



## ИНФОРМАЦИЯ

### ОТНОСНО

### Качествена оценка на риска от намалена хомогенност и стабилност на антимикробни средства в медикаментозни фуражи и питейна вода при отглеждане на свине и риск от остатъчни концентрации

*В свиневъдството обичайно се прилага групово третиране (чрез фураж и вода) на животните, при което хомогенността и стабилността на ветеринарните лекарствени продукти във фуражите и водата е от голямо значение, както и остатъчните концентрации след края на лечението. В своята статия Georgaki, D.et al., 2023 представят резултати от проучване на факторите, които водят до намалена хомогенност и стабилност, и повишени остатъчни концентрации на антимикробни лекарства в медикаментозни фуражи и вода във ферми за свине.*

#### Въведение

Според Georgaki, D.et al., 2023, в животновъдството често се използват антимикробни и антихелминтни лекарства. В свиневъдството се очаква потреблението на антимикробни лекарства да се увеличи най-много в сравнение с други видове животни и да допринесе с 45% към общото увеличение на употребата на антимикробни средства до 2030 г. Групово третиране се прилага при отглеждане на големи групи животни, чрез използване на медикаментозни фуражи и лекарствени продукти във водата за пиене, защото е лесно приложимо и облекчава труда на фермера. Третирането на големи групи може да доведе до повишена експозиция на животните от антимикробни средства и следователно увеличава вероятността от поява на антимикробна резистентност. Georgaki, D.et al., 2023 твърдят, че в Европейския съюз се използва предимно прием на лекарства през устата при животни, отглеждани за производство на храни. В статията е посочено, че през 2020 г. тридесет и една европейски държави отчитат 86,9% от общите продажби на антимикробни средства, предназначени за употреба при животни във ферми. Въпреки това, все още има несигурност относно правилното прилагане на лекарствата във фураж или вода за пиене. За да бъде лечението ефикасно, няколко фактора играят решаваща роля:

- избор на лекарство;
- разтворимост, хомогенност и стабилност на лекарството във фуража или водата;
- дозата, приета от отделното животно;
- характеристики на лекарството, които повлияват или не достигането на фармакокинетична (ФК)/фармакодинамична (ФД) точка.

Резултатите след прием на медикаментозен фураж и вода за пиене показват висока променливост на плазмените концентрации при отделните животни (прасета). Причините

може да са няколко - различен прием поради социална йерархия и (суб) клинични заболявания, недостатъчна хомогенност и стабилност на лекарството, както и променени вкусови качества на фуража. Поради това, трябва да се отбележи важноста на въпросите **относно оптималната ефикасност на лечението и разумната употреба на антимикробни средства.**

Хомогенността и стабилността на лекарствата във фураж или вода за пиене може да бъдат повлияни на всеки етап от производството или доставката във фермата, до приема от животните. Следователно, процедурата, следвана в стопанството трябва да бъде добре позната, за да се определят критичните стъпки и факторите, влияещи върху хомогенността и стабилността. Технологиите на смесване с фураж/вода може да повлияе върху хомогенността на лекарството. Смесването може да бъде извършено от производител на медикаментозен фураж, или от земеделски стопанин с помощта на дозиращо устройство на линията за подаване на фураж, или в резервоар за питейна вода, а може и с помощта на електрическа или механична дозираща помпа за вода. Продължителността на всеки етап от производствения процес на медикаментозен фураж/вода също се отразява на хомогенността и стабилността поради влиянието на факторите: температура, влажност, рН на разтвора, излагане на светлина, сегрегация<sup>1</sup> и разграждане на лекарствата. Разтворимостта на лекарството, качеството на водата, както и евентуалното използване на добавки в нея, рефлектират върху хомогенността и стабилността на разтвора.

Авторите посочват резултати от проучване, при което концентрациите на антимикробни лекарства във фураж са под терапевтичните, посочени в „Кратката характеристика на продукта“ (“Summary of Product Characteristics” SPC), докато във вода за пиене се колебаят между свръхдоза и недостатъчно дозиране в съответствие с диапазона на препоръчаната целева концентрация.

Трябва да се осигури хомогенност и стабилност на лекарството в медикаментозен фураж и вода за пиене до момента на прием от животните. Те може да бъдат повлияни от:

- а) методите за приготвяне, транспортиране и съхранение на медикаментозни фуражи и вода за пиене;
- б) материалите за конструкция на линиите за фураж и питейна вода и техния дизайн;
- в) протокола за почистване на тръбопроводите
- г) точността на смесителното устройство;
- д) използваната фармацевтична формулировка и
- е) продължителността на лечението.

*Georgaki, D. et al., 2023* отбелязват, че при приготвяне и прилагане на лекарство във фураж или вода може да възникнат човешки грешки, особено ако това се извършва на място, във фермата. Медикаментозен фураж може да бъде закупен от регистриран производител, който задължително прилага Добри производствени практики (Good Manufacturing Practices GMP). Системите за доставяне на медикаментозен фураж/вода и процедурите, следвани от фермерите относно подготовката на фуража и водата, смесването на лекарството, почистването и дезинфекцията, варират значително в различните ферми. Проблеми може да възникнат на всеки етап от процеса и това да доведе до намалена хомогенност и стабилност и/или повишени остатъчни концентрации на активни субстанции след лечение.

<sup>1</sup> Сегрегация – разделяне на слоеве, пластове

Не трябва да се пренебрегва риска от разпространението на антимикробни остатъци при прилагането на лекарства във фураж/вода. Според разпоредбите на Европейския съюз<sup>2</sup>, предложеният максимум на остатъчна концентрация е 1% от терапевтичната концентрация за антимикробни активни субстанции, за да се избегне възможното нарастване на броя резистентни микроорганизми, поради излагане на субтерапевтични концентрации.

Характеризирането на риска при прилагане на лекарства във фураж и вода за пиене може да доведе до по-конкретни мерки за ограничаване на величината на такива рискове, което в крайна сметка води до по-насочени подходи и по-ефективни стратегии при групово лечение на животни.

## Резултати

Проучването на *Georgaki, D.et al., 2023* се фокусира върху риска от намалена хомогенност и стабилност, от повишена концентрация на остатъчни вещества (след края на лечението) при употреба на медикаментозен фураж или вода за пиене във ферми за свине. Учените прилагат амоксицилин (АМО) и доксицилин (DOX) и изготвят качествена оценка на риска: една за медикаментозен фураж и една за медикаментозна питейна вода.

Авторите обобщават, че закупените медикаментозни фуражи, съхранявани в силози, остават хомогенно смесени по време на провеждане на лечението (3 до 10 дни). Въпреки това, всеки ден от прилагане на медикаментозен фураж води до експозиция на животните от антимикробни лекарства и следователно, продължителността трябва да бъде възможно най-ограничена. Една от целите на проучването е да се оцени ефектът върху хомогенността на медикаментозен фураж, приготвен на място във фермата, в сравнение с медикаментозен фураж, приготвен от фуражен завод. Като се има предвид, че медикаментозните фуражи, закупени от фуражен завод се произвеждат съгласно указанията за GMP, човешките грешки са много по-малко вероятни, отколкото, когато се приготвя от фермера, с помощта на дозиращо устройство по линията за фураж. Друг фактор, който трябва да се вземе предвид, е променливостта на потреблението на медикаментозен фураж, който вероятно е важен рисков фактор за достигане на достатъчно висока плазмени концентрации.

При използване на медикаментозна питейна вода, качеството на водата е от първостепенно значение и се препоръчва годишно тестване. Фармацевтичната формула на ветеринарните лекарствени продукти оказва въздействие върху стабилността и хомогенността (напр. утаяване, проблеми с разтворимостта) на водата за пиене с лекарство. Затова е необходимо да се използват лекарствени продукти с добра разтворимост, добро качество на питейната вода и за предпочитане отделна тръбопроводна система за медикаментозна и обикновена вода. Трябва да се вземе предвид и прилагането на добавки, тъй като те може да променят рН на питейната вода и да повлияят на разтворимостта на лекарството.

Осигуряването на медикаментозна питейна вода може да стане по два начина - с помощта на дозираща помпа или резервоар за питейна вода. Резервоарите се свързват с повече проблеми по отношение на лоша хигиена, тъй като са трудни за почистване и големият обем застояла вода може насърчи растежа на бактерии и водорасли. Наблюдавани са случаи на

---

<sup>2</sup> Директива 2002/32/ЕО на Европейския Парламент и на Съвета от 7 май 2002 година относно нежеланите вещества в храните за животни *OB L 140, 30.5.2002г., стр. 10—22*, специално българско издание: глава 03 том 042 стр. 42 - 53

високи остатъчни концентрации на лекарство само в една ферма, където има резервоар за питейна вода, в който няма бъркалка. Това подчертава важността на устройството за разбъркване, защото поддържа хомогенното смесване на лекарството. Дозиращите помпи са електрически (по-скъпи, но по-точни) или механични (предварителният разтвор се смесва на импулси, считат се за по-малко точни, но и по-евтини). Резултатите показват, че използването на механична помпа води до по-малко вариации на хомогенността на АМО и DOX във водата. По-вероятни са други причини за променливост, като напр. човешка грешка при приготвяне на медикаментозна питейна вода, която може да предизвика значителна разлика в точността. Въпреки това, много регистрирани към настоящия момент лекарствени продукти не са подходящи за употреба чрез дозираща помпа, тъй като разтворимостта им е твърде ниска. Приготвянето на медикаментозна вода винаги се прави във ферма, което предполага голяма вероятност за човешка грешка. Предполага се, че вариациите в приема на вода са основен рисков фактор за недостатъчен прием или предозиране и този факт е взет предвид при оценката на риска. Известно е, че има голяма индивидуалност и променливост при консумацията на вода, която се влияе от температурата на околната среда, груповата йерархия и здравословния статус на животните. Тъй като броят на лекуваните животни също може да варира, точността и последователността на оценката на потреблението на вода със сигурност ще бъде под- или надценена. Дори ако се използва измервателен уред за наблюдение на консумацията, съществува проблем с разхищението на вода от прасетата.

### **Оценка на риска**

Оценката на риска включва следните стъпки:

а) идентифициране на опасността - идентифициране на факторите, причиняващи намалена хомогенност/стабилност и/или увеличена остатъчната концентрация след края на лечението;

б) характеризирание на опасността – оценяване естеството на тези фактори и степента на тяхното въздействие;

в) оценка на експозицията – определяне на начина, по който медикаментозният фураж и водата за пиене може да се превърнат в рисков фактор при намалена хомогенност/стабилност и повишаване на остатъчната концентрация и оценяване на вероятността това да се случи;

г) характеризирание на риска – интегриране на резултатите от характеризирането на опасността и от експозицията.

След като тези стъпки са предприети, става възможно да се направи оценка на вероятността от възникване на неблагоприятен ефект и неговата тежест, в зависимост от рисковите фактори. Оценките на риска са извършени с помощта на данни от въпросник и посещения във ферми за свине (n = 52), описани концентрации на АМО и DOX, измерени в проби от медикаментозен фураж, събран в 10 свинеферми (n = 7 за АМО, n = 3 за DOX) и медикаментозна питейна вода от 10 други ферми (n = 5 за АМО, n = 5 за DOX).

По-голямата част от лекарствените продукти за прасета се прилагат групово, чрез медикаментозен фураж или вода. За да бъде ефективно груповото лечение, три опорни точки са важни:

- а) правилна концентрация на активното съединение в медикаментозния фураж в хранилките, или във водата от поилките;

- б) адекватно количество фураж или вода за пиене, за консумация от прасетата;
- в) трябва да се знае променливостта на фармакокинетичните параметри, като напр. перорална бионаличност, обем на разпределение и клирънс<sup>3</sup> при прасетата.

В обобщение, **качествената оценка на риска за медикаментозен фураж** предоставя следната класификация на рискови фактори:

- 1) Продължителност на лечението (в дни) - представлява нисък до незначителен риск.
- 2) Използване на дозиращо устройство по линията за доставка на фураж към животните - висок до много висок риск (в резултат на човешка грешка), а точността на дозиращото устройство представлява неизвестен риск.
- 3) Дължината на линиите, по които преминава фуражът - нисък до незначителен риск, за да повлияе на хомогенността на лекарствата във фуража.
- 4) Променливост на консумацията на фураж от прасета - умерен до висок риск.
- 5) Наличие на остатъчни концентрации след края на лечението - слаб до умерен риск.

**Качествената оценка на риска за медикаментозна вода за пиене** определя следната класификация на рискови фактори:

- 1) Претегляне на ветеринарния лекарствен продукт, време на подготовка на предварителен разтвор и вид на дозиращата помпа - умерен до висок риск от човешка грешка. Точността на дозиращата помпа е неизвестен по величина рисков фактор.
- 2) Утаяване на активното вещество при липса на бъркалка в резервоар за питейна вода - нисък до умерен риск.
- 3) Влиянието на дължината на водопроводните тръби върху хомогенността и стабилността на лекарствата - нисък до умерен риск.
- 4) Променливост в приема на медикаментозна вода от прасетата - умерен до висок риск.

## Заклучения

Резултатите показват значителна вариация в концентрацията на лекарството и в медикаментозния фураж и водата, ако са приготвени от фермери. При медикаментозен фураж, закупен от фуражен завод, концентрацията остава по-постоянна по време на лечение и в различните ферми. Често, в медикаментозни фуражи и вода, дозата лекарство е недостатъчна, а при медикаментозната вода понякога има предозиране. Само в 2 от 10 ферми, използващи медикаментозен фураж и в 3 от 10 ферми, използващи медикаментозна питейна вода, диапазонът на терапевтичната концентрация е спазен. Ето защо, е важно да се знае в кой момент, по време на приготвянето и транспортирането им, хомогенността и стабилността на медикаментозния фураж и водата намаляват. Необходими са повече проучвания за изготвяне на оценка на риска в бъдеще, чрез вземане на повече проби от медикаментозни фуражи и медикаментозна питейна вода на по-голям брой ферми, с различни активни съединения, за предпочитане в комбинация, с определяне на плазмени концентрации.

---

<sup>3</sup> Клирънс е фармакокинетичен параметър, представящ ефективността на елиминиране на лекарството. Това е скоростта на елиминиране на вещество, разделена на неговата концентрация.  
[https://en.wikipedia.org/wiki/Clearance\\_\(pharmacology\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Clearance_(pharmacology))

## Значение за България

В България има регистрирани 10 производителя на медикаментозни фуражи. Според Аграрния доклад 2023 г.<sup>4</sup> на Министерство на земеделието и храните, подобно на предходни години, през 2022 г. в страната са произвеждани медикаментозни фуражи само за свине. Произведеното количество е 19 315,3 тона, с 30,5% по-малко в сравнение с 2021 г. Делът на производството на медикаментозни фуражи за нуждите на собствените животновъдни стопанства през 2022 г. е 65,1% от общо произведеното количество, а този на произведените за пазара - 34,9% (при съответно 73,9% и 26,1% през 2021 г.).

Трябва да се осъществява контрол на производството, пускането на пазара, транспортирането и употребата на медикаментозни фуражи, с цел да се ограничи до възможния минимум рискът от предлагане на пазара на суровини и/или храни от животински произход за консумация от хора, които съдържат над максимално допустимите концентрации фармакологично активни лекарствени субстанции, фиксирани в приложимото законодателство. Правилата за производство, пускане на пазара и употреба на медикаментозни фуражи са определени в Регламент (ЕС) 2019/4<sup>5</sup>. Регламентът посочва, че медикаментозните фуражи представляват **хомогенна смес** от фуражи и ветеринарни лекарствени продукти. Хомогенното разпределяне на ветеринарните лекарствени продукти при влагането им във фуражите е важен фактор за производството на безопасни и ефикасни медикаментозни фуражи. Поради това, следва да се предвиди възможност за определяне на **критерии за хомогенност на медикаментозните фуражи, като например целеви стойности**.

Ветеринарните лекарствени продукти, вложени във фуража, се съчетават с него, за да образуват **стабилна смес** за целия период на съхранение на медикаментозния фураж, и са съобразени с датата на изтичане на срока на годност на ветеринарния лекарствен продукт, посочва член 10, параграф 1, буква е) от Регламент (ЕС) 2019/6<sup>6</sup>, при условие че медикаментозният фураж или междинният продукт се съхранява и употребява правилно. Според същия регламент, при разработване на ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за влагане във фуражи, се предоставя информация относно необходимото количество, инструкциите за влагане, хомогенността във фуража и съвместимостта, както и годността на фуража. Освен това, за ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за влагане във фуражи, трябва да се представи информация за стабилността и предложения срок на годност след влагането им във фуражи. Необходима е спецификация за медикаментозния фураж, произведен с тези ветеринарни лекарствени продукти в съответствие с препоръчаните указания за употреба. Регламентът установява правила за смесване на ветеринарния лекарствен продукт с вода за пиене, или смесване на ръка на ветеринарен лекарствен продукт с фураж, и даването му на животните, отглеждани за производство на храни, от лицето, което отглежда животните.

Правилната употреба на лекарства във фураж и питейна вода трябва да включва правилна подготовка и старателно смесване, спазване на дозировката и съветите от листовката

<sup>4</sup> Аграрен доклад 2023 годишен доклад за състоянието и развитието на земеделието [https://www.mzh.government.bg/media/filer\\_public/2023/12/15/ad\\_2023.pdf](https://www.mzh.government.bg/media/filer_public/2023/12/15/ad_2023.pdf)

<sup>5</sup> Регламент (ЕС) 2019/4 на Европейския парламент и на Съвета от 11 декември 2018 година относно производството, пускането на пазара и употребата на медикаментозни фуражи, за изменение на Регламент (ЕО) № 183/2005 на Европейския парламент и на Съвета и за отмяна на Директива 90/167/ЕИО на Съвета РЕ/43/2018/REV/1 ОВ L 4, 7.1.2019г., стр. 1—23

<sup>6</sup> Регламент (ЕС) 2019/6 на Европейския парламент и на Съвета от 11 декември 2018 година относно ветеринарните лекарствени продукти и за отмяна на Директива 2001/82/ЕО РЕ/45/2018/REV/1 ОВ L 4, 7.1.2019г., стр. 43—167



на лекарствения продукт, постоянно наблюдение на качеството на питейната вода и ако е необходимо промяна на предварителния разтвор.

Бъдещите проучвания трябва да се фокусират върху наблюдение на индивидуалната консумация на фураж и вода, за да се прецизира дозирането на лекарства. Препоръчително е обучение на ветеринарни лекари и свиневъди, за да се намали възможността от човешка грешка.

#### **Източник:**

Georgaki, D., Vandael, F., Cardoso de Carvalho Ferreira, H. et al. Qualitative risk assessment of homogeneity, stability, and residual concentrations of antimicrobials in medicated feed and drinking water in pig rearing. BMC Vet Res 19, 9 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03555-3>  
<https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-022-03555-3>



*Други актуални информации и научни становища в областта на оценката на риска по цялата хранителна верига могат да бъдат намерени на интернет страницата на ЦОПХВ: – <https://corhv.government.bg/>,*

Изготвил: д-р Виктория Монева,

старши експерт, дирекция ОРХВ, ЦОРХВ, Дата: 01.04.2024 г.