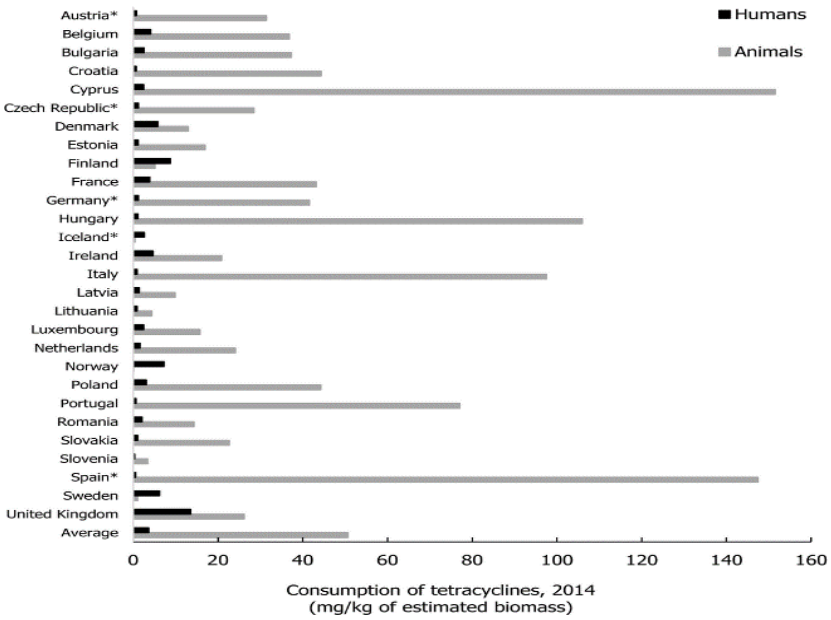
МИНИСТЕРСТВО НА ЗЕМЕДЕЛИЕТО, ХРАНИТЕ И ГОРИТЕ
ЦЕНТЪР ЗА ОЦЕНКА НА РИСКА
ПО ХРАНИТЕЛНАТА ВЕРИГА

10.Употреба на тетрациклини и развитие на антимикробна резистентност към тях

10.1.Потребление на тетрациклини по държави

Средното потребление на тетрациклини при **хората** и продуктивните **животни** е съответно 3,6 и 50,6 mg на kg биомаса, като границите му варират от 0,3-13,5 (междинна стойност - 1,8) mg/kg при хората и 0,1-151,5 (междинна стойност -25,1) mg/kg при животните.

В **24 държави членки** употребата на тетрациклини при продуктивните животни в повечето случаи значително надвишава това при хората, а само в **четири** е на по-ниски нива. В различните държави се наблюдават значителни разлики в количествата на тетрациклините, прилагани при продуктивните животни. Не е установена значителна връзка между приема на тетрациклини при хора и продуктивни животни в отделните държави (връзката на Spearman, ρ= 0,36)



Фигура 1: Средно потребление на тетрациклини при хора и продуктивни животни в държавите от ЕС / ЕИП, 2014 г.

Звездата (*) показва, че за хуманната медицина са предоставени данни само за извънболничното потребление. Съгласно предоставените данни за двата сектора, изчисленото средно потребление (%) в болничния сектор **е 2,9%** от общото национално потребление на антимикробни средства през 2014 г. за държавите членки на ЕС/ЕИП.

Забележки: 1) трябва да се има предвид, че представените оценки не са окончателни и трябва да се тълкуват внимателно. Ограниченията, които възпрепятстват сравнението на приема на антимикробни средства при хора и животни, са описани в Раздел 14 от доклада.

2) Средната стойност - представлява изчислената средна стойност на данните от включените в анализа страни.

10.2. Употреба на тетрациклини при хора и развитието на антимикробна резистентност при бактерии от човешки изолати

Тетрациклините са широкоспектърни антимикробни средства, използвани за лечение на инфекции, причинени от грам-отрицателни и грам-положителни бактерии. Тези средства обикновено не се използват за лечение на инфекции причинени от *E. coli* при хората и поради това, резистентността към тетрациклини при инвазивни изолати на *E. coli* от хора не е под наблюдение.

Изолати на *Salmonella Enteritidis, S.Typhimurium, монофазна S. Typhimurium* и *S. Infantis*

Общото потребление на тетрациклини (извънболнично и болнично) и само извънболничното са свързани значително с резистентността към тетрациклини на ***S. Enteritidis*** при хората за 2013 и 2015 г.

Не е установена такава съществена зависимост между общото потребление на тетрациклини (извънболнично и болнично) и появата на резистентност към тях *при* ***S. Typhimurium, монофазна S. Typhimurium и S. Infantis*** за 2013, 2014 и 2015 г. Изключение е **2013 г**., за която е установено, че общият прием на тетрациклини е свързан с появата на резистентност в изолатите на ***S. Typhimurium***.

Campylobacter jejuni и Campylobacter coli

За 2015 г. данните за появата на резистентност към тетрациклини при ***C. coli*** и ***C. jejuni*** от инфектирани хора са докладвани съответно от 14 и 15 държави. Броят на изолатите, получени за всяка страна варира от 39 до 844 за *C. coli* и от 31 до 4,472 за *C. Jejuni*, а проявената резистентност към тетрациклини при *C. coli* варира от 29,4% до 95,3%, а в *C. jejuni* - от 13,2% до 81,8%.

За да се оцени възможната взаимовръзка между приема на тетрациклини и появата на резистентност към тях при *Campylobacter spp*., е анализирано общото им потребление (извънболнично и болнично) и само извънболничното, по отношение на *C. coli и C. jejuni* за периода 2013-2015 г. При анализ на данните за **общото потребление** на тетрациклини и появата на резистентност към тях при *C. coli* и *C. jejuni*, не е открита съществена връзка. Статистически важни зависимости между **извънболничното потребление** на тетрациклини и устойчивостта към тях, са открити за *C. jejuni* през 2013 г. и 2015 г ., а за *C. coli* през 2014 г.

10.3. Сравнение между употребата на тетрациклини при животни и изграждането на резистентност при бактериите от животински изолати

Приложение на тетрациклини при продуктивни животни

За да се проучат възможните взаимовръзки между употребата на тетрациклини и резистентността към тях, показателят SIMR[1] към тетрациклини в индикаторни *E. coli, Salmonella spp., C. jejuni* и *C. coli* е сравнен с прилагането на тетрациклини при животни

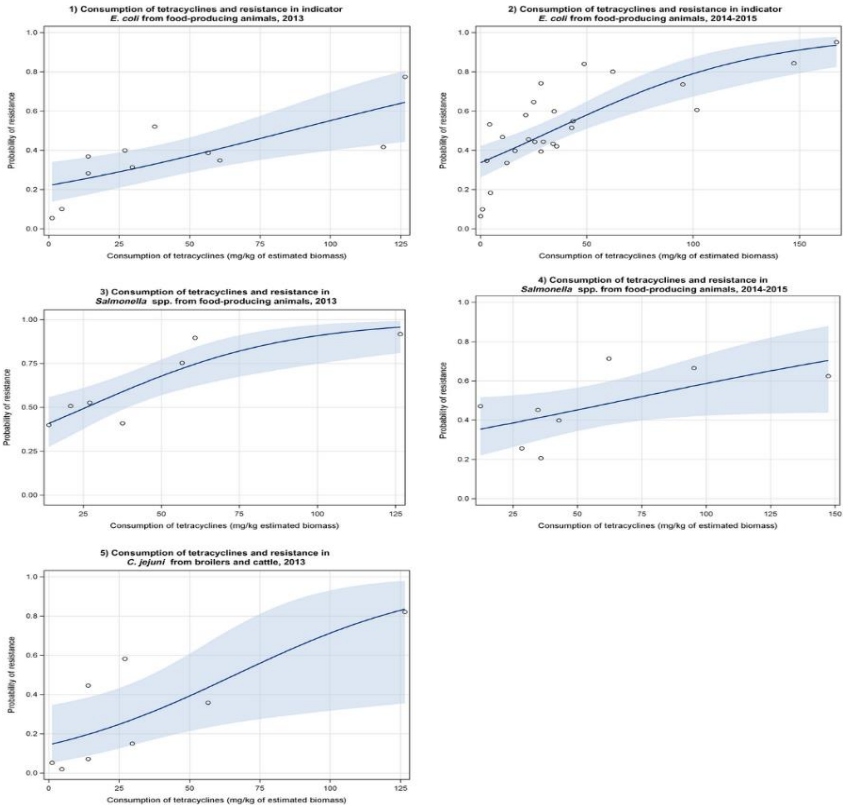
[1] SIMR – общ показател за микробиологична резистентност за продуктивните животни

(изразено в mg /kg оценена биомаса) за 2013 г., и средното потребление на национално равнище през 2014 г. и 2015 г.

Категорията **„продуктивни животни“** включва бройлери, свине и говеда за **2013** г. и бройлери, пуйки, свине и телета за периода **2014-2015 г.** Обикновено се наблюдават значителни вариации в резистентността към тетрациклини при индикаторни *E. coli, Salmonella spp., C. jejuni* и *C. coli* между държавите, включени в анализа. Потреблението на тетрациклини варира от няколко единици до повече от 150 mg / kg оценена биомаса. Статистически важни положителни връзки между резистентността към тетрациклини в индикаторни *E. coli и Salmonella spp*. и приемът на тетрациклини при животните обикновено се наблюдават за 2013 г. и 2014 и 2015 г. За *C. jejuni* това е установенено през 2013 г.

В таблица 33 от доклада на трите агенции са отразени резултатите от логистичната регресия за употреба на тетрациклини при продуктивни животни, изразени в mg/kg оценена биомаса/ на година, и вероятността за поява на резистентност към тях в бактерии от продуктивни животни.

Р. България е предоставила данни за резистентност към тетрациклини при индикаторни *E. coli* от продуктивни животни за 2014 г. и 2015 г.



Фигура 2: Графики на логистичен регресионен анализ на прием на тетрациклини при продуктивни животни и вероятността за резистентност към тетрациклини в индикаторни *E.coli* от продуктивни животни (1) 2013 и (2) 2014-2015, в *Salmonella spp.* от продуктивни животни (3) 2013 и (4) 2014-2015, и (5) *C. jejuni* от бройлери и говеда през 2013 г.

Точките представляват страните, включени в анализа.
Категорията „продуктивни животни“ включва бройлери, свине и говеда за 2013 г. и бройлери, пуйки, свине и телета за периода 2014-2015 г.

Приложение на тетрациклини при свине и птици

Оцененото потребление на тетрациклини **при свине** (изразено в DDDvet /kg оценена биомаса)[2] е сравнено с появата на резистентност към тетрациклини в индикаторни *E. coli* от кланични свине през 2013 г. и 2015 г., съответно за 12 и 18 докладващи страни. Установена е зависимост между приема и резистентността и за двете години.

В таблица 34 от доклада са отразени резултатите от логистична регресия за очаквания прием на тетрациклини при свине и домашни птици, изразени в DDDvet /kg оценена биомаса/ за година и вероятността за поява резистентност към тях в бактерии от кланични свине и птици.

Р. България е предоставила данни за резистентност към тетрациклини при индикаторни *E. coli* от кланични свине за 2015 г. и птици – за 2014 г. и при *Salmonella spp.* от птици за 2014 г.

Оцененият прием на тетрациклини при **домашните птици**, изразен в DDDvet/kg биомаса, е сравнен с появата на резистентност към тетрациклини при индикаторни *E. coli, Salmonella spp.* и *C. jejuni* от бройлери и пуйки през 2013 г. и 2014г. Данните за резистентността към ципрофлоксацин и приемът на тетрациклини при домашните птици са предоставени общо, съответно от 15 и 20 държави за *Salmonella spp*. за 2013 г. и 2014 г., от 26 държави за индикаторни *E.coli* за 2014 г. и от 24 държави за *C. jejuni* за 2014 г.

Установена е положителна зависимост между приема на тетрациклини и резистентността към тях в индикаторни *E. coli* и *C. jejuni* през 2014 г., докато при изолатите на *Salmonella spp.* през 2013 г. и 2014 г. не е установена съществена зависимост.

10.4. Сравнителен анализ на резистентността към тетрациклини при бактерии от човешки и животински изолати

Проява на резистентност към тетрациклини при *Salmonella spp.* и *Campylobacter spp*. е установена при хора и продуктивни животни, но със значителни вариации в държавите от ЕС / ЕИП.

Резистентност при S. *Typhimurium, S. Enteritidis* и *S. Infantis* от животни и хора

През 2013-2015 г. само някои държави са предоставили данни за продуктивните животни и за хората за различните видове серовари на ***Salmonella spp.,*** което не е позволило извършването на анализ. За 2013 г. не е установена връзка между резистентността към тетрациклини при ***S. Typhimurium*** от свине и резистентността към тетрациклиини при *S. Typhimurium* от хора.

За разлика от 2013 г., за 2014 г. е установено, че резистентността към тетрациклини при ***S. Enteritidis*** от бройлери е значително свързана с резистентността към тетрациклини на същия причинител изолиран от хора. При игнориране на най-голямата стойност за 2014 г. връзката става несъществена.

Резистентността към тетрациклини при ***S. Infantis*** от бройлери (2013 и 2014 г.) е значително свързана с резистентността към тетрациклини на същия причинител изолиран от хора.

[2] *DDDvet* - определени дневни дози за животни /за килограм биомаса

При използваните обобщени данни за 2014 г. и 2015 г., е установена значителна взаимовръзка между резистентността към тетрациклини на ***Salmonella spp.*** от хора с резистентността към тетрациклини на *Salmonella spp.* от продуктивни животни (SIMR).

Резистентност при *Campylobacter jejuni* от животни и хора

Установена е съществена връзка между резистентността към тетрациклини ***на C. jejuni*** от бройлери през 2013 и 2014 г., на ***C. jejuni*** от пуйки през 2014 г. и резистентността към тетрациклини при хората. [Данните *за Campylobacter coli* са недостатъчни и поради това не са включени].

10.5. Употреба на тетрациклини при продуктивни животни, сравнена с резистентността към тетрациклини в бактериите от човешки изолати

Данните за резистентност към тетрациклини са получени *за* ***Salmonella spp., S. Typhimurium, S. Enteritidis, S. Infantis, монофазна S. Typhimurium, C. coli* и *C.jejuni*** от инфекции при хората, като същите са сравнени с използването на тетрациклини при животните през 2013, 2014 и 2015 г.

Наличните данни **за *Campylobacter spp***. са по-малко от тези за *Salmonella spp.* Съществена връзка между употребата и резистентността към тетрациклини са наблюдавани в изолатите на **C. *coli* и *C. jejuni*** за 2013 и 2014 г., а за 2015 г. те са незначителни. **Положителна зависимост е наблюдавана при *Salmonella spp.* между употреба на тетрациклини при животните и поява на резистентност при изолати от инфектирани хора и през трите години на проучването, въпреки че пикът й е през 2013 г.**

10.6. Многовариантен анализ

Данни за устойчивостта към тетрациклини при инфектирани хора са получени за *Salmonella spp., S. Typhimurium, S. Enteritidis, S. Infantis, монофазна S. Typhimurium, C. coli и C. jejuni.* С изключение на *C. coli* те могат да бъдат анализирани чрез многовариантен модел.

За *Salmonella spp*. многовариантният анализ обхваща само **11 държави**, за които има налични данни. Не е установена съществена връзка между резистентността при изолати от хората и други изолати.

Връзката между употребата на тетрациклини при животни и резистентността при изолати на *Salmonella spp*. при животни е значителна.

За *C. jejuni,* от наличните данни за **14 държави**, директното влияние на резистентността при домашни птици върху резистентността при човешки изолати се оценява на 0.746, докато косвеният ефект от употребата на тетрациклини при животни се оценява на 0.530, установен чрез значителната връзка между употребата на тетрациклини при животните и резистентността на животинските изолати.

10.7. Основни изводи за тетрациклините

- **В повечето държави членки количеството тетрациклини, употребявани при продуктивните животни, значително надвишава това,** което се приема от хората. Между отделните държави съществуват големи различия относно тази употреба.

- В отделните страни не е установена съществена връзка между потреблението на тетрациклини от хора и продуктивни животни.
- **При хората,** приемът на тетрациклини (с някои изключения), не е свързан с резистентността към тетрациклини при *Salmonella spp.* и *Campylobacter spp*. Няма данни за инвазивни *E.coli*.
- **При продуктивните животни,** и по-специално **при свине и домашни птици**, през периода на проучването са установени важни взаимовръзки между потреблението и резистентността към тетрациклини.
- Установена е значима връзка между нивата на резистентност към тетрациклини при ***Salmonella spp.*** от продуктивни животни и от хора. Тя е съществена, при използване на данните на ниво животински видове (бройлери) за характерните серовари при птиците или на общо ниво – SIMR за трите основни видове продуктивни животни.
- Отчетени са съществени взаимовръзки между резистентността към тетрациклини при ***C. jejuni*** от бройлери и пуйки и от хора. Недостатъчните данни за липса на чувствителност при ***C. coli*** от свине и хора, затруднява извършването на анализ, който да изясни връзката между резистентността към тетрациклини при свинете и при хората.
- Установени са съществени зависимости между потреблението на тетрациклини при продуктивни животни и резистентността на **C.** ***jejuni и C. coli*** при хора.
- В многовариантния анализ на ***C. jejuni*** резистентността към тетрациклини при бактериите от хората е значително свързана с резистентността при бактериите от продуктивните животни, която от своя страна е силно зависима от употребата на тетрациклини при животните.
- При многовариантния анализ на ***Salmonella spp.,*** резистентността към тетрациклини в бактериите от продуктивни животни е значително и положително свързана с употребата на тетрациклини при животните. Няма съществени взаимовръзки между резистентността на човешките изолати и други изолати.

Изготвил:

Д-р Дора Петлова, главен експерт
Дирекция „Комуникация на риска, обучение и Контактен център“, ЦОРХВ