**Osnovni principi mudre upotrebe antibiotika kod životinja: koji antibiotik i na osnovu čega, kada, kod koje dijagnoze, koliko dugo.**

Prof.dr Dušan Mišić

Dusan Misic, Ph.D.

Vanredni profesor

Katedra za mikrobiologiju,

Fakultet veterinarske medicine,

Univerziteta u Beogradu,

Bulevar oslobodjenja 18, 11000 Beograd, Srbija

Tel/fax: +381 11 2685 744

Cell: +381 63 8901 262

skype: dusanvet

**Antibiotici pojam i podela**

*Antimikrobno sredstvo* je pojam koji je izveden od grčkih reči *anti* što znači „protiv“, *micros-*„mali“ i *bios*-„život“. U direktnom prevodu antimikrobna sredstva su supstancije koje se upotrebljavaju za ubijanje mikroorganizama. U antimikrobna sredstva, shodno ogromnoj širini ovog pojma, spadaju antibiotici, antivirusni lekovi, antiparazitici, antiprotozoici, antimikotici, dezinficijensi i konzervansi.

*Antibiotik* je supstancija prirodnog tj. biološkog porekla koju izlučuju mikroorganizmi- neke vrste bakterija i gljivica u cilju ubijanja drugih mikroorganizama-konkurenata iz okruženja. Modifikacijom nekih prirodnih antibiotika dobijeni su polusintetski antibiotici (amoksicilin, amikacin), a potpuno hemijski sintetičke supstancije nazivaju se *hemioterapeutici* (fluorohinoloni, sulfonamidi). U nameri da se izbegnu greške u primeni terminologije, jer se umesto *hemioterapeutik* često koristi pogrešan termin *hemoterapeutik,* koji predstavlja sredstvo za lečenje karcinoma a ne antibiotik, usvojeno je da se za sve prirodne, polusintetske antibiotike i hemioterapeutike korsti jedna reč – *antibiotici*.

Samo one supstancije koje deluju isključivo na bakterije i nemaju štetno delovanje na ćelije domaćina, mogu da se upotrebe radi lečenja sistemskih oboljenja ljudi i životinja. Ova osobina se naziva *selektivna toksičnost*. Ukoliko je sleketivna toksičnost veća, antibiotik je manje štetan za organizam domaćina. Antibiotici ne pokazuju 100% selektivnost delovanja na mikroorganizme, jer svaki antibiotik manje ili više oštećuje i ćelije domaćina što se manifestuje takozvanim *neželjenim dejstvima*.

*Bakteriostatski* antibiotici (sulfonamidi, tetraciklini, hloramfenikol) su oni koji inhibiraju rast i deobu bakterije.

*Baktericidni* antibiotici (penicilini, streptomicin) ubijaju bakterije i time smanjuju broj živih uzročnika u inficiranom tkivu. Baktericidni antibiotici u najvećem broju slučajeva deluju samo ukoliko je mikroorganizam u fazi rasta tj. razmnožavanja. Iz tih razloga, teoretski, nije poželjno kombinovati bakteriostatske i baktericidne antibiotike, jer bakteriostatici zaustavljaju rast i razmnožavanje i time onemogućavaju delovanje baktericida.

Ova klasifikacija antibiotika, kao i većina drugih, nije striktna jer isti antibiotik može da ima kako baktericidno tako i bakteriostatsko delovanje što zavisi od broja i vrste bakterija, faze njihovog rasta, kao i koncentracije samog leka.

 Efekat delovanja takođe zavisi i od uslova sredine u kojoj se primenjuje odgovarajući antibiotik. Na primer, aminoglikozidi su baktericidni antibiotici za aerobne bakterije, ali imaju veoma slabo bakteriostatsko delovanje na bakterije koje rastu u anaerobnim uslovima.

*Antibiotici uskog spektra* delovanja su aktivni samo protiv Gram-pozitivnih ili samo Gram-negativnih vrsta.

*Antibiotici širokog spektra* delovanja su aktivni i protiv Gram-pozitivnih i Gram-negativnih vrsta bakterija.

**Rezistencija bakterija na antibiotike, pojam I podela**

Najprostija, opšta definicija rezistencije bakterija na antibiotike označava otpornost uzročnika na delovanje antibiotika i njegovu sposobnost da se neometano razmnožava u prisustvu tog antibiotika.

Na osnovu mikrobiološke definicije, soj je rezistentan na antibiotik ukoliko se umnožava u prisustvu kocentracije tog antibiotika koja je veća od koncentracije istog antibiotika koja inhibira porast drugih sojeva filogenetski srodne vrste. Drugim rečima, ako je 500 sojeva *E.coli* osetljivo na 4 g/mL ampicilina, tj. ne može da se umnožava i živi pri ovoj koncentraciji ampicilina, mikrobiološka rezistencija je kada se nađe soj *E.coli* koji za razliku od prethodnih 500 sojeva može da se razmnožava u prisustvu 8 g/mL ampicilina. Stoga, rezistencija nije osobina koja se može i sme proučavati na samo jednom bakterijskom soju, već je neophodno upoređivati ponašanje najmanje dva i više sojeva bakterija pod istim uslovima kultivisanja.

Najspornija je klinička definicija rezistencije zbog koje kliničari i mikrobiolozi često imaju suprotno mišljenje. Kliničari (veterinari i lekari) ponekad smatraju da je rezistencija *izostanak* terapijskog uspeha kod lečenja bakterijskih infekcija antibioticima, *što je u mnogim slučajevima pogrešno tumačenje rezistencije*. U kliničkom smislu, terapijski uspeh antibioticima može da izostane iz različitih razloga, a najčešće je to posledica nepoznavanja farmakokinetike antibiotika i njihovog spektra delovanja od strane kliničara zbog čega kliničar primeni pogrešne antibiotike za pogrešne vrste bakterija ili pogrešna tkiva. Kliničar koji nije poslao uzorak u mikrobiološku laboratoriju, uopšte i nema predstavu koji je mikroorganizam izazvao infekciju, nego to samo pretpostavlja, u veoma velikom broju slučajeva te pretpostavke su pogrešne. U veterinarskoj praksi veoma je čest slučaj da se pneumonije kod goveda leče penicilinima ili cefalosporinima, ako je uzročnik *Mycoplasma* vrsta, mikoplazmatska pneumonija neće biti izlečena penicilinima, a kliničar to objašnjava time da je uzročnik postao rezistentan *što je netačno*, *Mycoplasma* vrste su prirodno neosetljive na beta-laktame. Iz istog razloga moguće je da terapijski uspeh izostane čak i ako se primeni antibiotik na koji je uzročnik *provereno osetljiv*. Na primer, ako se kod infekcije urinarnog sistema psa ili mačke iz uzorka urina izoluje *E.coli* i ako se mikrobiološkim ispitivanjima ustanovi da je izolovani uzročnik osetljiv na hloramfenikol, primena hloramfenikola *neće* dovesti do izlečenja jer se hloramfenikol slabo izlučuje u urinu, što je kliničar u obavezi da zna, ne mikrobiolog. Uprkos tome, kod terapijskog neuspeha, kliničari će najpre optužiti mikrobiološku laboratoriju da je loše izvršila mikrobiološke analize i da nije detektovala rezistenciju izolovanog uzročnika na primenjene antibiotike.

Važno je zapamtiti da se kod fenomena rezistencije neminovno javlja i fenomen takozvanog *selektivnog pritiska*- u ekološkoj niši gde su bakterije izložene delovanju antibiotika preživljavaju samo one koje su otporne, osetljive vrste bivaju ubijene. Tako se u prirodi selekcionišu tj. opstaju samo oni sojevi koji su rezistentni na antibiotike. Na taj način će, prema prognozama nauke, vremenom na planeti opstati (ostati) samo sojevi bakterija koji su otporni na delovanje antibiotika i dezinficijensa.

U poslednjih 10 godina, stručne i naučne publikacije koje se bave ovim problemom opterećene su nerazumljivim podacima, komplikovanim i nepreciznim definicijama kao i potpuno oprečnim informacijama o ovom problemu. Razlog je to što se fenomenom rezistencije istovremeno bave lekari, veterinari, farmaceuti, biolozi, molekularni biolozi, klinički mikrobiolozi, biohemičari, epidemiolozi i svi oni daju viđenje i definiciju ovog problema iz svog ugla. Bez obzira na sve definicije, mikrobiolozi u laboratorijama bi morali da budu dovoljno iskusni da prepoznaju rezistenciju na neki antibiotik u uslovima *in vitro* i da te rezultate pravilno interpretiraju.

*Unutrašnja* ili *primarna rezistencija* je novi naziv koji je u upotrebi od 2005. godine i kojim je zamenjen nekadašnji naziv *urođena rezistencija* koji nije adekvatan i ne može se primeniti na bakterije. Unutrašnja (*intrinsic*) rezistencija bakterija na antibiotike posledica je strukture i funkcionalnih karakteristika vrste ili roda zahvaljujući kojoj pripadnici date vrste tj. roda tolerišu prisustvo jednog ili više antibiotika iste ili različitih klasa. Tačnije, *unutrašnja rezistencija* bi pre trebalo da se definiše kao *neosetljivost* ili *smanjena osetljivost* nekog soja na antibiotike. *Neosetljivost* bakterija se javlja zbog niskog afiniteta tog antibiotika prema ciljnom mestu delovanja ili zbog nemogućnosti da antibiotik uopšte prođe kroz ćelijski zid bakterije. *Mycoplasma* vrste su prirodno *neosetljive* na peniciline jer nemaju ćelijski zid. *Pseudomonas aeruginosa* je neosetljiv na sulfametoksazol sa trimetoprimom jer ovaj antibiotik ne prolazi kroz njegov ćelijski zid*.*

Za razliku od toga, *stečena rezistencija* posledica je mutacije gena u bakterijskom genomu zahvaljujući čemu *prethodno osetljiv* uzročnik postane *otporan* na delovanje antibiotika. *Stečena rezistencija* kod bakterija je, kako je već rečeno ogroman problem današnjice i predstavlja najozbiljniju medicinsku pretnju za zdravlje ljudi i životinja. Stečena rezistencija uvek je posledica promena u bakterijskom genomu do kojih može da dođe mutacijama (*endogena rezistencija*) ili horizontalnim prenošenjem tuđeg (stranog) genetičkog materijala (*egzogena rezistencija*). Stečena rezistencija može nastati i kombinovanjem mutacija i horizontalnom razmenom gena. Horizontalni transfer gena rezistencije odvija se putem transdukcije, transformacije i konjugacije.

 Problem rezistecije bakterija na antibiotike je jedan od najaktuelnijih problema savremene medicine, uprkos tome što je farmaceutsko tržište danas pretrpano raznim vrstama antibiotika. Još uvek nema odgovora na ozbiljna i veoma teška pitanja kao što su: čime lečiti ljude i životinje inficirane multirezistentnim uzročnicima, kako smanjiti ogroman procenat smrtnosti kod ovakvih infekcija, kako kontrolisati pojavu i širenje multirezistentnih sojeva bakterija i kako finansirati ogromne ekomske troškove vezane za ovaj problem. Krajem 20. veka došlo je do pojave i dramatičnog širenja takozvanih *panrezistentnih* sojeva bakterija, tj sojeva koji su rezistentni *na apsolutno sve postojeće antibiotike*. Zvanična nauka i medicina priznale su da je svet zatečen problemom panrezistencije i da za sada nema efikasnog rešenja za ovaj fenomen – očigledno je da se svet vraća u preantibiotsko doba. U ovom radu biće razmotren problem upotrebe antibiotika kod životinja kao i moguće posledice do kojih dovodi neracionalna upotreba antibiotika.

Ipak potrebno je da se naglasi da fenomen rezistencije postoji onoliko dugo koliko postoje i bakterije, stotinama miliona godina. Poznato je da su same bakterije produceri antibiotika. Njima ubijaju mikroorganizme- konkurente u okruženju u uslovima nedostatka hranljivih materija. Produceri antibiotika moraju biti rezistentni na antibiotik koji izlučuju kako i sami ne bi bili ubijeni sopstvenim proizvodom. Klinička upotreba antibiotika nije dovela do „pojave” rezistencije već je samo „pojačala” vidljivu manifestaciju ovog fenomena koji postoji mnogo duže. Međutim, takozvana zloupotreba antibiotika, njihova pogrešna kao i prekomerna upotreba dovela je do toga da problem rezistencije bakterija na antibiotike ima ovolike dimenzije.

Godinama se smatralo da su se svi najopasniji oblici rezistencije bakterija na antibiotike pojavili u gotovo 100% slučajeva u bolnicama. Bolnice su specifične ekološke niše u kojima su patogene i nepatogene bakterije konstantno izložene delovanju velikog broja antibiotika u vrlo visokim dozama. Međutim, ono što su bolnice u humanoj medicini, to su farme u veterinarskoj medicini. Na farmama za intenzivan uzgoj životinja, jedna životinja od momenta rođenja (ulaska u proizvodnju) do njenog ekonomskog iskorišćavanja dobija svakoga dana najmanje 2 do 5 antibiotika (profilaksa, radi poboljšanog rasta, terapija, metafilaksa). Ovo je razlog što do pojave multirezistentnih sojeva bakterija češće dolazi na farmama nego u bolnicama ali zbog određenih specifičnih razloga (životinje imaju manji egzistencijalni značaj nego ljudi) ovaj se problem više izučava u humanoj medicini. SVI do sada otkriveni mehanizmi rezistencije prisutni su i kod bakterija izolovanih od životinja. Posebu opasnost predstavlja prisustvo panrezistentnih sojeva bakterija kod životinja čije se meso koristi u ishrani ljudi.

**Borba protiv širenja rezistencije između bakterija**

Dosadašnje mere borbe protiv pojave i šrenja rezistencije na antibiotike obuhvatale su:

* Formiranje specijalne „policije“ koja vrši kontrolu upotrebe antibiotika, njihovog propisivanja, prodaje i proizvodnje.
* Mnoge države strogim zakonima su ograničile dužinu trajanja terapije antibioticima kod pacijenata u zavisnosti od vrste infekcije i vrste primenjenog antibiotika.
* U državam EU je zabranjena upotreba antibiotika kao promotera rasta kod životinja (takozvana *neterpijska* primena antibiotika)
* Mnoge države strogo su zabranjivale upotrebu antibiotika iz humane medicine u veterinarskoj medicini. Formirana je lista *kritično značajnih antibiotika* za zdravlje ljudi.
* U većini razvijenih država mnogi antibiotici se smeju upotrebiti isključivo u bolnicama i pod nadzorom načelnika klinike, a svi lekari i veterinari u obavezi su da periodično podnose pismena obrazloženja kada su i zašto propisivali antibiotike.
* Kršenje ovih mera i zakona u nekim delovima sveta sankcioniše se oduzimanjem lincence za rad.

Uprkos svemu, došlo je do pogoršanja ovog fenomena, a otkriveno je i da većina panrezistentnih sojeva ima zoonotski potencijal. U skladu sa tim, u svetu je naročito često optuživana *veterinarska medicina* kao glavni krivac za nekontrolisano i bespotrebno davanje ogromnih količina antibiotika životinjama koje su postale značajni rezervoari multirezistentnih sojeva bakterija. Naročito je sporna upotreba antibiotika kod životinja na farmama ali i kod pasa i mačaka s obzirom na neke specifičnosti u antibiotiskom tretmanu ovih vrsta životinja (mogućnost primene antibiotika registrovanih za upotrebu kod ljudi).

S obzirom na to da dosadašnje “policijske” mere nisu dale zadovoljavajuće rezultate, vodeće svetske zdravstvene institucije (WHO, OIE, CDC, itd) prešle suna drugačiju taktitu u borbi protiv rezistencije, a to je, postepena aliduboka implementacija principa takozvane “mudre upotrebe antibiotika”.

Sam kodeks mudre upotrebe antibiotika je relativno kompleksno pitanje sastoji se od nekoliko različitih subjekata koja moraju biti uključeni u procenu:

* koji antibiotik se sme upotrebiti,
* kada,
* kod koje dijagnoze
* u kojoj dozi i
* koliko dugo.

Da bi se uopšte mogao pravilno razumeti kodeks mudre upotrebe antibiotika potrebno je uvek imati na umu koji su to “opšti” rizici od nastajanja multireziszencije na antibiotike kod bakterija.

**Opšti rizici u antibiotskoj terapiji (za nastanak rezistencije)**:

* Lečenje virusnih infekcija antibioticima (nesvrsishodno davanje)
* Lečenje lakih bakterijskih infekcija antibioticima (nesvrsishodno davanje)
* Lečenje neinfektivnih oboljenja antibioticima (nesvrsishodno davanje)
* Pogrešna procena rizika od infekcije (nesvrsishodna profilaksa)
* Empirijski odabir antibiotika za m.o. koji nije osetljiv
* Subdoziranje (nepravilna upotreba)
* Pogrešan antibiotik za pogrešno tkivo (nepravilna upotreba)
* Predoziranje (nepravilna upotreba)
* Prekratka terapija (nepravilna upotreba)
* Preduga terpija (nepravilna upotreba)
* Neterapijsko davanje antibiotika (zloupotreba)

**Rizici od nastanka rezistencije na antibiotike vezani za rad sa psima i mačkama**

* Samolečenje – ovo je fenomen karakterističan za humanu medicinu. Ljudi su skloni da sami uzmu antibiotik i pokušaju samoizlečenje, a odabir antibiotika se bazira na raznim porincipima koji nisu tema ovog predavanja. U gradskim sredinama vlasnici pasa i mačaka često pribegavaju samolečenju sopstvenih ljubimaca.
* Insistiranje vlasnika na antibiotskom tretmanu – ovo je veliki problem, pritisak koji vlasnici vrše na veterinare jer su ubeđeni u to da njihov ljubimac nije lečen na kvalitetan način ukoliko mu nisu propisani antibiotici. U skladu sa tim FECAVA je na svim svetskim jezicima štampala pamflete koji se u čekaonicama veterinarskih ambulanti dele vlasnicima i u kojima se na duhovit i razumljiv način vlasnici mole da veruju svojim veterinarima i da ih ne podstrekuju na propisivanje antibiotika
* Nedostatak kontrole nad sprovođenjem terapije – ovo je veliki problem u lečenju kožnih infekcija pasa i mačaka. Koćne infekcije se leče 4 nedelje i veterinari u tim slučajevima najčešće propišsuju sirupe iz humane prakse ili tablete, a vlasnici su nodgovorni za redovno davanje leka ljubimcima. Veterinari tokom trajanja terapije nemaju nikakav uvid u to da li se pacijentima lek daje redovno i u pravilnoj dozi.
* Zapušteni slučajevi – mnoge dijagnoze ne zahtevaju lečenje antibioticima. Međutim ukoliko vlasnici ne odvedu svog ljubimca kod veterinara, bolest napreduje i komplikuje se zbog čega, u zapuštenim stadijumima, antibiotici moraju biti primenjeni.
* Finansijski status i volja vlasnika – vlanici mogu da odbiju terapiju ukoliko im se to učini ispravnim ili ukoliko im njihov finansijski status ne omogućuje potpuno sprovođenje lečenja.

**Principi mudre upotrebe antibiotika**

Ukratko, sama suština kodeksa mudre upotrebe antibiotika mogla bi se opisati kao lista pitanja na koje veterinar tj. kliničar mora da pruži zadovoljavajuće odgovore pre nego što se odluči na primenu antibiotika. U sprovođenje ovog kodeksa morale bi interdisciplinarno biti uključene svenadležne institucije: resorna ministarstva (poljoprivrede i zdravlja), fakulteti, naučni i specijalistički instituti, mikrobiološke laboratorije, bolnice, ambulante, klinike, kliničari kao pojednci koji *direktno* implementiraju definisana načelaali i vlasnici koji moraju biti edukovani kako bi razumno dali pristanak na takav pristup i sami ga se pridržavali. Sam program sprovođenja ovih načela je težak, dugotrajan i skup i zahteva edukativne seminare, štampanje edukativnih brošura- takozvanih *vodiča* za konkretne kliničke situacije u kojima se zahteva primena antibiotika, kompjuterske programe za pravilno vođenje statistike vezano za ovu problematiku, međusobno umrežavanje računarskih sistema kako bi statistički podaci bili lako dostupni svima koji su odgovorni, uključujući i kliničare.

* Prema definiciji WHO (Svetska zdravstvena organizacija) **mudra upotreba antibiotika** je ekonomski isplativa primena onog antibiotika koji će dovesti do maksimalnog terapijskog efekta uz minimalnu pojavu toksičnih efekata i minimalni rizik od pojave rezistencije
* **Dukčije rečeno:** pravi antibiotik za pravu dijagnozu upotrebljen na pravi način tokom pravog vremena trajanja.

**Prinicipi mudre upotrebe antibiotika su**:

1. **Prevencija!** Plan i program redovne kontrole, vakcinacije, čišćenja od parazita, upustava za zdrav način ishrane, vitaminiziranje, pravilna nega...Učiniti sve da do infekcije ne dođe kako antibiotici ne bi morali da budu primenjeni.
2. **Tačna dijagnoza!** Ne može se lečiti bolest ukoliko se ne zna od čega je pacijent bolestan. Dakle antibiotik se ne sme davati kao zamena za nepoznavanje dijagnoze ili dijagnostičkih principa.
3. **Mikrobiološka izolacija uzročnika i ispitivanje njegove osetljivosti na antibiotike**

Ovo je zapravo pitanje koji to antibiotic idu u antibiogram I na osnovu čega mikrobiolog vršiu odabir antibiotika. U mikrobiološkim laboratorijama svakodnevno se ispituje osetljivost na antibiotike patogenih vrsta bakterija izolovanih iz patoloških materijala tj.uzoraka briseva u cilju određivanja terapije za pacijente od kojih su uzorci i uzeti. Iz tih razloga je veoma značajno da mikrobiolozi raspolažu temeljnim znanjem o antibioticima i metodama za ispitivanje osetljivosti bakterija na određene antibiotike. Kod rutinskog ispitivanja osetljivosti bakterija na antibiotike u antibiogramu se može upotrebiti maksimalno 8 do 9 antibiotika koje odabere mikrobiolog. Prema najnovijim preporukama CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*, SAD) i EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)*, antibiogram ne treba da sadrži više od 6 diskova antibiotika. U jedan antibiogram ne mogu da stanu *svi* antibiotici, potrebno je napraviti adekvatan izbor antibiotika, tako da u skladu sa tim mikrobiolog treba da zna:

* koji antibiotici deluju na Gram-pozitivne a koji na Gram-negativne bakterije;
* koji se daju lokalno, a koji sistemski;
* koji antibiotik i u kojoj meri prodire u tkivo iz koga je uzročnik bio izolovan;
* koji se antibiotici mogu kupiti na tržištu u Srbiji;
* koji se antibiotici smeju dati deci i trudnicima tj. gravidnim životinjama, a koji ne smeju;
* koji antibiotici su kontraindikovani kod određenih vrsta i kategorija životinja i kod kojih stanja (alergije i unakrsne alergije);
* koji antibiotici se mogu koristiti peroralno, a koji samo intravenozno ili intramuskularno (ovo zavisi od stanja u kome se nalazi pacijent odnosno od odluke kliničara kako će lečiti pacijenta).

Bez obzira na to što postoje propisana pravila koji se antibiotici koriste kod određenih vrsta bakterija, antibiogram nije *fiksni spisak* antibiotika koji se rutinski koriste za svaki uzorak. U okviru propisanih pravila, postoje mnoge mogućnosti promena u izboru antibiotika koje su vezane za vrstu uzročnika i inficiranog tkiva.

Mikrobiolozi svakodnevno *dizajniraju* antibiogram na osnovu svog iskustva, ali i prethodne komunikacije sa pacijentima i kliničarima, odnosno na osnovu anamnestičkih podataka, kliničkog nalaza i dijagnoze što uslovljava izbor odgovorajućeg antibiotika za svaki ispitivani uzorak pojedinačno. Jedan od najznačajnijih problema koji otežava svakodnevni rad na izboru odgovarajućih antibiotika za lečenje bakterijskih infekcija je rezistencija bakterija na antibiotike. U slučajevima kada je uzročnik rezistentan na sve antibiotike u antibiogramu, radi se dodatni, takozvani *prošireni* antibiogram, tako da je potrebno imati uvid koji antibiotici se dodatno mogu primeniti za izradu proširenih antibiograma. Poznato je da u slučaju rezistencije uzročnika *na sve antibiotike* koji su registrovani za upotrebu u veterinarskoj medicini, veterinar ima zakonsko pravo da upotrebi preparate iz humane prakse. Iz navedenih razloga mikrobiolozi bi trebalo da budu upoznati sa vrstama antibiotika koji su veterinarima na raspolaganju u humanim apotekama, tako da iste mogu da upotrebe u antibiogramima.

Na osnovu napred navedenog, nameće se potreba da mirobiološka laboratorija raspolaže diskovima svih vrsta antibiotika koji se mogu naći na tržištu tako da se uvek može izaći u susret zahtevima kliničara vezanim za ispitivanje osetljivosti uzročnika na određene antibiotike.

Najčešće greške do kojih može da dođe usled nedovoljnog poznavanja najznačajnijih karakteristika pojedinih antibiotika su sledeće:

1. Nepoznavanje farmakokinetike antibiotika. U antibiogramu za uzročnika koji je izazvao upalu bešike (*cystitis*), greška je u izveštajima preporučivati hloramfenikol, eritromicin, azitromicin, tetraciklin jer se navedeni antibiotici ne izlučuju urinom što onemogućava njihovu primenu za lečenje infekcija urinarnog sistema. Slično tome, kod zapaljenja mozga i moždanih ovojnica (u tim slučajevima uzorak za ispitivanje je likvor odnosno cerebrospinalna tečnost), u izveštajima se navode samo oni antibiotici koji sigurno prolaze hematoencefalnu barijeru, a to su penicilini, cefalosporini, hloramfenikol i vankomicin.
2. Kod lokalnih infekcija ušiju, očiju i kože, greška je ako se u izveštajima preporučuju antibiotici za sistemsku upotrebu, umesto onih koji se mogu naći u apotekama u obliku kapi, masti ili vaginaleta tj. za lokalnu upotrebu.
3. U rezultatima antibiograma za decu i mlade životinje ne sme da se preporučuje primena antibiotika kao što su ciprofloksacin, enrofloksacin i drugi fluorohinoloni koji su zabranjeni kod jedinki koje nisu završile rast i razvoj jer mogu da izazovu ireverzibilno oštećenje hrskavice. Takođe, tetraciklini kod dece prebojavaju zube u sivu boju. Iz navedenih razloga je neophodno uzimanje podataka o starosti pacijenta prilikom prijema uzoraka u mikrobiološkoj laboratoriji.
4. Jedna od ključnih grešaka je nepoznavanje spektra delovanja antibiotika, tako da se na primer u antibiogramu za Gram-negativne uzročnike ne smeju preporučivati antibiotici uskog spektra koji deluju samo na Gram-pozitivne vrste i obrnuto (na primer, za *E.coli* u antibiogramma ne smeju da se navode eritromicin, azitromicin ili klindamicin).
5. Preporučivanje antibiotika za određene vrste bakterija koje su na njih prirodno neosetljive. Na primer, *Pseudomonas aeruginosa* je prirodno neosetljiv na ampicilin, sulfametoksazol + trimetoprim i cefaleksin i ne koriste se u terapiji infekcija izazvanih vrstom *P.aeruginosa*. U tom smislu nije greška ako se ovi antibiotici u izveštaju označe kao „R“ (rezistentni) bez ikakvog prethodnog ispitivanja.
6. Nedostatak komunikacije između mikrobiologa i kliničara. Ako je pacijent već pod terapijom antibioticima (što je čest slučaj kod teških stanja kao što su septikemije ili infekcije CNS kada kliničar odmah po prijemu i pregledu pacijenta *mora* da uključi antibiotik u lečenje), mikrobiolog bi morao da uvrsti u antibiogram antibiotik koji se već daje pacijentu. Iz tih razloga, kliničar bi morao da u uputu naglasi mikrobiologu da je pacijent od koga je uzet uzorak već pod terapijom kao i da navede koji se antibiotik koristi, a mikrobiolog bi u svim slučajevima morao da obrati pažnju da li je na uputu naglašeno da je pacijent pod terapijom.

Zbog svega navedenog, nije neobično što se u mnogim mikrobiološkim laboratorijama među ličnim knjigama mikrobiologa najpre mogu videti registri lekova i razna druga literatura koja se odnosi na antibiotike.

* Na izbor antibiotika u antibiogramu utiču i takozvane liste ***kritičnih antibiotika*** za upotrebu kod ljudi i kod životinja. Šta su to kritični antibiotici? Kritični antibiotik je samo onaj antibiotik koji se može upotrebiti za lečenje (nema alternativu), ili onaj koji se Koristi za lečenje uzročnika koji su zoonotični ili se geni rezistencije mogu lako prenositi sa njih na ostale bakterije. Dugo godina se insistiralo na tome da se liste kritičnih antibiotika za ljude i životinje strogo razdvajaju i da se u antibiogram za lečenje živbotinja nipošto ne stavljaju antibiotici koji pripadaju listi kritičnih antibiotika za ljude. Početkom 2013. Godine međutim u EU je ustanovljeno da je ovo razdvajanje antibiotika za ljude i životinje nesvrsishodno jer se zapravo svi antibotici iz svih klasa nalaze na obe kritične liste (liste se preklapaju). Osim toga, postavljeno je pitanje čime lečiti životinju ukoliko je uzročnik rezistentan na sve antibiotike iz veterinarske liste? Da li takvu životinju treba ostaviti da ugine ili se ipak sme upotrebiti neki humani antibiotik ukoliko je uzročnik osetljiv? Stoga je u 2013 godini EU usvojila pravilo po kome svi antibiotici iz humane palete smeju biti upotrebljeni za lečenje životinja. Međutim, da bi veterinar smeo da propiše za životinju humani antibiotik, moraju da:
* Za to postoje mikrobiološki dokazi
* Ako su indikacije opravdane (životinja jako pati i život joj je ugrožen)
* Ako je ekonomski isplativo
* Ako lečenje uopšte ima smisla (oštećenja su takva i toliko da je th nesvrsishodna)
* **Sve traži pažljivu procenu od strane veterinara**
1. **Nepoželjna je takozvana ekstralabel upotreba antibiotika.** To je upotreba antibiotika mimo preskripcije proizvođača. Drukčije rečeno, antibiotike bi trebalo primenjivati samo za one životinjske vrste za koje je antibiotik registrovan,na način kako je predvideo proizvođač I za indikacije I u dozama kako stoji u upustvu.
2. **Najpoželjnije je primenjivati antibiotike uskog spectra delovanja svaki put kada je to moguće.** Za to je potrebno sačekati rezultate antibiograma. Ukoliko je veterinary bio primoran da primeni antibiotic širokog spectra jer je pacijent bio u lošem zdravstvenom stanju, nako što stignu rezultati antibiograma veterinary treba cda promeni antibiotic I ukljči ab uskog spectra.
3. **Kaskadno izveštavanje mikrobioloških rezultata kao vid selektivnog izveštavanja.** To znači da se u najpre u antibiogram uključuje osnovnih 8 antibiotika namenjenih toj bakterijskoj vrsti. Ukoliko se ispostavi da je izolovani soj rezistentan na većinu ili na sve antibiotike, tada se naknadno postavlja drugi, prošireni antibiogram.
4. **De-eskalacija antibiotiske terapije**. Kod sepse I drugih teških, potencijalno fatalnih stanja veterinarinajčešćeu lečenju primene istpovremeno dva različita antibiotika širokog spektra delovanja. Nakon što stignu rezultati antibiograma, veterinaribi trebalo da isključe jedan od antibiotika ako se ispostavi da je njegova primena nepotrebna. *Najčešće veterinari to ne urade jer se plaše za život pacijenta.*
5. **Antibiotici samo na recept**
6. **Vođenje statistike o svakoj primeni antibiotika (koliko dana, koje doze, ishodi, itd)**
7. **Praćenje najnovijih naučnih informacija o režimima davanja antibiotika, indikacijama za njihovu primenu i načinima lečenja**
8. **Obazrivo određivanje dužine trajanja lečenja**

**Osnovni principi mudre primene i izbora antibitotika u lečenju urinarnih infekcija pasa i mačaka**

Urinarne infekcije su značajan faktor preterane i pogrešne upotrebe antibiotika kod pasa i mačaka jer se kliničari odmah “uhvate” za antibiotik bez prethodnog slanja urina na urinokulturu. Ukoliko je terapija pogrešna, a statistički, terapija je u takvim slučajevima najčešće pogrešna tada:

 - Infekcija perzistira

 - Produžava se tretman – vlasnike to košta

 -Pogoršava se problem rezistencije na antibiotike

 -Pojavljuje se problem primene neadekvatnih kombinacija

U Humanoj medicinskoj praksi postoje vodiči za upotrebu antibiotika kod urinarnih infekcija, njih je definisala IDSA (Infectious Diseases Society of America-Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women, Guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults...etc.). U Srbiji nema takve strune literature što se smatra velikim nedostatkom u kliničkoj praksi. Stoga će u ovom predavanju biti posvećena posebna pažnja ovoj temi i to sledećim redosledom:

1. Uzročnici urinarnih infekcija kod životinja
2. Karakteristike nekomplikovanih urinarnih infekcija
* Dijagnostika nekomplikovanih urinanrih infekcija – analiza sedimenta urina, urinokultura.
* Uzimanje urina za urinokulturu – cistocenteza, kateterizacija, slobodno „hvatanje“ urina u čašicu
* Urinokultura, tumačenje i interpretacija rezultata u odnosu na način uzorkvanja urina
1. Lečenje nekomplikovanih UTI
* Antibiotici prvog izbora
* Antibiotici drugog izbora
* Antibiotici trećeg izbora
* Dužina trajanja terapije
1. Karakteristike komplikovanih urinarnih binfekcija
* Razlozi na nastanak komplikovanih UTI
* Simptomi
* Dijagnostika
* Terapija
1. Supkliničke bakteriurije
2. Životinje sa kateterima
3. Pijelonefritis
* Simptomi i dijagnostika
* Lekovi prvog i drugog izbora, dužina trajanja terapije
1. Lečenje urinarnih infekcija izazvanih multirezistentnim uzročnicima

**Principi mudre upotrebe antibiotika u lečenju superficijalnog bakterijskog folikulitisa pasa**

Kao i u slučaju primene antibiotika u lečenju urinarnih infekcija i kod lečenja kožnih infekcija životinja veoma je važno imati dostupne vodiče za to. Kod kožnih infekcija životinja, veliki problem je dužina trajanja terapije (4 nedelje) tako da pogrešan izbor antibiotika može da dovede do prave katastrofe sa zdravstvenih i ekonomskih aspekata, kako kod pacijenata tako i kod vlasnika kao i u problemu nastanka i širenja sojeva bakterija koji su rezistentni na antibiotike.

U Srbiji nema dostupnih vodiča za lečenje kožnih infekcija kod žiuvotinja, stoga će ova problematika biti razmotrena u ovom predavanju na osnovu vodiča koji su dostupni u EU. Jedan od tih vodiča nazvan „Guidelines for the diagnosis and antimicrobial therapy of canine superficial bacterial folliculitis“, publikovan je u časopisu ***Veterinary dermatology***, 2014, 25:163-e43 I u njegovom sastavljanju učestvovali *su Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID), American College of Veterinary Dermatology (ACVD) i European College of Veterinary Dermatology.*

Stoga će u ovom predavanju biti posvećena posebna pažnja ovoj temi i to sledećim redosledom:

1. Uzročnici kožnih infekcija kod životinja
2. Razlikovanje *S.pseudintermedius* od *S.aureus*
3. Lekovi za topikalnu antibiotsku terapiju
4. Lekovi za sistemsku antibiotsku terapiju:
* Antibiotici prvog izbora
* Antibiotici drugog izbora
* Antibiotici trećeg izbora
* Dužina trajanja terapije

**Osnovni principi mudre upotrebe antibiotika kod životinja u profilaktičke svrhe**