizy łącznie 46 314 antybiogramów (37–39). Stwierdzono, że w okresie 11 lat częstość występowania bakterii wielolekoopornych wahała się w granicach 6,4–37,7% (38). Najczęściej (22,5%) stwierdzano wielolekooporne szczepy *S. aureus* (37), w latach 2006–2009 stanowiły one 24,5–43% szczepów *S. aureus*, w latach 2009–2016 nie więcej niż 27,6% (38), ale po 2016 r. ich odsetek ponownie wzrósł do 37,4% (39).

Coraz częstszą przyczyną zakażeń szpitalnych w klinikach leczących konie są też ESBL szczepy *E. coli*. Stwierdzano też szczepy odporne na antybiotyki o krytycznym znaczeniu: *Salmonella* serowar ST198 odporne na fluorochinolony oraz ESBL odporne na ceftiofur (35).

Poważnym problemem jest rosnąca oporność *Rhodococcus equi* na rifampicynę opisywana głównie w Stanach Zjednoczonych. Istotny wzrost lekooporności zaobserwowano w stanie Kentucky w latach 2007–2017 w porównaniu do lat 2006–2012 (40). Obecnie w leczeniu rodokokozy zaleca się kombinacje rifampicyny i antybiotyków makrolidowych, jednak ostatnie dane wskazują na konieczność zwrócenia większej uwagi na interakcje między stosowanymi lekami. Rifampicyna w dawce 10 mg/kg m.c. uzyskuje stężenia powyżej MIC₉₀ dla *R. equi* w płucach, ale również pobudza działanie glikoproteiny P jako pompy w jelicie, co zmniejsza wchłanianie i dystrybucję do płuc klarytromycyny, osiąga ona zatem stężenia poniżej MIC₉₀ dla *R. equi*, jeśli obydwa leki są podawane jednocześnie. Podawanie tych leków w odstępie 4-godzinnym zmniejsza wprawdzie ten efekt, ale w sposób, który nie ma znaczenia klinicznego (41). Istotne interakcje zachodzą też przy podawaniu doustnym gamitromycyny (6 mg/kg m.c. raz w tygodniu) i doustnym rifampicyny (10 mg/kg m.c.), zwiększa się wówczas osoczowe stężenie gamitromycyny i wydłuża czas jej eliminacji prawdopodobnie z uwagi na hamowanie mechanizmów eliminacji wątrobowej (42). Nie ma zgody co do faktu, czy podawanie rifampicyny jako jedynego antybiotyku w leczeniu rodokokozy jest równie skuteczne, co jego kombinacje (26). W Stanach Zjednoczonych praktykuje się profilaktyczne podawanie rifampicyny u źrebiąt w zagrożonych stadach. Praktyka ta przyczynia się nie tylko do pojawiania się wielolekoopornych szczepów *R. equi*, ale również komensali, które są wydalane i pozostają w środowisku, stanowiąc potencjalne zagrożenie dla koni i innych zwierząt (43). Rifampicyna jest antybiotykiem stosowanym w leczeniu gruźlicy u ludzi, możliwe zatem, że niedługo jej stosowanie w weterynarii zostanie uregulowane osobnymi wytycznymi lub przepisami (26). Jak dotąd decyzja dotycząca stosowania antybiotyków w leczeniu rodokokozy źrebiąt należy do lekarza weterynarii, warto pamiętać, że źrebięta, u których choroba ma charakter podkliniczny, nie wymagają leczenia. Jest to szczególnie istotne z uwagi na efekty niepożądane stosowania

makrolidów, takie jak biegunka czy hipertermia związana z zaburzeniem termoregulacji. Hamowanie pocenia się jest efektem niepożądanym klarytromycyny iazytromycyny i nie ma na to wpływu podawanie rifampicyny. Szanse na zmniejszenie zużycia antybiotyków w leczeniu rodokokozy daje wdrożenie innych metod, opartych na biernej lub czynnej immunostymulacji.

Typowym przykładem stosowania antybiotyków jest profilaktyka okołoperacyjna. Wytyczne BEVA w tym zakresie zalecają podawanie penicyliny przed i 24 godziny po zabiegach z niskim ryzykiem zakażenia; penicyliny i gentamycyny przed i 5 dni po zabiegach z wysokim ryzykiem zakażenia oraz penicyliny i gentamycyny przed i 10 dni po skomplikowanych zabiegach. Przy opracowaniu zanieczyszczonych ran (np. ropień kopyta) antybiotykoterapia nie jest zalecana (26). Należy oczywiście pamiętać o prawidłowym dawkowaniu i niestosowaniu dawek subterapeutycznych. Dawkowanie wymaga szczególnej uwagi zwłaszcza w przypadku produktów wybieranych na drodze kaskady, gdy dane dotyczące farmakokinetyki u koni nie są podane w ChPL.

Z ankiet przeprowadzonych w Australii wynika, że 38% lekarzy podaje penicylinę G domięśniowo 30 minut przed zabiegiem, a 33% podaje pierwszą dawkę już po zabiegu. Z charakterystyki farmakokinetycznej penicyliny G wynika, że maksymalne stężenie we krwi (i w tkankach) jest osiągnięte nie wcześniej niż 2–3 godziny po podaniu (44). Zaproponowany w 2019 r. nowy schemat podawania zakłada podanie dożylnie w czasie 0 i 6 godzin penicyliny benzylopenicyliny potasowej (22 000 UI/kg), a następnie podanie penicyliny prokainowej G (22 000 UI/kg m.c.) domięśniowo w 12. godzinie. Taki schemat zapewni utrzymanie stężenia powyżej MIC dla *Streptococcus* spp. (0,06 µg/ml) przez wystarczający czas i stanowi alternatywę korzystną z punktu widzenia zarówno kosztów, jak i skuteczności (45).

Badania przeprowadzone w laboratorium Liphook Equine Hospital w Wielkiej Brytanii w latach 2014–2018, obejmujące 6354 szczepy pochodzące od pacjentów ambulatoryjnych i 519 szczepów pochodzących od pacjentów szpitala, wykazały 91% szczepów ambulatoryjnych i 64% szpitalnych wrażliwych na penicylinę i gentamycynę (46).

W przypadku antybiotyków, zwłaszcza tych o krytycznym znaczeniu, istotna jest droga podania. W ostatnich latach zwrócono uwagę na terapię perfuzyjną, jednak większość badań wykazała, że podanie leków tą drogą zapewnia stężenie terapeutyczne w tkankach docelowych krócej niż po podaniu ogólnym (26). Podanie doustne jest łatwe i tanie, nie zawsze jednak wchłanianie leku jest wystarczające, co może sprzyjać rozwojowi lekooporności z uwagi na obecność subterapeutycznych stężeń leku we krwi i tkankach. W niektórych przypadkach wchłanianie po podaniu doustnym spada nawet o 22%, zmienia się też wartość stężenia maksymalnego i czas półtrwania we krwi. W przypadku tak istotnych zmian parametrów farmakokinetycznych zaleca się podawanie leku co najmniej dwie godziny przed podaniem paszy czy siana. U koni, u których podanie doustne jest

niemożliwe, rozważa się podanie doodbytnicze. Biodostępność może się jednak znacznie różnić, a w niektórych przypadkach może być mniejsza nawet o ponad 40% w porównaniu z podaniem doustnym (26).

Planowane regulacje dotyczące zwalczania oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe

Wprowadzane obecnie rozporządzenie (18), które znacznie w całości obowiązywać od 28 stycznia 2022 r., zakłada kontynuację i zaostrzenie walki UE z opornością na środki przeciwdrobnoustrojowe, wprowadzając:

- zakaz stosowania antybiotyków u różnych grup zwierząt w celach zapobiegawczych;
- zakaz stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych w celach zapobiegawczych poprzez podawanie paszy leczniczej;
- ograniczenia dotyczące stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych jako metafilaktyki w celu zapobieżenia rozprzestrzeniania się zakażenia;
- zaostrzony zakaz stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych w celu wspierania wzrostu i zwiększenia wydajności (oprócz zakazu stosowania antybiotyków jako stymulatorów wzrostu w paszy z 2006 r.);
- możliwość zastrzeżenia pewnych środków przeciwdrobnoustrojowych do stosowania wyłącznie u ludzi;
- obowiązek gromadzenia przez państwa członkowskie UE danych dotyczących sprzedaży i stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych;
- maksymalne limity oparte na badaniach naukowych w odniesieniu do zanieczyszczenia krzyżowego paszy środkami przeciwdrobnoustrojowymi;
- różne środki w celu ostrożnego i odpowiedzialnego stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych.

Ponadto, aby wwieźć je do UE, państwa trzecie będą musiały przestrzegać zakazu stosowania środków przeciwdrobnoustrojowych w celu pobudzenia wzrostu i zwiększenia wydajności, jak również ograniczeń dotyczących środków przeciwdrobnoustrojowych przeznaczonych jako zastrzeżone do stosowania u ludzi w UE. Ma to zapewnić lepszy poziom ochrony konsumentów w UE przed ryzykiem rozprzestrzeniania się oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe poprzez przywóz zwierząt lub produktów pochodzenia zwierzęcego.

Podsumowanie

Antybiotykooporność stanowi problem zarówno dla weterynarii – może być przyczyną niepowodzenia leczenia pacjentów, jak i dla zdrowia publicznego. Stosowanie antybiotyków u koni nie ma wprawdzie najistotniejszego znaczenia dla rozwoju lekooporności, może się jednak do niej przyczyniać i z tego powodu stanowi przedmiot regulacji prawnych i wytycznych. Zwraca się uwagę na potrzebę wyboru nie tylko odpowiedniej substancji czynnej, ale i postaci leku, co wiąże się z drogą podania, odpowiednim dawkowaniem i czasem trwania leczenia. Zaleca się dobór antybiotyku na podstawie antybiogramu, co pozwala na stosowanie leków z wąskim spektrum działania

we wszystkich przypadkach, w których jest to możliwe. Istotne jest też przeanalizowanie parametrów farmakokinetycznych, farmakodynamicznych i wzajemnych oddziaływań pomiędzy lekami.

Piśmiennictwo

1. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2017 r. poz. 2211 ze zm.).
2. Ustawa z dnia 21 sierpnia 1997 r. o ochronie zwierząt (Dz.U. 2013 r. poz. 856).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 4 listopada 2002 r. w sprawie sposobu i trybu prowadzenia Rejestru Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (Dz.U. 2002 r. poz. 1600).
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 sierpnia 2007 r. w sprawie sposobu przeprowadzenia i zakresu kontroli systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych (Dz.U. 2007 r. poz. 1027).
5. Rozporządzenie Ministra Rolnictwa i Rozwoju Wsi z dnia 4 czerwca 2008 r. w sprawie kategorii stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego oraz kryteriów zaliczania produktu leczniczego weterynaryjnego do poszczególnych kategorii stosowania i dostępności (Dz.U. 2008 r. poz. 683).
6. Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 27 listopada 2008 r. w sprawie sposobu postępowania przy stosowaniu produktów leczniczych, w sytuacji gdy brak jest odpowiedniego produktu leczniczego weterynaryjnego dopuszczonego dla danego gatunku zwierząt (Dz.U. 2008 nr 217 poz. 1388).
7. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 października 2009 r. w sprawie wymagań dotyczących oznakowania opakowań produktu leczniczego weterynaryjnego oraz treści ulotki (Dz.U. 2009r. poz. 1467).
8. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 lipca 2012 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej Weterynaryjnej (Dz.U. 2012 r. poz. 829).
9. Ministra Zdrowia z dnia 3 czerwca 2014 r. w sprawie sposobu i trybu sprawowania nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych weterynaryjnych (Dz.U. 2014 r. poz. 806).
10. Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products.
11. Commission Regulation (EU) No 122/2013 of 12 February 2013 amending Regulation (EC) No 1950/2006 establishing, in accordance with Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to veterinary medicinal products, a list of substances essential for the treatment of equidae.
12. Regulation (EC) No 470/2009 of the European Parliament and of the Council of 6 May 2009 laying down Community procedures for the establishment of residue limits of pharmacologically active substances in foodstuffs of animal origin, repealing Council Regulation (EEC) No 2377/90 and amending Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council and Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council. of 26 June 1990 laying down a Community procedure for the establishment of maximum residue limits of veterinary medicinal products in food stuffs of animal origin.
13. Council Regulation (EEC) No 2309/93 of 22 July 1993 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.
14. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency
15. Commission Decision 93/623/EEC establishing the identification document (passport) accompanying registered equidae.
16. Commission Decision 2000/68/EC amending Commission Decision 93/623/EEC and establishing the identification of equidae for breeding and production.
17. Commission Regulation (EC) No 1950/2006 establishing, in accordance with Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to veterinary medicinal products, a list of substances essential for the treatment of equidae.
18. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2019/6 z dnia 11 grudnia 2018 r. w sprawie weterynaryjnych produktów leczniczych i uchylające dyrektywę 2001/82/WE <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?uri=CELEX%3A32019R0006>.
19. Dębiec P.: Prawne aspekty stosowania produktów leczniczych u zwierząt poza wskazaniami rejestracyjnymi. *Życie Wet.* 2014, 89, 876–878.
20. <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze-weterynaryjne/informacje-dla-lekarza-weterynarii/kaskada>
21. <https://inside.fei.org/content/anti-doping-rules>
22. Wróblewski Z., Wojtaszek A.: Zasady dobrej praktyki weterynaryjnej w leczeniu koni. *Życie Wet.* 2015, 90, 298–301.
23. Redpath A., Bowen M.: Using the prescribing cascade in equine practice. *In Pract.* 2020, 42, 115–128.
24. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/522887/646732_Responsible_Use_of_Antibiotics_on_the_cascade.pdf
25. https://ec.europa.eu/health/amr/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_2017_factsheet.pdf
26. Mercer M.A., Davis J.L.: Clinical insights: Antimicrobials in an age of resistance *Equine Vet. J.* 2019, 51, 711–713.
27. <https://www.vetpol.org.pl/zakladylecznicze/427-produkty-lecznicze-weterynaryjne/609-stanowisko-fve-w-sprawie-lekoopornosci-amr>
28. Weese J.S., Giguere S., Guardabassi L., Morley P.S., Papich M., Riccio D.R., Sykes J.E.: ACVIM consensus statement on therapeutic antimicrobial use in animals and antimicrobial resistance. *J. Vet. Intern. Med.*, 2015, 29, 487–498.
29. <https://www.beva.org.uk/Guidance-and-Resources/Medicines>
30. http://old.fve.org/veterinary/pdf/medicines/AMR%20leaflets/VETS/FVE_antimicrobials_A3_PL.pdf
31. http://old.fve.org/veterinary/pdf/medicines/AMR%20leaflets/PUBLIC/FVE_antimicrobials_A4_PL.pdf
32. http://www.who.int/foodborne_disease/resistance/cia/en/
33. http://old.fve.org/members/uevp/pdf/general_assembly/presentations_june2013/GRicardi_FEEVA_survey_amr.pdf
34. Schnepf A., Bienert-Zeit A., Ertugrul H., Wagels R., Werner N., Hartmann M., Feige K., Kreienbrock L.: Antimicrobial Usage in Horses: The Use of Electronic Data, Data Curation, and First Results. *Frontiers Vet. Sci.*, doi: 10.3389/fvets.2020.00216.
35. Rendle D.I., Page S.W.: Antimicrobial resistance in companion animals. *Equine Vet. J.* 2018, 50, 147–152.
36. Waqar N., Amin Q., Munir T., Ikram M.S., Shahzad N., Mirza A., Ali A., Arshad M.I.: A cross-sectional study of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at the equine-human interface. *Trop Anim Health Prod.* 2019, 51, 1927–1933.
37. Bourelly, C., Cazeau, G., Jarrige, N., Haenni, M., Gay, E. and Leblond, A.: Antimicrobial resistance in bacteria isolated from diseased horses in France. *Equine Vet. J.* 2019 <https://doi.org/10.1111/evj.13133>.
38. Duchesne R., Castagnet S., Maillard K., Petry S., Cattoir V., Giard J-C, Leon A.: In vitro antimicrobial susceptibility of equine clinical isolates from France, 2006–2016 *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2019, 19, 144–153.
39. Léon A., Castagnet S., Maillard K., Paillet R., Giard J-C.: Evolution of In Vitro Antimicrobial Susceptibility of Equine Clinical Isolates in France between 2016 and 2019 *Animals (Basel)*. 2020, 10, 812, doi: 10.3390/ani10050812.
40. Huber L., Giguere S., Cohen N.D., Slovis N.M., Berghaus L., Greiter M. and Hart K.A.: Identification of macrolide- and rifampicin-resistant *Rhodococcus equi* in environmental samples from equine breeding farms in central Kentucky during 2018. *Vet. Microbiol.* 2019, 232, 74–78.
41. Berlin S., Spieckermann L., Oswald S., Keiser M., Lumpe S., Ullrich A., Grube M., Hasan M., Venner M. and Siegmund W.: Pharmacokinetics and pulmonary distribution of clarithromycin and rifampicin after concomitant and consecutive administration in foals. *Mol. Pharm.* 2016, 13, 1089–1099.
42. Berlin S., Wallstabe S., Scheuch E., Oswald S., Hasan M., Wegner D., Grube M., Venner M., Ullrich A. and Siegmund W.: Intestinal and hepatic contributions to the pharmacokinetic interaction between clarithromycin and rifampicin after single-dose and multiple-dose administration in healthy foals. *Equine Vet. J.* 2018, 50, 525–531.
43. Álvarez-Narváez S., Berghaus L.J., Morris E.R.A., Willingham-Lane J.M., Slovis N.M., Giguere S., Cohen N.D.: A Common Practice of Widespread Antimicrobial Use in Horse Production Promotes Multi-Drug Resistance. *Sci. Rep.* 2020, 10, 911. doi: 10.1038/s41598-020-57479-9.
44. Hardefeldt, L.Y., Browning, G.F., Thursky, K., Gilkerson, J.R., Billman-Jacobe, H., Stevenson, M.A. and Bailey, K.E.: Antimicrobials used for surgical prophylaxis by equine veterinary practitioners in Australia. *Equine Vet. J.* 2018, 50, 65–72.
45. Younkin, J.T., Santschi, E.M., Kukanich, B., Lubbers, B.V., Warner, M.: Evaluation of plasma concentration after intravenous and intramuscular penicillin administration over 24 hr in healthy adult horses. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2019, 42, 239–242.
46. Potier J.F.N., Durham A.E.: Antimicrobial susceptibility of bacterial isolates from ambulatory practice and from a referral hospital *J. Vet. Intern. Med.* 2020, 34, 300–306.

Prof. dr hab. Anna Cywińska, e-mail: anna_cywinska@sggw.edu.pl