УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
ПОЉОПРИВРЕДНИ ФАКУЛТЕТ
Департман за ветеринарску медицину

Мара Бранков

ЗНАЧАЈ ПРАЋЕЊА ПОТРОШЊЕ АНТИБИОТИКА У ВЕТЕРИНАРСКОЈ МЕДИЦИНИ

Дипломски рад

Нови Сад, 2022.

УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
ПОЉОПРИВРЕДНИ ФАКУЛТЕТ
Департман за ветеринарску медицину

Кандидат:
Мара Бранков

Ментор:
др Зорана Ковачевић
ванредни професор

ЗНАЧАЈ ПРАЋЕЊА ПОТРОШЊЕ АНТИБИОТИКА У ВЕТЕРИНАРСКОЈ МЕДИЦИНИ

Дипломски рад

Нови Сад, 2022.

КОМИСИЈА ЗА ОЦЕНУ И ОДБРАНУ ДИПЛОМСКОГ РАДА

Др Зорана Ковачевић, ванредни професор - Ментор

за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

Пољопривредни факултет, Нови Сад

Департман за ветеринарску медицину

Др Михајло Ердељан, ванредни професор – Председник комисије

за ужу научну област Болести животиња и хигијена анималних производа

Пољопривредни факултет, Нови Сад

Департман за ветеринарску медицину

Др Зоран Ружић, доцент – III члан

за ужу научну област Анатомија, хистологија и физиологија животиња

Пољопривредни факултет, Нови Сад

Департман за ветеринарску медицину

ЗНАЧАЈ ПРАЋЕЊА ПОТРОШЊЕ АНТИБИОТИКА У ВЕТЕРИНАРСКОЈ МЕДИЦИНИ

КРАТАК САДРЖАЈ

Прекомерна и често ирационална употреба антибиотика у ветеринарском, медицинском и пољопривредном сектору је довела до настанка антимикробне резистенције (АМР), која данас представља значајан проблем за јавно здравље. У циљу борбе против АМР формиран је Европски надзор над ветеринарском антимикробном потрошњом (енг. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, ESVAC), који прикупља податке из 31 земље Европе. Република Србија нажалост није део овог извештаја. Стога је ово истраживање усмерено ка прикупљању и анализи података о промету ветеринарских лекова у нашој земљи доступних на сајту Агенције за лекове и медицинска средства Србије за период од четири године (2017 – 2020). Проценом података је установљено да је промет антимикробних ветеринарских медицинских производа у Републици Србији остао стабилан, са једва приметним варијацијама у односу на укупну потрошњу ветеринарских медицинских производа. Најмањи удео (0,0014%) антимикробних ветеринарских медицинских производа забележен је 2019., а највећи (0,0019%) 2017. године. Надзор над потрошњом антибиотика не само да омогућава увид у промену нивоа њихове потрошње, већ омогућава и поређење података између различитих земаља, а тиме и даљи развој стратегија за борбу против АМР.

Кључне речи: антибиотици, антимикробна резистенција, потрошња

THE IMPORTANCE OF MONITORING THE CONSUMPTION OF ANTIBIOTICS IN VETERINARY MEDICINE

SUMMARY

The excessive and often irrational use of antibiotics in the veterinary, medical and agricultural sectors has led to the emergence of antimicrobial resistance (AMR), which today represents a significant public health problem. In order to combat AMR, the European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) provides insight into data on the use of antimicrobial from 31 European countries. Unfortunately, the Republic of Serbia is not part of this report. Therefore, this research is aimed at collecting and analyzing data on the sales trends of veterinary antimicrobials in our country available on the website of the Agency for Medicines and Medical Devices of Serbia for a period of four years (2017 - 2020). The evaluation of the data established that the sales of antimicrobial veterinary medical products (VMP) in the Republic of Serbia remained stable, with barely noticeable variations in relation to the total VMP. The lowest (0.0014%) share of antimicrobial VMPs was recorded in 2019., and the highest (0.0019%) in 2017. Monitoring the consumption of antibiotics not only allows us to see changes in the level of their consumption, but also allows us to compare data between different countries, and thus further develop strategies to fight AMR.

Keywords: antibiotics, antimicrobial resistance, consumption

САДРЖАЈ

1.0. УВОД 1
2.0. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ 2
2.1. Откриће и развој антибиотика 2
2.2. Значај и примена антибиотика 4
2.3. Настанак и ширење антимикробне резистенције 7
2.4. Значај рационалне употребе антибиотика у ветеринарској медицини 12
2.5. Надзор над антимикробном резистенцијом 16
2.6. Значај праћења потрошње антибиотика у ветеринарској медицини 18
2.7. Праћење потрошње антибиотика у ветеринарској медицини у Европи и свету 19
2.8. Праћење потрошње антибиотика у Републици Србији 21
3.0. ЦИЉ И ЗАДАЦИ ИСТРАЖИВАЊА 24
4.0. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ 25
5.0. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА 26
6.0. ДИСКУСИЈА 29
7.0. ЗАКЉУЧАК 34
8.0. ЛИТЕРАТУРА 35

1.0. УВОД

Прекомерна и често ирационална употреба антибиотика у ветеринарском, медицинском и пољопривредном сектору је довела до настанка антимикробне резистенције (АМР), која је данас толико раширена да представља један од највећих здравствених проблема модерног доба. Наиме, бактерије резистентне на антибиотике могу да пређу са животиња на људе (и обрнуто), како кроз ланац исхране, тако и директним и индиректним контактом. Уз то, животиње свакодневно контаминирају спољашњу средину својим урином и фецесом, чиме се такође шире гени АМР у популацију људи. Кућни љубимци који са нама деле животни простор такође играју улогу у ширењу резистенције.

Успостављање контроле над настанком и ширењем АМР је од огромног значаја за очување глобалног јавног здравља. У ту сврху, многа регулаторна тела широм Европе и света су развила системе за праћење потрошње антимикробних лекова у хуманој и ветеринарској медицини, са акцентом на праћење појаве и ширења резистенције. Обзиром да, како је утврђено у неким истраживањима, постоји снажна веза између употребе антибиотика и развоја и ширења АМР, јасно је да би њиховом рационалном употребом могло да се утиче на смањење овог глобалног проблема. У заједничком научном мишљењу Европске агенције за лекове (енг. European Medicines Agency, EMA) и Европске агенције за безбедност хране (енг. European Food Safety Authority, EFSA) о употреби антимикробних средстава у сточарству је истакнуто да је услед многобројних фактора који доприносе развоју АМР, тешко квантификовати утицај појединачног фактора, иако постоје докази о повезаности смањења употребе антибиотика и смањења настанка АМР. Другим речима, праћење продаје и потрошње антибиотика у ветеринарској медицини је од суштинског значаја за идентификацију могућих фактора ризика који би могли довести до развоја и ширења АМР код животиња, а тиме последично и код људи.

2.0. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

2.1. ОТКРИЋЕ И РАЗВОЈ АНТИБИОТИКА

Употреба микроба који производе антибиотике са циљем превенирања и лечења болести се протеже миленијумима уназад, односно пре више од 2000 година, када су се комадићи буђавог хлеба традиционално користили за лечење отворених рана у Србији, Кини, Грчкој и Египату (Hutchings и сар., 2019). Прва клиничка употреба антибиотика је пријављена 1890-их, када су Emerich и Löw (1899) на стотинама пацијената примењивали екстракт бактерије *Pseudomonas aeruginosa* (тада познатог као *Bacillus pycyaneus*) који се звао пиоцианаза. Све до 1910. године пиоцианаза је била у употреби, када је Paul Erlich направио први синтетички антибиотик салварсан, који је био на бази арсена, а користио се за лечење сифилиса. Салварсан је замењен сулфонамидом пронтосилом, који је открио Gerhard Domagk, како би спасао своју ћерку од ампутације руке (Otten, 1986). Сулфонамиди су били први заиста ефикасни антимикробни лекови широког спектра који су и данас у употреби, али их је у великој мери засенио пеницилин, који је открио Alexander Fleming на контаминираној Петријевој посуди 1928. године (Fleming, 1929). У касним 1930-им Selaman Waksman почиње систематично да проучава микробе и дефинише антибиотик као „*једињење које ствара микроб да уништи друге микробе*“ (Waksman и сар., 2010). Waksman је открио бројне антибиотике створене од стране актиномицета из тла, укључујући неомицин и стрептомицин, први агенс активан против туберкулозе (Waksman и сар,, 2010), и тиме отпочео златно доба открића антибиотика које је трајало од 1940-их до 1960-их (Hutchings и сар., 2019). Многи од ових антибиотика се и

данас користе, али им је ефективност нарушена услед пораста антимикробне резистенције (AMP) (Katz и Baltz, 2016).

Обзиром да је велики број природних антибиотика откривен у кратком временском периоду дошло је до њихове прекомерне употребе, што је у комбинацији са посустајањем на пољу откривања антибиотика од 1970-их па надаље довело до тренутне ситуације да имамо свега пар нових антибиотика у клиничким испитивањима (Katz и Baltz, 2016). Већина тих антибиотика су деривати познатих класа природних антибиотика или синтетских, а не нове класе ове групе лекова (Hutchings и сар., 2019). Од свих антибиотика откривених у периоду од 1945. до 1978. године 55% је потекло од рода *Streptomyces*, који такође спада у филаментозне актиномицете тла (Embley, 1994). Ова чињеница нас наводи на то да нове класе антибиотика у будућности могу бити потенцијално изоловане из микроба које насељавају нека друга географска и климатска подручја.

2.2. ЗНАЧАЈ И ПРИМЕНА АНТИБИОТИКА

Употреба антибиотика се може класификовати према различитим областима у којима се они примењују. Те области су здравље људи и пољопривреда, која укључује и производњу риба у рибњацима (Sarkar и сар., 2018). Током периода од нешто више од 100 година антибиотици су драстично променили модерну медицину и продужили просечан животни век човека за 23 године (Hutchings и сар., 2019), умањили бол и патњу и омогућили извођење разних хируршких процедура. Увођење антибиотика у клиничку употребу је вероватно највеће медицинско достигнуће 20. века (Katz и Baltz, 2016), обзиром да су инфективне болести до тада биле водећи узрок смрти код људи (Yoneyama и Katsumata, 2006), а однедавно су пале на друго, односно треће место у развијеним земљама (Nathan, 2004), управо захваљујући антибиотицима.

Антибиотици заузимају значајно место у терапији болести у ветеринарској медицини, али имају и нетерапијску примену, која подразумева превенцију болести и примену антибиотика као промотора раста. Антибиотици су као промотори раста почели случајно да се примењују у сточарству касних 1940-их када су се нуспродукти синтезе тетрациклина користили као адитиви у храни за пилиће као замена за извор витамина Б (Amábile-Cuevas, 2016). Ови пилићи су брже напредовали у прирасту, те је врло брзо додавање антибиотика у субдози у храну за животиње постала редовна пракса. Употреба антибиотика за побољшање „ефикасности исхране“ или способности бржег раста животиња је први пут одобрена од стране америчке Управе за храну и лекове (енг. Food and drug administration, FDA) раних 1950-их и ова пракса је резултирала краћим временом за тов животиња, уз бољу економичност за фармере и смањен трошак за потрошаче (Mellon, 2001). Европска Унија (ЕУ) је 2006. забранила употребу антибиотика као промотора раста. С друге стране, у Сједињеним Америчким

Државама (САД) се још увек прикупљају подаци и процењују ризици како би се утврдило да ли треба нпр. виргиниамицин искључити из употребе код животиња. Разлог за ова два различита приступа могу бити законска ограничења америчке Управе за храну и лекове (FDA) и ситуација са говеђим спонгиоформним енцефалитисом у ЕУ (Singer и сар., 2003).

FDA је од антибиотика одобрила окситетрациклин, флорфеникол и сулфадиметоксин/орметоприм за примену у аквакултури (Romero и сар., 2012), где се користе за лечење болести риба. Антибиотици се у овом случају примењују тако што се помешају са храном. Обзиром да рибе не метаболишу толико добро антибиотике, долази до значајне контаминације воде преко рибљег фецеса. Процењује се да се око 75% антибиотика датих рибама екскретује у воду (Burridge и сар., 2010).

Први антибиотик регистрован још 1959. године за заштиту усева у САД је био стрептомицин (Sarkar и сар., 2018). Према McManus и сар. (2002) у САД антибиотици који се користе за заштиту усева чине мање од 0,5% од укупно коришћених антибиотика, и углавном се користе за сузбијање пламењаче семенкастих плодова, изазване ентеробактеријом *Erwinia amylovora* (McManus и сар., 2002). Први антибиотик селективно развијен за заштиту усева је бластицидин С, а направљен је у Јапану (Sarkar и сар., 2018) за сузбијање рижеве бласти.

Тачну количину антибиотика која се користи у пољопривреди, укључујући заштиту усева, ветеринарску медицину, аквакултуру, итд. је тешко проценити, мада у литератури стоји да је количина скоро једнака количини која се користи за лечење људи (Marshall и Levy, 2011; Chang и сар., 2015).

Светска здравствена организација (енг. Worl Health Organization, WHO) класификује све антимикробне лекове који се користе у хуманој медицини (тј. медицински важна антимикробна средства) према одређеним критеријумима као „критично важне“, „веома важне“ или „важне“ лекове за човека (WHO, 2018):

- Критеријум 1 (К1): Класа антибиотика је једина, или једна од ограничено доступних терапија за лечење озбиљних бактеријских инфекција људи.

- Критеријум 2 (К2): Класа антибиотика се користи за лечење инфекција људи проузрокованих бактеријама које се могу пренети на људе са нељудских извора или бактеријама које могу развити гене резистенције са нељудских извора.

Критично важни антибиотици су они који задовољавају оба наведена критеријума (нпр. аминогликозиди, макролиди и цефалоспорини треће, четврте и пете генерације), веома важни они који задовољавају један од наведених критеријума (нпр. амфениколи, цефалоспорини прве и друге генерације и линкозамиди), а важни су и они који не задовољавају ни један од наведених критеријума (нпр. циклични полипептиди) (WHO, 2018).

Већина антибиотика данас је или природни производ микроорганизама или полусинтетички производ направљен од природних производа или хемијски синтетизован производ на основу структуре природног производа (Demain, 2009). Тренутно на пољу производње антибиотика влада криза због развоја AMP и престанка рада многих великих фармацеутских компанија услед економских проблема. Ипак на срећу, за новим антибиотицима и даље трагају неке фармацеутске компаније, мале биотехнолошке организације и академске лабораторије широм света (Demain, 2009).

2.3. НАСТАНАК И ШИРЕЊЕ АНТИМИКРОБНЕ РЕЗИСТЕНЦИЈЕ

Ера антибиотика је довела до револуције у лечењу инфективних болести широм света, поготово у развијеним земљама. Ипак, сав напредак који су антибиотици на том пољу до сада постигли прети да угрози појава АМР. Ова појава представља способност микроорганизама да постану имуни на дејство антибиотика на које су претходно били осетљиви (Adedeji, 2016), те као таква представља глобални здравствени проблем који наставља да добија на значају како у хуманој, тако и у ветеринарској медицини (Palma и сар., 2020).

АМР је феномен који датира још од настанка живота на нашој планети, с тим да постоји јасна разлика између урођене и стечене резистенције бактерија на антибиотике. Урођена АМР проистиче из еволуционог процеса адаптације како патогених, тако и непатогених микроорганизама на стално променљиве услове животне средине и њен настанак је самим тим дуготрајан и спор. Стечена АМР се најчешће заснива на присуству преносивих генетских елемената који омогућавају униформну дисеминацију АМР међу екосистемима различитих сектора, као што су хумана медицина, ветеринарска медицина и животна средина (Zaman и сар., 2013).

Постоји шест познатих механизама настанка АМР:

Први механизам је продукција инактивишућих ензима и подразумева способност бактерије да продукује ензиме који делују тако што разлажу или инактивишу антибиотике (нпр. *Staphylococcus aureus* продукује бета-лактамазе које разлажу бета-лактамски прстен пеницилина и цефалоспорина) (Šeol и сар., 2010).

Други механизам подразумева смањену пропустљивост бактеријског ћелијског зида, када нпр. променом наелектрисања липополисахарида са негативног на

неутрално може да се спречи продор позитивно наелектрисаних антибиотика, као што су аминогликозиди, у унутрашњост бактеријске ћелије (Holmes и сар., 2016).

Трећи механизам подразумева промену структуре или маскирање рецептора на бактеријској ћелији за који се антибиотик иначе везује како би остварио свој ефекат, па је тако нпр. резистенција бактерија на еритромицин и клиндамицин резултат промене структуре таргет протеина на 50S рибозому (Šeol и сар., 2010).

Четврти механизам подразумева способност бактерије да продукује ензиме који инактивишу антибиотик пре него што продре у цитоплазму ћелије. Сама инактивација се одвија посредством аденилације, фосфорилације или ацетилације молекула антибиотика. Пример је аденилација стрептомицина, када дејством стрептомицин-аденилтрансферазе настаје неактивни аденил-стрептомицин.

Пети механизам подразумева смањење интрацелуларне концентрације антимикробног средства, што се постиже смањењем пермеабилности бактеријског зида или активацијом енергетски зависне пумпе помоћу које се врши екскреција лека.

Шести механизам је откривен тек недавно, а подразмева формирање биофилма који штити бактеријске ћелије од дејства антибиотика. Биофилм је значајан са клиничког аспекта у случају хроничних инфекција и могуће колонизације површина (нпр. *Pseudomonas aeruginosa*) (Balcázar и сар., 2015; Остер и сар., 2022).

Иако у ветеринарској медицини ређе наилазимо на неефикасност антимикробне терапије услед појаве AMP него што је то случај у хуманој, ипак постоје забележени случајеви појаве резистентних бактерија код животиња, као и њиховог преноса на људе и обрнуто (Chantziaras и сар., 2013; Abraham и сар., 2014). Начини преношења AMP између људи и животиња су многобројни и обухватају не само ланац исхране, већ и директан и индиректан контакт (Graham и сар., 2019), тако да заједнички приступ AMP према принципима „Једног здравља“ представља неопходност (Collignon и McEwen, 2019).

Иако микроорганизми постају резистентни захваљујући природној селекцији, односно сопственим прилагођавањем на услове средине, огроман утицај на развој и ширење AMP имају и антропогени фактори. Прекомерно и

нерационално коришћење антимикробних лекова су само неки од њих (Aziri, 2021).

Док се у хуманој медицини већ дуже време спроводе опсежна истраживања везана за злоупотребу антибиотика (Mahboob и Altaf, 2018), у ветеринарској медицини се тек у последње време оваквим истраживањима придаје преко потребна пажња. Осим у терапијске, ветеринари прописују антибиотике и у профилактичке и метафилактичке сврхе (Economou и Gousia, 2015), а у неким неевропским земљама антибиотици се и даље користе као промотори раста (Van Boeckel, 2017). Профилакса се дефинише као примена ветеринарског лека здравим животињама са циљем да се смањи ризик од могућег настанка инфекције (Tan и Yildiz, 2022). Дефиниција метафилаксе је у принципу иста као и дефиниција профилаксе, с том разликом што профилактичка примена подразумева третирање појединачне јединке, док се метафилактичка примена односи на цео запат (Urban-Chmiel и Grooms, 2012). У Европи метафилакса је редефинисана као групни третман здравих животиња у ситуацији када је у запату присутно обољење од којег желимо да га заштитимо (Tan и Yildiz, 2022). Антимикробна метафилакса би, како наводи Edwards (2010), требала да се примени тек када морбидитет током два до три узастопна дана пређе 10%.

Понашање ветеринара се по питању употребе антибиотика у принципу разликује у зависности од тога да ли се баве здравственом заштитом и лечењем кућних љубимаца, фармских животиња или дивљих животиња, мада сви играју значајну улогу у рационализацији њихове употребе. Може се рећи да је улога ветеринара који се баве великом праксом чак и значајнија, обзиром да је у 31 Европској земљи 2018. продато знатно више ветеринарских антибиотика за примену у великој пракси, него за примену у малој пракси (EMA, 2018). То значи да су фармске животиње изложене значајној количини антибиотика (Van Boeckel и сар., 2015), поготово у терапији маститиса крава, што може резултовати развојем AMP и смањењем ефикасности антимикробне терапије (Babra и сар., 2013). Још важније, фармске животиње су битни резервоари гена AMP који се могу пренети на људе кроз ланац исхране или путем контакта, како директног тако и индиректног (Magouras и сар., 2017). Von Nussbaum и сар. (2006) наводе да се у у третирању животиња намењених за људску исхрану користи више од 150 антибиотика од којих чак 90% представља природне производе бактерија и

гљивица или полусинтетске производе добијене њиховом модификацијом, а само неки су у потпуности синтетски. Тренутно око 80% животиња намењених за људску исхрану добија антибиотике, било у терапијске или профилактичке сврхе. Најчешће коришћени антибиотици у овим случајевима су бета-лактамски антибиотици, тетрациклини, аминогликозиди, линкозамиди, макролиди и сулфонамиди, а њихове резидуе или метаболити могу остати у месу, млеку и јајима (De Briyne и сар., 2014). Конзумацијом ових производа долази до акумулације резидуа код људи, чиме се смањује осетљивост мулти-резистентних бактерија на ове лекове, а њихова употреба је веома раширена у хуманој медицини (Riviere и Sundlof, 2001).

Што се тиче кућних љубимаца, њихов број се у модерном друштву у последњих 50 година драстично повећао, а улога им се у социјалном смислу променила. Због блиског контакта који остварују са својим кућним љубимцима, људи су почели да придају већи значај њиховој добробити (Pomba и сар., 2016). Такође, интеракције у виду љубљења, лизања, дељења хране и кревета људи и њихових љубимаца су све више заступљене (Belas и сар., 2020). Овај заједнички живот нажалост пружа и одличну прилику за пренос резистентних бактерија или њихових гена, како са људи на животиње, тако и са животиња на људе (Reynolds и сар., 2019). Према истраживању спроведеном од стране Belas и сар., (2020), од 20 испитаних домаћинстава која имају кућног љубимца, код чак 10 (50%) је утврђено постојање бар једног заједничког резистентног гена. Очигледно је да је размена резистентних гена између животиња и људи могућа, мада није у потпуности утврђено у којој мери се ово дешава. Ипак, сама та чињеница је кључна за даљи развој мера које треба да се примене како би се ширење резистентних гена смањило (Belas и сар., 2020).

Велике количине антибиотика апликоване животињама се кроз урин и фецес екскретују у животну средину. Чак 30-90% антибиотика датих животињама се може наћи у њиховом урину и фецесу као родитељско једињење или метаболит (Carvalho и Santos, 2016). То значи да отпадни систем представља један од најзначајнијих путева којима антибиотици могу доспети у животну средину (Gonzalez Ronquillo и Angeles Hernandez, 2017). Осим путем екскреције, тло може бити контаминирано и антибиотицима из животињске простирке. Furtula и сар., (2010) су утврдили присуство резидуа бацитрацина, салиномицина, пеницилина и

виргиниамицина у живинској простирци у концентрацији од 0,07 до 66mg/l. Уколико овакву простирку искористимо као азотно ђубриво, резистентне бактерије могу да преживе у тлу и више месеци (Merchant и сар., 2012). Биотрансформација и биоразградња антибиотика у пољопривредним земљиштима може да потраје и до 150 дана (De Liguoro и сар., 2003), а споредни продукти који притом настану остају активни и чак могу бити токсичнији и стабилнији него родитељска једињења (Carvalho и Santos, 2016).

Већина класа антибиотика које се користе за лечење инфективних болести људи се користи и у ветеринарској медицини (Aarestrup и сар., 2008). Како O'Neill (2015) наводи, међу класама антибиотика које је WHO означила као критично важне за хуману медицину је њих шест (аминогликозиди, макролиди, пеницилини, хинулони, сулфонамиди и тетрациклини) које се нашироко користе како у фармским, тако и у аквакултурним газдинствима.

Резултат рапидног ширења AMP је такав да антибиотици и други антимикробни лекови постају све више неефикасни, а самим тим је инфективна обољења све теже, или чак немогуће, лечити (WHO, 2021). За лечење обољења проузрокованих резистентним микроорганизмима су потребне више дозе лекова или чак примена алтернативних лекова који могу бити више токсични, а и знатно скупљи (Adedeji, 2016). Посебан проблем је ширење мулти-резистентних и пан-резистентних бактерија (енг. „superbugs“) на глобалном нивоу које се одвија огромном брзином, јер изазивају инфекције које није могуће ефикасно третирати са антибиотицима које данас имамо на располагању (WHO, 2021). Процењено је да AMP, као значајан друштвени и економски проблем, игра важну улогу у око 25.000 смртних случајева само у Европској унији (ЕУ) (ECDC/EMEA, 2009). Значајно је и финансијско оптерећење које AMP носи са собом јер је за опоравак пацијената често потребна интензивнија и скупља нега са продуженим болничким лечењем. Без ефикасних механизама за превенцију и терапију обољења проузрокованих резистентним микроорганизмима и без унапређења постојећих и развоја нових антимикробних средстава, биће све већи број случајева неуспелих лечења људи и њихове смрти услед инфекција. Медицинске процедуре као што су хируршке, које укључују царски рез и замену кука, хемотерапија и трансплантација органа ће бити много рискантније него што су то данас (WHO, 2021).

2.4. ЗНАЧАЈ РАЦИОНАЛНЕ УПОТРЕБЕ АНТИБИОТИКА У ВЕТЕРИНАРСКОЈ МЕДИЦИНИ

Антимикробни лекови су постали велики проблем како у ветеринарској, тако и у хуманој медицини, обзиром да се често прекомерно и неправилно примењују. Непрописна употреба антибиотика игра значајну улогу у развоју AMR (Catery и сар., 2003). Негативни ефекти које ирационална употреба лекова има на јавно здравље су многобројни: смањење ефикасности терапије, што води ка већем морбидитету и морталитету, повећање ризика од појаве нежељених ефеката (нпр. настанак резистенције услед прекомерне употребе антибиотика и њихове примене у субтерапијским дозама), расипање ресурса, што доводи до смањене доступности других важних лекова, повећања трошкова и штетног, а понекад и смртног, ефекта због нпр. злоупотребе антибиотика и њиховог коришћења у самолечењу.

Ирационална примена ветеринарских лекова се карактерише прописивањем лека упркос томе што клинички гледано за тим нема потребе и обрнуто, применом превисоке или прениске дозе, предугим или прекратким трајањем терапије, погрешним одабиром активне супстанце и погрешним начином апликације (нпр. интравенска апликација антибиотика, иако би била погоднија орална примена) (Brahma и сар., 2012). Ветеринари и даље антибиотике најчешће примењују емпиријски при чему третирају цео запат, како би спречили ширење патогена на остале јединке (Божић и сар., 2022).

Када се ветеринарски лекови примењују рационално, у одговарајућој дози и на одговарајући начин, смањују се потенцијално негативни ефекти њихове примене, а сама ефикасност лека се повећава (Ćupić и сар., 2011). Забрана примене антибиотика као промотора раста, забрана примене антибиотика у

субтерапијској дози и забрана употребе антибиотика у профилактичке сврхе као мере борбе против настанка и ширења АМР нажалост нису донеле значајне резултате, а исто се може рећи и за придржавање препоручене дозе лека и дужине трајања терапије. Као одговор на то, WHO и друге светске организације су се одлучиле на примену система тзв. „мудре употребе антибиотика“, а он подразумева доношење одлуке о томе који антибиотик сме да се примени код неке одређене дијагнозе, у које време, у којој дози и у којој дужини трајања терапије, односно представља низ питања на које ветеринар – клиничар треба да одговори пре него што приступи примени антибиотика. Осим клиничара, у имплементацију овог система би требале да буду укључене и институције као што су Министарство здравља и Министарство пољопривреде, научни и специјалистички институти, високообразовне установе, микробиолошке лабораторије, амбуланте, болнице и клинике, али и сами власници који прво морају бити едуковани како би дали пристанак на такав приступ и како би га се и сами придржавали (Стојановић и сар., 2018).

У наставку су наведени принципи мудре употребе антибиотика:

Принцип број један представља најважнију меру која води ка смањењу употребе антибиотика, а каже да треба урадити све како би се спречила појава инфекције, што подразумева редовно спровођење чишћења од паразита и вакцинације, вођење рачуна о хигијени, адекватним условима смештаја и исхрани, коришћење минералних и витаминских додатака уколико је потребно, итд.

Принцип број два каже да антибиотике треба да прописују и апликују искључиво ветеринари и лекари, што значи да потрошња антибиотика зависи искључиво од њих, а самим тим и контрола АМР.

Принцип број три каже да антибиотик треба примењивати само код оне врсте животиња за коју је тај антибиотик регистрован и то у тачно одређеној дози и на тачно прописан начин, што ће рећи треба избећи „off-label“ примену антибиотика (примена антибиотика која није према упутству произвођача). Наравно, како би се избегла стручна грешка пре тога треба проверити да ли је упутство још увек важеће, јер код раније регистрованих лекова ревизија упутства није извршена.

Принцип број четири каже да примени антибиотика треба да претходи тачно постављена дијагноза и поуздана идентификација патогена (Aarestrup, 2019), након чега се приступа одабиру најделотворнијег лека. Лек је најбоље одабрати према његовим фармакокинетичким и фармакодинамским својствима и резултатима лабораторијског одређивања осетљивости специфичног патогена на антимикробна средства (Стојановић и сар., 2018). Ипак, у пракси није могуће стриктно придржавање овог принципа обзиром да је одлуку о примени антибиотика често потребно донети пар дана пре него што можемо добити податке о осетљивости културе (Takele и Berihun, 2014).

Принцип број пет каже да лабораторијски тестови који се примењују треба да буду засновани на принципима које су навели CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, САД) и EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) о стандардним лабораторијским тестовима за извођење антибиограма и утврђивање минималне инхибиторне концентрације антибиотика и хемиотерапеутика неопходне за испољавање ефекта лека. Како наводе, антибиограм сме да садржи највише шест дискова са антибиотицима, иако је у пракси овај број већи и износи осам до девет дискова антибиотика. Микробиолог који врши испитивање мора добро да познаје фармакодинамска и фармакокинетичка својства лека, као и могуће начине апликације, обзиром да сам бира које ће антибиотике искористити у антибиограму. Уколико се деси да је изолован узрочник резистентан на све антибиотике у антибиограму, ради се тзв. проширени антибиограм. Европска унија је 2013. усвојила правило, а прихватила га је и Република Србија, да сви антибиотици који се користе у хуманој медицини могу да се користе и у ветеринарској. То значи да уколико нема антибиотика регистрованог за употребу у ветеринарској медицини на који је узрочник осетљив, ветеринар сме да примени или пропише антибиотик који се користи у хуманој медицини.

Принцип број шест каже да уколико је могуће треба применити антибиотик уског спектра деловања, који има селективно дејство на узрочника обољења, из разлога што он неће довести, или ће довести у малој мери, до промене микрофлоре домаћина. И да би се овај принцип ефикасно спровео потребно је сачекати резултате антибиограма. Наравно, у случају тежих

инфекција ветеринар треба да започне терапију неким антибиотиком широког спектра.

Принцип број седам каже да комбинацију антибиотика треба примењивати само у случајевима као што су сепса и друга тешка стања и то онда када се комбинацијом појачава антимикробно дејство. Након што добије резултате антибиограма, ветеринар треба да престане да примењује онај антибиотик за који се покаже да није неопходан у терапији.

Принцип број осам каже да антибиотике треба издавати само на рецепт. Осим што треба водити статистику о свакој употреби антибиотика (која доза антибиотика се примењује и колико дана, какав је исход терапије, итд.), пожељно је држати корак са новим научним информацијама о дозирању, начину администрације, индикацијама за примену и начинима лечења антибиотицима (Стојановић и сар., 2018).

С обзиром на то колики значај за јавно здравље има појава резистентних микроорганизама код животиња и присуство антибиотских резидуа у храни животињског порекла, јасно је да чврсто придржавање принципа рационалне употребе ветеринарских антибиотика и њихово примењивање у свакодневном раду има огроман утицај како на јавно здравље, тако и на светску економију (Takele и Berihun, 2014).

2.5. НАДЗОР НАД АНТИМИКРОБНОМ РЕЗИСТЕНЦИЈОМ

Решавање проблема АМР захтева улагање озбиљних напора како на локалном, тако и на националном нивоу, као и блиску интернационалну сарадњу (ECDC, 2022). Национални, регионални и глобални акциони планови заједно указују на то да први битан корак у контроли и превенцији антимикробне резистенције представља надзор. Подаци које можемо прикупити на овај начин су нам потребни како бисмо били у стању да проценимо величину проблема, усмеримо емпиријске третмане, надгледамо трендове, детектујемо нове резистентне сојеве и стекнемо увид у ефикасност предузетих мера (Simonsen, 2018).

Главне интернационалне мреже кроз које се врши надзор над АМР на подручју Европе су EARS-Net (енг. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) и CAESAR (енг. Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance).

EARS-Net мрежом координира Европски центар за превенцију и контролу болести (енг. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network), а улога му је прикупљање и анализа података о антимикробној резистенцији земаља Европске уније (ЕУ) и земаља Европског економског простора (енг. European Economic Area / EEA). Са друге стране, CAESAR прикупља и анализира податке који се тичу АМР из земаља које нису укључене у EARS-Net, а то су углавном земље источне Европе и централне Азије. Блиском сарадњом и компатибилном методологијом, ове две надзорне мреже допуњују једна другу и заједнички доприносе пан-Европском надзору над АМР. Осим тога, обе ове мреже податке које прикупе подносе и систему GLASS (енг. Global Antimicrobial Resistance

Surveillance System), основаном од стране WHO, како би подржале Глобални акциони план за AMP (ECDC, 2022).

Такође, у борби против AMP последњих десет година интезивно учествује и Европска агенција за лекове (енг. European Medicines Agency - EMA) која се бави стратегијама које се односе на одговорну и безбедну примену антибиотика. У надзор и контролу спречавања и ширења AMP широм Европске Уније је укључена и Европска агенција за безбедност хране (енг. European Food Safety Authority - EFSA).

У Сједињеним Америчким Државама надзор над AMP врши Национални систем за мониторинг антимикробне резистенције (енг. National Antimicrobial Resistance Monitoring System – NARMS) којим координира америчка Управа за храну и лекове (енг. U.S. Food and Drug Administration - FDA). Овај систем прати промене у антимикробној осетљивости ентеричних бактерија код људи, животиња намењених за исхрану људи и месу у малопродаји (FDA, 2022).

Република Србија је у 2019. години, након резолуције Уједињених нација, формулисала свој Национални програм контроле антимикробне резистенције за период 2019–2023. године, којим је предвиђено да у области ветеринарске медицине систем надзора над AMP чини Национална референтна лабораторија за регистровање и праћење резистенције бактеријских изолата на антимикробна средства и мрежа микробиолошких лабораторија које прикупљају податке о осетљивости изолата бактеријских врста на поједине антимикробне лекове у складу са препорукама Светске организације за здравље животиња (енг. The World Organisation for Animal Health, OIE) и Европске агенције за безбедност хране (енг. European Food Safety Authority, EFSA). Податке које микробиолошке лабораторије прикупе током рутинског рада слаће у Референту лабораторију, а она ће након анализе података писати годишњи извештај и даље га прослеђивати Управи за ветерину (Министарство здравља, 2019).

2.6. ЗНАЧАЈ ПРАЋЕЊА ПОТРОШЊЕ АНТИБИОТИКА У ВЕТЕРИНАРСКОЈ МЕДИЦИНИ

Обзиром да су многа истраживања показала да постоји снажна веза између употребе антибиотика и развоја и ширења AMP (Graham и сар., 2019), постало је јасно да нерационална употреба антибиотика у ветеринарском, медицинском и пољопривредном сектору игра значајну улогу у овој проблематици. Као одговор на то, у оквиру многих регулаторних тела широм Европе и света су развијени утврђени системи чија је улога праћење потрошње антимикробних лекова како у хуманој, тако и у ветеринарској медицини, са акцентом на праћење појаве и ширења AMP, а све у циљу очувања глобалног јавног здравља (Iwu и сар., 2020).

У заједничком научном мишљењу Европске агенције за лекове (енг. European Medicines Agency/EMA) и Европске агенције за безбедност хране (енг. European Food Safety Authority/EFSA) о употреби антимикробних средстава у сточарству је истакнуто да је услед многобројних фактора који доприносе развоју AMR, тешко квантификовати утицај појединачног фактора, иако постоје докази о повезаности смањења употребе антибиотика и смањења настанка AMP (ECDC, 2009). То значи да је праћење продаје антибиотика у ветеринарској медицини од суштинског значаја за идентификацију могућих фактора ризика који би могли довести до развоја и ширења AMP код животиња, а тиме последично и код људи.

2.7. ПРАЋЕЊЕ ПОТРОШЊЕ АНТИБИОТИКА У ВЕТЕРИНАРСКОЈ МЕДИЦИНИ У ЕВРОПИ И СВЕТУ

У априлу 2010. године, Европска агенција за лекове је развила усклађени приступ за прикупљање и извештавање података о употреби антибиотика код животиња у Европској унији (Timbrook и сар., 2017). Овај стандардизовани протокол назван је Европски надзор над ветеринарском антимикробном потрошњом (енг. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, ESVAC).

Иако једанаести ESVAC извештај показује пад продаје ветеринарских антибиотика у Европским земљама у периоду од 2011. до 2020. године за више од 43% (EMA – ESVAC, 2021), AMP у Европи је алармантна са порастом броја бактеријских инфекција отпорних на антимикробна средства (Malo и сар., 2014). Република Србија нажалост (као и многе друге земље у развоју) није обухваћена овим извештајем, упркос томе што AMP представља посебно значајну претњу у неразвијеним земљама, и то не само због здравствених проблема са којима се ове земље суочавају, већ и због повећања интензивне сточарске производње малих размера која је погоршана лошом санитарном инфраструктуром (Cusini и сар., 2010).

Како би хармонизовала и стандардизовала извештавање о потрошњи антимикробних лекова прикупљених на нивоу Европе, Европска агенција за лекове је установила стандардизоване мерне јединице код одређених животињских врста и назвала их „дефинисана дневна доза“ за животиње (енг. defined daily dose – DDDvet), која подразумева просечну дневну дозу активне супстанце, и „дефинисана доза по третману“ за животиње (енг. defined course dose

– DCDvet), која подразумева количину активне супстанце коју јединка добије током целог једног третмана. На тај начин је побољшала тачност процене количине антимикробне супстанце којој је јединка изложена и обезбедила бољу компарацију између различитих врста, а временом се очекује и да ће увођење ових мерних јединица довести до бољег разумевања корелације између количине употребљене антимикробне супстанце и појаве AMP.

DDDvet и DCDvet су установљене за три главне врсте животиња које су намењене за исхрану људи (свиње, краве и живина) и приликом њиховог дефинисања узете су у обзир разлике у дозирању, фармацеутском облику и начину апликације који се примењују код различитих врста животиња. Тако је за препарате који се апликују орално или инјекторно доза изражена у мг/кг животиње, а за препарате који се апликују интраутерино као број јединица по животињи, док се за препарате који се апликују интрамамарно доза изражава као број јединица по сиси (код крава у лактацији), односно број јединица по вимену (код крава у засушењу). Наравно, потребно је нагласити да су DDDvet и DCDvet техничке мерне јединице, настале као резултат информација прикупљених из извештаја, те су као такве намењене искључиво за студије о потрошњи антимикробних лекова и не морају нужно одговарати препорученим или прописаним дозама лекова (EMA, 2022).

Што се тиче Сједињених Америчких Држава, од 2006. године америчка Управа за храну и лекове обавезује произвођаче лекова да јој годишње достављају извештаје везане за дистрибуцију и продају ветеринарских антимикробних лекова, начињене према главним врстама животиња за исхрану људи (краве, свиње, пилићи и ћурке), а потом сачињава и сама групни годишњи извештај који приказује јавности (FDA, 2022).

2.8. ПРАЋЕЊЕ ПОТРОШЊЕ АНТИБИОТИКА У РЕПУБЛИЦИ СРБИЈИ

Национални програм контроле антимикробне резистенције за период 2019–2023. године, који је Република Србија формулисала 2019. године, између осталих стратегија, посебну пажњу посвећује и праћењу промета и потрошње антибиотика на подручју ветеринарске медицине, обзиром да је доказано да животиње могу бити резервоар резистентних микроорганизама који могу узроковати болест код људи (Министарство здравља, 2019). Поред тога, интервенције осмишљене с циљем да се смањи употреба антибиотика код животиња које се узгајају за производњу хране показале су позитиван ефекат и на смањење преваленције AMR како код животиња, тако и код људи који су у контакту са тим животињама (Tang и сар., 2017).

Закон о лековима и медицинским средствима Србије ("Сл. гласник РС", бр. 30/2010, 107/2012, 105/17 – др. закон и 113/17 – др. закон) је прописао надлежност Агенције за лекове и медицинска средства Србије у пословима прикупљања и обраде података о промету и потрошњи лекова и медицинских средстава, као и носиоца дозвола за промет лекова на велико, који су дужни да воде евиденцију о врсти и количини продатих лекова у Републици Србији, као и о увезеним и извезеним лековима по појединачним паковањима.

АЛИМС потом податке прикупљене за одређени временски период обрађује у складу са препорукама WHO и OIE. Систем који се користи за класификацију прикупљених података се назива АТЦ систем, а дефинисала га је WHO (EMA, 2021). Овај систем подразумева поделу лекова у групе на основу органа или система на који делују у складу са својим хемијским, фармаколошким

и терапијским својствима. Свака супстанца се идентификује специфичном алфанумеричком ознаком, па је тако могуће груписати оне са сличним карактеристикама у АТЦ нивое. Систем класификације за ветеринарске лекове АТЦвет је базиран на истим принципима као и АТЦ систем за хумане лекове и називи нивоа су преузети из тог система. У појединим случајевима, када називи нивоа у хуманом АТЦ систему нису прикладни за ветеринарску медицину, они се прилагођавају ветеринарској медицини. Јединствена препоручена класификација АТЦвет омогућава поређење података о промету ветеринарских лекова.

У АТЦвет индексу, ИНН имају припадајућу шифру од осам словно-бројчаних знакова који карактеришу пет нивоа класификације. Први знак је увек слово Q које говори да је у питању ветеринарски лек.

- QA- ДИГЕСТИВНИ ТРАКТ И МЕТАБОЛИЗАМ
- QB- КРВ И КРВОТВОРНИ ОРГАНИ
- QC- КАРДИОВАСКУЛАРНИ СИСТЕМ
- QD- ДЕРМАТОЛОШКИ ЛЕКОВИ
- QG- ГЕНИТОУРИНАРНИ СИСТЕМ И ПОЛНИ ХОРМОНИ
- QH- ХОРМОНСКИ ПРЕПАРАТИ ЗА СИСТЕМСКУ ПРИМЕНУ, ИЗУЗЕВ ПОЛНИХ ХОРМОНА И ИНСУЛИНА
- QI- ИМУНОЛОШКИ ПРЕПАРАТИ
- QJ- АНТИИНФЕКТИВНИ ЛЕКОВИ ЗА СИСТЕМСКУ ПРИМЕНУ
- QL- АНТИНЕОПЛАСТИЦИ И ИМУНОМОДУЛАТОРИ
- QM- МИШИЋНО КОСТНИ СИСТЕМ
- QN- НЕРВНИ СИСТЕМ
- QP- АНТИПАРАЗИТИЦИ, ИНСЕКТИЦИДИ И РЕПЕЛЕНТИ
- QR- РЕСПИРАТОРНИ СИСТЕМ
- QS- ЧУЛНИ ОРГАНИ
- QV- ОСТАЛИ ЛЕКОВИ

Јединствена препоручена класификација АТЦвет омогућава поређење података о промету ветеринарских лекова (АЛИМС, 2022).

3.0. ЦИЉ И ЗАДАЦИ ИСТРАЖИВАЊА

Циљ овог истраживања јесте да се стекне увид у промет антибиотика намењених за употребу у ветеринарској медицини у Републици Србији, као и да се утврди да ли је та потрошња у складу са смерницама за рационалну употребу антибиотика и научном литературом.

Такве информације су од суштинског значаја за боље сагледавање ситуације у нашој земљи и хармонизације нових протокола за праћење потрошње антибиотика са постојећим. Осим тога, праћење промета лекова омогућава унапређење фармакотерапије, фармакоепидемиологије и фармакоекономије. Такође, увид у промет антибиотика у ветерини може утицати на обезбеђивање разумније употребе антибиотика, што је један од кључних елемената сваке стратегије за одржавање ефикасности антибиотика код животиња и људи уз оптималан избор антибиотика, оптималну дозу антибиотика и оптимално трајање терапије. Поред тога, рационализације употребе антибиотика у ветеринарском сектору, односно примена ових лекова у складу са принципима мудре употребе антибиотика доприноси смањењу настанка и ширења резистенције на ове лекове.

4.0. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Анализом података о промету ветеринарских лекова у нашој земљи доступних на сајту Агенције за лекове и медицинска средства Србије поређени су подаци о промету антибиотика намењених за употребу у ветеринарској медицини за различите временске периоде.

У циљу анализе и поређења података биће употребљене публикације „Промет ветеринарских лекова 2017 – 2018“ (АЛИМС, 2022а) и „Промет ветеринарских лекова 2019 – 2020” (АЛИМС, 2022б), у којима су представљени подаци о промету ветеринарских лекова достављених од стране носилаца дозволе за лек – произвођача, представника, односно заступника са циљем да се омогући увид у обим и врсте антибиотика који се прописују у ветерини у Републици Србији.

У циљу праћења потрошње антибиотика из наведих извештаја су употребљене следеће врсте подтака: остварени промет ветеринарских лекова по АТЦвет класификацији и учешће терапијско-фармаколошких група у оствареном промету у 2017., 2018., 2019. и 2020. години. За обраду података је употребљен Microsoft Excel 2016.

5.0. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

У периоду од четири године (2017 – 2020) промет антимикробних ветеринарских медицинских производа (ВМП) у Републици Србији је остао стабилан, са једва приметним варијацијама у односу на укупне ВМП (График 1). Најмањи удео антимикробних ВМП (0,0014%) забележен је 2019., а највећи (0,0019%) 2017. године (График 1).

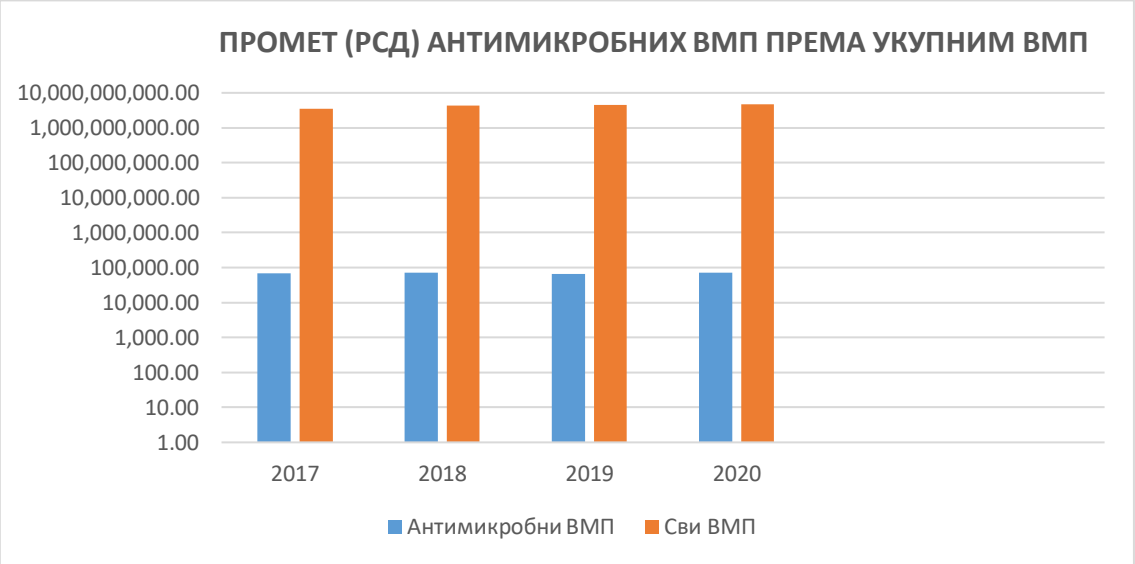
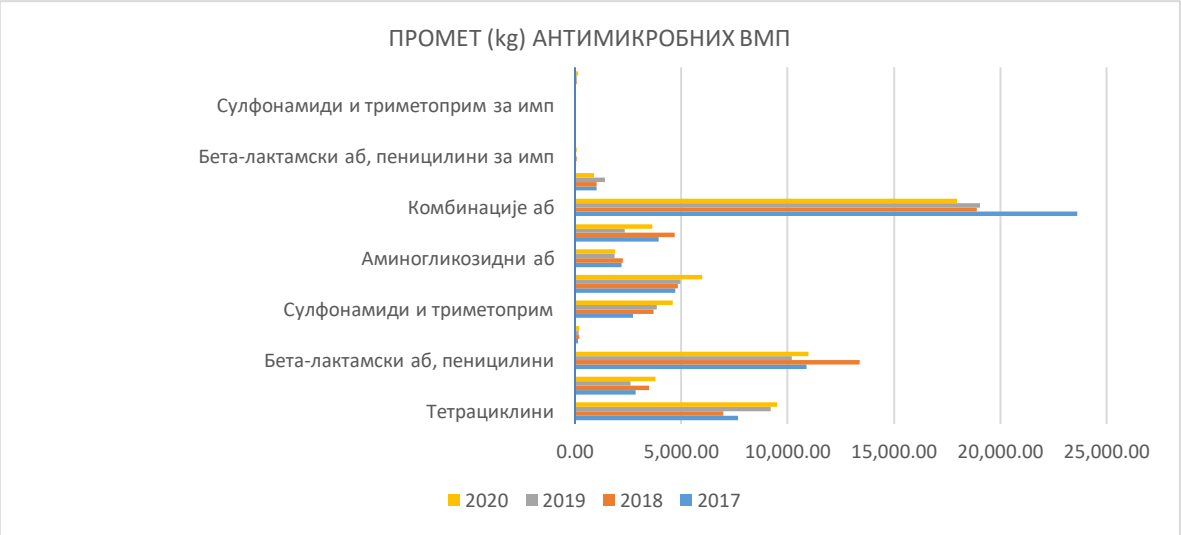


График 1. Удео антимикробних лекова у укупном промету ветеринарских лекова (2017-2020)

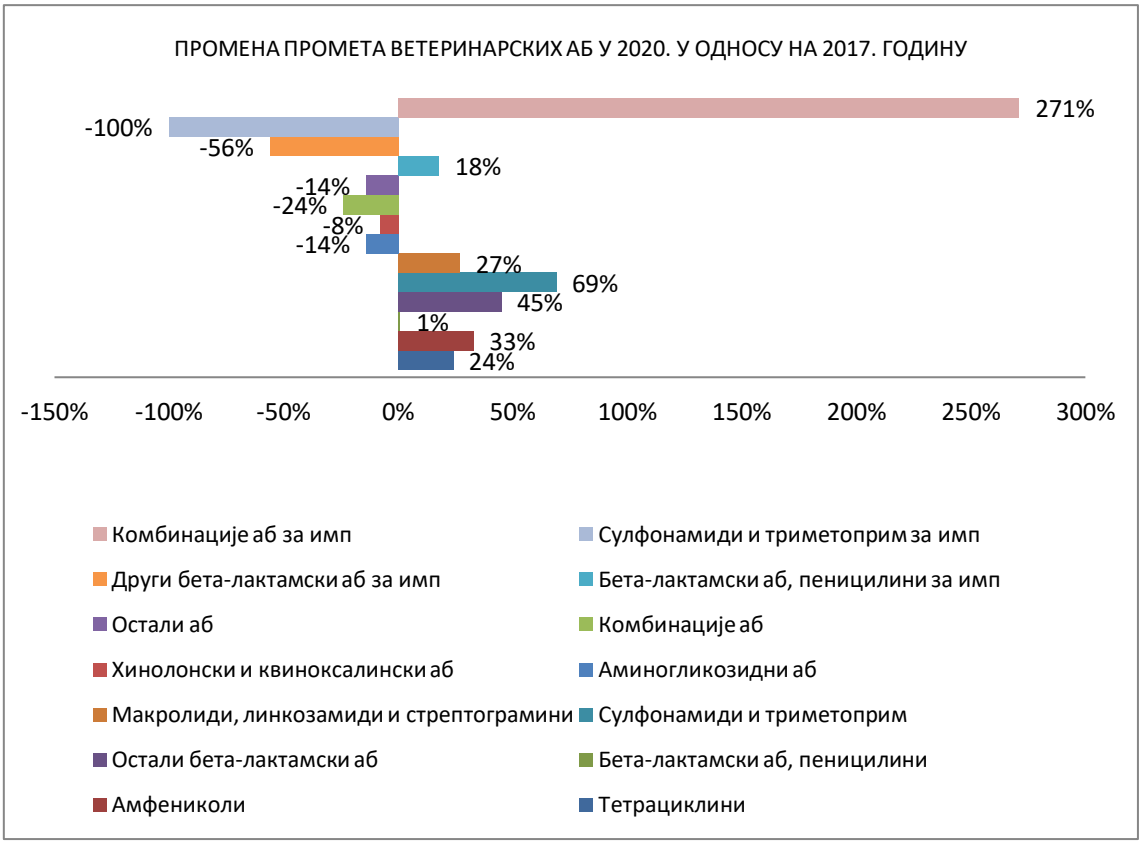
Резултати истраживања нам показују да је у свакој појединчној години која је обухваћена овим истраживањем, највећи промет ветеринарских антибиотика забележен за комбинације антибактеријских лекова, док је најмањи промет забележен за сулфонамиде и триметоприм за интрамамарну примену (График 2).



Легенда: аб – антибактеријски лекови, имп – интрамамарна примена

График 2. Промет антимикробних ветеринарских лекова према АТЦвет класификацији (2017-2020)

Што се тиче промене у промету ветеринарских антибиотика у 2020. години у односу на 2017. годину, истраживање је показало да су највећи пораст у промету забележиле комбинације антибактеријских лекова за интрамамарну примену (271%). Одмах за њима следе сулфонамиди и триметоприм са забележеним порастом промета од 69%. Са друге стране, највећи пад у промету је забележен за сулфонамиде и триметоприм за интрамамарну примену (100%), а одмах за њима следе други бета-лактамски антибактеријски лекови за интрамамарну примену са смањењем промета од 56% (График 3).



Легенда: аб – антибактеријски лекови, имп – интрамамарна примена

График 3. Повећање / смањење промета антимикробних ветеринарских лекова према АТЦвет класификацији у 2020. години у односу на 2017. годину

6.0. ДИСКУСИЈА

Добро је познато да ширење АМР представља озбиљну претњу глобалном јавном здрављу. Не само да постаје све већи економски терет, већ утиче и на повећање морбидитета и морталитета. Као одговор на дејство антимикробних лекова, микроорганизми развијају резистенцију, а резултат тога је постепено смањење ефикасности ових лекова (Zhu и сар., 2022). Како O'Neill (2016) наводи број смртних случајева услед инфективних болести проузрокованих резистентним микроорганизмима износи око 700.000 годишње, а процењује се да ће до 2050. године тај број потенцијално достићи 50 милиона.

Проблем је у томе што се АМР брже развија него што се нови антибиотици откривају, а уз то брзину њеног ширења у великој мери помаже и ирационална употреба већ постојећих антибиотика, која на тај начин сама по себи представља ризик по јавно здравље (Zhu и сар., 2022). Стога је рационализација употребе антибиотика у ветеринарском сектору значајна са аспекта очувања и заштите здравља, како животиња, тако и људи. Наиме, добро је познато да се гени резистенције преносе са животиња на људе кроз ланац исхране и контактом, како директним, тако и индиректним, а велику улогу у ширењу резистенције игра и контаминирана спољашња средина (Schwarz и сар., 2017).

Из тог разлога је изузетно значајно праћење потрошње антибиотика, како у хуманом, тако и у ветеринарском сектору. Као што је већ напоменуто у овом раду, у већини европских земаља постоји уређен систем праћења потрошње ветеринарских лекова (ESVAC), док се у нашој земљи тиме бави АЛИМС (АЛИМС, 2022а; АЛИМС, 2022б). Поређењем извештаја „Промет ветеринарских лекова 2017 – 2018“ и „Промет ветеринарских лекова 2019 – 2020”, датих од стране АЛИМС-а, утврђено је да је у периоду од четири године (2017 – 2020) промет антимикробних ВМП у Републици Србији остао стабилан, са једва приметним варијацијама у односу на укупне ВМП (График 1). Гледано са

становишта антимикробне резистенције овај податак није охрабрујући, обзиром да би се на њено смањење могло утицати управо падом потрошње ветеринарских антибиотика. Ветеринари имају водећу улогу у очувању ефикасности антибиотика, јер су радећи са власницима и произвођачима, у одличној позицији да успоре ширење АМР применом разних стратегија за превенцију болести. На смањење АМР утиче и придржавање принципа рационалне примене антибиотика и коришћење алтернативних метода за борбу против инфективних болести (Kovačević и Tomanić, 2022). Такође, потребно је обезбедити и континуиране едукације на ову тему, не само за професионалце, већ и за становништво и потрошаче (Vercelli и сар., 2020).

Надзор над потрошњом антибиотика, не само да нам омогућава увид у промену нивоа њихове потрошње, већ нам омогућава и упоређивање података између различитих земаља, а тиме и постављање будућих циљева (Тао и сар., 2019). Högberg и сар. (2021) су утврдили да је разлика у потрошњи антибиотика на територији ЕУ и ЕЕА између 2019. и 2020. године знатно већа него што је то била претходних година, а настала је као резултат COVID-19 пандемије. Наиме, од 27 земаља њих 26 је забележило смањење потрошње антибиотика за системску примену у 2020. години, док је само једна земља (Бугарска) забележила пораст потрошње у том истом периоду. Иако је утешно што се у Републици Србији потрошња ветеринарских антибиотика у 2020. години у односу на 2019. годину повећала само незнатно (0,0001%) (График 1), тај податак је јасан показатељ да наша земља по питању потрошње ветеринарских лекова и развоја АМР ипак доста заостаје за земљама ЕУ.

Mugoša и сар., (2022) су супровели истраживање везано за потрошњу ветеринарских антибиотика на територији Црне Горе за период од 2016. – 2021. године, а резултати које су добили су показали стабилан промет са варијацијама мањим од 5%, што је слично резултатима добијеним овим истраживањем (График 1).

Последњи ESVAC извештај показује да је продаја ветеринарских антибиотика опала за више од 43% у периоду између 2011. и 2020. године. Од 25 земаља које су доставиле своје податке, чак 19 је забележило пад потрошње ветеринарских антибиотика већи од 5%. Од нарочитог значаја је то што се смањила продаја антибиотика које је WHO означила као критично важне. Тако се продаја треће и четврте генерације цефалоспорина смањила за 33%, полимиксина

за 77%, флуорохинолона за 13%, а других хинолона за чак 85% у ових девет година (ESVAC, 2021). Република Србија је у периоду обухваћеном овим истраживањем такође забележила пад у потрошњи хинолона, али само од 8% (График 3).

Велика Британија је у 2017. години забележила укупну потрошњу антибиотика у износу од 773 тоне активне супстанце, од чега је на животиње утрошено 282 тоне (36%). То значи да се у периоду од 2013. до 2017. године потрошња антибиотика смањила за чак 35% у ветеринарском сектору, што је знатно више него што је то случај у хуманом сектору (6%). Најпродаванија група антибиотика у овом периоду за употребу у ветеринарској медицини су тетрациклини, затим пеницилини и комбинација сулфонамида и триметоприма. Највеће процентуално смањење потрошње је забележено за колистин (99%), а затим следе флуорохинолони са 50%, комбинације сулфонамида и триметоприма са 49%, линкозамида са 47%, тетрациклина са 46% и макролида са 42%, док су амфениколи у овом периоду забележили пораст у потрошњи од чак 89% (Veterinary Medicines Directorate, 2019).

Уколико саберемо вредности приказане у Графику 2 за сваку појединачну годину, добићемо да је у Републици Србији у периоду од 2017. до 2020. године продато укупно 234.980,56 кг активне супстанце, што приближно износи 235 тона. Знатно већа количина антибиотика је утрошена у Танзанији, која је сличним истраживањем обухватила период од 1. јануара 2010. године до 31. децембра 2017. године. Количина антибиотика утрошена у том периоду износи чак 12.147.491 кг, што износи 12.147,5 тона. Највећи промет су забележили тетрациклини (66,6%), а затим следе комбинације сулфонамида и триметоприма, хинолони, аминогликозиди, бета-лактамски антибиотици и комбинације антибиотика (Sangeda и сар., 2021). Недавно спроведено истраживање од стране Kimera и сар. (2020) је показало да се у Танзанији много већа количина антибиотика у ветеринарској медицини примењује у профилактичке него у терапијске сврхе, као и да је њихова примена често неконтролисана. Та чињеница може бити један од разлога због којег је потрошња антибиотика у Танзанији многоструко већа него у Великој Британији и Републици Србији.

Док су у Великој Британији у периоду од 2013. до 2017. године и у Танзанији у периоду од 2010. до 2017. године најпродаванији били тетрациклини, у Републици Србији су у периоду обухваћеном овим истраживањем они заузели

тек треће место. На првом месту су комбинације антибактеријских лекова, а на другом бета-лактамски антибиотици (График 2). Као лекови широког спектра деловања и приступачне цене није изненађење што се тетрациклини налазе међу најпродаванијим ветеринарским антибиотицима (Granados-Chinchilla и Rodríguez, 2017). Осим тога, популарни су и као промотори раста (Okeke и сар., 2005), што вероватно доста доприноси њиховој високој потрошњи у Танзанији. Иако је у периоду обухваћеном истраживањем у Танзанији забележен пад потрошње ветеринарских антибиотика, потрошња тетрациклина је остала стабилна (Sangeda и сар., 2021). Са друге стране, у Републици Србији током периода од четири године (2017. – 2020.) тетрациклини су забележили пораст у промету од 24% (График 3).

Многи стручњаци сматрају да надзор над потрошњом антибиотика може да омогући државама идентификацију проблема везаних за њихову употребу и тако допринесе развоју тактика за борбу против AMR (Тао и сар., 2019). Циљ постизања контроле над употребом антибиотика у ветеринарском сектору је сакупљање квантитативних података на основу којих може да се процени употреба различитих група антибиотика за примену код појединачних животињских врста. Подаци прикупљени на овај начин су кључни за анализу ризика и даље планирање, а осим тога омогућују нам бољу интерпретацију података добијених надзором над AMR и процену ефикасности примене принципа рационалне употребе антибиотике (WHO, 2001). Иако је у Републици Србији 2019. године усвојен Национални програм контроле антимикробне резистенције за период 2019–2023. године којим су требале да се регулишу многе ствари везане за контролу антимикробне резистенције у нашој земљи, услед настанка пандемије проузроковане вирусом COVID-19 није му поклоњена пуна и преко потребна пажња.

Осим тога што се на Националном програму контроле антимикробне резистенције за период 2019.-2023. године није активно радило и што Република Србија још увек нема тако добро уређен програм за праћење потрошње ветеринарских антимикробних лекова као што има Европа, посматрано са становишта развоја AMR обесхрабрујућа је и чињеница да се велика количина антибиотика намењених за примену код људи користи за лечење кућних љубимаца (енг. „off-label“ use) (Hölsö и сар., 2005). Наиме, удео ветеринарских лекова на светском тржишту износи само 4-5%, а како је процењено овај удео у

Републици Србији је још и мањи и износи око 2% (Tomanic и сар., 2021). Обзиром да је за развој новог лека потребно много времена и новца, а уз то тржиште за његово пласирање није велико, компаније које се баве производњом лекова нерадо пристају на такву инвестицију (Rollin, 2002). Непостојање ветеринарског лека није једини разлог због којег се ветеринари одлучују за употребу неког лека из хумане палете. Hölsö и сар. (2005) су утврдили да је разлог за то и више одговарајућа формулација лека, као и величина паковања. Наиме, истраживање које су спровели Gómez-Poveda и Moreno (2018) је показало да су се неки ветеринари, иако су били свесни постојања одговарајућег ветеринарског лека, ипак определили за примену лека из хумане палете због ниже цене. Према Закону о лековима и медицинским средствима Србије ("Сл. гласник РС", бр. 30/2010, 107/2012, 105/17 – др. закон и 113/17 – др. закон) први избор за лечење животиње увек треба да буде ветеринарски лек намењен за примену код те животињске врсте. Уколико он није доступан, може да се примени лек сличних карактеристика намењен за лечење неке друге животињске врсте, а тек уколико ни он није доступан може да се употреби одговарајући лек из хумане палете.

Према истраживању које су спровели Tomanic и сар., (2021) најчешће прописивани лекови из хумане палете за терапију и профилаксу код паса су били управо антимикробни лекови (50%). Класа која је највише прописивана су бета-лактамски антибиотици (38,6%), а затим следе нитромидазоли (20,5%) и аминогликозиди (18,7%). Што се тиче саме активне супстанце, највише је прописиван метронидазол, а затим цефтриаксон и амоксицилин са клавулонском киселином.

Као што не постоји уређен систем за праћење потрошње ветеринарских антибиотика, тако у Републици Србији не постоји ни начин за праћење прописивања антимикробних лекова из хумане палете за примену код кућних љубимаца. Управо та „off-label" примена лекова представља значајно кршење принципа рационалне употребе антибиотика и у великој мери погодује настанку и ширењу АМР. Из свега наведеног је јасно да бисмо потпуни увид у потрошњу антибиотика у ветеринарском сектору у Републици Србији могли стећи тек кад бисмо уз праћење промета ветеринарских антибиотика могли да пратимо и навике које ветеринари – клиничари имају у прописивању антибиотика из хумане палете за лечење и профилаксу код животиња.

6.0. ЗАКЉУЧАК

На основу резултата спроведеног истраживања можемо закључити следеће:

- Стабилна потрошња ветеринарских антибиотика у Републици Србији указује на то да није учињен значајан напредак у придржавању и примењивању принципа рационалне употребе антибиотика;
- Најчешће коришћена група ветеринарских антибиотика у Републици Србији су комбинације антибактеријских лекова;
- У нашој земљи се још увек не придаје довољна пажња АМР као глобалном проблему који је од огромног значаја за јавно здравље;
- Прикупљање и анализа података датих од стране произвођача лекова представља само први корак у развоју уређеног система за надзор над потрошњом антибиотика који би нам омогућио ефикаснији начин за успостављање контроле над АМР;
- Даља истраживања су потребна како би се подаци о потрошњи антибиотика у ветеринарском сектору употпунили и, обухвативши и њихову „off-label“ примену, пружили заиста реалан увид у навике ветеринара по питању прописивања антибиотика, обзиром да рационална употреба антибиотика у овом сектору представља камен темељац у свакој стратегији за борбу против АМР.

7.0. ЛИТЕРАТУРА

1. Aarestrup F.M., 2019. *Other Pathogens. In Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin*. ASM Press: Washington, DC , USA.

2. Aarestrup F.M., Wegener, H.C., Collignon, P., 2008. *Resistance in bacteria of the food chain: Epidemiology and control strategies.* Expert Review of Anti-Infective Therapy, 6, 733-750.

3. Abraham, S., Wong, H.S., Turnidge, J., Johnson, J.R., Trott, D.J., 2014. *Carbapenemase-Producing bacteria in companion animals: A public health concern on the horizon.* J. Antimicrob. Chemother. 69, 1155–1157.

4. Adedeji WA., 2016. *The treasure called antibiotics*. Ann Ib Postgrad Med. Dec;14(2):56-57.

5. Amábile-Cuevas, C.F., 2016. *Antibiotics and Antibiotic Resistance in the Environment*. CRC press, Leiden, The Netherlands.

6. Aziri, A., 2021. *Antimikrobna rezistencija kao globalni javnozdravstveni problem*. Doctoral dissertation, University of Applied Health Sciences.

7. Babra, C., Tiwari, J.G., Pier, G., Thein, T.H., Sunagar, R., Sundareshan, S. et al, 2013. *The persistence of biofilm-associated antibiotic resistance of Staphylococcus aureus isolated from clinical bovine mastitis cases in Australia*. Folia Microbiol. 58, 469–474.

8. Balcázar J.L., Subirats J., Borrego C.M., 2015. *The role of biofilms as environmental reservoirs of antibiotic resistance.* Front. Microbiol., 6:1216.

9. Belas, A., Menezes, J., Gama, L. T., Pomba, C., 2020. *Sharing of Clinically Important Antimicrobial Resistance Genes by Companion Animals and Their Human Household Members.* Microbial Drug Resistance.

10. Božić D.D., Ćirković I., Kovačević, Z., 2022. *Selection of antibiotic therapy using epidemiological studies in bacterial veterinary isolates*. Antimicrobial Resistance in Veterinary Medicine – Current State and Perspectives, University of Novi Sad, Faculty of Agriculture

11. Brahma D., Marak M., Wahlang J., 2012. *Rational Use of Drugs and Irrational Drug Combinations.* Internet J. Pharmacol. 10 (1).

12. Burridge, L., Weis, J. S., Cabello, F., Pizarro, J., Bostick, K., 2010. *Chemical use in salmon aquaculture: a review of current practices and possible environmental effects*. Aquaculture, 306(1), 7-23.

13. Carvalho I.T., Santos L., 2016. *Antibiotics in the aquatic environments: a review of the European scenario.* Environment International, 94:736e57.

14. Catery B., Laevens H., Deverisa L.A., Opsomer G., De Kruif A., 2003. *Antimicrobial resistance in milk and meat*. Perceptions and realities. J. Vet. Med. 87:1222-1228.

15. Chang, Q., Wang, W., Regev-Yochay, G., Lipsitch, M., Hanage, W.P., 2015. *Antibiotics in agriculture and the risk to human health: how worried should we be?* Evol. Appl., 8(3), 240-247.

16. Chantziaras, I., Boyen, F., Callens, B., Dewulf, J., 2013. *Correlation between veterinary antimicrobial use and antimicrobial resistance in food-producing animals: A report on seven countries.* J. Antimicrob. Chemother. 69, 827–834.

17. Collignon, P.J., McEwen, S.A., 2019. *One health-its importance in helping to better control antimicrobial resistance.* Trop. Med. Infect. Dis. 4, 22.

18. Ćupić, V., Dobrić, S., Antonijević, B., Čelebićanin, S., 2011. *The significance of rational use of drugs in veterinary medicine for food safety*. Scientific Journal "Meat Technology", 52(1), 74-79.

19. Cusini, A., Rampini, S., Bansal, V., Ledergerber, B., Kuster, S., Ruef, C. et al, 2010. *Different Patterns of Inappropriate Antimicrobial Use in Surgical and Medical Units at a Tertiary Care Hospital in Switzerland: A Prevalence Survey*. PloS ONE, 5(11):e14011.

20. De Briyne N., Atkinson J., Pokludová L., Borriello SP., 2014. *Antibiotics used most commonly to treat animals in Europe.* Vet Rec 175(13): 325.

21. De Liguoro M., Cibin V., Capolongo F., Halling-Sorensen B., Montesissa C., 2003. *Use of oxytetracycline and tylosin in intensive calf farming: evaluation of transfer to manure and soil.* Chemosphere, 52:203e12.

22. Demain, A. L. 2009. *Antibiotics: Natural products essential to human health.* Medicinal Research Reviews, 29(6), 821–842.

23. Economou, V., Gousia, P., 2015. *Agriculture and food animals as a source of antimicrobial-resistant bacteria*. Infect Drug Resist. 8,49–61.

24. Edwards T.A., 2010. *Control methods for bovine respiratory disease for feedlot cattle.* Vet Clin North Am Food Anim Pract 26:273–284.

25. Embley T.M., 1994. *The molecular phylogeny and systematics of the actinomycetes.* Annu Rev Microbiol 48:257-289.

26. Emmerich R., Lo¨w O., 1899. *Bakteriolytische Enzyme als Ursache der erworbenen Immunita¨ t und die Heilung von Infectionskrankheiten durch dieselben.* Zeitschrift fu¨r Hygiene und Infektionskrankheiten, 31:1-65.

27. European Centre for Disease Prevention and Control, 2009. *ECDC/EMEA Joint Technical Report: The Bacterial Challenge Time to React*. ISBN 978-92-9193-193-4; Доступно на: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf (приступљено: 04.07.2022.)

28. European Medicines Agency, ESVAC, 2015. *Vision, Strategy and Objectives 2016-2020*. Доступно на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-

guideline/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac-vision-strategy-2016-2020_en.pdf (приступљено: 04.07.2022.)

29. European Medicines Agency, ESVAC, 2020. *Sales of Veterinary Antimicrobial Agents in 31 European Countries in 2018*. Доступно на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2018-trends-2010-2018-tenth-esvac-report_en.pdf (приступљено 03.08.2022.)

30. European Medicines Agency, ESVAC, 2021. *Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2019 and 2020. Trends from 2010 to 2020. Eleventh ESVAC report*. Доступно на: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2019-2020-trends-2010-2020-eleventh_en.pdf (приступљено: 04.07.2022.)

31. Fleming, A., 1929. *On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae*. Br J Exp Pathol, 10:226-236.

32. Gómez-Poveda, B., Moreno, M.A., 2018. *Antimicrobial Prescriptions for Dogs in the Capital Of Spain*. Front Vet Sci 5: 309.

33. Gonzalez Ronquillo, M., Angeles Hernandez, J.C., 2017. *Antibiotic and synthetic growth promoters in animal diets: review of impact and analytical methods*. Food Control, 72:255e67. Part B.

34. Graham, D., Bergeron, G., Bourassa, M., Dickson, J., Gomes, F., Howe, A. et al, 2019. *Complexities in understanding antimicrobial resistance across domesticated animal, human, and environmental systems*. Annals of the New York Academy of Sciences. 1441 (1):17-30.

35. Granados-Chinchilla, F., Rodríguez, C., 2017. *Tetracyclines in Food and Feedingstuffs: From Regulation to Analytical Methods, Bacterial Resistance, and Environmental and Health Implications.* J Anal Methods Chem 2017:1–24.

36. Högberg, L. D., Vlahović-Palčevski, V., Pereira, C., Weist, K., Monnet, D. L., ESAC-Net Study Group, 2021. *Decrease in community antibiotic consumption*

during the COVID-19 pandemic. EU/EEA, 2020. Eurosurveillance, *26*(46), 2101020.

37. Holmes, A.H., Moore, L.S., Sundsfjord, A., Steinbakk, M., Regmi, S., Karkey, A. et al, 2016. *Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance.* Lancet, 9;387(10014):176-87.

38. Hölsö, K., Rantala, M., Lillas, A., Eerikäinen, S., Huovinen, P., Kaartinen, L., 2005. *Prescribing Antimicrobal Agents for Dogs and Cats via University Pharmacies in Finland – Patterns and Quality of Information.* Acta Vet Scand 46: 87-93.

39. Hutchings, M. I., Truman, A. W., Wilkinson, B., 2019. *Antibiotics: past, present and future.* Current opinion in microbiology, 51, 72-80.

40. Iwu, C., Korsten, L., Okoh, A., 2020. *The incidence of antibiotic resistance within and beyond the agricultural ecosystem: A concern for public health*. Microbiology Open. 9(9).

41. Katz, L., Baltz, R.H., 2016. *Natural product discovery: past, present, and future.* J Ind Microbiol Biotechnol, 43:155-176.

42. Kimera, Z.I., Frumence, G., Mboera, L.E.G., Rweyemamu, M., Mshana, S.E., Matee, M.I.N., 2020. *Assessment of Drivers of Antimicrobial Use and Resistance in Poultry and Domestic Pig Farming in the Msimbazi River Basin in Tanzania.*Antibiotics9(12):838.

43. Kovačević, Z., Tomanić, D., 2022. *The role of veterinarians in the control of the antimicrobial resistance*. Antimicrobial Resistance in Veterinary Medicine – Current State and Perspectives, University of Novi Sad, Faculty of Agriculture.

44. Magouras, I., Carmo, L.P., Stärk, K.D.C., Schüpbach-Regula, G., 2017. *Antimicrobial usage and – resistance in livestock: Where should we focus?* Front. Vet. Sci., 4, 148.

45. Mahboob, A., Altaf, I.U.K., 2018. *Misuse of antimicrobials*. Pak. J. Chest Med., 24, 131–132.

46. Malo, S., Bjerrum, L., Feja, C., Lallana, M. J., Abad, J. M., Rabanaque-Hernández, M. J., 2014. *The quality of outpatient antimicrobial prescribing: a comparison between two areas of northern and southern Europe*. Eur J ClinPharmacol, *70*(3), 347-353.

47. Marshall, B.M., Levy, S. B., 2011. *Food animals and antimicrobials: impacts on human health. Clin. Microbiol. Rev.*, 24(4), 718-733.

48. McManus, P.S., Stockwell, V.O., Sundin, G.W., Jones, A.L., 2002. *Antibiotic use in plant agriculture.* Annu. Rev. Phytopathol., 40, 443–465.

49. Mellon, M., Benbrook, C., Benbrook K.L., 2001. *Hogging It! Estimates of antimicrobial abuse in livestock.* Union of Concerned Scientists, Washington, DC

50. Merchant, L.E., Rempel, H., Forge, T., Kannangara, T., Bittman, S., Delaquis, P., et al, 2012. *Characterization of antibiotic-resistant and potentially pathogenic Escherichia Coli from soil fertilized with litter of broiler chickens fed antimicrobial supplemented diets.* Canadian Journal of Microbiology, 58:1084e98.

51. Ministry of Health, 2019. *National Antimicrobial Resistance Control Program for 2019–2023.* Доступно на: https://www.pravno-informacioni-sistem.rs/SlGlasnikPortal/prilozi/1.html&doctype=reg&abc=cba&eli=true&eliActId=427789&regactid=427789 (приступљено 08.08.2022.)

52. Mugoša, S., Kovačević, A., Tomanić, D., Kovačević, Z., 2022. *Trends of veterinary antibiotic use in Montenegro*. Antimicrobial Resistance in Veterinary Medicine – Current State and Perspectives, University of Novi Sad, Faculty of Agriculture.

53. Nathan, C., 2004. *Antibiotics at the crossroads*. Nature;431:899–902.

54. O'Neill, J., 2015. *The O'Neill Review on Antimicrobial Resistance: Antimicrobials in Agriculture and the Environment*. Rev. Antimicrob. Resist., 1–44.

55. O'Neill, J., 2016. *Tackling drug-resistant infections globally*. Government of the United Kingdom.

56. Okeke, I.N., Laxminarayan, R., Bhutta, Z.A., Duse, A.G., Jenkins, P., O'Brien, T.F., et al, 2005. *Antimicrobial Resistance in Developing Countries. Part I: Recent Trends and Current Status.* Lancet Infect Dis 5(8):481–93.

57. Oster, E., Pavasović, H., Faraguna, S., Benvin, I., Smolec, O., Božić, F., 2022. *One Health: The importance of prudent and responsible use of antimicrobial medicines.* Antimicrobial Resistance in Veterinary Medicine – Current State and Perspectives, University of Novi Sad, Faculty of Agriculture.

58. Otten, H., 1986. *Domagk and the development of the sulphonamides*. J Antimicrobial Chemother, 17:689-690.

59. Palma, E., Tilocca, B., Roncada, P., 2020. *Antimicrobial resistance in veterinary medicine: An overview.* Int. J. Mol. Sci., 21, 1914.

60. Pomba, C., Rantala, M., Greko, C., Baptiste, K. E., Catry, B., van Duijkeren, E. et al, 2016. *Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy, dkw481.

61. Reynolds, M.E., Phan, H.T.T., George, S., Hubbard, A.T.M., Stoesser, N., Maciuca, I.E. et al, 2019. *Occurrence and Characterization of Escherichia coli ST410 Co-Harbouring BlaNDM-5, BlaCMY-42 and BlaTEM-190 in a Dog from the UK*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 74: 1207–1211.

62. Riviere, J.E., Sundlof, S.F., 2001. *Chemical residues in tissues of food animals.* In: Adams R (eds), Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Ames, Iowa State University Press, USA.

63. Rollin, B.E., 2002. *An ethicist's commentary on extra-label drug use*. Can Vet J 43: 749–750.

64. Romero, J., Feijoo, C.G., Navarrete, P., 2012. *Antibiotics in Aquaculture – Use, Abuse and Alternatives,* In Health and Environment in Aquaculture, *159*, 159-198.

65. Sangeda, R.Z., Baha, A., Erick, A., Mkumbwa, S., Bitegeko, A., Sillo, H.B. et al, 2021. *Consumption Trends of Antibiotic for Veterinary Use in Tanzania: A Longitudinal Retrospective Survey From 2010-2017*. Front. Trop. Dis. 2:694082.

66. Sarkar., D. J., Mukherjee, I., Shakil, N. A., Rana, V. S., Kaushik, P., Debnath, S., 2018. *Antibiotics in agriculture: use and impact.*

67. Schwarz, S., Loeffler, A., Kadlec, K., 2017. *Bacterial resistance to antimicrobial agents and its impact on veterinary and human medicine*. Advances in Veterinary Dermatology, 8: 95-110

68. Šeol, B., Matanović, K., Terzić, S., 2010. *Rezistencija bakterija na antimikrobne lijekove.* In Antimikrobna terapija u veterinarskoj medicini. Ed. V. Herak-Perković, Medicinska Naklada, Zagreb, pp. 33-41.

69. Simonsen, G. S., 2018. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe and beyond*. Eurosurveillance, 23(42).

70. Singer, R. S., Finch, R., Wegener, H. C., Bywater, R., Walters, J., Lipsitch, M., 2003. *Antibiotic resistance—the interplay between antibiotic use in animals and human beings*. The Lancet Infectious Diseases, 3(1), 47–51.

71. Takele, B., Berihun, T., 2014. *Rational veterinary drug use: Its significance in public health.* Journal of Veterinary Medicine and Animal Health, *6*(12), 302-308.

72. Tan, Y., Yildiz, R., 2022. *Different metaphylactic applications on calves at risk of enzootic pneumonia*. Antimicrobial Resistance in Veterinary Medicine – Current State and Perspectives, University of Novi Sad, Faculty of Agriculture.

73. Tang, K., Caffrey, N., Nóbrega, D., Cork, S., Ronksley, P., Barkema, H. et al, 2017. *Restricting the use of antibiotics in food-producing animals and its associations with antibiotic resistance in food- producing animals and human beings: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet Planetary Health. 1(8):e316-e327.

74. Tao, W., Ivanovska, V., Schweickert, B., Muller, A., 2019. *Proxy Indicators for Antibiotic Consumption*; *Surveillance Needed to Control Antimicrobial Resistance.* Bull World Health Organ (2019) 97(1):3–3A.

75. Timbrook, T. T., Caffrey, A. R., Ovalle, A., Beganovic, M., Curioso, W., Gaitanis, M., et al, 2017. *Assessments of opportunities to improve antibiotic prescribing in an emergency department: a period prevalence survey*. J Infect Dis, *6*(4), 497-505.

76. Tomanic, D., Stojanovic, D., Belić, B., Davidov, I., Novakov, N., Radinovic, M., et al, 2021. *Off label use of human approved drugs in treatment of dogs in the Republic of Serbia*. Polish Journal of Veterinary Sciences. Sep;24(3):399-407.

77. U.S. Food and Drug Administration, 2022. *Antimicrobial resistance*. Доступно на: https://www.fda.gov/animal-veterinary/safety-health/antimicrobial-resistance (приступљено: 08.08.2022).

78. Urban-Chmiel, R., Grooms, D.L., 2012. *Prevention and control of bovine respiratory disease*. J Livest Sci. 3:27–36.

79. Van Boeckel, T.P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B.T., Levin, S.A., Robinson, T.P., et al, 2015. *Global trends in antimicrobial use in food animals.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 112, 5649–5654.

80. Van Boeckel, T.P., Glennon, E.E., Chen, D., Gilbert, M., Robinson, T.P., Grenfell, B.T., et al, 2017. *Reducing antimicrobial use in food animals*. Science, 357, 1350–1352.

81. Vercelli, C., Gambino, G., Amadori, M., Re, G., 2022. *Implications of Veterinary Medicine in the comprehension and stewardship of antimicrobial resistance phenomenon.* From the origin till nowadays. Veterinary and Animal Science, 16: 100249.

82. Veterinary Medicines Directorate, 2019. *UK One Health Report – Joint report on antibiotic use and antibiotic resistance, 2013–2017*. New Haw, Addlestone: Veterinary Medicines Directorate. Доступно на: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/atta

chment_data/file/921039/Ted_Final_version__1318703-v45-One_Health_Report_2019_FINAL-accessible.pdf (приступљено 14.8.2022.)

83. von Nussbaum, F., Brands, M., Hinzen, B., Weigand, S., Häbich, D., 2006. *Antibacterial natural products in medicinal chemistry–exodus or revival?* Angew Chem Int Ed Engl 45(31): 5072-5129.

84. Waksman, S.A., Schatz, A., Reynolds, D.M., 2010. *Production of antibiotic substances by actinomycetes.* Ann N Y Acad Sci, 1213:112-124.

85. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control, 2022. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data.* Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.

86. World Health Organisation, 2018. *Critically Important Antimicrobials for Human Medicine, 6th revision*. Доступно на: https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528 (приступљено: 16.07.2022.)

87. World Health Organisation, 2021. *Antimicrobial resistance*. Доступно на: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance (приступљено: 07.08.2022.)

88. World Health Organization, 2001. *WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*. Доступно на:https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66860/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2.pdf (приступљено: 14.08.2022.)

89. Yoneyama, H., Katsumata, R., 2006. *Antibiotic resistance in bacteria and its future for novel antibiotic development.* Biosci Biotechnol Biochem 70:1060–1075.

90. Zaman, S.B., Hussain, M.A., Nye, R., Mehta, V., Mamun, K.T., Hossain, N., 2017. *A Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing*. Cureus., 9(6):e1403.

91. Zhu, Y., Huang, W.E., Yang, Q., 2022. *Clinical Perspective of Antimicrobial Resistance in Bacteria.* Infect Drug Resist. Mar 2;15:735-746.

92. Агенција за лекове и медицинска средства Србије, 2022. *Промет и потрошња ветеринарских лекова и медицинских средстава*. Доступно на: https://www.alims.gov.rs/veterinarski-lekovi/promet-i-potrosnja/ (приступљено: 08.08.2022.)

93. Агенција за лекове и медицинска средства Србије, 2022а. *Промет ветеринарских лекова 2017 – 2018.* Доступно на: https://www.alims.gov.rs/wp-content/uploads/2022/01/PROMETVETERINARSKIHLEKOVA2017-2018.pdf (приступљено: 08.08.2022.)

94. Агенција за лекове и медицинска средства Србије, 2022б. *Промет ветеринарских лекова 2019 – 2020.* Доступно на: https://www.alims.gov.rs/wp-content/uploads/2022/03/PPL-VET-2020.pdf (приступљено: 08.08.2022.)

95. European Medicines Agency, ESVAC, 2022. *European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*. Доступно на: https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/antimicrobial-resistance/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac (приступљено: 08.08.2022.)

96. Стојановић, Д., Ковачевић, З., Радиновић, М., Жугић, Г., 2018. *Основни принципи рационалне употребе антибиотика код преживара.* Зборник предавања једнодевног семинара Здравствена заштита и репродукција фармских животиња, Нови Сад, ISBN 978-86-900417-0-1,134-142.