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

МЕТОДОЛОГИЯ ЗА ПРЕРАЗГЛЕЖДАНЕ ДОЗИТЕ НА „ПО-СТАРИТЕ“ АНТИБИОТИЦИ

Източник – Френската агенция за храни, околна среда, здравеопазване и безопасност (ANSES-www.anses.fr)

Кратко изложение по темата – във ветеринарната медицина, както и в хуманната, продължителността за лечение/използване на антибиотици (АБ) не се основава на някаква солидна, научна обосновка. Използването им може да бъде от няколко седмици, например 3-6 седмици при остър пиело нефрит при кучета, до 3-5 дни за лечение на респираторна инфекция при говедата.

Във ветеринарната медицина, доколкото е известно няма публикувана информация за двойни клинични проучвания сравняващи две продължителности на лечение с един и същ антибиотик. При липсата на данни и притеснение от терапевтичен неуспех все по-често се прибягва до използването на АБ повече от необходимото.

Проучвания направени при хора показват, че по-кратък курс на лечение с АБ не води до ефикасно излекуване, например за лечение на инфекции на уринарния тракт, белите дробове, ставни заболявания или при коремни инфекции.

Във ветеринарната медицина, *целта* при тяхната употреба трябва да бъде насочена за *по-кратък срок на използване* на антибиотиците. Когато се намалява срокът на употреба на АБ е необходимо да бъдат включени по-голям брой животни с цел да се направи сравнителен анализ. При липсата на такъв анализ/сравнение е възможно ветеринарният лекар да съкрати продължителността на лечение на животните по негова преценка и усмотрение.

Необходимост от потвърждение на ефективността на т.н. „по-стари“ АБ

Трудно е да се приеме факта, че тези продукти с доказано терапевтично лечение и ефективност се налага да бъдат изпитвани отново, съгласно действащата нормативна база.

Клиничните проучвания на АБ като цяло са трудни за изпълнение имайки в предвид избор на кандидати за тяхното изпитване, както и последващите странични ефекти върху тях. За да се стигне до едно сполучливо заключение, тези проучвания/тестове трябва да бъдат мултицентрови, рандомизирани, контролирани и проведени с достатъчно на брой животни.

Методи на приложение на АБ

- с храната/фуража
- с водата за пиене – този метод се използва най-често в секторите свиневъдство и птицевъдство. Предимствата при него са по-къс период на прилагане отколкото с фуража, по-лесно се абсорбират от организма и по-бързо започва самия процес на лечение.
- инжективно – изисква повече време и повече човешки фактор

При животните, прилагането на по-горе споменатата методология (фармакокинетика/фармакодинамика) би могла да доведе до увеличение на дозите. Това пък от своя страна поражда въпроса дали е безопасно за самите тях, а в последствие и за хората, които се явяват крайни потребители на добитото месо.

Съществува информация, че при три от четирите генерации АБ са налице нежелани реакции вследствие на предозиране. Например окситетрациклина може да доведе до забавен растеж при прасетата и телетата, има също така докладвани случаи на кардиотонични ефекти при прилагането на доксицилин при телета, а флорфеникола може да доведе до загуба на килограми (слабеене) при прасетата.

Преразглеждането на дозите би могло пряко да засегне допустимите граници на приложение на медицинските продукти от гледна точка на тяхната толерантност. Толерантността се изследва, като даден ветеринарномедицински продукт (ВМП) се изпитва при животни с доза от 3 до 5 пъти над максималната.

Извод: ако преразглеждането на дозите на „по-старите“ АБ с новата методология доведе до увеличаване на тяхната доза, ще е необходимо да се направи повторна оценка за толерантност. Когато дозата се промени/увеличи тогава може да настъпят различни

промени, които задължително трябва да бъдат описани като нежелани странични ефекти.

Антимикробна резистентност (АМР)

Значението за преразглеждане на дозите на „по-старите“ АБ се основава на необходимостта от тяхното оптимизиране, тъй като повторното прилагане на неподходящи концентрации представлява значителен риск от гледна точка на АМР. Заедно с препоръките за добро използване е необходимо да се рационализира ефективната доза, да се оптимизира и гарантира клиничната полза за животните, като същевременно се намалят рисковете свързани с употребата на АБ. Трябва да се предотврати появата, селекцията и/или разпространението на различни микроорганизми. Междуиндивидуалната вариабилност по отношение на АБ е един от рисковите фактори с най-голямо влияние върху АМР.

Фармакокинетиката и фармакодинамиката трябва да се корелират взаимно. Разработването на новата методология за определяне/преразглеждане на дозите на „по-старите“ АБ трябва да бъде основана именно на подхода съотношение фармакокинетика/фармакодинамика. Използването му ще позволи да се избере доза, която да гарантира експозицията на бактериалната популация до ефективна концентрация на АБ. Сегашните дози на „по-старите“ АБ осигуряват лечебен ефект, без да има риск от антибиотична резистентност.

Обобщение:

В рамките на работната група за разработване на нова методология за определяне/преразглеждане на дозите на „по-старите“ АБ се наблегна на някои основни моменти: разгледаните тетрациклин, окситетрациклин, доксицилин и амоксицилин са избрани от работната група, поради тяхното широко/масово използване, както и флорфеникола-един по-нов АБ, но също включен в методологията. Специално за флорфеникола е установено, че дозите му са по-близки до препоръчителните за употреба, отколкото на другите от групата „по-стари“ АБ.

доза (мг/кг)	телета	прасета
тетрациклин	20	20
окситетрациклин	20	20
доксицилин	20	10-20
амоксицилин	10	10-20
флорфеникол	20 (мускулно)	10

Дози за орално приложение на най-често използваните АБ при телета и прасета

Подходът фармакокинетика/фармакодинамика изисква да бъдат налични консолидирани данни на двата компонента на АБ, както и чувствителността на патогените към АБ. Основното предимство на този подход е, че при определянето на дозите се взема предвид променливостта на чувствителността на патогенните бактериални щамове и вариабилността на фармакокинетиката на АБ.

Заключение относно оптималните опции:

- За фармакокинетичния компонент, вариабилността на процесите на абсорбция и елиминиране могат да бъдат взети от класическите литературни източници, без да се налага да се прави допълнителен анализ.
- За фармакодинамичния компонент, най-рационалния подход включва интегриране в изчисляването на дозата свързано с комбинацията АБ/патогенни бактерии;
- Следва да се предложи да се направи оценка на риска за околната среда при използването на „по-старите“ АБ чрез фармакокинетичните данни или чрез данни от експериментално изпитване на АБ върху хора или животни;
- Дозите изчислени чрез този подход се оказаха много по-високи от сегашните препоръчителни, с изключение на флорфеникола.

Дозата = Плазма x Целева концентрация

Бионаличност

Доза на АБ

Плазма – времето, в което се задържа АБ

Бионаличност – фармакокинетични параметри, контролиращи концентрацията на кръвта

Целева концентрация – свързана е с желания терапевтичен ефект

Антибиотиците са вещества, които се използват за унищожаване на микроорганизмите, за спиране на техния растеж и размножаване. Използват се едновременно както в хуманната така и във ветеринарната медицина за лечение на редица инфекции, но прилагането им и най-вече дозите трябва да бъдат внимателно съобразени.

Литературен източник:

https://www.anses.fr/en/system/files/ANMV2014SA0080RaEN.pdf

Изготвил:

д-р Силвия Пеева, главен експерт в дирекция КРОКЦ/ЦОРХВ/МЗХГ