

Važnost racionalne uporabe antimikrobnih lijekova u okviru pojma "jedno zdravlje"

Ambruš, Jelena

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:106713>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
VETERINARSKI FAKULTET

JELENA AMBRUŠ

Važnost racionalne uporabe antimikrobnih lijekova u okviru pojma „Jedno zdravlje“

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2020.

Diplomski rad je izrađen na Zavodu za farmakologiju i toksikologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Predstojnica:

Doc. dr. sc. Jelena Šuran

Mentor:

Prof. dr. sc. Frane Božić

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. Doc. dr. sc. Jelena Šuran
2. Prof. dr. sc. Andreja Prevendar Crnić
3. Prof. dr. sc. Frane Božić

Zahvala

Zahvaljujem mentoru, prof. dr. sc. Frane Božiću, na stručnom vodstvu tijekom izrade diplomskog rada.

Također zahvaljujem svima koji su mi bili podrška i motivacija kroz studij.

Popis kratica

AME	Aminoglikozid-modificirajući enzimi
AMEG	EMA ekspertna skupina stručnjaka za antimikrobno savjetovanje (engl. <i>The Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group</i>)
AMR	Antimikrobna rezistencija
AVMA	Američko veterinarsko medicinsko udruženje (engl. <i>American Veterinary Medical Association</i>)
CDC	Američki Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
CHMP	Povjerenstvo za humane lijekove (engl. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CVMP	Povjerenstvo za veterinarsko-medicinske proizvode (engl. <i>Committee for Medicinal Products for Veterinary Use</i>)
CVM-MSU	Fakultet veterinarske medicine Državnog sveučilišta Michigan (engl. <i>Michigan State University College of Veterinary Medicine</i>)
EARS-Net	Europska mreža za nadzor otpornosti na antimikrobne pripravke (engl. <i>European Antimicrobial Resistance Surveillance Network</i>)
EC	Europska Komisija (engl. <i>European Commission</i>)
ECDC	Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti (engl. <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>)
EFSA	Europska agencija za sigurnost hrane (engl. <i>European Food Safety Authority</i>)
EMA	Europska agencija za lijekove (engl. <i>European Medicines Agency</i>)
ESAC-Net	Europska mreža za nadzor nad potrošnjom antimikrobnih sredstava (engl. <i>European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network</i>)
ESVAC	Europski nadzor nad potrošnjom antimikrobnih sredstava u veterini (engl. <i>European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption</i>)
FAO	Organizacija za prehranu i poljoprivredu (engl. <i>Food and Agriculture Organization</i>)

HAPIH	Hrvatska agencija za poljoprivredu i hranu
HZJZ	Hrvatski zavod za javno zdravstvo
MGE	Mobilni genetski elementi
MRSA	Meticilin rezistentni sojevi vrste <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSP	Meticilin rezistentni sojevi vrste <i>Staphylococcus pseudintermedius</i>
OECD	Organizacija za ekonomsku suradnju i razvoj (engl. <i>Organisation for Economic Co-operation and Development</i>)
OIE	Svjetska organizacija za zdravlje životinja (engl. <i>World Organisation for Animal Health</i>)
PHE	Državna agencija za javno zdravstvo Engleske (engl. <i>Public Health England</i>)
SCENIHR	Znanstveni odbor za novootkrivene zdravstvene rizike i zdravstvene rizike u nastajanju (engl. <i>Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risk</i>)
TAHC	Kodeksa o zdravlju kopnenih životinja (engl. <i>Terrestrial Animal Health Code</i>)
VMP	Veterinarsko medicinski proizvod
VRE	Vankomicin-rezistentni enterokoki
WCS	Društvo za zaštitu divljih životinja (engl. <i>The Wildlife Conservation Society</i>)
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. <i>World Health Organization</i>)

Popis priloga:

Slika 1. Kratki povijesni pregled razvoja i mehanizama djelovanja antibiotika do pojave cefalosporina (GARDNER i sur., 2012.).	4
Slika 2. Povijesni razvoj antimikrobnih sredstava (CVM-MSU, 2011.).	5
Slika 3. Mehanizmi djelovanja antimikrobnih tvari (ELONGAVA i sur., 2017.).	6
Slika 4. Selekcija mikrobne rezistencije (BBOSA i sur., 2014.).	7
Slika 5. Vremenska crta otkrića antibiotika i detekcije rezistencije na antibiotike (PHE, 2015.).	8
Slika 6. "Kišobran Jednog Zdravlja", kojeg su razvili <i>One Health Sweden</i> i <i>One Health Initiative Autonomous pro bono team</i> (JEGGO i MACKENZIE, 2019.).	11
Slika 7. Dijagram sustava „Jedno zdravlje“ koji prikazuje širenje AMR (DJORDJEVIC i BRANWEN, 2019.).	13
Slika 8. Pretpostavke Svjetske zdravstvene organizacije (OIE, 2020. b).	15
Slika 9. Mjesta djelovanja antibiotika i mehanizmi rezistencije (WRIGHT, 2010.).	17
Slika 10. Broj smrtnih slučajeva posljedično AMR do 2050. u slučaju da se trenutna razina rezistencije poveća za 40% (EC, 2017.).	22
Slika 11. Ukupna prodaja veterinarskih antimikrobnih sredstava kod životinja u proizvodnji hrane, u mg / PCU (engl. population correction unit, jedinica korekcije populacije), od 2011. do 2014., kod 29 europskih zemalja (ECDC, EFSA i EMA, 2017.).	23
Slika 12. Mikroorganizmi koji uzrokuju najvažnije zarazne bolesti domaćih životinja i koji su odgovorni za pojavu i širenje AMR-a (PALMA i sur., 2020.).	25
Slika 13. Kategorizacija skupina antibiotika za korištenje u veterinarskoj medicini (EMA, 2020.).	32
Slika 14. Prodaja veterinarskih antimikrobnih sredstava kod životinja u proizvodnji hrane, u mg / PCU, sveukupno (desna Y-os) i 3. i 4. generacija, kinolona i polimiksina (lijeva Y-os), za 2014. godinu, kod 29 europskih zemalja (ECDC, EFSA i EMA, 2017.).	33

Slika 15. Prodaja veterinarskih antimikrobnih sredstava kod životinja u proizvodnji hrane, u mg / PCU, fluorokinoloni i drugi kinoloni, za 2014. godinu, kod 29 europskih zemalja (ECDC, EFSA i EMA, 2017.).34

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Pregled dosadašnjih spoznaja	3
2.1. Antimikrobna sredstva.....	3
2.1.1. Povijesni počeci antimikrobnih lijekova	3
2.1.2. Djelovanje antibiotika	6
2.2. Antimikrobna rezistencija	7
2.2.1. Evolucijska perspektiva antimikrobne rezistencije	9
2.2.2. Odnos antimikrobnih tvari i mikroba.....	9
2.3. Pojam "Jedno zdravlje"	10
2.3.1. Antimikrobna rezistencija kroz „Jedno zdravlje“	12
2.3.2. Zoonoze kroz „Jedno zdravlje“	14
2.3.3. Sigurnost hrane kroz „Jedno zdravlje“	16
2.4. Mehanizmi bakterijske rezistencije na antimikrobna sredstva	17
2.4.1. Smanjenje propusnosti bakterijske stijenke	18
2.4.2. Izbacivanje lijeka iz bakterijske stanice	18
2.4.3. Promjena ciljnog mjesta na bakterijskoj stanici.....	19
2.4.4. Modifikacija molekule antibiotika	20
2.5. Globalni pogled na antimikrobnu rezistenciju	21
2.5.1. Ekonomski troškovi	21
2.5.2. Opasnost za javno zdravlje	21
2.5.3. Potrošnja antibiotika	23
2.6. Prijenos rezistencije sa životinja na ljude	24
2.6.1. Prijenos rezistentnih sojeva hranom	26
2.6.2. Prijenos gena za rezistenciju izravnim dodirom sa životinjama koje se uzgajaju za hranu	26
2.6.3. Prijenos gena za rezistenciju izravnim dodirom s kućnim ljubimcima	27
2.6.4. Prijenos rezistencije u okolišu.....	28
2.7. Primjena antimikrobnih lijekova u životinja.....	28
2.7.1. Povijest racionalne uporabe antimikrobnih sredstava.....	29
2.7.2. Racionalna uporaba antimikrobnih sredstava u životinja danas.....	29
2.7.3. Smjernice i preporuke u korištenju antimikrobnih lijekova u veterinarskoj medicini.....	30
2.7.4. Antimikrobna sredstva najvećeg prioriteta	33

2.7.5. Odgovornost veterinara.....	35
2.7.6. Vođenje evidencija	36
2.7.7. Odgovornosti u proizvodnji	36
3. Rasprava	38
4. Zaključci:	40
5. Popis literature	41
6. Sažetak	49
7. Summary.....	49
8. Životopis.....	50

1. Uvod

Otkriće i uporaba antimikrobnih lijekova su omogućili uspješno liječenje mnogih bakterijskih infekcija u humanoj i veterinarskoj medicini. Razdoblje u kojemu se može uočiti njihova najveća učinkovitost bilo je do 60-ih godina prošloga stoljeća a razdoblje nakon 90-ih godina može se smatrati "postantibiotskim" razdobljem. Danas se suočavamo s rastućom antimikrobnom rezistencijom i padom učinkovitosti antimikrobnih lijekova kao posljedicom njihove dugotrajne neracionalne uporabe. Antimikrobna rezistencija odnosi se na mikroorganizme koji su razvili otpornost na antimikrobni lijek što dovodi do razvoja opasnosti za zdravlje ljudi i životinja. Uz to, rastu ekonomski troškovi u zdravstvu te u razvijanju i provedbi planova borbe protiv rezistencije.

Koncept "Jedno zdravlje" je pristup u kojemu se povezuju stručnjaci različitih područja. Promatrajući problem antimikrobne rezistencije kroz pogled "Jednog zdravlja" uočava se povezanost zdravlja ljudi, životinja i okoliša. Racionalnom uporabom antimikrobnih lijekova u veterinarskoj medicini možemo prevenirati razvitak rezistencije na antibiotike u humanoj medicini čime doktori veterinarske medicine imaju značajnu ulogu u zaštiti zdravlja životinja i ljudi. Edukacijom, razvijanjem i provođenjem smjernica i akcijskih planova o racionalnom korištenju antimikrobnih lijekova u veterinarskoj medicini te poboljšanjem mjera biosigurnosti i higijene, nastanak antimikrobne rezistencije i njezino širenje sa životinja na ljude moguće je značajno smanjiti. Također, ovim pristupom moguće je očuvati učinkovitost antimikrobnih sredstava u humanoj i veterinarskoj medicini. Naime, određeni antibiotici se u veterinarskoj medicini ne koriste kako ne bi doprinijeli razvoju i širenju antimikrobne rezistencije. Takvi antibiotici su od posebne važnosti u humanoj medicini.

U ovom radu može se naći značenje pojma "Jedno zdravlje". Koju ulogu imaju doktori veterinarske medicine unutar ovog pojma, a vezano uz antimikrobnu rezistenciju, zoonoze i sigurnost hrane.

Opisani su povijesni počeci antimikrobnih lijekova, a ukratko i njihovi mehanizmi djelovanja.

Definiran je pojam "antimikrobna rezistencija" uz objašnjenje mehanizama njenog nastanka te su navedene posljedice poput ekonomskih troškova i posljedica na javno zdravlje.

Posebna pozornost je posvećena prijenosu rezistencije sa životinja na ljude. Zasebno su opisani prijenos rezistencije sa životinja na ljude hranom, izravnim dodirima sa domaćim životinjama i životinjama kućnim ljubimcima, a zatim i prijenos rezistencije u okolišu.

Navedene su smjernice za uporabu antimikrobnih lijekova u veterinarskoj medicini. Veterinari su odgovorni u odabiru odgovarajućeg lijeka te njegovoj pravilnoj primjeni i doziranju. Osim što veterinar treba težiti racionalnoj uporabi antibiotika zbog zaštite zdravlja i dobrobiti životinja, on ima veliku odgovornost u očuvanje javnog zdravlja i u zaštiti okoliša.

Kao jednoj od najvećih prijetnji u zdravstvu, antimikrobnoj rezistenciji se s razlogom pridaje sve više pozornosti. Ovim radom se struci daje uvid u dio odgovornosti koju nosi veterinarska medicina. Posebice se to odnosi na razloge zašto je racionalno korištenje antibiotika kod životinja važno te kako njihovo neracionalno korištenje utječe na javno zdravlje.

2. Pregled dosadašnjih spoznaja

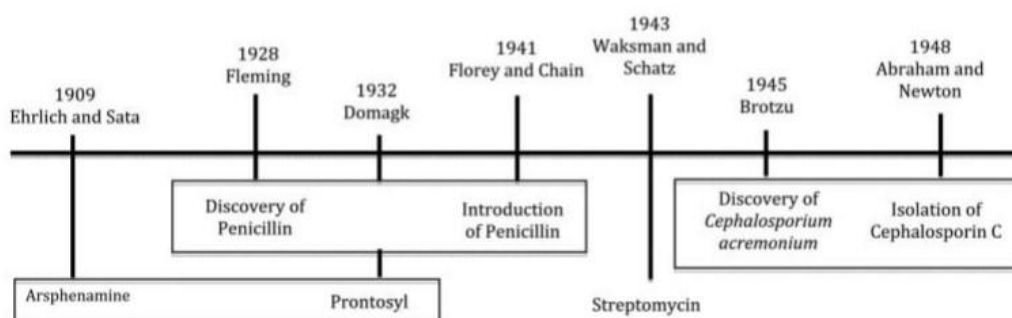
2.1. Antimikrobna sredstva

Antibiotik je kemijska tvar proizvedena od mikroba koja u niskoj koncentraciji koči rast ili ubija druge mikrobe. Za razliku od antibiotika, antimikrobni lijek je širi pojam i obuhvaća sve tvari prirodnoga, polusintetskog ili sintetskog podrijetla koje koče rast ili ubijaju mikrobe druge vrste ne djelujući štetno na domaćina. Najčešći razlog njihova korištenja je njihova primjena u liječenju infekcija životinja i ljudi (ŠEOL i sur., 2010.).

2.1.1. Povijesni počeci antimikrobnih lijekova

Gledano kroz povijest, otkriće prvih skupina antibiotika namijenjenih uništavanju najčešćih prijetućih zaraznih bolesti 19. stoljeća uključuje salvarzan, penicilin, streptomycin te cefalosporine (GARDNER i sur., 2012.). Tijekom 19. stoljeća infekcije poput upale pluća, proljeva i difterije bile su glavni uzroci smrti. Štoviše, industrijska revolucija i nadolazeća urbanizacija dovela je do preseljenja stanovništva u gradove, što je za posljedicu imalo povećanu učestalost bolesti kao što su primjerice tuberkuloza i sifilis. Unatoč uvođenju antiseptike (1867.), radom Semmelweisa i Listera, bolničke i postkirurške infekcije uzrokovane gram-pozitivnim bakterijama i dalje su ostale česti uzrok smrti. Uvođenje antimikrobne kemoterapije pomoglo je smanjiti stopu kirurških infekcija sa 40% na 2% (CINAT i sur., 2000.). Moderno doba antibiotika započinje Paulom Erlichom koji je razvijajući boje za pretrage histoloških preparata uočio da neke od njih djeluju toksično na bakterije (GOULD, 2016.). Temeljem njegovih istraživanja, koristile su se umjetne boje koje su imale svojstvo bojenja određenih mikroba te spojevi arsena u liječenju sifilisa (AMINOV, 2010.). Počevši od 1905. sa spojem Atoxyl, Ehrlich i Bertheim su sintetizirali mnogo varijanti spojeva prilikom čega je 606. spoj (Arsphenamin) najviše obećavao u borbi protiv uzročnika sifilisa, bakterije *Treponema pallidum*. Lijek je postao poznat kao Salvarsan, a uveden je 1910. kao prvo učinkovito sredstvo za liječenje sifilisa. To je ujedno i prvi dizajnirani "čarobni metak" s obzirom na to da je Ehrlich smatrao kako taj lijek ubija mikrobe bez škodljivog djelovanja na domaćina (SÖRGEL, 2004. a i 2004. b).

Antibiotic	Discoverer	Year	Mechanism of Action
Arsphenamine	Ehrlich and Sata	1909	Bacteriostatic Inhibits DNA,RNA and protein synthesis
Penicillin	Fleming Florey	1928 1940	Bactericidal Inhibits cell wall synthesis
Streptomycin	Waksman and Schatz	1943	Bactericidal Inhibits protein synthesis
Cephalosporin (<i>Cephalosporin C</i>)	Brotzu Abraham and Newton	1945 1948	Bactericidal Inhibits cell wall Synthesis

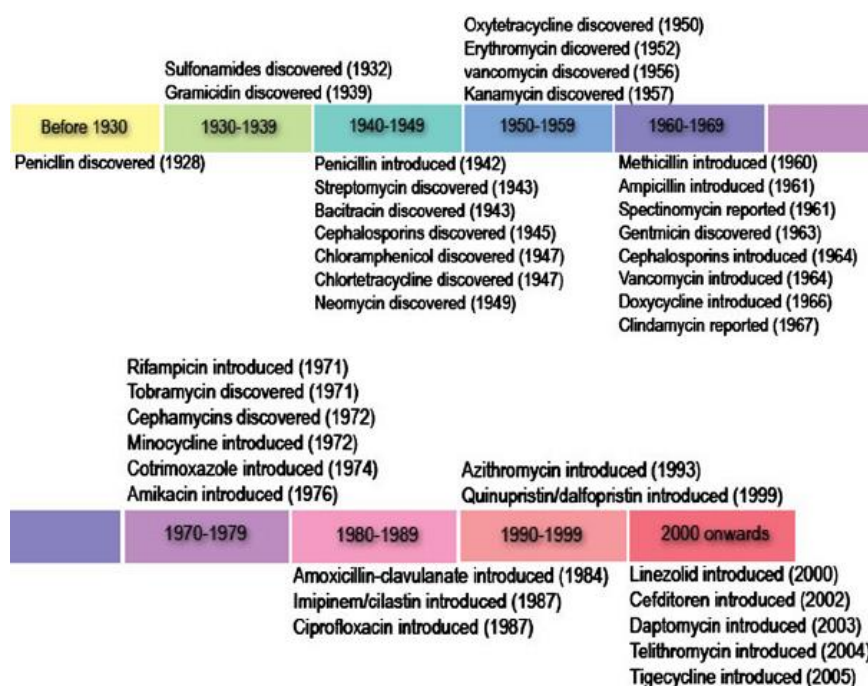


Slika 1. Kratki povijesni pregled razvoja i mehanizama djelovanja antibiotika do pojave cefalosporina (GARDNER i sur., 2012.).

Ni jedna inovacija u 20. stoljeću nije bila važnija za medicinu od otkrića antimikrobnih lijekova. Ti „čudotvorni lijekovi“ uvedeni kao terapijska sredstva u četrdesetim godinama omogućili su učinkovito liječenje bolesti koje su dugo vremena izazivale strah, poput tuberkuloze, bakterijske pneumonije i sepse, dovodeći do znatnog poboljšanja zdravlja pacijenata (OECD, 2018.). Škotski liječnik i znanstvenik Alexander Fleming je 1922. g. otkrio enzim lizozim sa slabim antibakterijskim svojstvima. Pronašao ga je u suzama, slini, koži, kosi i noktima. Godine 1928. započeo je s radom na istraživanjima koja su uključivala stafilokoke. Nepokrivena petrijeva zdjelica kontaminirala se sporama plijesni zbog čega je slučajno otkrio penicilin. Fleming je u blizini plijesni uočio područje inhibicije rasta bakterije. Izoliravši plijesan identificirao ju je kao člana roda *Penicillium* i dokazao da ima antibakterijski učinak na mnoge gram-pozitivne bakterije. Kasnije je rekao: „Kad sam se probudio 28. rujna zasigurno nisam planirao revolucionarizirati cijelu medicinu otkrićem prvog antibiotika ili ubojice

bakterija na svijetu. Ali pretpostavljam da sam upravo to učinio." (TAN i TATSUMURA, 2015.). Ernest Chain i Howard Florey su 1945. svojim radom doprinijeli razvoju tehnike pročišćavanja penicilina i njegovoj ograničenoj uporabi (GOULD, 2016.). Fleming je 1945. g. osvojio Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu zajedno sa Howard Floreyom i Ernest Chainom (TAN i TATSUMURA, 2015.). Fleming je također bio prvi koji je upozorio na potencijanu rezistenciju na penicilin ako ga se koristi prekratko ili predugo (AMINOV, 2010.).

Sulfonamidi su proizvedeni 1935. g. u Njemačkoj. Prontosil je proizveden 1931. g. kao kombinacija boje i sulfanilamida. Boja nije bila potrebna obzirom da se Prontosil metabolizira do sulfanilamida. Ovim otkrićem započinje razdoblje sulfonamida (GOULD, 2016.). Između 1940. i 1942. Waksman je izolirao više spojeva s antimikrobnom aktivnosti od kojih je najznačajniji bio streptomycin koji je davao nadu u liječenje tuberkuloze (GARDNER i sur., 2012.). U srpnju 1945. Giuseppe Brotzu je izolirao gljivicu identificiranu kao *Cephalosporium acremonium* iz kanalizacijske vode u Cagliariju na Sardiniji u Italiji. Polazište njegovog istraživanja bilo je opažanje da je učestalost tifusa u gradu Cagliari znatno manja nego u ostatku Italije ili Europe. Koristeći kulture filtrirane iz kanalizacijskog sustava, Brotzu je otkrio da ova gljivica inhibira rast određenih gram-negativnih organizama: *Salmonella typhi*, *S. paratypi B*, *Y. pestis*, *Brucella melitensis*, *Vibrio cholerae*, te gram-pozitivnu bakteriju *S. aureus*. Suprotno tome, sojevi bakterija *E. coli* i *Shigella dysenteriae* koje je ispitivao pokazali su otpornost (BO, 2000.).



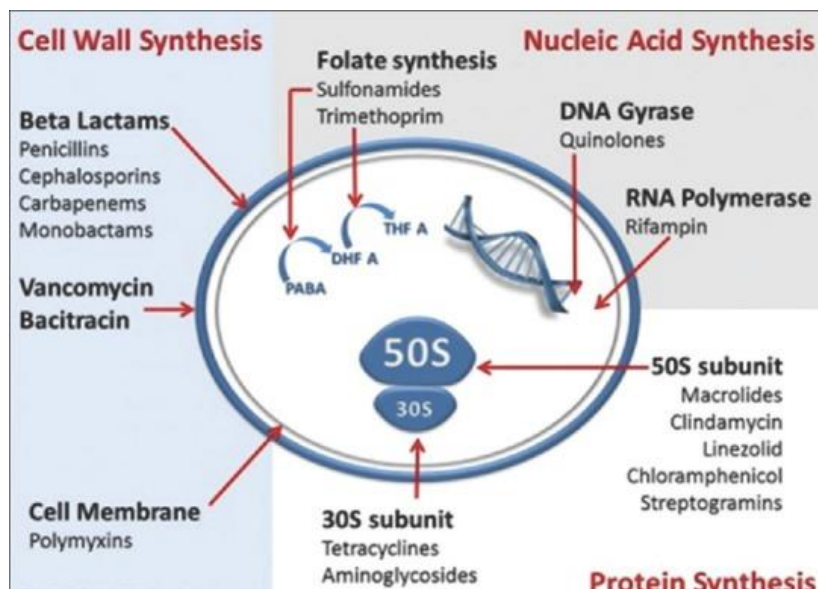
Slika 2. Povijesni razvoj antimikrobnih sredstava (CVM-MSU, 2011.).

"Zlatno razdoblje" antibiotika je period u kojem je otkriven cijeli spektar antibiotika/antibakterijskih lijekova posljedično čega su gotovo sve bakterijske infekcije bile izlječive i smatrane bolestima prošlosti. Period je naročito uočljiv do 60-ih godina, ali može se i produžiti do 90-ih uz otkrića novih, najčešće sintetskih, antibiotika. (CVM-MSU, 2011.). Zaustavljanje antimikrobne rezistencije ne bi trebalo vidjeti samo u dolasku novih antibiotika na tržište. Oni na tržište dolaze sporo, a vjerojatno je da će s vremenom postati neučinkoviti (CDC, 2019.).

2.1.2. Djelovanje antibiotika

Antibiotike možemo razvrstati u četiri skupine s obzirom na mehanizam djelovanja na bakterije:

- djeluju na sintezu stanične stijenke
- djeluju na citoplazmatsku membranu
- utječu na sintezu proteina
- utječu na sintezu ili funkcioniranje nukleinskih kiselina (ŠEOL i sur., 2010.).

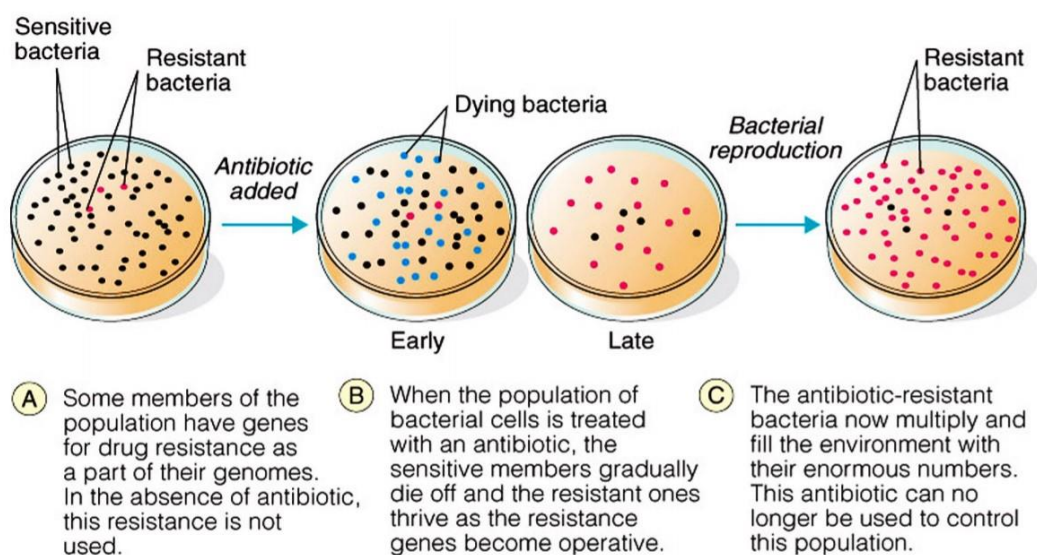


Slika 3. Mehanizmi djelovanja antimikrobnih tvari (ELONGAVA i sur., 2017.).

2.2. Antimikrobna rezistencija

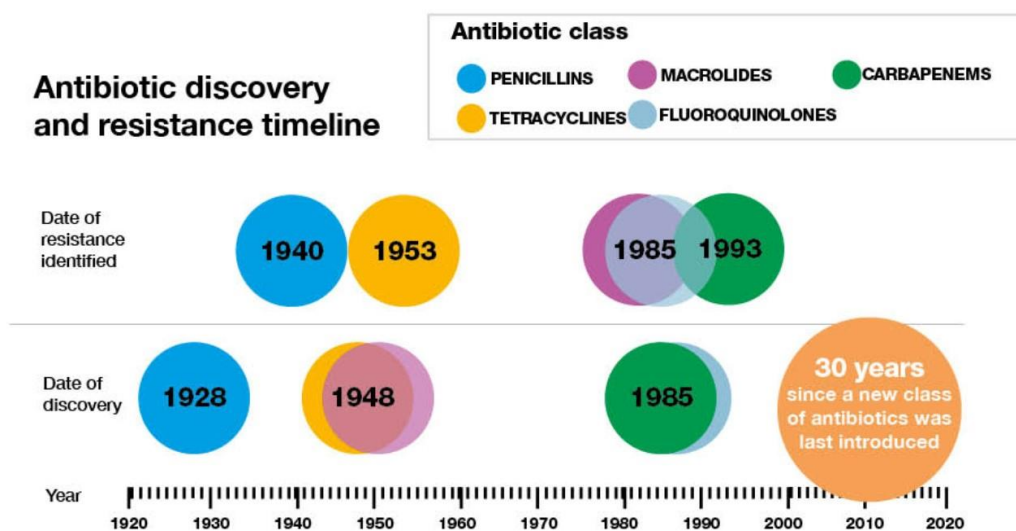
Antimikrobna rezistencija je otpornost mikroorganizma na antimikrobni lijek na koji je prethodno bio osjetljiv. Bakterije mogu razviti otpornost na jedan ili više antimikrobnih lijekova te time postaju multirezistentne (engl. multidrug resistant, MDR), kolokvijalnog naziva "superbakterije" (WHO, 2020.). Otpornost na jedan fluorokinolonski lijek uglavnom znači otpornost na većinu ili sve pripadnike te skupine (ŠEOL i sur, 2010.). Pan-rezistentne infekcije uzrokuju mikrobi otporni na sve dostupne antibiotike za liječenje. Rezistentne bakterije i gljivice ne moraju biti rezistentne na svaki antibiotik kako bi bile opasne. Otpornost čak i na jedan antibiotik može prouzročiti ozbiljnije probleme. Rezistentna infekcija koja zahtjeva drugu ili treću opciju antibiotika može produžiti vrijeme oporavka mjesecima, a pritom i narušiti zdravlje pacijenta uporabom lijekova koji izazivaju ozbiljne nuspojave kao što su otkazivanje organa (CDC, 2019.).

Prirodna otpornost je temeljena na specifičnim biokemijskim i strukturnim osobinama bakterija. Gram negativne bakterije su prirodno otporne na makrolide čije velike molekule ne mogu prodrijeti kroz njihovu staničnu stijenku. Aminoglikozidi u anaerobnim uvjetima gotovo ne mogu prodrijeti u bakterijsku stanicu. Stečena otpornost posljedica je mutacije gena, prijenosa gena ili kombinacije ovih dvaju procesa (ŠEOL i sur., 2010.).



Slika 4. Selekcija mikrobne rezistencije (BBOSA i sur., 2014.).

Iz evolucijske perspektive, bakterije koriste dva osnovna mehanizma adaptacije na djelovanje antibiotika: a) mutacije u genu/genima koje su često povezane s mehanizmima djelovanja spoja, i b) primanje strane DNK koja kodira determinante rezistencije, preko horizontalnog transfera gena (ARIAS i MUNITA, 2016.). Iako rezistencija na antibiotike može biti raširena na velikom broju različitih bakterija, neke od njih su posebno značajne u medicini. To su bakterije *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, vrste iz roda *Klebsiella*, bakterije *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Escherichia coli* (HÖGBERG i sur., 2010.). Bakterija *Staphylococcus aureus* vodeći je uzročnik sepse, ali i česti uzrok infekcije kože, mekih tkiva i kostiju u Europi. Bakterija *S. aureus* otporna na oksacilin, (meticilin rezistentni sojevi vrste *S. aureus*, MRSA), je među najvažnijim uzročnicima rezistentnih bolničkih infekcija uzrokovanih gram pozitivnim bakterijama (ECDC, 2017.). Među gram negativnim bakterijama rezistencija bakterije *E.coli* na cefalosporine 3. generacije značajno se povećala. Terapija rezistentnih sojeva bakterije *K. pneumoniae* koje su rezistentne i na karbapeneme ograničena je na antibiotike poput kolistina koji mogu biti manje djelotvorni i/ili uzrokovati različite nuspojave (ECDC, EFSA i EMA, 2017.).



Slika 5. Vremenska crta otkrića antibiotika i detekcije rezistencije na antibiotike (PHE, 2015.).

2.2.1. Evolucijska perspektiva antimikrobne rezistencije

Brzi porast rezistencije koji se bilježi posljednjih godina ne iznenađuje s obzirom na osnovnu ulogu koju ona ima u preživljavanju bakterija. Dugo prije otkrića antibiotika od strane ljudi, mikroorganizmi su ih koristili za postizanje prednosti u preživljavanju nad ostalim konkurentnim organizmima. Bakterije izložene ovim antibioticima u prirodi razvile su široku lepezu obrambenih mehanizama, uključujući učinkovite mehanizme aktivacije i izmjene gena rezistencije (OECD, 2018. b). Analize DNK iz 30 000 godina starih sedimenata permafrosta s Aljaske dale su raznoliku kolekciju gena koji kodiraju rezistenciju na β -laktame, tetracikline i glikopeptidne antibiotike dokazujući pretpostavku da je otpornost na antibiotike prirodna pojava u okolišu prisutna i prije selektivnog pritiska kliničke upotrebe antibiotika (CALMES i sur., 2011.).

2.2.2. Odnos antimikrobnih tvari i mikroba

Odnos antimikrobnih tvari i mikroba može biti označen kao: osjetljivost, prirodna otpornost i stečena otpornost (rezistencija). Križna rezistencija je pojava rezistencije na određeno antimikrobno sredstvo ali i na druga sredstva istog mehanizma djelovanja. Zabilježena je i kod nesrodnih skupina kao što su linkomicin i eritromicin (ŠEOL i sur., 2010.). Urođena niska osjetljivost na β -laktame bakterija *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii* (u usporedbi s bakterijama iz roda *Enterobacteriaceae*) može se barem dijelom objasniti smanjenjem broja porina i/ili razlikama u ekspresiji porina (BRINKMAN i HANCOCK, 2002.).

2.3. Pojam "Jedno zdravlje"

„Jedno zdravlje“ je pristup kojim se kreiraju i provede programi, politika, zakonodavstvo i istraživanja u kojima dolazi do komunikacije između više struka težeći postizanju boljih rezultata u javnom zdravstvu (WHO, 2017., a). Europska unija (EU) koristi „Jedno zdravlje“ kao pojam koji se odnosi na poboljšanje zdravlja i dobrobiti kroz: a) sprečavanje rizika i ublažavanje učinaka kriza koje nastaju na sučelju između ljudi, životinja i okoliša, i b) promicanje međusektorskog i cijelodruštvenog pristupa zdravstvenim opasnostima. Pristup „Jedno zdravlje“ uključuje:

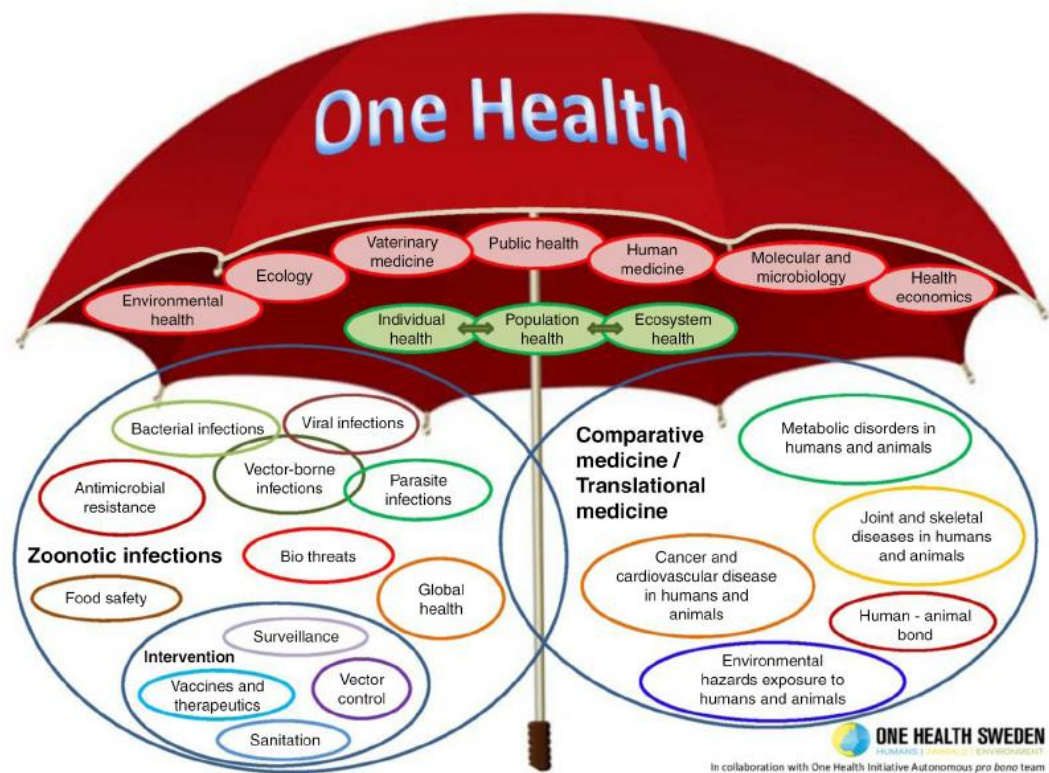
- Poboljšanje zdravlja životinja i ljudi na globalnoj razini, posebice kroz suradnju između veterinarskih i humanih medicinskih profesija
- Podizanje novih globalnih izazova suradnjom između više struka: veterinarske medicine, humane medicine, okoliša, divljih životinja i prirode te javnog zdravlja
- Razvoj centara izvrsnosti za obrazovanje i osposobljavanje u određenim područjima kroz poboljšanje suradnje među fakultetima i školama veterinarske medicine, humane medicine i javnog zdravstva
- Povećanje profesionalnih mogućnosti za veterinare
- Rad na novim znanstvenim spoznajama kako bi se stvorili novi inovativni programi u svrhu poboljšanja zdravlja (AVMA, 2008.).

Pristup „Jedno zdravlje“ zbog svoje holističke prirode ima mnoge prednosti kao što su: socijalni (npr. smanjenje siromaštva), ekonomski (npr. smanjenje troškova, gospodarski rast), zaštita okoliša (npr. ekosustav, očuvanje divljih životinja) i zdravstveni (npr. poboljšanje dobrobiti i javnog zdravstva) (AVMA, 2008.).

Koncept „Jedno zdravlje“ uveden je početkom 2000. g. temeljen na ideji povezanosti zdravlja ljudi i životinja te okoliša (OIE, 2020. b). Koncept se može pratiti unatrag 200 godina pod imenima "One Medicine" ili "One World" (ATLAS, 2013.). Veterinari predstavljaju jedan od ključnih dijelova koncepta „Jednog zdravlja“, naročito ranom detekcijom bolesti kod životinja i prevencijom prijelaza na ljude ili njenog ulaska u lanac prehrane. Ranim reagiranjem sprječava se prijenos na druge životinje i ljude, ali i detekcija eventualno mutiranog uzročnik (npr. ptičja gripa) te njegovo širenje. U proizvodnji se posebno naglašava uloga veterinaru u osiguravanju zdravlja i dobrobiti životinja, prevenciji i kontroli bolesti, kvaliteti hrane i sigurnom korištenju lijekova. Primjeri zaštite zdravlja i dobrobiti životinja i samim time zaštite

zdravlja ljudi jesu i kontrole razmnožavanja kućnih ljubimaca, njihovo cijepljenje i označavanje (OIE, 2020. b).

Pristup stavlja poseban naglasak na: a) antimikrobnu rezistenciju (kod ljudi, životinja i u okolišu) (WHO, 2020.), b) zoonoze (izbijanje epidemija) (BEANGE i sur., 2015), c) sigurnost hrane (WHO, 2020.). Šira slika uključuje i zdravlje ekosustava, okoliš u cjelini, ekologiju, divlje životinje i njihov okoliš, poljoprivredu, bioraznolikost i socijalne znanosti dovodeći do ideje o "Kišobranu Jednog Zdravlja" koji obuhvaća njegove različite sastavnice, (engl. "The One Health Umbrella") (JEGGO i MACKENZIE, 2019.; KAHN i sur., 2017.).



Slika 6. "Kišobran Jednog Zdravlja", kojeg su razvili *One Health Sweden* i *One Health Initiative Autonomous pro bono team* (JEGGO i MACKENZIE, 2019.).

2.3.1. Antimikrobna rezistencija kroz „Jedno zdravlje“

Svjetska zdravstvena organizacija ukazuje na antimikrobnu rezistenciju kao jedan od glavnih globalnih zdravstvenih problema medicine i naglašava nužnost poduzimanja zajedničkih napora u pronalasku rješenja kako antimikrobna rezistencija (AMR) ne bi do 2050. godine postala vodeći uzrok smrti diljem svijeta (HZJZ, 2018. a).

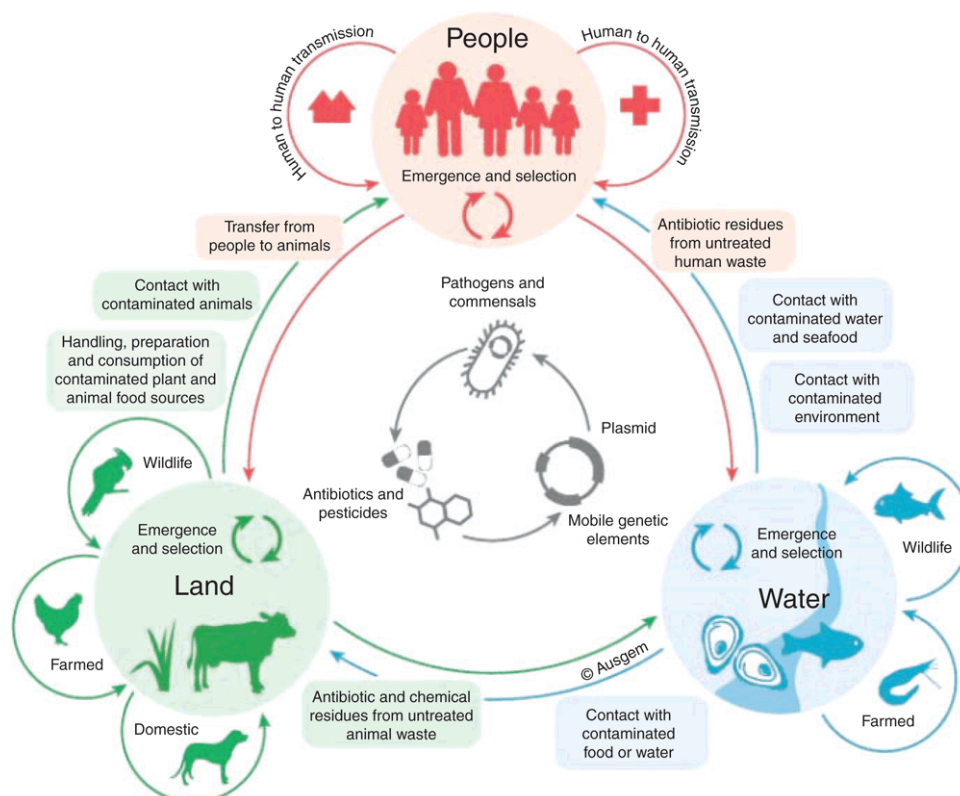
Prema podacima Organizacije za ekonomsku suradnju i razvoj (engl. Organisation for economic co-operation and development; OECD), procjenjuje se da AMR na globalnoj razini godišnje uzrokuje oko 700 000 smrtnih slučajeva (HZJZ, 2018. b). Ekonomski utjecaj na EU je također značajan obzirom da AMR stvara troškove u iznosu od približno 1.5 milijardi eura godišnje zbog zdravstvenih troškova i gubitaka produktivnosti (OECD, 2018.). Raste zabrinutost da bi novije generacije mogle biti prve u povijesti koje će zahvatiti smanjenje životnog vijeka i zdravlja općenito. Ipak, veterinarska i humana medicina smatraju se zasebnim jedinicama, a očite veze između njih često se zanemaruju (AVMA, 2008.).

Neuspjeh medicinske zajednice i javnosti da prepoznaju rizik doveo je do pretjerane upotrebe antibiotika. Zajedno s mišljenjem da će farmaceutska industrija kontinuirano proizvoditi nove antibiotike rezultiralo je ozbiljnom situacijom s kojom se danas suočavamo (HÖGBERG i sur., 2010.). Antimikrobna rezistencija je složeni problem koji utječe na cijelo društvo i potječe od mnogih međusobno povezanih čimbenika (HZJZ, 2018. a). Odgovornost u rješavanju prijetnji na ljudsko zdravlje koje proizlaze iz antimikrobne rezistencije često se stavlja na doktore humane i veterinarske medicine, farmaceute, poljoprivrednike i pacijente u čemu se uočava potreba za primjenom pristupa „Jedno zdravlje“ (OECD, 2018.). Veterinari pravilnim korištenjem antibiotika osiguravaju njihovu daljnju učinkovitost kod ljudi i životinja te utječu na smanjenje pojave rezistencije (OIE, 2020. b). Za veterinarsku medicinu je upotreba veterinarskih lijekova, uključujući antimikrobna sredstva, presudna iz sljedećih razloga:

- Zaštita zdravlja i dobrobiti životinja, uz znanje da bolesti životinja mogu uzrokovati proizvodne gubitke i do 20%
- Doprinos sigurnosti hrane, rast svjetske populacije dovodi do povećanja potražnje za visokokvalitetnim životinjskim proteinima, na primjer, onima koji se nalaze u jajima, mesu i mlijeku
- Zaštita javnog zdravlja, jer je više od 60% zaraznih bolesti životinja prenosivo na ljude

Iz navedenih razloga, antimikrobna sredstva predstavljaju globalno javno dobro, a zaštita njihove učinkovitosti je presudna (OIE, 2020. a).

Sve do danas se veća pozornost pridavala antimikrobnoj rezistenciji patogenih bakterija koje se nalaze u bolnicama i zdravstvenim ustanovama. No uz bolje razumijevanje genetskih komponenti antimikrobne rezistencije možemo sagledati širu sliku bakterijske zajednice koju međusobno povezuje okoliš, uključujući mikrobiome crijeva čovjeka i životinja, rijeke, tla, otpadne vode i drugo (DJORDJEVIC i BRANWEN, 2019.).



Slika 7. Dijagram sustava „Jedno zdravlje“ koji prikazuje širenje AMR (DJORDJEVIC i BRANWEN, 2019.).

Značajan udio antibiotika izlučuje se nemetaboliziran u okoliš, mnogi zaobilaze sustave kanalizacije i pročišćavanja te ulaze u vodu što ima posljedice na sigurnost u proizvodnji hrane (BETTERMANN i sur., 2018.). Mnogi od ovih antibiotika se mogu u okolišu brzo razgraditi. Sintetički antibiotici poput kinolona prolaze kroz različite stupnjeve biorazgradnje i fotodegradacije (BEZUIDENHOUT i sur., 2004.; KÜMMERE, 2003.; MARTINEZ, 2009.). Antimikrobni ostaci lijekova u okolišu djeluju na bakterije u subterapijskim dozama pomažući širenju rezistencije (BBOSA i sur., 2014.). Pritisak selekcije uzrokovan antimikrobnim ostacima iz industrijskih, poljoprivrednih i otpadnih voda omogućuje održavanje i širenje

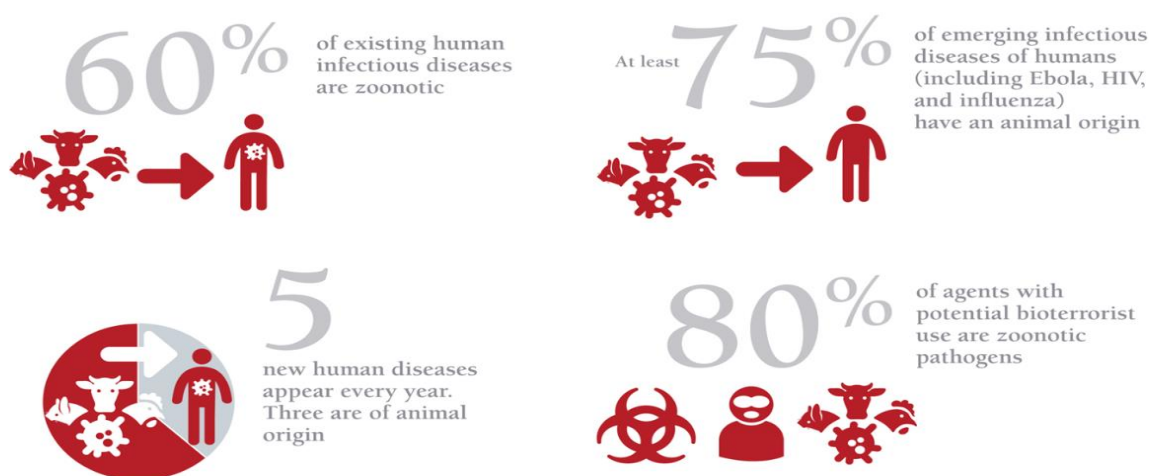
bakterija rezistentnih na antibiotike i gena antimikrobne rezistencije (ARYA i sur., 2017.). Antibiotici i fungicidi se ponekad koriste na usjevima za suzbijanje bolesti što može ubrzati razvoj i širenje otpornih mikroba kontaminacijom tla i vode. U okolišu se npr. može širiti gljiva *Aspergillus fumigatus* koja može uzrokovati bolest kod ljudi oslabljenog imuniteta. U SAD-u je rezistentan oblik zabilježen kod nekoliko pacijenata i pronađen na poljima tretiranim fungicidima koji su slični sredstvima protiv gljivica u humanoj medicini (CDC, 2019.). Nepravilno odlaganje neiskorištenih antibiotika ili antibiotika kojima je istekao rok trajanja je od velike važnosti zbog javnozdravstvenog rizika i opasnosti za okoliš (ANETOH i sur., 2019.). Kada se odbačeni antibiotik ne razgradi ili ne eliminira tijekom pročišćavanja otpadnih voda, on npr. može ući u površinske vode. Iako su koncentracije na taj način odloženih antibiotika gotovo zanemarive, podjednako su sposobne potaknuti rezistenciju bilo horizontalnim prijenosom gena ili mijenjanjem ciljnog mjesta. Povećanje svjesnosti javnosti o rezistenciji zbog nepravilnog zbrinjavanja antibiotika je od velikog značenja kako bi se stekla odgovornost i u pacijenata koji koriste antimikrobne lijekove (HAQ i sur., 2018.).

2.3.2. Zoonoze kroz „Jedno zdravlje“

Zoonoze predstavljaju skupinu zaraznih bolesti, zajedničkih ljudima i pojedinim životinjskim vrstama, koje se mogu prenositi sa životinja na ljude. Izvori širenja zoonoza mogu biti domaće i divlje životinje (HAPIH, 2020.). Rizici širenja bolesti se povećavaju globalizacijom, klimatskim promjenama i promjenama ljudskog ponašanja, omogućujući patogenima brojne mogućnosti za kolonizacijom novih područja i za evoluiranjem u nove oblike (OIE, 2020. b). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. World Health Organization, WHO), najmanje pola od 1700 poznatih uzročnika koji uzrokuju bolest u čovjeka potječu iz rezervoara poput životinja ili insekata (HAPIH, 2020.). Najbolji i najekonomičniji način zaštite ljudi od zoonoza je zaustavljanje patogena već kod njihovog izvora, odnosno životinja (OIE, 2020. b). Pojam "Jedno zdravlje" prvi se put koristio u razdoblju 2003.-2004. i povezan je s nastankom teške akutne bolesti dišnog sustava (SARS) početkom 2003., a potom i velikim širenjem patogena ptičje gripe H5N1, kada se poveznica između zdravlja ljudi i životinja mogla jasno uočiti kao i prijetnje koje bolesti predstavljaju opskrbi hranom i ekonomiji (WCS, 2004.). Pojava SARS-a kao brzo-šireće nove bolesti upućuje na to da se prethodno nepoznati patogen može proširiti iz izvora u divljini u bilo koje vrijeme i na bilo

kojem mjestu. Izbijanje epidemije ukazalo je na potrebu za efektivnim sustavima uzbunjivanja, reagiranja i širenja informacija. Globalno širenje epidemije zahtjeva globalnu kooperaciju koja uključuje principe „Jednog zdravlja“ (JEGGO i sur, 2014.).

Danas mikrobi predstavljaju sve veću prijetnju. Više čimbenika je istovremeno konvergiralo prema stvaranju "Savršene mikrobne oluje". Najvažniji od ovih čimbenika mogu biti: adaptacija mikroba, globalna putovanja i transport, prijemljivost domaćina, klimatske promjene, ekonomski razvoj i korištenje zemljišta, demografija i ponašanje ljudi, siromaštvo i pad infrastrukture zdravlja ljudi i životinja te društvena nejednakost. Većina tih čimbenika je stvorena od čovjeka te se time pojavio pojam "Globalna zdjela za miješanje", u kojoj mikrobi imaju puno veće mogućnosti stvaranja novih niša, prelaze granice vrsta, vrlo brzo putuju svijetom i uspostavljaju nove populacije u ljudi i životinja. Šire se i u naš okoliš, gdje se održavaju u prirodi izvan živih domaćina (AVMA, 2008.). Posebno su zabrinjavajuće bakterijske zoonoze uzrokovane uzročnicima otpornima na antimikrobne lijekove koje mogu ugroziti učinkovito liječenje infekcija kod ljudi (EFSA i ECDC, 2019.).



Slika 8. Pretpostavke Svjetske zdravstvene organizacije (OIE, 2020. b).

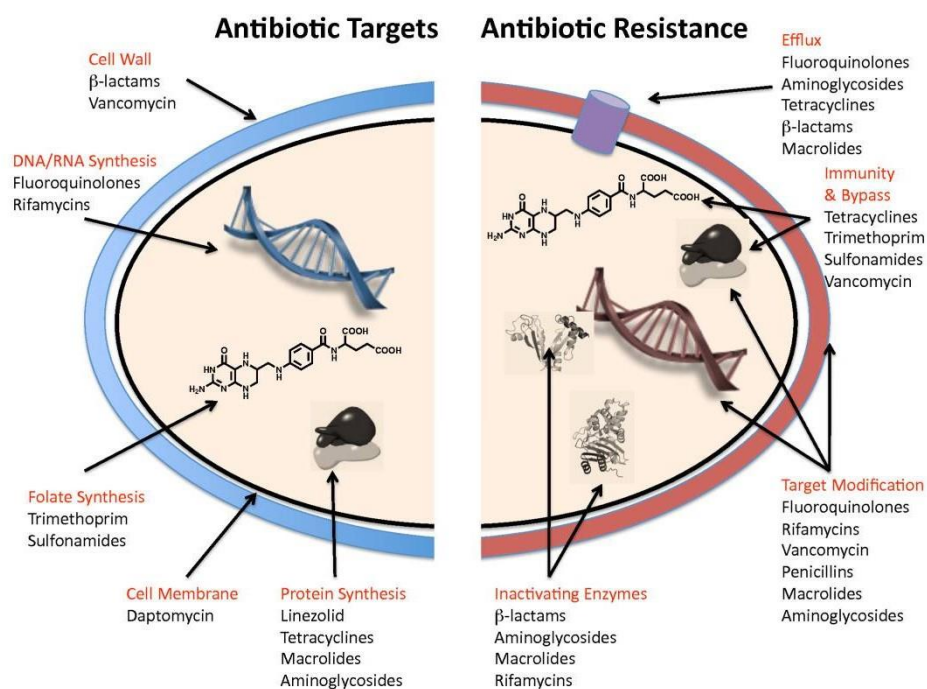
2.3.3. Sigurnost hrane kroz „Jedno zdravlje“

Sigurnost hrane je javnozdravstveni problem u kojem zaštita ljudi uključuje pristup „Jednog zdravlja“ (OIE, 2020. c). *Codex Alimentarius* je skup standarda, uputa i pravila koje je u praksi odobrilo Povjerenstvo kodeksa alimentariususa (Codex Alimentarius Commission). To je Povjerenstvo središnji dio zajedničkog programa standarda za hranu dviju organizacija Ujedinjenih naroda i to Organizacije za hranu i poljoprivredu (engl. Food and agriculture organization, FAO) te WHO (*Joint FAO/WHO Food Standards Programme*). Povjerenstvo je osnovano u svrhu zaštite zdravlja potrošača i promicanja pravilne prakse u trgovini. Prema ovom kodeksu ispravna hrana za životinje ima ključnu ulogu u zdravlju i dobrobiti životinja i sigurnosti proizvoda životinjskog podrijetla. Nadalje, AMR predstavlja globalnu prijetnju za ljudsko zdravlje i zdravlje životinja te ima utjecaj na sigurnost hrane i ekonomsku korist milijuna farmi. Uz to česte su rasprave i po pitanju GMO-a, kontaminanata, pesticida, nutritivnih podataka i deklaracije. Hrvatska je članica Kodeksa od 1994. (FAO i WHO, 2020.).

Veterinari obavljaju mnoge aktivnosti koje pridonose sigurnosti hrane. U svrhu minimiziranja mogućnosti kontaminacije provode se posebne mjere "od farme do stola" kroz multidisciplinarni pristup krenuvši od primarne proizvodnje, transporta, obrade i prerade, skladištenja i distribucije (OIE, 2020. c). Najčešći patogeni koji su prenosivi hranom a inficiraju milijune ljudi godišnje, nekad i sa smrtnim ishodom, su bakterije roda *Salmonella* i *Campylobacter* te vrsta *Escherichia coli*. Pritom se epidemija salmoneloze može proširiti nekuhanom kontaminiranom hranom kao što su jaja, meso peradi, goveda i svinje. Smanjenje prevalencije netifoidnih *Salmonella* u životinja i dobra higijenska praksa su važne u prevenciji bolesti prenosivih hranom u ljudi. Slučajevi kampilobakterioze su povezani sa sirovim mlijekom, sirovim i nedovoljno kuhanim proizvodima peradi i pitkom vodom. Bakterija *E. coli* je povezana s nepasteriziranim mlijekom, nedovoljno kuhanim mesom i svježim povrćem i voćem. Rezidue veterinarskih lijekova također mogu biti izvor bolesti prenosivih hranom (OIE, 2020. c). Najnoviji podaci vezani za ljude, životinje i hranu pokazuju da je veliki broj sojeva bakterija iz roda *Salmonella* rezistentan na više lijekova (na tri ili više). U ljudi je rezistencija na ciprofloksacin uobičajena, osobito kod određenih sojeva *Salmonella*. Rezistencija na visoke koncentracije ciprofloksacina je povećana sa 1,7% (2016) na 4,6% (2018). Za rod *Campylobacter* 16 od 19 zemalja navodi visok ili izuzetno visok postotak rezistencije na ciprofloksacin. Ciprofloksacin je fluorokinolon od kritične važnosti za humanu medicinu zbog čega bi gubitak njegove djelotvornosti bio značajan za zdravlje ljudi. Ipak, istovremena

rezistencija rodova *Salmonella* na dva kritično važna antimikrobna sredstva, fluorokinolone i cefalosporine treće generacije te roda *Campylobacter* na fluorokinolone i makrolide, ostaje niska. Izvješća za 2018. godinu navode sporadične slučajeve infekcije ljudi bakterijom *Salmonella* rezistentnom na karbapeneme koji su posljednja linija obrane antimikrobnim sredstvima. Mike Catchpole, znanstvenik ECDC-a, je rekao: "Razvoj rezistencije na karbapenem u hranom prenosivih bakterija u EU je zabrinjavajuće. Najefikasniji način za sprječavanje širenja rezistentnih sojeva na karbapenem su daljnja istraživanja i brze reakcije na pozitivne slučajeve. ECDC surađuje s državama članicama EU i s EFSA-om prema pristupu "Jedno zdravlje" radi poboljšanja ranog otkrivanja i praćenja u borbi protiv ustrajne prijetnje zoonotskih infekcija rezistentnih na antimikrobne lijekove (EFSA, 2020.).

2.4. Mehanizmi bakterijske rezistencije na antimikrobna sredstva



Slika 9. Mjesta djelovanja antibiotika i mehanizmi rezistencije (WRIGHT, 2010.).

2.4.1. Smanjenje propusnosti bakterijske stijenke

Mnogi antibiotici koji su u kliničkoj uporabi imaju ciljno mjesto unutar bakterijske stanice. Kako bi bili djelotvorni, moraju proći kroz vanjsku i/ili unutarnju membranu. Bakterije mogu onemogućiti ulazak antibiotika u intracelularni ili periplazmatski prostor smanjenjem propusnosti stijenke (JAMES i sur., 2008.). Klinička i *in vitro* istraživanja su pokazala da ovaj mehanizam može uzrokovati rezistenciju zasebno ili u kombinaciji sa drugim mehanizmima rezistencije kao što su to izbacivanje antibiotika iz stanice ili prisutnost enzima koji hidrolizira karbapeneme (ARIAS i MUNITA, 2016.). Hidrofilne molekule kao što su β -laktami, tetraciklini i neki fluorokinoloni su naročito zahvaćeni promjenama propusnosti vanjske membrane jer često koriste difuzijske kanale ispunjene vodom (porine) (JAMES i sur., 2008.). Vankomicin i glikopeptidni antibiotici nisu djelotvorni protiv gram negativnih bakterija zbog nedostatka propusnosti kroz vanjsku membranu (BRINKMAN i HANCOCK, 2002.). Broj i veličina porina može se promijeniti primitkom novog genetskog materijala. Uobičajeno, bakterija primi vanjski genetski materijal preko tri glavna načina: a) transformacija (inkorporacija ekstracelularne DNK), b) transdukcija (pomoću bakteriofaga) i c) konjugacija (bakterijsko "spolno razmnožavanje"). Transformacija je vjerojatno najjednostavniji način horizontalnog transfera gena (engl. horizontal gene transfer, HGT) ali samo pojedini klinički značajni bakterijski sojevi mogu "prirodno" inkorporirati ekstracelularnu DNK u svrhu razvoja rezistencije (GILMORE i sur., 2010.). Najvažniji mobilni genetički materijal su plazmidi, integroni i transposoni. Primjer rezistencije smanjenjem propusnosti je promjena u ekspresiji porina sa Ompk35 u Ompk36 s smanjenom veličinom kanala kod kliničkog izolata bakterije *K. pneumoniae* uzorkovane prije i nakon antimikrobne terapije (ALBERTÍ i sur., 2003.). Slični mehanizmi su prisutni i kod drugih klinički važnih bakterija kao što su bakterije *E. cloacae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *A. baumannii* i rod *Salmonella* spp. (ARIAS i MUNITA, 2016.).

2.4.2. Izbacivanje lijeka iz bakterijske stanice

Opisane su mnoge stanične crpke kod gram pozitivnih i negativnih patogena koje izbacivanjem antibiotika iz bakterijske stanice mogu prouzročiti rezistenciju (POOLE, 2005.). Mehanizam izbacivanja nije specifičan i odgovoran je za rezistenciju u gram pozitivnih i gram negativnih bakterija, primjerice bakterija iz roda *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*

i bakterije *E. coli* (ARIAS i MUNITA, 2016.). Ovaj mehanizam rezistencije zahvaća više skupina antimikrobnih lijekova uključujući inhibitore sinteze proteina, fluorokinolone, β -laktame, karbapeneme i polimiksine. Geni koji kodiraju crpke mogu biti na mobilnim genetskim elementima kao što je to *tet* gen ili na kromosomu. Kromosomski prijenos gena objašnjava nasljedno svojstvo rezistencije kod nekih bakterijskih vrsta na određeni antibiotik. Takav primjer je intrinzična rezistencija bakterije *E. faecalis* na streptogramin A (MURRAY i sur., 2002.). Mehanizam izbacivanja lijeka iz bakterijske stanice može biti ograničen na određeni antibiotik poput *tet* gena za tetracikline i *mef* gena za makrolide kod pneumokoka, ili može djelovati na više antibiotika što je uočljivo kod multirezistentnih bakterija. Rezistencija na tetracikline je klasičan primjer mehanizma izbacivanja lijeka staničnim crpkama (engl. *tet* efflux pumps). Opisano je više od 20 *tet* gena te ih je većina prenosivo mobilnim genetskim elementima. Mnoge od tih crpki zahvaćaju tetraciklin i doksiciklin, ali ne i minociklin i tigeciklin (POOLE, 2005.).

2.4.3. Promjena ciljnog mjesta na bakterijskoj stanici

Jedan od učestalih načina razvitka antimikrobne rezistencije je izbjegavanje djelovanja antibiotika promjenama mjesta vezanja. One mogu uključivati njihovo prikrivanje i modifikaciju. Iako je gene za prikrivanje receptora moguće naći na kromosomu, uglavnom su smješteni na mobilnim genetskim elementima. Primjeri antibiotika koji su zahvaćeni ovim mehanizmom rezistencije su tetraciklini, fluorokinoloni i fusidna kiselina. Modifikacije receptora mogu uključivati točkaste mutacije gena koji kodiraju receptor, enzimske promjene receptora i/ili zamjene i zaobilaznja. Bez obzira na tip promjene, rezultat je uvijek smanjenje afiniteta antibiotika za receptor. Mehanizmom zamjene bakterijske stanice razvojem novih receptora uspijevaju sačuvati njihove biokemijske funkcije, ali su manje osjetljive na antibiotike. Primjer su meticilin rezistentne bakterije *S. aureus* koje primaju egzogene proteine koji vezuju penicilin (engl. Penicillin-binding proteins, PBP), PBP2a, i vankomicin rezistentni enterokoki koji modificiraju strukturu peptidoglikana posljedično genima iz *van* skupine. Sljedeći mehanizam koji se odnosi na mjesto vezanja antibiotika je stvaranje velikog broja receptora čime se metabolički putevi koje inhibiraju antibiotici odvijaju zaobilaznim putem. Primjer je rezistencija na trimetoprim-sulfametoksazol. Trimetoprim i sulfametoksazol djeluju na bakterijske enzime koji sudjeluju u stvaranju folne kiseline. Bakterije koje ne mogu uzeti

folnu kiselinu iz okoliša su ovisne o biokemijskom mehanizmu kojim stvaraju folnu kiselinu. Povećanje broja receptora omogućuje preživljavanje bakterija u prisutstvu navedenih antibiotika (ARIAS i MUNITA, 2016.).

2.4.4. Modifikacija molekule antibiotika

U modifikacije molekule antibiotika ubrajamo kemijske promjene antibiotika i destrukciju molekula antibiotika. Jedna od najuspješnijih bakterijskih mehanizama u prisutstvu antibiotika je stvaranje enzima koji ih inaktiviraju. Opisani su mnogi modificirajući enzimi. Najčešće biokemijske reakcije koje kataliziraju su acetilacija (aminoglikozidi, kloramfenikol, streptogramini), fosforilacija (aminoglikozidi, kloramfenikol), adenilacija (aminoglikozidi, linkozamidi). Ti enzimi se obično pohranjuju u mobilnim genetičkim elementima (engl. mobile genetic elements, MGE), ali genetsko kodiranje za aminoglikozid-modificirajuće enzime (engl. aminoglycoside-modifying enzymes, AME) je također pronađeno i u kromosomima pojedinih sojeva bakterija. Do danas su opisani mnogi AME te su oni postali dominantan mehanizam rezistencije aminoglikozida (RAMIREZ i TOMALSKY, 2010.). Kemijska modifikacija kloramfenikola je najčešće potaknuta ekspresijom acetiltransferaza znanih kao CAT (engl. chloramphenicol acetyltransferase). Opisani su mnogi CAT geni u gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija. (CLOECKAERT i sur., 2004.). Od otkrića β -laktamaza, razvoj novih generacija β -laktama je pratio i stvaranje novih enzima koji su imali sposobnost destrukcije molekula novih lijekova (ARIAS i MUNITA, 2016.). Povećanje broja bakterija sa specifičnim genima odgovornim za stvaranje beta laktamaza proširenog spektra koji doseže pandemijske razmjere je primjer horizontalnog transfera gena (CARMELI i sur., 2008.; HAWKEY I JONES, 2009.). Mnoge bakterije iz porodice *Enterobacteriaceae*, uključujući bakterije *Klebsiella pneumoniae* i *E. coli*, mogu proizvesti karbapenemaze koje karbapeneme, peniciline i cefalosporine čine nedjelotvornima, čime bakterije postaju CRE (carbapenem-rezistentne *Enterobacteriaceae*). Karbapenemaze koje proizvode *Enterobacteriaceae* su: karbapenemaze bakterije *K. pneumoniae* (KPC), oksacilinaza-48 (OXA-48), New Delhi metalo-beta-laktamaza (NDM) i Verona metalo-betalaktamaza kodirana integronom (VIM) (CDC, 2019.). Globalno širenje New Delhi metalo-beta-laktamaza (NDM-1) primjer je širenja determinanti rezistencije bez obzira na uložene napore kojima se širenje nastojalo spriječiti. Mobilni genetski elementi koji sadrže kodove za NDM obično prenose i mnoge druge determinante rezistencije poput gena koji kodiraju i druge karbapenemaze (VIM, OXA), prošireni spektar β -laktamaza,

aminoglikozid modificirajući enzimi, metilaze koje dovode do otpornosti na makrolide, protein Qnr odgovoran za otpornost na kinolone, enzime koji modificiraju rifampin i proteine uključene u rezistenciju na sulfametoksazol. Stoga prisutnost NDM-1 često prati MDR fenotip (ARIAS i MUNITA, 2016.).

2.5. Globalni pogled na antimikrobnu rezistenciju

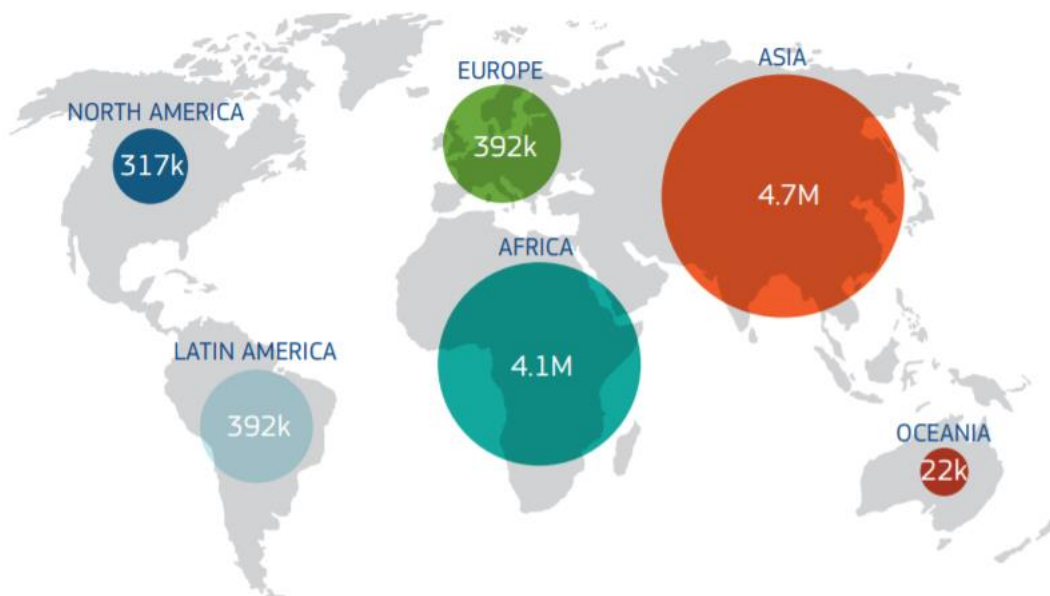
2.5.1. Ekonomski troškovi

Dodatni troškovi zdravstvene zaštite i gubici produktivnosti zbog bakterija otpornih na više lijekova u EU iznosi 1,5 milijardi eura svake godine. Očekivani kumulativni gubici u zemljama OECD-a zbog AMR-a do 2050. godine iznose 2,9 bilijuna američkih dolara. Dodatni bolnički troškovi po pacijentu u zemljama OECD-a iznose 10 000 do 40 000 američkih dolara. Utjecaj povećane smrtnosti, dužeg trajanja bolesti i smanjenja radne snage će vjerojatno taj iznos udvostručiti. Primjer gubitaka trgovine i poljoprivrede je pad prodaje piletine 2015. godini u Norveškoj, za neke distributere i 20% nakon vijest da je rezistentan soj *E. coli* nađen u pilećem mesu (EC, 2017.).

2.5.2. Opasnost za javno zdravlje

Antimikrobna rezistencija je tek u novije vrijeme postala prominentno javnozdravstveno pitanje, s obzirom na rast udjela infekcija otpornih na dostupne terapijske mogućnosti i na značajan pad broja novih antimikrobnih lijekova koji dolaze na tržište (OECD, 2018.). AMR najviše pogađa najranjivije kao što su mladi, stariji ili bolesni pacijenti. Često se najsmrtonosniji mikrobi povezani sa zdravstvenim ustanovama šire od pacijenta do pacijenta te između zdravstvenih ustanova. U slučaju da se takve infekcije ne zaustave, postoji mogućnost njihovog širenja izvan bolnica gdje ih je puno teže kontrolirati (CDC, 2019.). Bez učinkovitih antimikrobnih sredstava, uobičajene infekcije bi mogle postati opasne po život, a postupci poput kirurških zahvata ne bi bili mogući (OECD, 2018.). Transplantacije organa uz lijekove za imunosupresiju ne bi bile moguće bez uporabe antibiotika. Antibiotici su kritični za liječenje infekcija u pacijenata na dijalizi i kemoterapiji. U SAD-u 1,7 milijuna odraslih

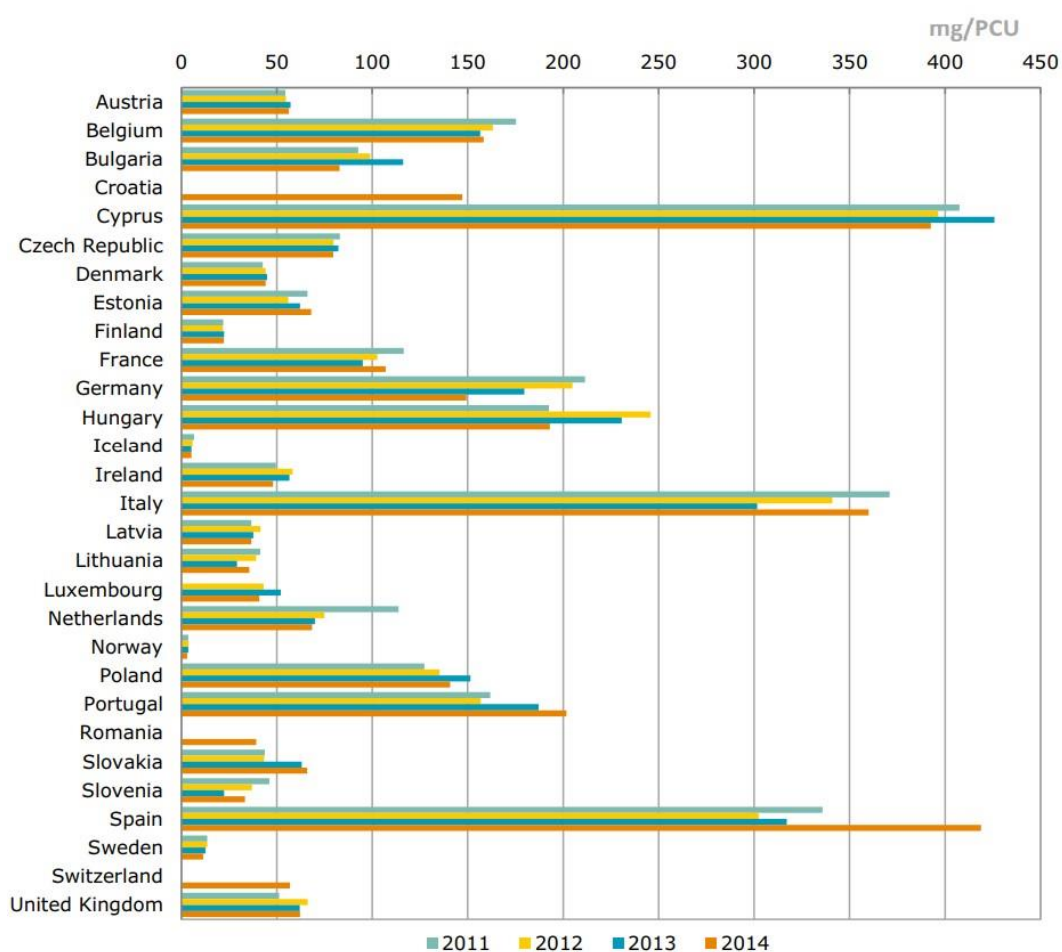
godišnje razvije sepsu koja bez pravodobne primjene antibiotika ubrzo vodi do oštećenja tkiva i organa te smrti. U SAD-u je u 2017. godini 1,2 milijuna žena rodilo carskim rezom, kod kojeg se preporuča primjena antibiotika u prevenciji infekcije (CDC, 2019.). Svake godine 33000 ljudi umre od infekcija uzrokovanih bakterijama koje su otporne na antibiotike, a teret na europsko stanovništvo uzrokovan bakterijama rezistentnima na antibiotike usporediv je s gripom, tuberkulozom i HIV-om zajedno (ECDC, 2018.). CDC je 2013. g. objavio izvješće *Antibiotic Resistance Threats in the United States*, gdje se procjenjuje da 2 milijuna ljudi godišnje u SAD-u bude inficirano rezistentnim mikrobima, s približno 23 000 smrtnih slučajeva. Kasnijim uspoređivanjem dodatnih podataka, koji 2013. nisu bili dostupni, se procjenjuje da je u 2013. g. broj inficiranih rezistentnim mikrobima bio 2,6 milijuna s 44 000 smrtnih slučajeva. Prema *Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019.*, u SAD-u se svake godine zabilježi više od 2,8 milijuna infekcija rezistentnih na antibiotike, slijedom čega umre više od 35 000 ljudi. Manji broj smrtnih slučajeva između navedena dva podataka pripisuje se prevenciji u bolnicama (CDC, 2019.). Globalno se broj umrlih posljedično infekciji rezistentnim bakterijama procjenjuje na 700 000. U slučaju da se trend antimikrobne rezistencije ne smanji, između 2015. i 2050. moglo bi doći do 10 milijuna smrti godišnje (EC, 2017.).



Slika 10. Broj smrtnih slučajeva posljedično AMR do 2050. u slučaju da se trenutna razina rezistencije poveća za 40% (EC, 2017.).

2.5.3. Potrošnja antibiotika

Uporaba nekih antibiotika u terapiji višestruko otpornih bakterijskih infekcija se u Europi između 2010.-2014. gotovo udvostručila. Pritom je u 6 zemalja došlo do značajnog smanjenja uporabe antibiotika kod ljudi izvan bolnice, i to u Danskoj, Finskoj, Luksemburgu, Španjolskoj i Švedskoj. Iako je sveukupna uporaba antibiotika u životinja smanjena za 12% između 2011. i 2014. u 24 zemlje EU, postoji vidljiva razlika među državama (smanjenje u 9 zemalja, a povećanje u 5) (EC, 2017.).



Slika 11. Ukupna prodaja veterinarskih antimikrobnih sredstava kod životinja u proizvodnji hrane, u mg / PCU (engl. population correction unit, jedinica korekcije populacije), od 2011. do 2014., kod 29 europskih zemalja (ECDC, EFSA i EMA, 2017.).

U SAD-u stočarstvo čini oko 80% ukupne godišnje potrošnje antibiotika. Procjenjuje se da će između 2010. i 2030. globalna potrošnja antimikrobnih lijekova u stočarstvu biti povećana za približno 67%. Širom svijeta je tek 25% zemalja provelo nacionalnu politiku za rješavanje problema AMR. Procjenjuje se da se samo polovica antibiotika u svijetu koristi ispravno (EC, 2017.).

Potrošnja antimikrobnih sredstava se smatra glavnim pokretačem antimikrobne rezistencije i kod ljudi i kod životinja. Stoga je njezin nadzor važan pokazatelj u prevenciji i kontroli antimikrobne rezistencije. Jedna od glavnih razlika između antimikrobne potrošnje i rezistencije je ta što potrošnja djelomično odražava posljedice ljudskih odluka (npr. o liječenju, o korištenju određenih antimikrobnih sredstava, o načinu primjene i doziranju). Suprotno tome, AMR odražava posljedice tih odluka i njihove interakcije sa mnoštvom drugih čimbenika te je posljedično tome na nju teže utjecati (ECDC, EFSA i EMA, 2017.).

Kod AMR-a je međunarodna suradnja ključni element akcijskog plana. Osim EU, opasnost AMR-a prepoznale su i druge države i internacionalne organizacije. Neki od sudionika u globalnoj borbi protiv AMR su: Europski Parlament, Europska Komisija, Vijeće Europske unije, EMA, EFSA, ECDC, CHMP, CVMP, ESVAC, EARS-Net, ESAC-Net, SCENIHR, WHO, OIE, FAO i Codex Alimentarius (EC, 2017.).

2.6. Prijenos rezistencije sa životinja na ljude

Ovisno o mikrobu, rezistentni sojevi unutar humane medicine se mogu širiti na ljude na mnogo načina; bliskim kontaktom, izravnim ili neizravnim, (primjerice zdravstveni radnik koji nije oprao ruke može širiti mikrobe s jednog pacijenta na drugoga); zrakom (primjerice osoba s tuberkulozom pluća može kašljanjem širiti bakteriju *Mycobacterium tuberculosis*); kontaminiranom vodom (primjerice sustavi kanalizacija, bolnički vodovod, ili rekreacijske vode); kontaktom s kontaminiranim površinama (primjerice ultrazvuk, ručnici, kuhinjske površine); životinjama (primjerice jedenje kontaminirane hrane ili diranje životinje koja nosi rezistentne mikrobe); spolnim kontaktom (primjerice bakterije *N. gonorrhoeae* ili *Shigella*) (CDC, 2019.). Iako je prijenos AMR sa životinja na ljude neupitne važnosti, također je moguća pojava širenja AMR sa čovjeka na životinje (kao posljedica uporabe antibiotika u humanoj medicini) (EMA, 2018. b).

Infekcije koje uzrokuju uzročnici rezistentni na antibiotike zahvaćaju i životinje, uključujući kućne ljubimce, životinje u zoološkom vrtu te životinje koje služe za proizvodnju

hrane za čovjeka, što može doprinijeti širenju rezistencije (CDC, 2019.). Iako postoje manje razlike između životinjskih i humanih patogena, mogu se opisati glavne bakterije koje uzrokuju relevantne infekcije u domaćih životinja te imaju ulogu u pojavi i širenju rezistencije (PALMA i sur., 2020.).

Resistant Bacteria	Isolation Source	Antimicrobial Compound(s)	Major Resistance Mechanism
<i>Campylobacter spp.</i>	Cattle Chickens Turkey Pig Sheep Dog Cat Horse	Quinolones Macrolides Lincosamides Chloramphenicol Aminoglycosides Tetracycline β -lactams Cotrimoxazole Tylosin	Point mutation on <i>GyrA</i> gene <i>CmeABC</i> multidrug efflux pump Methylation of ribosomal target Point mutation in the ribosomal target
<i>Salmonella spp.</i>	Human Chicken Turkey Pig Cat Dog Horse	Tetracyclines Sulfonamides Streptomycin Kanamycin Chloramphenicol β -lactams Amoxicillin/clavulanic acid Nalidixic acid Ceftriaxone	Multiple point mutations on <i>GyrA</i> and <i>GyrB</i> , <i>parC</i> , and <i>parE</i> genes <i>AcrAB-TolC</i> multidrug efflux pumps Changing outer membrane proteins <i>qnr</i> genes-containing plasmid Salmonella Pathogenicity Island-1 and -2
<i>Staphylococcus spp.</i>	Human Farm animals Dog Cat Horse	Penicillin Methicillin Vancomycin	Staphylococcal Cassette Chromosome-mec genes (<i>SCC-mec</i>)
<i>Enterococcus spp.</i>	Human Farm animals	Vancomycin, Aminoglycosides Penicillin Chloramphenicol Erythromycin Tetracyclines	<i>lsa</i> gene
Other Gram-negative	Human Farm animals Pet	β -lactams	Extended-spectrum β -lactamases

Slika 12. Mikroorganizmi koji uzrokuju najvažnije zarazne bolesti domaćih životinja i koji su odgovorni za pojavu i širenje AMR-a (PALMA i sur., 2020.).

2.6.1. Prijenos rezistentnih sojeva hranom

Hrana koja potječe od životinja liječenih antibioticima ima veliko značenje u širenju rezistencije. Većina infekcija u ljudi uzrokovana rezistentnim sojevima salmonela povezana je s konzumacijom proizvoda podrijetlom od svinja, peradi ili goveda. Perad je također glavni izvor bakterija iz roda *Campylobacter*, dok se prijenos rezistentnih sojeva bakterije *E. coli* i enterokoka djelomično povezuje s proizvodima podrijetlom od svinja, peradi i goveda, ali je glavni izvor takvih sojeva ipak u ljudskoj populaciji. Kod ljudi koji su u bližem kontaktu sa životinjama su infekcije rezistentnim sojevima bakterija češće. U svrhu utvrđivanja povezanosti između životinja kao izvora rezistentnih bakterija, hrane i zaraženih ljudi, prate se epidemiološki čimbenici i koriste se laboratorijske tehnike za tipizaciju i subtipizaciju izoliranih sojeva bakterija. Koristi se molekularna metoda kojom se uspoređuje slijed nukleotida unutar gena za rezistenciju i prijenosnih genetskih elemenata. Poznat je primjer salmonela rezistentnih na tetraciklin koji se rabio kod goveda prilikom čega su sojevi izolirani iz hrane i oboljelih ljudi bili identični onima iz goveda. Postoje i primjeri zaraze sojevima rezistentnim na kloramfenikol, nalidiksičnu kiselinu i multirezistentnim sojevima salmonela. Nakon odobrenja enrofloksacina za uporabu u veterinarskoj medicini zabilježen je porast broja sojeva bakterija *Campylobacter* sp. rezistentnih na fluorokinolone (ŠEOL i sur., 2010.).

2.6.2. Prijenos gena za rezistenciju izravnim dodirrom sa životinjama koje se uzgajaju za hranu

Postoje dokumentirani slučajevi prijenosa multirezistentnih sojeva bakterija *Salmonella typhimurium* s oboljelih životinja na osoblje u veterinarskim ustanovama i skloništima za životinje. Klonoštvno MRSA sojeva je češće kod ljudi koji rade na svinjogojskim farmama. U Danskoj je 2007. g. izdvojen soj ST398 MRSA koji se povezuje s bolničkim infekcijama kod ljudi. Sojevi MRSA su izdvojeni iz goveda, konja, svinja, ovaca, peradi i kućnih ljubimaca. U Nizozemskoj i Kanadi su kod radnika na svinjogojskim farmama izdvojeni klonovi bakterije *E. coli* i VRE koji su bili identični onima u svinja (ŠEOL i sur., 2010.).

2.6.3. Prijenos gena za rezistenciju izravnim dodirrom s kućnim ljubimcima

Prijenos rezistentnih sojeva s kućnih ljubimaca javlja se povremeno i pojedinačno. Tome pridonosi suživot ljudi i kućnih ljubimaca te oni jednako kao i životinje uzgajane za hranu mogu biti rezervoar i prijenosnici tih bakterija. Djeca su osobito rizična skupina zbog bliskog kontakta s ljubimcima, ali i kontaminiranim prostorima. Ne treba zanemariti ni mogućnost kontaminacije hrane životinjskim sekretima i ekskretima. Osobit problem u liječenju kućnih ljubimaca predstavlja uporaba antibiotika širokog spektra koji se nalaze na listi iznimno važnih antimikrobnih lijekova u humanoj medicini, primjerice cefalosporini i fluorokinoloni kod kojih je zbog širokog spektra djelovanja pritisak na razvoj rezistencije velik. Procjenjuje se da je 3-5% slučajeva salmoneloze u ljudi uzrokovano sojevima podrijetlom iz egzotičnih kućnih ljubimaca. I mačke su na popisu potencijalnih izvora rezistentnih sojeva salmonela, a štenad i mačke mogu biti nositelji sojeva bakterija *Campylobacter jejuni* kojima se najčešće zaraze djeca. Pretpostavlja se da najmanje 6% slučajeva crijevne kampilobakterioze u ljudi nastaje zbog zaraze sojevima podrijetlom od kućnih ljubimaca. Dokazano je da su životinje kliconoše MRSA-e potencijalni izvor infekcije za ljude, a kod veterinaru je s obzirom na opću populaciju bakterija češće izdvojena iz nosa. Zabilježeni su i slučajevi zaraze ljudi sojevima meticilin-rezistentnih *Staphylococcus pseudintermedius* (MRSP) podrijetlom od pasa i mačaka. To je dokazano izdvajanjem genski identičnih sojeva iz kirurških rana pasa i mačaka, nosnica zaraženih veterinaru i tehničaru te iz kontaminiranih prostora jedne privatne veterinarske klinike u Nizozemskoj. MRSP su redovito otporni na većinu aminoglikozida, fluorokinolona, makrolida, kloramfenikol, a nerijetko i na tetracikline. Iako nije dokazana, vjerojatno postoji razmjena genetskih informacija između MRSP-a i MRSA-e jer se radi o dvije slične vrste (ŠEOL i sur., 2010.). Antimikrobna rezistencija sa kućnog ljubimca odgovorna je za izravnu i / ili neizravnu prijetnju zdravlju ljudi, poglavito uzimajući u obzir meticilin rezistentne stafilokoke, enterokoke rezistentne na vankomicin, enterobakterije koje tvore karbapenemaze i gram-negativne bakterije proširenog spektra beta-laktamaza (eng. Extended-spectrum β -lactamase, ESBL) (BAPTISTE i sur., 2017.).

2.6.4. Prijenos rezistencije u okolišu

Pod ovim načinom prijenosa podrazumijevamo prienos rezistencije putem različitih sekreta i ekskreta životinja koji dospijevaju u okoliš i postaju izvor infekcije za ljude. Izmet životinja liječenih antibioticima može biti izvor infekcije rezistentnim sojevima za ljude, iako takve bakterije ne preživljavaju dugo izvan domaćina, jer mogu prenijeti gene za rezistenciju na bakterije koje žive u tlu. Radnicima na svinjogojskim farmama u Nizozemskoj se izdvojila MRSA iz obrisaka ždrijela i nosne šupljine koja je mogla uzrokovati prolaznu kolonizaciju ili dugotrajno kliconoštvo. Prilikom operacije sojevi MRSA-e mogu prodrijeti iz nosne sluznice u krvotok ili operacijske rane i uzrokovati teško izlječive infekcije (ŠEOL i sur., 2010.).

2.7. Primjena antimikrobnih lijekova u životinja

Primjena antimikrobnog sredstva u veterinarskoj medicini uključuje primjenu jednoj ili grupi životinja u cilju prevencije, metafilakse i liječenja:

- Antimikrobna prevencija bolesti (sinonim: profilaksa):

Prevencija je primjena antimikrobnog lijeka pojedinoj životinji kako bi umanjili rizik od bolesti ili infekcije koji se očekuju na temelju povijesti, kliničke procjene ili epidemiološkog stanja.

Na razini populacije, prevencija se odnosi na primjenu antimikrobnog lijeka skupini životinja prilikom čega kod nijedne životinje nema dokaza o bolesti ili infekciji, ali se na temelju povijesti, kliničke procjene ili epidemiološkog stanja očekuje prienos nedijagnosticirane infekcije ili unošenje patogena (AVMA, 2020.).

- Metafilaksa označava istodobnu primjenu pripravka skupini klinički zdravih (ali vjerojatno zaraženih) životinja koje su u kontaktu sa zaraženima, kako bi se u njih spriječio razvoj kliničkih znakova, a time i daljnje širenje bolesti. Prije no što se pripravak upotrijebi, mora se ustanoviti prisustvo zarazne bolesti u skupini/jatu životinja. Metafilaksa klinički zdravih životinja se uvijek provodi istodobno s liječenjem bolesnih životinja (EMA, 2018. a).

- Antimikrobno liječenje bolesti:

Liječenje je primjena antimikrobnog lijeka kod pojedine životinje kod koje je dokazana zarazna bolest.

Na razini populacije, liječenje je primjena antimikrobnog lijeka kod onih životinja u grupi kod kojih je dokazana zarazna bolest (AVMA, 2020.).

2.7.1. Povijest racionalne uporabe antimikrobnih sredstava

Pod vodstvom M. M. Schwanna je 1968. u Velikoj Britaniji osnovano povjerenstvo pod nazivom *The Joint Committee on the use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine*. Vlada je 1971. prihvatila tzv. Schwannov izvještaj sa preporukama i razvrstavanjem antimikrobnih lijekova u dvije skupine: promotori rasta i lijekovi namijenjeni liječenju uz obavezno propisivanje od strane veterinara. WHO je 1997. godine dao priopćenje naziva *The Medical Impact of the use of Antimicrobials in Food Animals* u kojem se upozorava na mogućnost prijenosa rezistentnih netifoidnih samonela sa životinja na ljude. Sa ciljem održavanja učinkovitosti i sigurnosti antimikrobnih lijekova te ukidanja promotora rasta, 2000. je objavljen WHO *global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food*. Dokument WHO-a *Impact of antimicrobial growth promoter terminator in Denmark* pokazao je da ukidanje promotora rasta nema štetnih posljedica na proizvodnju. Antimikrobni lijekovi kao što su to bili bacitracin, virginiamicin i bambermicin se više ne koriste kao promotori rasta zbog opasnosti od rezistencije. Sljedećih godina se razmatralo o daljnjim utjecajima antimikrobnih sredstava u životinja i biljaka na zdravlje ljudi, a kao najvažniji način prijenosa rezistencije navedene su namirnice životinjskog podrijetla. Godine 2007. je prihvaćena ideja o *Veterinary Critically Important Antimicrobials* (ŠEOL i sur., 2010.).

2.7.2. Racionalna uporaba antimikrobnih sredstava u životinja danas

Iracionalna uporaba antibiotika pridonosi "onečišćenju" okoliša antibioticima i prerastanju broja rezistencije nad brojem novih, učinkovitih antimikrobnih sredstava. Iz toga proizlazi potreba za senzibilizacijom javnosti i smanjenjem uporabe antimikrobnih sredstava (BBOSA i sur., 2014.).

Mjere odgovorne i razumne uporabe uključuju:

- racionalnu primjenu antimikrobnih sredstava u životinja sa svrhom njihove učinkovitosti i sigurnosti
- pridržavanje etičkih i ekonomskih smjernica u očuvanju zdravlja životinja
- sprečavanje ili smanjenje prijenosa otpornih mikroorganizama ili determinanti otpornosti unutar životinjske populacije, okoliša i između životinja i ljudi

- doprinos održavanju učinkovitosti antimikrobnih sredstava koja se koriste u životinjskoj i humanoj medicini
- zaštita zdravlja potrošača osiguravanjem sigurnosti hrane životinjskog podrijetla s obzirom na ostatke antimikrobnih sredstava (OIE, 2019.).

Najbolji način sprječavanja širenja mikrobne rezistencije na postojeće antimikrobne lijekove je njihovo uklanjanje ili smanjenje uporabe (ŠEOL i sur., 2010.). Prema istraživanju EU-JAMRAI-a čiji su podaci prikupljeni 2018. g., a rezultati objavljeni 2019. godine, 3 su najefikasnija načina smanjenja korištenja antibiotika na životinjama:

- 1) Nužno je razviti posebne smjernice pri pisanju recepata za antimikrobna sredstva
- 2) Potreban je jasan akcijski plan koji može biti uključen u nacionalne planove imajući na umu pristup „Jednog zdravlja“ u svrhu racionalne uporabe antimikrobnih sredstava
- 3) Potrebno je raditi na mjerama biosigurnosti i higijene koje su temelj za smanjenje potrošnje antimikrobnih sredstava

U istraživanju su u najvećem broju sudjelovali djelatnici koji pružaju veterinarsko-medicinske usluge na životinjama, a uz njih su sudjelovali i znanstvenici, farmaceutska industrija, prehrambena industrija i farmeri (BASTIÁN i ROBLEDO, 2019.).

2.7.3. Smjernice i preporuke u korištenju antimikrobnih lijekova u veterinarskoj medicini

Preporuča se potpuno ograničenje upotrebe svih skupina medicinski važnih antimikrobnih sredstava za poticanje rasta kod životinja u proizvodnji hrane. Mnoge države su zabranile korištenje antimikrobnih sredstava u svrhu poticanja rasta životinja (WHO, 2017. b). Europska unija je apsolutnu zabranu upotrebe antibiotika u poticanju rast donijela 2006. godine. (PALMA i sur., 2020.). Potpuno ograničavanje uporabe temeljeno je na znanstvenim dokazima razvoja rezistencije kod bakterija, njezinog širenja među bakterijama i širenja rezistentnih bakterija na druge životinje, ljude i okoliš. Preporuča se potpuno ograničenje upotrebe svih skupina medicinski važnih antimikrobnih sredstava u prevenciji zaraznih bolesti koje nisu klinički dijagnosticirane. Preporuka je temeljena na znanstvenim dokazima i istraživanjima, kao što je istraživanje korištenja treće generacije cefalosporina u prevenciji bolesti kod kokoši u Kanadi kojim se uočilo smanjenje prijenosa antimikrobne rezistencije sa bakterija na ljude. Predlaže se ne korištenje antimikrobnih sredstava od kritičkog značaja za

humanu medicinu u kontroli širenja klinički dijagnosticirane bolesti kod životinja u proizvodnji hrane. Predlaže se ne korištenje antimikrobnih sredstava od kritičkog značaja najvećeg prioriteta u humanoj medicini kod životinja u proizvodnji hrane sa kliničkom dijagnozom (WHO, 2017. b).

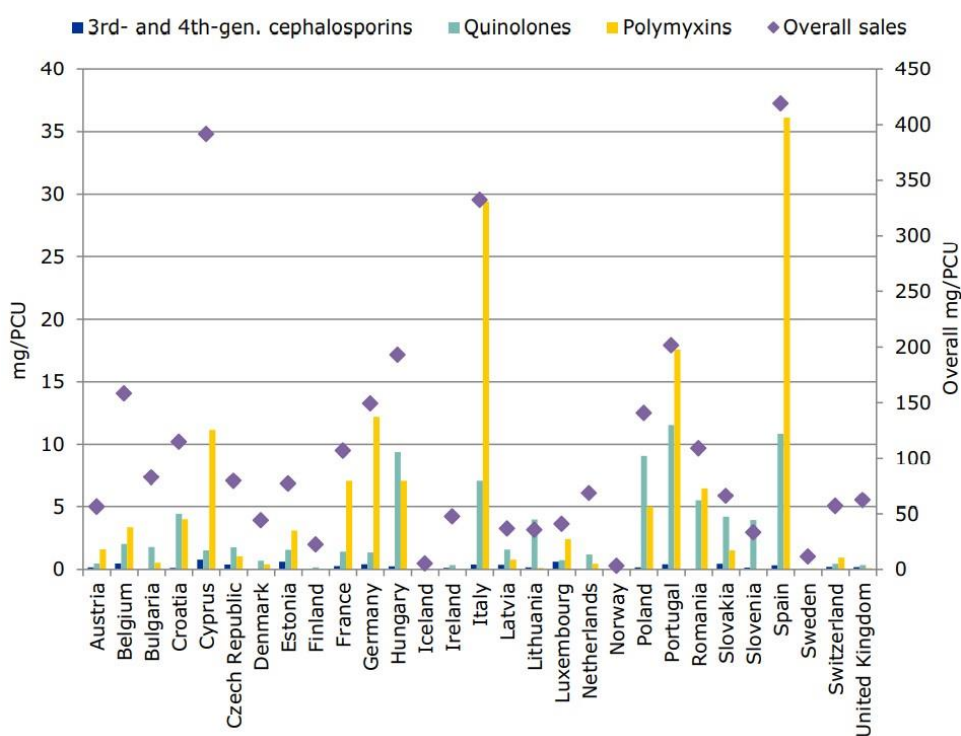
AMEG, koji zajedničkim radom stručnjaka humane i veterinarske medicine donosi smjernice o utjecaju korištenja antibiotika u životinja na javno zdravlje, je kategorizirao antibiotike temeljem potencijalnog učinka na javno zdravlje preko AMR-a kod njihove uporabe u veterinarskoj medicini. Veterinarima se preporuča uzeti u obzir kategorizaciju antibiotika koju je izradio AMEG s obzirom na učinak AMR-a na javno zdravlje kod uporabe antibiotika u veterinarskoj medicini. AMEG kategorizacija nije zamjena za smjernice u terapiji koje se odnose na pojedini lijek, na ograničenja u uporabi na životinjama u proizvodnji hrane, regionalne varijacije u bolestima i rezistenciji te nacionalna pravila propisivanja. U skupini A su neautorizirani lijekovi za EU u veterinarskoj medicini koji se ne smiju koristiti u životinja za proizvodnju hrane, a pod posebnim uvjetima se mogu primijeniti kod kućnih ljubimaca. U kategoriji B su antibiotici od kritičke važnosti za humanu medicinu i njihova uporaba u životinja se ograničava samo u svrhu smanjenja rizika za javno zdravlje; uzimaju se u obzir jedino u slučaju da lijekovi iz kategorije C ili D nisu djelotvorni. U C kategoriji su antibiotici za koje u humanoj medicini nema alternative. U veterinarskoj medicini se koriste jedino ako u kategoriji D nema klinički djelotvornog lijeka. Lijekovi D kategorije bi trebali biti prva opcija u liječenju, uz odgovornu primjenu i samo u slučaju medicinski opravdane potrebe (EMA, 2020.).

A	Aminopenicillins meclillinam pivmecillinam	Carbapenems meropenem doripenem	Drugs used solely to treat tuberculosis or other mycobacterial diseases isoniazid ethambutol pyrazinamide ethionamide	Glycopeptides vancomycin	AVOID
	Ketolides telithromycin	Lipopeptides daptomycin		Glycylcyclines tigecycline	
	Monobactams aztreonam	Oxazolidinones linezolid		Phosphonic acid derivates fosfomicin	
	Rifamycins (except rifaximin) rifampicin	Riminofenazines clofazimine		Pseudomonic acids mupirocin	
	Carboxypenicillin and ureidopenicillin, including combinations with beta lactamase inhibitors piperacillin-tazobactam	Sulfones dapsona		Other cephalosporins and penems (ATC code J01DI), including combinations of 3rd-generation cephalosporins with beta lactamase inhibitors ceftobiprole ceftaroline ceftolozane-tazobactam faropenem	
B	Cephalosporins, 3rd- and 4th-generation, with the exception of combinations with β-lactamase inhibitors cefoperazone cefovecin cefquinome ceftiofur	Polymyxins colistin polymyxin B	Quinolones: fluoroquinolones and other quinolones cinoxacin danofloxacin difloxacin enrofloxacin flumequine ibafloxacin marbofloxacin norfloxacin orbifloxacin oxolinic acid pradofloxacin		RESTRICT
C	Aminoglycosides (except spectinomycin) amikacin apramycin dihydrostreptomycin framycetin gentamicin kanamycin neomycin paromomycin streptomycin tobramycin	Aminopenicillins, in combination with beta lactamase inhibitors amoxicillin + clavulanic acid ampicillin + sulbactam	Amphenicols chloramphenicol florfenicol thiamphenicol	Macrolides erythromycin gamithromycin oleandomycin spiramycin tildipirosin tilmicosin tulathromycin tylosin tylvalosin	CAUTION
		Cephalosporins, 1st- and 2nd-generation, and cephamycins cefacetrile cefadroxil cefalexin cefalonium cefalotin cefapirin cefazolin	Lincosamides clindamycin lincomycin pirlimycin		
			Pleuromutilins tiamulin valnemulin	Rifamycins: rifaximin only rifaximin	
D	Aminopenicillins, without beta-lactamase inhibitors amoxicillin ampicillin metampicillin	Aminoglycosides: spectinomycin only spectinomycin	Sulfonamides, dihydrofolate reductase inhibitors and combinations formosulfathiazole phthalylsulfathiazole sulfacetamide sulfachlorpyridazine sulfaclozine sulfadiazine sulfadimethoxine sulfadimidine sulfadoxine sulfafurazole sulfaguandine sulfalene sulfamerazine sulfamethizole sulfamethoxazole sulfamethoxypyridazine sulfamonomethoxine sulfanilamide sulfapyridine sulfaquinoxaline sulfathiazole trimethoprim		PRUDENCE
	Tetracyclines chlortetracycline doxycycline oxytetracycline tetracycline	Anti-staphylococcal penicillins (beta-lactamase-resistant penicillins) cloxacillin dicloxacillin nafcillin oxacillin	Cyclic polypeptides bacitracin	Nitroimidazoles metronidazole	
	Natural, narrow-spectrum penicillins (beta lactamase-sensitive penicillins) benzathine benzylpenicillin benzathine phenoxymethylpenicillin benzylpenicillin penethamate hydriodide pheneticillin phenoxymethylpenicillin procaine benzylpenicillin		Steroid antibacterials fusidic acid	Nitrofurans derivatives furaltadone furazolidone	

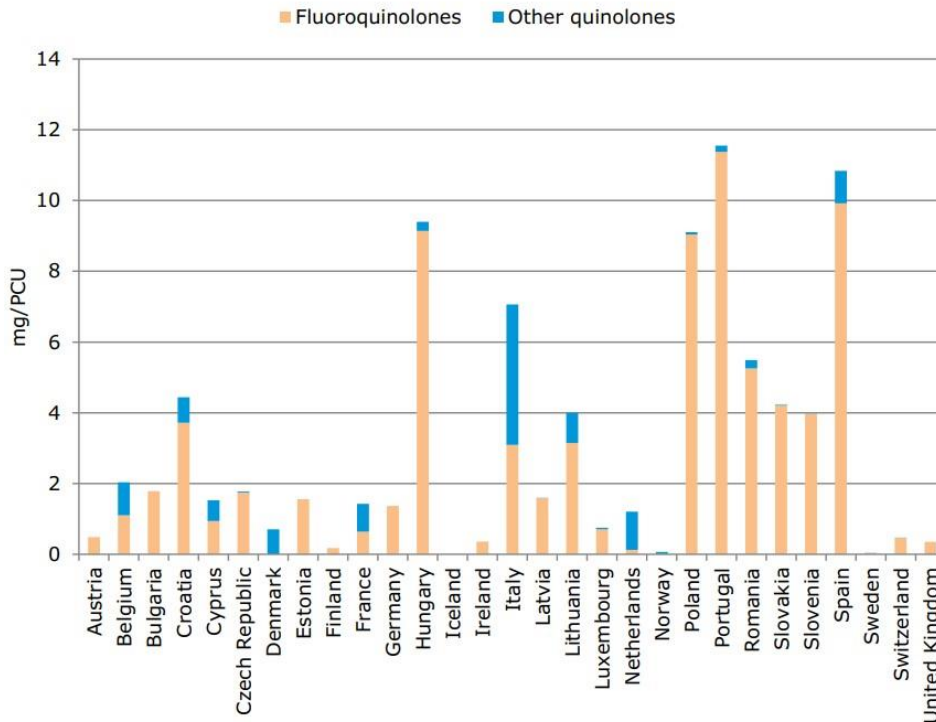
Slika 13. Kategorizacija skupina antibiotika za korištenje u veterinarskoj medicini (EMA, 2020.).

2.7.4. Antimikrobna sredstva najvećeg prioriteta

WHO/FAO/OIE su objavili listu prioritetnih lijekova u humanoj medicini. Svjetska zdravstvena organizacija razlikuje tri kategorije: "Critically Important Antimicrobials" (CIA), "Highly Important Antimicrobials" (HIA) i "Important Antimicrobials" (IA). Kategorija HPCIA ("highest priority CIA") uključuje: kinolone, treću i više generacije cefalosporina, makrolide i ketolide, glikopeptide i polimiksine (EMA, 2018. b).



Slika 14. Prodaja veterinarskih antimikrobnih sredstava kod životinja u proizvodnji hrane, u mg / PCU, sveukupno (desna Y-os) i 3. i 4. generacija, kinolona i polimiksina (lijeva Y-os), za 2014. godinu, kod 29 europskih zemalja (ECDC, EFSA i EMA, 2017.).



Slika 15. Prodaja veterinarskih antimikrobnih sredstava kod životinja u proizvodnji hrane, u mg / PCU, fluorokinoloni i drugi kinoloni, za 2014. godinu, kod 29 europskih zemalja (ECDC, EFSA i EMA, 2017.).

Lista Svjetske zdravstvene organizacije kritički važnih antimikrobnih lijekova za humanu medicinu namijenjena je tijelima za javno zdravstvo i zdravlje životinja, liječnicima i veterinarima kako bi se osigurala racionalna i razumna uporaba antimikrobnih lijekova u humanoj i veterinarskoj medicini. Na listi HPCIA su kinoloni, cefalosporini treće i viših generacija, makrolidi i ketolidi, glikopeptidi i polimiksini. Kinoloni su poznati po selekciji bakterija *Salmonella* i *E.coli* rezistentnih na kinolone. Istovremeno, kinoloni su jedna od rijetkih dostupnih terapija za ozbiljne infekcije salmonelom i bakterijom *E. coli*. S obzirom na visoku učestalost bolesti u ljudi od salmoneloze i kolibaciloze, broj ozbiljnih slučajeva je značajan. Poznato je da su cefalosporini (treća i viša generacija) važni u selekciji bakterija *Salmonella* i *E. coli* rezistentnih na cefalosporine. Istodobno, cefalosporini treće i više generacije jedna su od rijetkih dostupnih terapija za ozbiljne infekcije salmonelom i vrstom *E. coli* kod ljudi, osobito u djece. S obzirom na visoku učestalost bolesti kod ljudi uzrokovanih salmonelama i bakterijom *E. coli*, broj ozbiljnih slučajeva je značajan. Poznato je da su makrolidi i ketolidi antibiotici koji selektiraju sojeve rezistentne na makrolide iz roda *Campylobacter* spp. kod životinja, posebno kod vrste *Campylobacter jejuni* u peradi.

Istodobno, makrolidi su jedna od rijetkih dostupnih terapija za ozbiljne infekcije kampilobakterima, osobito kod djece, kojima se kinoloni ne preporučuju za liječenje. S obzirom na visoku učestalost bolesti ljudi od kampilobakterioze, uzrokovane posebno vrstom *Campylobacter jejuni*, apsolutni broj ozbiljnih slučajeva je značajan. Poznato je da glikopeptidi selektiraju glikopeptid-rezistentne bakterije iz roda *Enterococcus* spp. u životinja koje se koriste u proizvodnji hrane (npr. kada se avoparcin koristio u poticanju rasta, u životinja su se razvili enterokoki otporni na vankomicin (VRE) i prenosili se na ljude). Istovremeno, glikopeptidi su jedna od rijetkih dostupnih terapija za ozbiljne enterokokne infekcije. S obzirom na veliki broj slučajeva, prethodno dokumentiranu pojavu prenošenja VRE sa životinje na ljude i s obzirom na ozbiljne posljedice neuspješnog liječenja u takvim slučajevima, glikopeptidi su klasificirani kao najveći prioritet. Poznato je da polimiksini (npr. kolistin) kod farmskih životinja selektiraju polimiksin-rezistentne sojeve bakterije *E. coli* u kojih je otpornost posredovana plazmidima (WHO, 2019.). Smatra se da rezistencija na kolistin ima velik utjecaj na javno zdravlje. To je posebice temeljeno na sve više izvještaja o prijenosu rezistencije mcr genima kod izolata životinja u proizvodnji hrane i ljudi u cijelom svijetu (EMA i AMEG, 2016.). Istodobno, intravenski polimiksini jedna su od rijetkih dostupnih terapija za ozbiljne multirezistentne infekcije bakterijama *Enterobacteriaceae* i *Pseudomonas aeruginosa* kod ljudi u zdravstvenim ustanovama u mnogim zemljama, posebno u teško bolesnih pacijenata. S obzirom na visoku učestalost bolesti ljudi, apsolutni broj ozbiljnih slučajeva gdje je potreban kolistin može se smatrati znatnim (WHO, 2019.).

2.7.5. Odgovornost veterinarara

Prema Kodeksu o zdravlju kopnenih životinja (engl. *Terrestrial Animal Health Code, TAHC*), veterinar po obavljenom veterinarskom pregledu daje ili propisuje antimikrobna sredstva samo kad je to potrebno, uzimajući u obzir OIE popis antimikrobnih sredstava od veterinarske važnosti i mjere opreza kao što je vrijeme karencije, posebno prilikom propisivanja "extra-label" ili "off-label" lijekova. Učinkovitost liječenja temelji se na kliničkom iskustvu veterinarara, njihovim dijagnostičkim mogućnostima i prosudbi terapije, dijagnostičkim laboratorijskim informacijama (izolacija patogenih uzročnika, identifikacija i metode utvrđivanja osjetljivosti), farmakodinamici, uključujući aktivnost prema određenim patogenim uzročnicima, odgovarajućem režimu doziranja i načina primjene, farmakokinetici i raspodjeli u tkiva kako bi se osiguralo da je odabrano terapijsko sredstvo djelotvorno na

mjestu infekcije, epidemiološkoj povijesti na uzgojnoj jedinici, posebno u odnosu na antimikrobnu rezistenciju uključenih patogenih uzročnika. Ako prva opcija antimikrobnog liječenja ne uspije ili se bolest ponovi, tretman drugom opcijom trebao bi se temeljiti na rezultatima dijagnostičkih ispitivanja. U nedostatku takvih rezultata, potrebno je koristiti odgovarajuće antimikrobno sredstvo koje pripada drugoj skupini. U hitnim slučajevima veterinar može liječiti životinje bez traženja točne dijagnoze i testiranja osjetljivosti na antimikrobne pripravke, kako bi se spriječio klinički razvoj bolesti i iz razloga dobrobiti životinja. Korištenje kombinacija antimikrobnih sredstava treba imati znanstvenu osnovu. Kombinacije antimikrobnih sredstava mogu se koristiti za njihovo sinergističko djelovanje u svrhu povećanja terapijske učinkovitosti ili za proširenje spektra djelovanja. Veterinarske organizacije trebale bi djelatnicima osigurati preporuke o racionalnoj i vrsno specifičnoj kliničkoj terapiji (OIE, 2019.).

2.7.6. Vođenje evidencija

Kodeks o zdravlju kopnenih životinja navodi i potrebu za vođenjem evidencija VMP-a koji sadrže antimikrobna sredstva. Podaci trebaju sadržavati količine korištenih VMP-a po životinjskim vrstama, popis svih VMP-a isporučenih na svako gospodarstvo za proizvodnju hrane, planove liječenja, uključujući identifikaciju životinja i razdoblje karencije, zatim podatke o osjetljivosti na antimikrobne lijekove, komentare koji se odnose na reakciju životinja na liječenje, ispitivanje nuspojava na antimikrobno sredstvo (OIE, 2019.).

2.7.7. Odgovornosti u proizvodnji

Proizvođači hrane životinjskog podrijetla bi trebali u suradnji sa veterinarom u proizvodnju implementirati programe zdravlja i dobrobiti životinja u svrhu zdravlja i sigurnosti hrane. Preventivne mjere mogu npr. uključivati programe cijepljenja i biosigurnosti. Proizvođač hrane životinjskog podrijetla osigurava korištenje samo propisanih antimikrobnih sredstava od strane veterinara, pod vodstvom i nadzorom veterinara, u skladu sa uputama. Vodi evidenciju o bakterijskoj osjetljivosti i te podatke daje veterinaru. Proizvođač prati karenciju te o njoj vodi evidenciju. Evidencije koje vodi o VMP-u s antimikrobnim sredstvom sadržavaju: ime veterinara koji je propisao lijek, datum primjene, identifikacija životinje,

klinički razlog korištenja, doza, trajanje karencije i datum njezina prestanka, rezultati laboratorijskih testiranja i efikasnost terapije. VMP kojemu je istekao rok trajanja odlaže na pravilan način. Mora osigurati izolaciju bolesne ili uginule životinje (OIE, 2019.).

Opskrba farmera medicinskom hranom za životinje koja sadrži antimikrobna sredstva od strane proizvođača hrane za životinje treba biti propisana, a propisuje je veterinar. Alternativno, takvu hranu mogu propisati druge osposobljene osobe ovlaštene za propisivanje VMP-a koji sadrži antimikrobna sredstva u skladu s nacionalnim zakonodavstvom i pod nadzorom veterinara. Proizvođači hrane za životinje koji pripremaju medicinsku hranu rade to prema pravilima koje utvrđuje nadležno tijelo u skladu s nacionalnim zakonodavstvom. Sva medicinska hrana i medicinski premiksi moraju biti odgovarajuće označeni. Proizvođači moraju slijediti pravila racionalne uporabe antimikrobnih sredstava i o tome voditi evidenciju. Moraju osigurati korištenje sredstva samo iz provjerenih izvora, prilagoditi količinu vrsti i namjeni u skladu s deklaracijom. Potrebno je osigurati i pravilno deklariranje, upute za korištenje i trajanje karencije, različita upozorenja te se mora spriječiti kontaminacija druge hrane za životinje (OIE, 2019.).

3. Rasprava

Bakterije su kroz mnogo godina evolucije razvile različite mehanizme prilagodbe okolini. Prilagodile su se različitim neprijateljskim okruženjima, uključujući i ljudski organizam, natječući se za hranu i izbjegavajući napad drugog organizma i imunološkog sustava. Prilagodba na stresore je važna kako bi bakterije uspostavile svoju biološku nišu. Razvoj antimikrobne rezistencije je očekivani mehanizam prilagodbe bakterija na okolinu i jasno prikazuje principe evolucije (ARIAS i MUNITA, 2016.). Zadnjih desetljeća je došlo do masovne uporabe antimikrobnih lijekova u humanoj i veterinarskoj medicini te se svijet suočavam sa ubrzanim porastom pojave antimikrobne rezistencije (OIE, 2020. a). Specifične reakcije bakterija na antibiotike su rezultirale mutacijama, stjecanjem genetskog materijala ili promjenama u ekspresiji gena dovodeći do razvitka rezistencije na gotovo sve dostupne antibiotike (ARIAS i MUNITA, 2016.). Lijekovi posljedično rezistenciji postaju neučinkoviti, a infekcije su teže izlječive ili neizlječive. Svjetska zdravstvena organizacije je antimikrobnu rezistenciju proglasila jednom od 10 najvećih globalnih prijetnji javnom zdravlju (WHO, 2020.).

Antibiotici su važni u liječenju uobičajenih i složenih infekcija ljudi, životinja i usjeva. Neki od primjera kod kojih su antimikrobni lijekovi od naročite važnosti su imunosuprimirani pacijenti, pacijenti na dijalizi i kemoterapiji, stanje sepse, carski rez i transplantacije organa (OECD, 2018.). Posljedično rezistenciji liječnici sve češće koriste lijekove koji su posljednja opcija u liječenju pacijenata. Takve opcije mogu biti skuplje, uzrokovati više nuspojava, a uz to su u nekim zemljama često nedostupne. Kod zemalja u razvoju neke od dječjih bolesti poput malarije, pneumonije i drugih respiratornih bolesti, te dizenterija, više ne mogu biti izliječene mnogim starijim antibioticima (WHO, 2015.). Antimikrobna rezistencija umanjuje napredak zdravstva, napredak u proizvodnji hrane i napredak u očekivanom životnom vijeku. Ona može zahvatiti bilo koju osobu u bilo kojoj životnoj dobi, naročito ako osoba prima zdravstvenu zaštitu ili ima oslabljeni imunitet i veći rizik od infekcije (CDC, 2019.). Stariji i djeca su najosjetljiviji. Razvoj rezistentnih infekcija je značajno veći kod djece do 12 mjeseci starosti i kod odraslih starijih od 70 godina. Gotovo 40 % zdravstvenog tereta izazvanog AMR-om uzrokuju bakterije rezistentne na antibiotike posljednje linije obrane kao što su karbapenemi i kolistin kada je izlječenje teško, a nekad i nemoguće (ECDC, 2018.). Rezistencija na antimikrobne lijekove je odgovorna za oko 33 000 smrtnih slučajeva godišnje u EU, a uzrokuje i visoke ekonomske troškove (OECD, 2018.).

Neracionalna uporaba antibiotika i neadekvatna prevencija infekcija može povećati šansu razvitka rezistencije i njezinog širenja, a zabilježena je u svim zemljama svijeta. Otporni mikrobi mogu se brzo širiti u zajednici, opskrbi hranom, zdravstvenim ustanovama i okolišu (primjerice voda i tlo). Neke vrste rezistentnih mikroba mogu se širiti s čovjeka na čovjeka. Jedan takav primjer su neke bakterije roda *Enterobacteriaceae* otporne na karbapeneme koje mogu preživjeti i rasti u odvodima zdravstvenih ustanova te se širiti na pacijente i u okoliš putem otpadnih voda. Otporni mikrobi mogu se širiti između životinja i ljudi hranom ili kontaktom sa životinjama. Jedan takav primjer je bakterija *Salmonella* Heidelberg koja može zahvatiti i ljude i stoku. Rezistentni mikroorganizmi mogu se širiti i u okolišu. Gljiva *Aspergillus fumigatus* može uzrokovati bolest kod ljudi sa oslabljenim imunološkim sustavom te je rezistentan oblik pronađen na usjevima tretiranim fungicidima (CDC, 2019.). Gubitak učinkovitih antimikrobnih sredstava poljoprivrednicima, stočarstvu i prehrambenoj industriji predstavlja štetu u proizvodnji hrane i obiteljskoj egzistenciji. Dodatan rizik postoji za radnike u stočarstvu koji su izloženi životinjama koje nose rezistentne bakterije. Primjerice, poljoprivrednici u radu sa govedima, svinjama i peradi koja su inficirana sa bakterijom *Staphylococcus aureus* rezistentnom na meticilin imaju mnogo veći rizik za kolonizaciju ili infekciju ovom bakterijom (WHO, 2015.).

Zdravstveni problemi današnjice su često složeni i višefaktorski te nadilaze granice država i vrsta. Malo je vjerojatno da će ih zaseban medicinski, veterinarski ili ekološki pristup umanjiti (JEGGO i MACKENZIE, 2019.). Pristup “Jedno zdravlje” čiji je pojam uveden početkom 2000. godine sažima ideju da je zdravlje ljudi i životinja međusobno ovisno i povezano s zdravljem ekosustava u kojemu se nalaze (OIE, 2020. b).

Veterinari pristupom “Jednog zdravlja” imaju veliku ulogu u očuvanju javnog zdravlja. Racionalna uporaba antimikrobnih lijekova u veterinarskoj medicini je važna kako bi prevenirali razvoj rezistencije na antibiotike, a naročito na one koji se koriste u humanoj medicini. Pravilnom i racionalnom uporabom antibiotika veterinari doprinose dobrobiti i zdravlju životinja, ali i smanjenju razvitka različitih mehanizama rezistencije, smanjenju širenja determinanti rezistencije među bakterijama i smanjenju širenja rezistentnih vrsta bakterija među životinjama te sa životinja na ljude i u okolišu.

4. Zaključci:

1. Antimikrobna rezistencija je otpornost mikroorganizama na lijekove na koje su prethodno bili osjetljivi.
2. Antimikrobna rezistencija je jedan od najvećih zdravstvenih problema današnjice koji uzrokuje sve više neizlječivih infekcija sa posljedičnim smrtnim ishodima i ekonomskim troškovima.
3. Pristup “Jedno zdravlje” je multidisciplinarnan pristup koji povezuje zdravlje ljudi i životinja te očuvanje okoliša.
4. Stručnjaci iz područja veterinarske medicine imaju značajnu ulogu unutar “Jednog zdravlja”.
5. Racionalna uporaba antimikrobnih lijekova u veterinarskoj medicini važna je kako bi prevenirali razvoj rezistencije u humanoj medicini.
6. Prijenos rezistencije je moguć sa životinja na ljude hranom, izravnim dodirima sa domaćim životinjama i životinjama kućnim ljubimcima te prijenosom rezistencije u okolišu.
7. Racionalna uporaba antimikrobnih lijekova doprinosi očuvanju učinkovitosti antimikrobnih lijekova.
8. Razvijene su smjernice i preporuke za veterinare kojima se osigurava pravilan odabir antimikrobnog lijeka u svrhu zaštite dobrobiti i zdravlja životinje, ali i u svrhu racionalnog korištenja antimikrobnih lijekova s obzirom na razvoj i širenje rezistencije.
9. Racionalno korištenje antimikrobnih lijekova je prioritet u smanjenju rezistencije s obzirom da je razvoj novih lijekova spor i skup postupak koji u konačnici neracionalnom uporabom vodi do rezistencije i kod novih lijekova.

5. Popis literature

ALBERTÍ, S., V. J. BENEDÍ M. DEL CARMEN CONEJO, A. DOMÉNECH-SÁNCHEZ, S. HERNÁNDEZ-ALLÉS, L. MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, M. PASCUAL, J. M. TOMÁS (2003): Role of *Klebsiella pneumoniae* OmpK35 porin in antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 47, 3332-3335.
doi:10.1128/aac.47.10.3332-3335.2003

AMINOV, R. A. (2010): Brief History of the Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges for the Future. *Front. Microbiol.* 1, 1-7.
doi: 10.3389/fmicb.2010.00134

ANETOH, M., M. IWEH, B. OGBONNA, M. OKONTA, N. SUNDAY (2019): Assessment of disposal practices of expired and unused medications among community pharmacies in Anambra State southeast Nigeria: a mixed study design. *J. Pharm. Policy. Pract.* 12(1), 12.
doi:10.1186/s40545-019-0174-1

ARIAS, C.A., J. M. MUNITA (2016): Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol. Spectr.* 4(2), 10.
doi:10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015ž

ARYA, S., K. ASIANI, J. L. HOBMAN, D. G. J. LARSSON, C. PAL, C. RENSING, D. J. STEKEL (2017): Metal resistance and its association with antibiotic resistance. *Adv. Microb. Physiol.* 70, 261–313.
doi:10.1016/bs.ampbs.2017.02.001

ATLAS, R.M. (2013): One Health: Its origins and future. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 365, 1–13.
doi:10.1007/82_2012_223

AVMA (2008): One health: a new professional imperative. One Health Initiative Task Force Final Report. https://www.avma.org/sites/default/files/resources/onehealth_final.pdf.

AVMA (2020): AVMA definitions of antimicrobial use for treatment, control, and prevention. <https://www.avma.org/resources-tools/avma-policies/avma-definitions-antimicrobial-use-treatment-control-and-prevention>

BAPTISTE, K. E., B. CATRY, E. DUIJKEREN, C. GREKO, A. MATEUS, M. A. MORENO, C. POMBA, S. Pyörälä, M. RANTALA, M. RUŽAUSKAS (2017): Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals. *J. Antimicrob. Chemother.* 72, 957–968.
doi: 10.1093/jac/dkw481

BASTIÁN, M.R., P.C. ROBLEDO (2019): EU-JAMRAI: Useful guidelines and tools to improve the prudent use of antimicrobials in animal health: Results of a European Survey. https://eu-jamrai.eu/wp-content/uploads/2020/02/EUjamrai_Useful-guidelines-and-tools-for-prudent-use-of-antimicrobials-in-animal-health_WP7_AEMPS-FHI_2020.02.13.pdf.

BBOSA, G., N. MWEBAZA, J. ODDA, D. KYEGOMBE, M. NTALE (2014): Antibiotics/antibacterial drug use, their marketing and promotion during the post-antibiotic golden age and their role in emergence of bacterial resistance. *Health*. 6, 410-425.
doi: 10.4236/health.2014.65059

BEANGE, I., M. J. DUCROTOY, A. L. OKELLO, S. C. WELBURN (2015). The neglected zoonoses—the case for integrated control and advocacy. *Clin. Microbiol. Infect.* 21(5), 433–443.
doi:10.1016/j.cmi.2015.04.011

BETTERMANN, A., K. BLAU, E. FORNEFELD, S. JECHALKE, K. SMALLA, T. STALDER, E.M. TOP, Y. VANROBAEYS (2018): The transferable resistome of produce. *MBio*. 9(6).
doi:10.1128/mBio.01300-18

BEZUIDENHOUT, C. C., P.T. BIYELA, J. LIN (2004): The role of aquatic ecosystems as reservoirs of antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes. *Water Sci Technol.* 50(1), 45-50.

BO, G. (2000): Giuseppe Brotzu and the discovery of cephalosporins. *Clin. Microbiol. Infect.* 3, 6-9.
doi:10.1111/j.1469-0691.2000.tb02032.x

BRINKMAN, F. S., R. E. HANCOCK (2002): Function of pseudomonas porins in uptake and efflux. *Annu Rev Microbiol.* 56, 17-38.
doi:10.1146/annurev.micro.56.012302.160310

CALMES, F., V. M. D’COSTA, R. DEBRUYNE, D. FROSE, G. B. GOLDING, L. KALAN, C. E. KING, M. MORAR, H. N. POINAR, C. SCHWARZ, W. W. L. SUNG, G. D. WRIGHT, G. ZAZULA (2011): Antibiotic resistance is ancient. *Nature*. 477, 457-461.
doi:10.1038/nature10388

CARMELI, Y., O. CARS, C. G. GISKE, D. L. MONNET (2008): Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob. Agents. Chemoter.* 52(3), 813–821.

doi:10.1128/AAC.01169-07

CDC (2019): Antibiotic resistance threats in the United States.

<https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>.

CINAT, M. E., F. NASTANSKI, W. C. WALLACE (2000): New epidemiology for postoperative nosocomial infections. *Am. Surg.* 6(9), 874–878.

CLOECKAERT, A., B. DOUBLET, C. KEHRENBERG, S. SCHWARZ (2004): Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and fluorfenicol. *FEMS Microbiol. Rev.* 28(5), 519-49.

doi: 10.1016/j.femsre.2004.04.001

CVM-MSU (2011): The golden age of antibacterials.

<http://amrls.cvm.msu.edu/pharmacology/historical-perspectives/the-golden-age-of-antibacterials>.

DJORDJEVIC, S. P., M. S. BRANWEN (2019): A One Health genomic approach to antimicrobial resistance is essential for generating relevant data for a holistic assessment of the biggest threat to public health. *Microbiol. Aust.* 40, 73-76.

doi:10.1071/MA19021

EC (2017): AMR: a major European and Global challenge.

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_2017_factsheet.pdf.

ECDC (2017): Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).

<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>.

ECDC (2018): Antibiotic resistance-an increasing threat to human health.

<https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antibiotic-resistance-increasing-threat-human-health>.

ECDC, EFSA i EMA (2017): ECDC, EFSA and EMA Joint Scientific Opinion on a list of outcome indicators as regards surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in humans and food-producing animals. EFSA Journal, 15(10).

doi: 10.2903/j.efsa.2017.5017

EFSA (2020): Antimicrobial resistance in the EU: infections with foodborne bacteria becoming harder to treat. <http://www.efsa.europa.eu/en/news/antimicrobial-resistance-eu-infections-foodborne-bacteria-becoming-harder-treat>.

EFSA i ECDC, (2019): The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017. EFSA Journal. 17(2).

doi: 10.2903/j.efsa.2019.5598EFSA

EMA i AMEG (2016): Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/updated-advice-use-colistin-products-animals-within-european-union-development-resistance-possible_en-0.pdf

ELONGAVA, A., G. KAPOOR, S. SAIGALL (2017): Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol. 33, 300-305.

Doi:10.4103/joacp.JOACP_349_15

EMA (2018, a): Guideline on the summary of product characteristics 5 (SPC) for veterinary medicinal products containing 6 antimicrobial substances.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/draft-guideline-summary-product-characteristics-spc-veterinary-medicinal-products-containing_en.pdf.

EMA (2018, b): Categorisation of antibiotics in the European Union.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific_en.pdf.

EMA (2020): Categorisation of antibiotics for use in animals.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible-use_en.pdf.

FAO i OIE (2020): Protecting health, facilitating trade. <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/en/>.

GARDNER, J., L.H. TOLEDO-PEREYRA, L. ZAFFIRI (2012): History of Antibiotics: From Salvarsan to Cephalosporins. *J. Invest. Surg.* 25(2), 67-77.
doi:10.3109/08941939.2012.664099

GILMORE, M. S., L. E. HANCOCK, J. M. MANSON (2010): Mechanisms of chromosomal transfer of *Enterococcus faecalis* pathogenicity island, capsule, antimicrobial resistance, and other traits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 107(27), 12269-74.
doi:10.1073/pnas.1000139107

GOULD, K. (2016): Antibiotics: from prehistory to the present day. *J. Antimicrob. Chemoth.* 71(3), 572-575.
doi:10.1093/jac/dkv484

HAPIH (2020): Zoonoze. <https://www.hah.hr/potrosacki-kutak/zoonoze/>.

HAQ, Q., A. T. JAN, A. H. MONDAL, S. RAHMAN, M. T. SIDDIQUI, I. SULTAN (2018): Antibiotics, Resistome and Resistance Mechanisms: A Bacterial Perspective. *Front Microbiol.* 9, 2066.
doi:10.3389/fmicb.2018.02066

HAWKEY, P. M., A. M., JONES (2009): The changing epidemiology of resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 64.
doi: 10.1093/jac/dkp256

HÖGBERG, L.D., A. HEDDINI, O. CARS (2010): The global need for effective antibiotics: challenges and recent advances. *Trends Pharmacol. Sci.* 31(11), 509-515.
doi:10.1016/j.tips.2010.08.002

HZJZ (2018, a): Antimikrobna rezistencija. <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/antimikrobna-rezistencija/>.

HZJZ (2018, b): JAMRAI-Joint action on antimicrobial resistance and health care associated infections. <https://www.hzjz.hr/projekti/joint-action-on-antimicrobial-resistance-and-health-care-associated-infections/>.

JAMES, C.E., J. M. PAGES, M. WINTERHALTER (2008): The porin and the permeating antibiotic: a selective diffusion barrier in Gram-negative bacteria. *Nat. Rev. Microbiol.* 6(12), 893-903.

doi:10.1038/nrmicro1994

JEGGO, M., J. S. MACKENZIE (2019): The One Health Approach: Why Is It So Important?. *Trop. Med. Infect. Dis.* 4(2), 88.

doi:10.3390/tropicalmed4020088

JEGGO, M., J. S. MACKENZIE, S. MCKINNON (2014): One Health: From Concept to Practice. *Confronting Emerging Zoonoses.* 163–189.

doi:10.1007/978-4-431-55120-1_8

KAHN L. H., R. KOCK., B. J. NATTERSON-HOROWITZ, M. PAPPALIOANOU, P. M. RABINOWITZ (2017): Incorporating one health into medical education. *BMC. Med. Educ.* 17, 45.

doi:10.1186/s12909-017-0883-6

KÜMMERE, K. (2003): Significance of antibiotics in the environment. *J. Antimicrob. Chemother.* 52, 5-7.

doi: 10.1093/jac/dkg293

MARTINEZ, J. L. (2009). Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. *Environ. Pollut.* 157(11), 2893–2902.

doi:10.1016/j.envpol.2009.05.051

MURRAY, B. E., K. V. SINGH, G. M. WEINSTOCK (2002): An Enterococcus faecalis ABC homologue (Lsa) is required for the resistance of this species to clindamycin and quinupristin-dalfopristin. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 46(6), 1845-1850.

doi:10.1128/aac.46.6.1845-1850.2002

OECD (2018): Stemming the Superbug Tide: Just A Few Dollars More.

<https://doi.org/10.1787/9789264307599-en>.

OIE (2019): Terrestrial Animal Health Code. čl. 6.10.2, 6.10.6., 6.10.7, 6.10.8,

<https://www.oie.int/en/standard-setting/terrestrial-code/access-online/>.

OIE (2020, a): Responsible and prudent use of antimicrobials. <https://www.oie.int/en/for-the-media/amr/prudent-and-responsible-use/>.

OIE (2020, b): One Health “at a glance”. <https://www.oie.int/en/for-the-media/onehealth/>.

OIE (2020, c): Food Safety. <https://www.oie.int/en/food-safety/animal-production-food-safety/>.

PALMA, E., P. RONCADA, B. TILOCCA (2020): Antimicrobial Resistance in Veterinary Medicine: An Overview. *Int. J. Mol. Sci.* 21(6), 1914.

doi:10.3390/ijms21061914

PHE (2015): Health matters: Antimicrobial resistance.

<https://www.gov.uk/government/publications/health-matters-antimicrobial-resistance/health-matters-antimicrobial-resistance>.

POOLE, K. (2005): Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 56, 20-51.

doi:10.1093/jac/dki171

RAMIREZ, M. S., M. E. TOMALSKY (2010): Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resist. Updat.* 13(6), 151–171.

doi: 10.1016/j.drug.2010.08.003

SÖRGEL, F. (2004, a): The Return of Ehrlich's 'Therapia Magna Sterilisans' and Other Ehrlich Concepts?, Series of Papers Honoring Paul Ehrlich on the Occasion of His 150th Birthday. *Chemotherapy.* 50(1), 6–10.

doi:10.1159/000077277

SÖRGEL, F. (2004, b): Dosing the Magic Bullets. World Conference on Dosing of Antiinfectives, Nürnberg, Germany. *Chemotherapy.* 50(1), 1-5.

doi:10.1159/000077276

ŠEOL, B., K. MATANOVIĆ, S. TERZIĆ (2010): Antimikrobna terapija u veterinarskoj medicini. Medicinska naklada, Zagreb, pp. 2-41.

TAN S. Y., Y. TATSUMURA (2015): Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of penicillin. *Singap. Med. J.* 56(7), 366-367.
doi:10.11622/smedj.2015105

WCS (2004): OneWorld-One Health: Building Interdisciplinary Bridges.
http://www.oneworldonehealth.org/sept2004/owoh_sept04.html.

WHO (2015): Global action plan on antimicrobial resistance.
<https://www.who.int/publications/i/item/global-action-plan-on-antimicrobial-resistance>.

WHO(2017, a): One Health. <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/one-health>.

WHO (2017, b): WHO guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258970/9789241550130-eng.pdf?sequence=1>.

WHO (2019): Highest Priority Critically Important Antimicrobials.
<https://www.who.int/foodsafety/cia/en/>.

WHO (2020): Antimicrobial resistance. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.

WRIGHT, G. D. (2010.): Q&A: Antibiotic resistance: where does it come from and what can we do about it?. *BMC. Biol.* 8, 123.
doi:10.1186/1741-7007-8-123

6. Sažetak

Pojam “Jedno zdravlje” odnosi se na očuvanje zdravlja ljudi i životinja te očuvanje okoliša. To je multidisciplinarni pristup u kojemu sudjeluju i stručnjaci iz područja veterinarske medicine. “Jedno zdravlje” se često povezuje s antimikrobnom rezistencijom, zoonozama i sa sigurnošću hrane. Posljedično neracionalnoj uporabi antimikrobnih lijekova dolazi do stvaranja i širenja antimikrobne rezistencije te smanjenja učinkovitosti lijekova. Prijenos rezistencije moguć je sa životinja na ljude i to hranom, izravnim dodirima sa domaćim životinjama i životinjama kućnim ljubimcima, te je moguć i prijenos rezistencije u okolišu. Razvijene su smjernice i preporuke u svrhu racionalne uporabe antimikrobnih lijekova u veterinarskoj medicini kako bi se očuvalo zdravlje ljudi i životinja. Racionalnom uporabom antimikrobnih lijekova u veterinarskoj medicini moguće je prevenirati razvitak rezistencije u humanoj medicini i očuvati učinkovitost lijekova u borbi protiv infekcija.

Ključne riječi: antimikrobni lijekovi, antimikrobna rezistencija, „Jedno zdravlje“

7. Summary

The importance of the rational use of antimicrobial drugs within the concept of “One Health”

The term “One Health” refers to the preservation of human and animal health and the preservation of the environment. It is a multidisciplinary approach in which experts in the field of veterinary medicine also participate. “One Health” is often associated with antimicrobial resistance, zoonoses and food safety. As a result of irrational use of antimicrobial drugs, antimicrobial resistance is often developed and the effectiveness of drugs is reduced. The transmission of resistance is possible from animals to humans through food and direct contact with domestic animals and pets as well as in the environment. Guidelines and recommendations have been developed for the rational use of antimicrobial drugs in veterinary medicine in order to preserve human and animal health. By rational usage of antimicrobial drugs in veterinary medicine, development of resistance in humans can be prevented and the effectiveness of drugs in the fight against infections can be preserved.

Key words: antimicrobial drugs, antimicrobial resistance, „One Health“

8. Životopis

Rođena sam 21. 03. 1994. godine u Čakovcu. Po završetku osnovne škole upisala sam opći smjer Gimnazije Josipa Slavenskog Čakovec. Završetkom srednje škole, 2012. godine upisujem Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu gdje sam odabrala usmjerenje “Kućni ljubimci”.