

Perspektivy použití antimikrobiálních látek pro racionální léčbu bakteriálních chorob hospodářských zvířat

Prof. MVDr. Jiří Smola, CSc.,
KCHPP, FVL, VETUNI

Léčba bakteriálních onemocnění hospodářských zvířat použitím antimikrobik

- Má a bude mít svou nenahraditelnou roli při ochraně zdraví a životů zvířat
- Přes veškerou snahu nedokážeme ze stád/hejn eliminovat velký počet původců infekčních onemocnění s různým stupněm závažnosti
- Musíme si uvědomit a respektovat skutečnosti jakými jsou cirkulace původců (dlouhodobé, nebo krátkodobé) v populaci zvířat nebo v prostředí chovů
- Musíme mít proto vždy plán jak postupovat v případě že dojde k výskytu onemocnění

Antimikrobiální léčba – klíčový prostředek v medicíně

- Nastupuje pokud došlo k selhání preventivních opatření v daném chovu
- Nastavením vysoké úrovně specifických (imunoprofylaxe) a nespecifických preventivních opatření se dá dosáhnout snížení případů léčby
- Nutnost léčby (lze přirovnat k nutnosti hašení požáru, který propukl) nelze odmítnout v zájmu udržení welfare nemocných zvířat, záchrany života a návratu zdraví zvířete

Koncept One Health

- Antimikrobika (antibiotika) jsou nepostradatelná pro léčbu pacientů v humánní medicíně
- Obavy ze ztráty klinické účinnosti AM při léčbě infekcí člověka se bohužel stále více naplňují včetně údajů o šíření elementů odpovědných za rezistenci bakterií směrem od zvířat k lidem
- V rámci koordinovaného postupu musíme ve veterinární medicíně přijímat a implementovat řadu nových opatření
- Tato opatření zahrnují omezení týkající se spektra AM použitelných pro léčbu potravinových zvířat a také výrazného snížení spotřeby

Snížení spotřeby AML jako dlouhodobý cíl

- Vyžaduje dosažení a udržení vysoké úrovně zdraví, tj. stáda/ hejna s minimální nemocností
 - Příklad: status stáda/ hejna prostého určitého původce onemocnění (nejsou důvody k léčbě a neimunizujeme stádo/ hejno)
- Základem je maximální využití systémů preventivní medicíny v daném stádě, včetně trvalého surveillance chorob a jeho hodnocení
- Programy aktivní a pasivní imunizace stáda/hejna a jednotlivých subpopulací chovaných zvířat (metodiky existují)

Snižování spotřeby AML

- Cíl úspěšně plníme jak vyplývá ze statistik ÚSKVBL
- Současně s tím by však mělo dojít ke snížení výskytu rezistence u původců infekcí – tato očekávání však nelze snadno splnit

Získaná rezistence bakterií (patogenních i nepatogenních) jako trvalá hrozba do budoucna

- Rezistence je intenzivně monitorována jak v humánní tak veterinární medicíně
- Trendy výskytu rezistence jednotlivých (humánních i veterinárních) patogenů se mohou lišit mezi různými státy EU a kontinenty
- Charakterem rezistencí se mohou lišit jednotlivá stáda/hejna
- Kromě jiného to může být výsledkem rozdílů v preskripci a spotřebě AM, distribuci onemocnění a odlišnosti cirkulujících klonů patogena
- Pozornost se soustřeďuje i na běžnou bakteriální infekci, která se rovněž adaptuje na přítomnost AM v těle

Současná situace a výhledy do budoucna

- Antimikrobiální rezistence (AMR) bakterií je jednou z nejvýznamnějších hrozeb pro zdraví lidí a zvířat
- Protože AMR a použití antimikrobiálních látek (AML) je dáváno do přímé souvislosti, existuje rostoucí tlak různých orgánů na optimalizaci používání AML pro zvířata
- Veterinární lékaři proto musí reagovat a postupně omezit používání AM bez negativního dopadu na zdraví a welfare potravinových zvířat (faremních)
- Je nezbytné výrazně omezit použití tzv. kriticky významných antibiotik (CIA)

AMR rezistence v praxi

- Z pohledu klinika stav, kdy klinická kritéria pro vyléčení pacienta nebyla dosažena (na klinické, nebo mikrobiologické úrovni) (Turnidge 2007)
- Selhání léčby z důvodů rezistence je vrcholem ledovce
- Máme možnost sledovat rezistenci původců *in vitro* tedy mimo tělo a tím odhalit možný fenotyp rezistence u izolátů získaných kultivací.

Medicína založená na datech

- Moderní veterinární medicína musí vycházet z poznatků vědy a výzkumu

Infekční choroby bakteriálního původu jsou trvalým cílem bádání

- Molekulárně biologické metody sledují vlastnosti patogenních agens z hlediska fenotypu tak i genotypu
- Hostitel /pacient - nové poznatky genomiky týkající se vnímavosti, patogeneze a imunitní odpovědi
- Další posun v poznatcích o farmakokinetice a farmakodynamice AM

Terapeutický trojúhelník jako základ pro správnou volbu antimikrobika

- Na jeho jednotlivých vrcholech jsou:
- **Hostitel** vnímavý k infekci: odpovídá imunitní reakcí na infekci a určuje farmakokinetiku (FK) léčiva v těle
- **Bakteriální agens**: původce infekce, vyznačující se citlivostí k antimikrobiku
- **Antimikrobikum** (léčivo): charakterizované farmakodynamickými (FD) parametry vůči původci a možnou toxicitou pro hostitele

Další okolnosti nezbytně nutné pro správnou volbu AM

- Hostitel s diagnózou bakteriální choroby
 - Skot
 - Prase domácí
 - Kur domácí, krůta
- Infikovaný orgánový systém, například:
 - dýchací ústrojí
 - tenké střevo
 - mléčná žláza
- Systémová infekce (sepsy)

Terapie pomocí antimikrobik (AM)

- Musí být cílená na bakteriální onemocnění se známou diagnózou a potvrzeným původcem
- Se znalostí citlivosti původce k použitému AM (optimálně)
- Empirická terapie jen v nezbytných případech

Vybírané antimikrobikum musí splňovat požadavky na farmakokinetiku (FK)

- Popisuje kinetiku molekul AM potom co bylo podáno do organismu hostitele
- Definuje charakter procesů jako jsou Absorpce léčiva, jeho Distribuce v těle zvířete daného druhu, Metabolismus a Exkrece z těla (ADME)
- Musíme tedy respektovat odlišnosti FK léčiv u jednotlivých druhů zvířat, zejména pokud jde o absorpci po jeho podání a distribuci do infekcí postiženého orgánového systému

Vybírané antimikrobikum musí splňovat požadavky na farmakodynamiku (FD)

- FD popisuje vztahy mezi časovým průběhem koncentrace určité AM v těle pacienta a intenzitou a trváním farmakologického účinku
- Stručně vyjádřeno jde o interakci mezi AM a patogenem (původcem) a na druhé straně také o interakci s nepatogenními bakteriemi v místě zásahu

Důležitá je také znalost post-antibiotický účinku AM

MIC jako velmi významný parametr FD

- MIC (minimální inhibiční koncentrace) pro testované AM je stanovena *in vitro* v laboratoři *na základě předchozí izolace původce z klinického materiálu*
- Otázku, kterou si musíme klást vždy: Máme skutečného původce ?
Byl počet vyšetřených vzorků dostatečně reprezentativní ?
Stačí pokud je testován jeden izolát ?
- Není ve stádě více různých klonů původce s rozdílnou citlivostí a rezistencí ?

Jak postupovat po získání výsledků MIC z laboratoře

- Laboratoř interpretuje výsledek do kategorií a sděluje zda původce je k testovanému AM Citlivý, Intermediárně citlivý, nebo Rezistentní
- Co s dalšími údaji o hodnotách MIC v protokolu ? Jsou užitečné pro léčebnou praxi ve stádě ? Ano určitě.
- Pokud jsme na pochybách musíme žádat o radu v laboratoři, nebo některého z odborníků, kteří se v dané oblasti specializují.

Role veterinárního lékaře

- Odpovídá za zahájení antimikrobiální terapie přičemž chovatel souhlasí s tím, že bude následovat jeho instrukce a rady
- Chovatel musí zaručit veterinárnímu lékaři dostupnost pro následné vyhodnocení účinnosti léčby

Veterinární lékař musí při rozhodování o výběru AM zvážit situaci na základě dostupných dat a informací

- Přesná diagnóza choroby a průkaz původce
- Výsledky testů citlivosti/rezistence (MIC; DDT)
- Splnění nároků na farmakodynamiku (FD) léčiva
- Požadovaná farmakokinetika (FK) pro daný případ
- Délka ochranné lhůty
- Dosavadní zkušenosti s léčebným použitím daného AM a účinností léčby
- Náklady na léčbu

Léčba individuální, nebo skupinová

- Individuální léčba je běžná a převažující v případě skotu
- Skupinová léčba má řadu nových omezení:
 - prakticky nemožná jako profylaxe (prevence) od 22.1. 2022
 - zcela výjimečná jako metafylaxe

Způsob podání antimikrobik

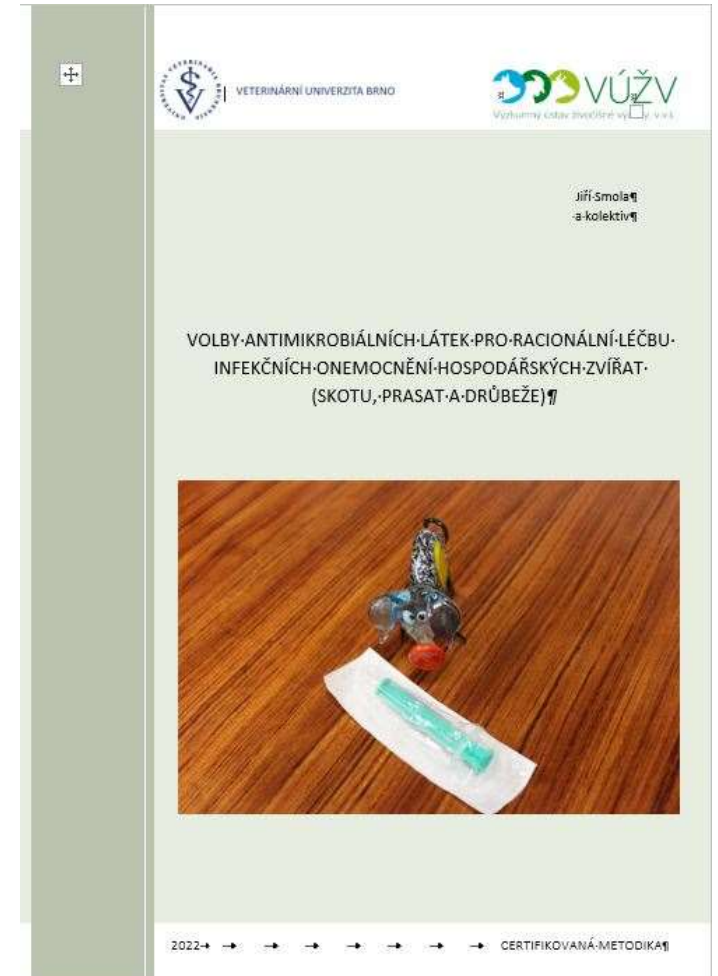
- Parenterální (jiný než per orální); injekční formy long acting snižují počet aplikací
- Perorální
 - Krmivem (premixy a prášky) - existují velké výhrady z hlediska vysoké spotřeby AM)
 - Vodou, nápojem - preferováno do budoucna pro možnosti snížení spotřeby

Volby AML – co napomáhá ke správnému výběru AM?

- Charakteristiky AM a produktů vypracované výrobcí
 - Publikace (monografie; články) zahraniční i naše*
 - Doporučení vypracovaná skupinami expertů*
 - Návody pro volby AM pro daný druh potravinových zvířat existující v zahraničí *
- *Jejich použitelnost je podmíněna dobou, kdy byly publikovány. Je nezbytné používat nejnovější vydání s ohledem na zásadní změny v legislativě.

Certifikovaná metodika jako výstup projektu

- Nová metodika: Volby AML pro racionální léčbu...(Smola a kol. 2022) vydaná s cílem poskytnout veterinárním lékařům návod při rozhodování o léčbě bakteriálních infekcí potravinových zvířat
- Smyslem je napomoci uvážlivému používání AM a snížení rizik vzniku a šíření rezistencí, aniž byla ohrožena účinnost léčby a welfare zvířat
- Jde o obecná doporučení, která mohou být veterinárními lékaři využita na základě jejich zvážení



Poděkování

- Prezentace byla vypracována v rámci řešení výzkumného projektu NAZV QK21020304 s názvem :
„ Vliv úrovně managementu chovu a prevence chorob hospodářských zvířat, včetně biosekurity na snížení spotřeby antimikrobiálních látek a šíření antimikrobiální rezistence“.

Literatura u autorů.

Kontakt: smolaj@vfu.cz;