

Rezistencija bakterija prema antimikrobnim sredstvima

- Iz najviših naučnih nivoa izneta su mišljenja pre 30 godina da je primenom antimikrobnih sredstava i vakcina zatvorena knjiga infektivnih bolesti.
- Na žalost ova optimistička uveravanja nisu sastavni deo našeg realnog života.



Rezistencija bakterija prema antimikrobnim sredstvima

- Brojna naučna istraživanja ukazuju na kontinuirano pojavljivanje i širenje rezistencije kod bakterija, što opravdava strahovanja o povratku čovečanstvo u doba preantibiotske ere i pojavi fatalnih infektivnih oboljenja bez mogućnosti efikasne antimikrobne terapije.
- Danas smo svedoci i moguće žrtve infekcija izazvanih multirezistentnim sojevima bakterija prema kojima ne postoji efikasna terapija preparata iz celokupne palete antibiotika i hemoterapeutika.



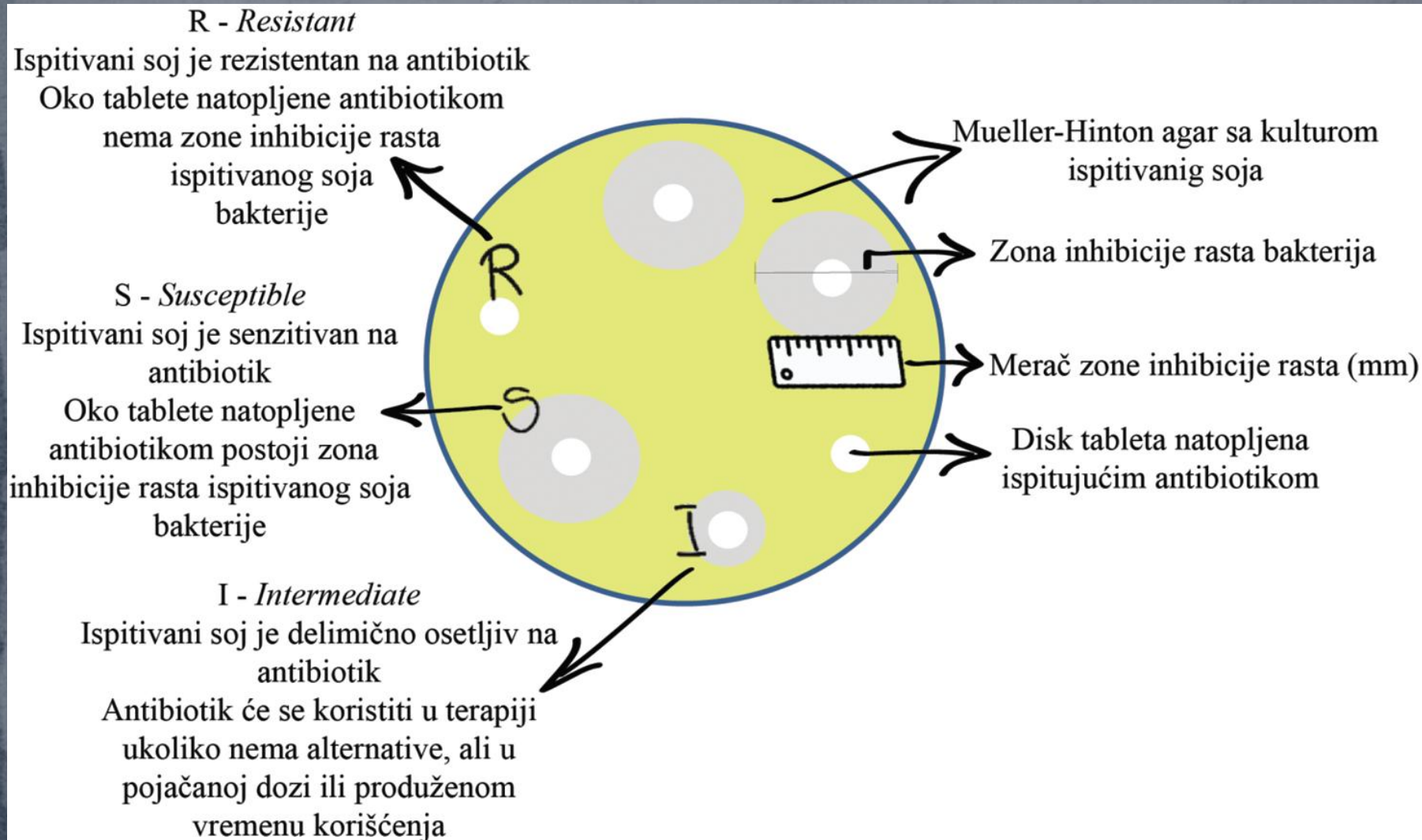
- Širom sveta izolovani su sojevi *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* i *Escherichia coli* rezistentni prema svim antibioticima koji se koriste u kliničkoj praksi.
- Zabrinjava i pojava multirezistentnih sojeva metacilin rezistentnih *Staphylococcus aureus*, vankomicin rezistentnih *Staphylococcus* i *Enterococcus* spp., kao i ekstremno rezistentnih sojeva *Mycobacterium tuberculosis*.

Rezistencija mikroorganizama

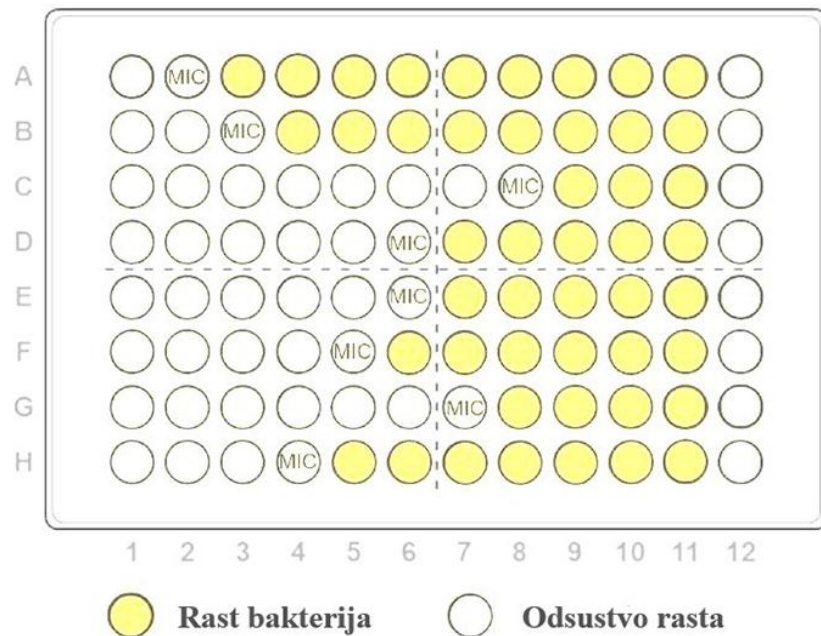
Kuga 21. veka ili Nova apokalipsa



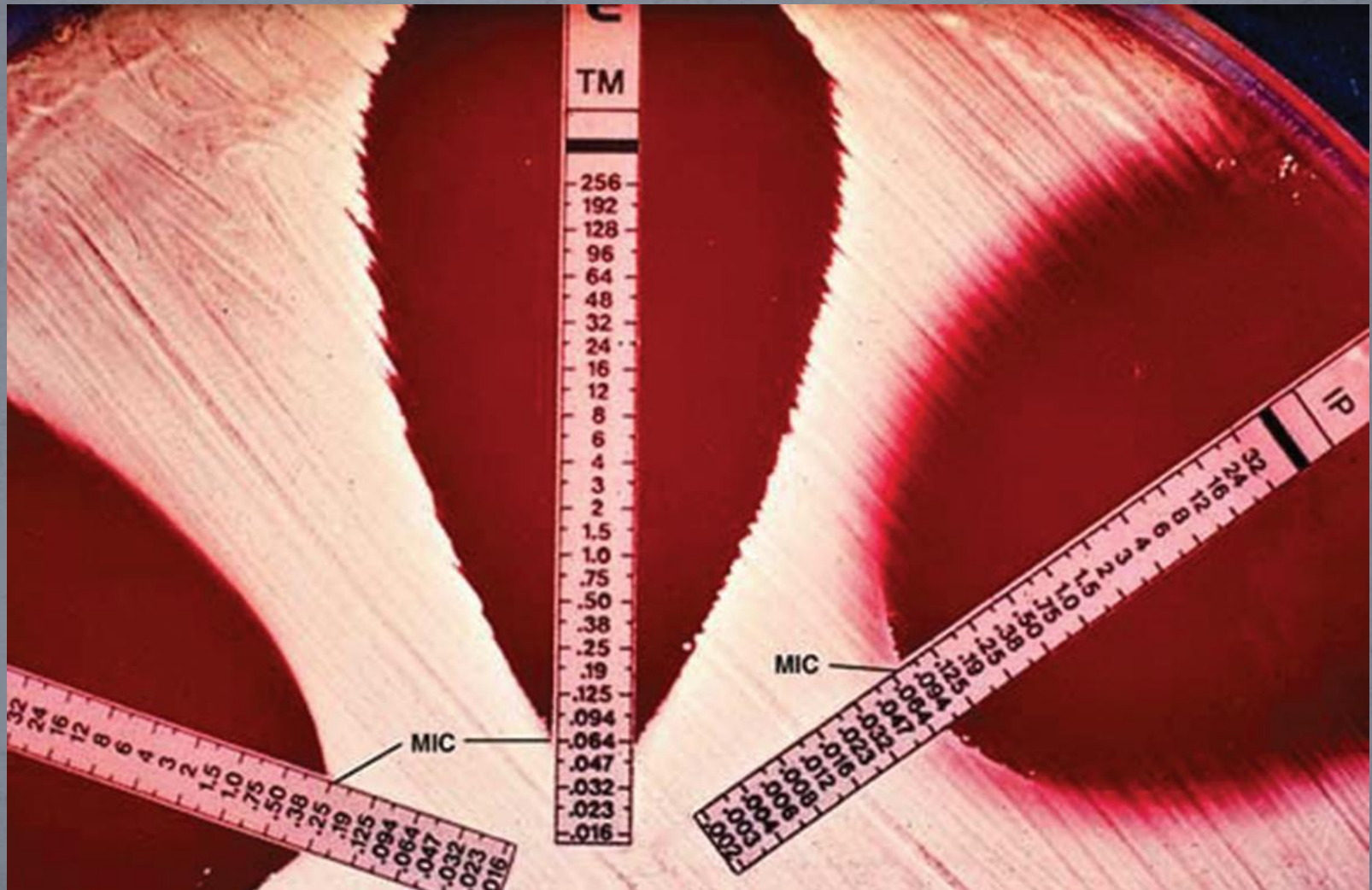
Ispitivanje osetljivosti bakterija na antibiotike disk difuzionom metodom -Kirby-Bauer metoda



Ispitivanje osetljivosti bakterija prema antibioticima mikrodilucionom metodom u bujonu

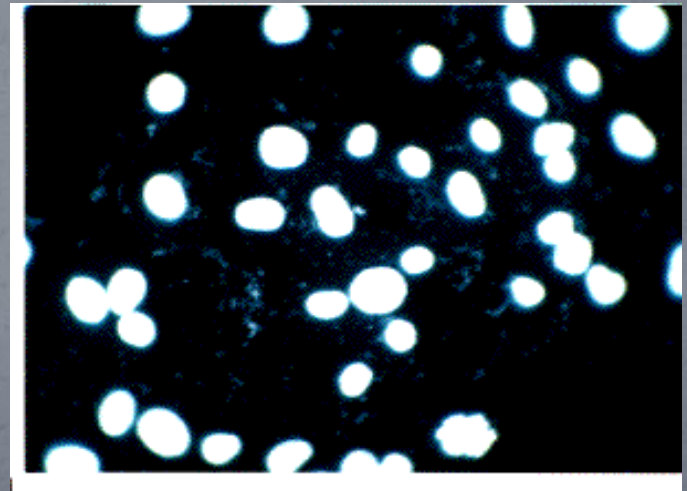


Utvrdjivanje minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) primenom E – Epsilon testa



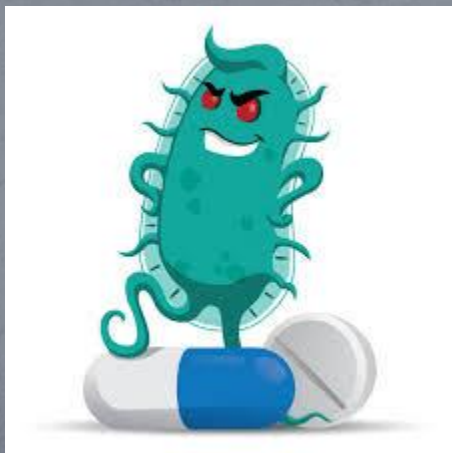
Rezistencija negenetskog porekla

- Nastaje modifikacijom bakterija promenom fiziološkog stanja ili fenotipskih strukturnih karakteristika
- Perzistencija – metabolički neaktivne bakterije
- Formiranje biofilma
- L oblici bakterija - sferoplasti i protoplasti
- “Skriveno” mesto



Prirodna i stečena rezistencija

- Prirodna rezistencija je genetsko svojstvo svih sojeva određene vrste bakterija prema antimikrobnim sredstvima koja postoji nezavisno od prethodnog kontakta sa određenim antibiotikom ili hemoterapeutikom.
- Stečena rezistencija nastaje kada određeni sojevi osetljivih vrsta bakterija postanu otporni prema datom hemoterapijskom sredstvu.



Prirodna rezistencija

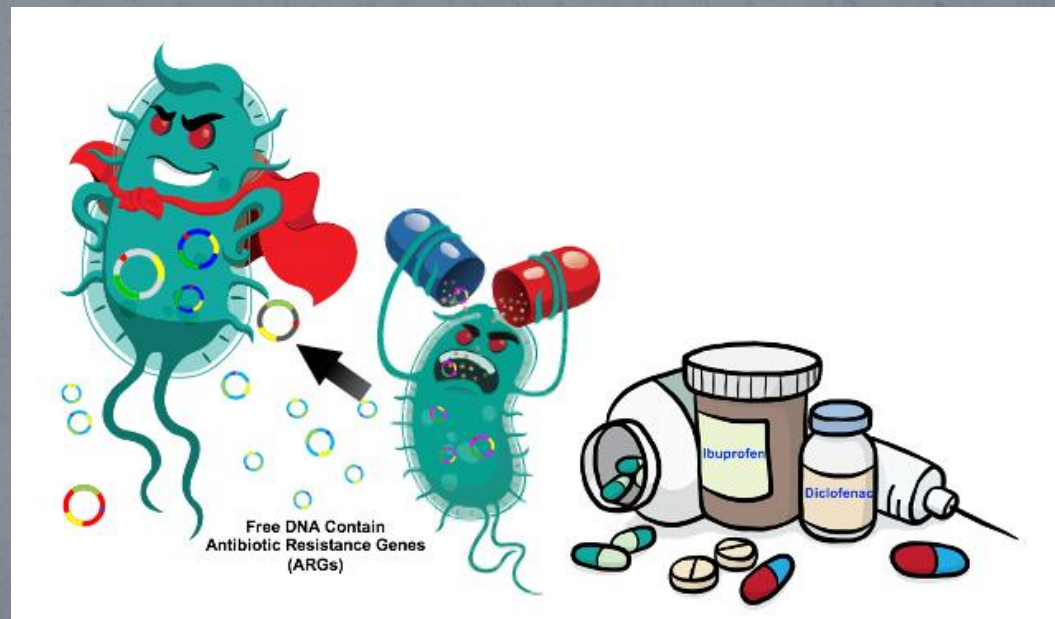
- Prirodna rezistencija je genetsko svojstvo svih sojeva određene vrste bakterija prema određenim antibioticima, što je uglavnom posledica specifičnosti građe same bakterijske ćelije. Ona je posledica niskog afiniteta datog antibiotika prema ciljnom mestu delovanja kod bakterije ili nemogućnosti da antibiotik prođe kroz ćelijski zid u unutrašnjost bakterije.

Prirodna rezistencija

Bakterija	Najčešća urođena rezistencija
<i>Mycoplasma</i> spp.	β-laktamski antibiotici – nemaju ćelijski zid
<i>Clostridium</i> spp.	Aminoglikozidi – slab ulazak antibiotika
<i>Chlamydia</i> spp.	β-laktamski antibiotici – nemaju klasičan peptidoglikan
<i>Enterococcus</i> spp.	Cefalosporini, aminoglikozidi, klindamicin – slabo vezivanje za mesto delovanja (penicilin-vezujući proteini), slab ulazak antibiotika
Veliki broj <i>Streptococcus</i> spp.	Aminoglikozidi – slab ulazak antibiotika

Stečena rezistencija

- Stečena rezistencija nastaje kada određeni sojevi osetljivih vrsta bakterija postanu otporni na dati antibiotik. Ova vrsta rezistencija uvek je posledica promena u genomu bakterija do kojih može doći usled mutacija (endogena rezistencija) ili horizontalnog prenošenja genetičkog materijala (egzogena rezistencija)



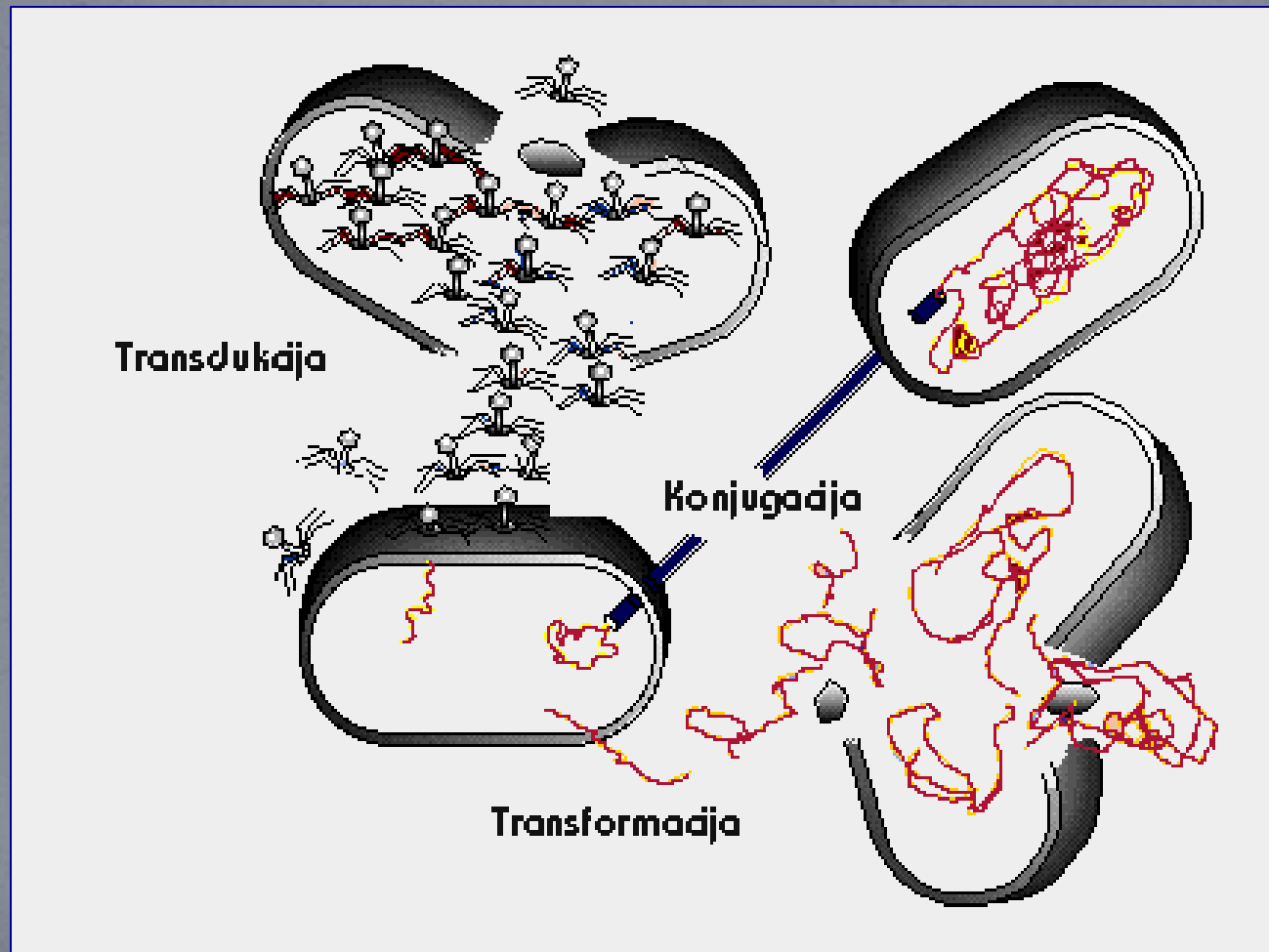
Rezistencija genetskog porekla

- **Mutacije**

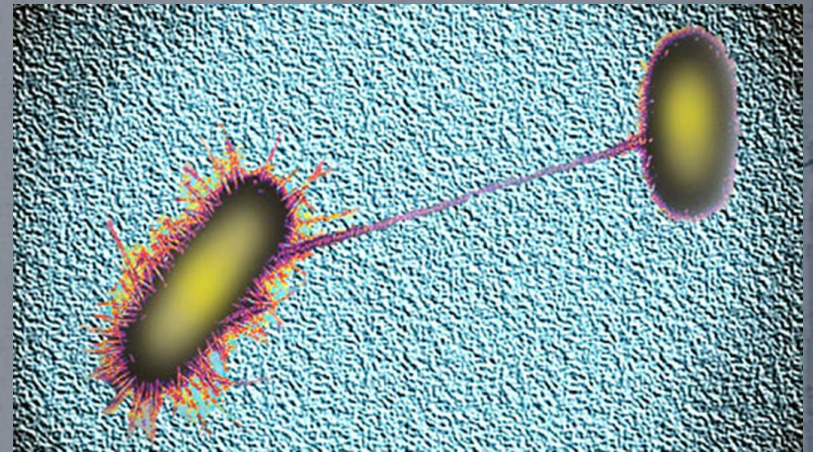
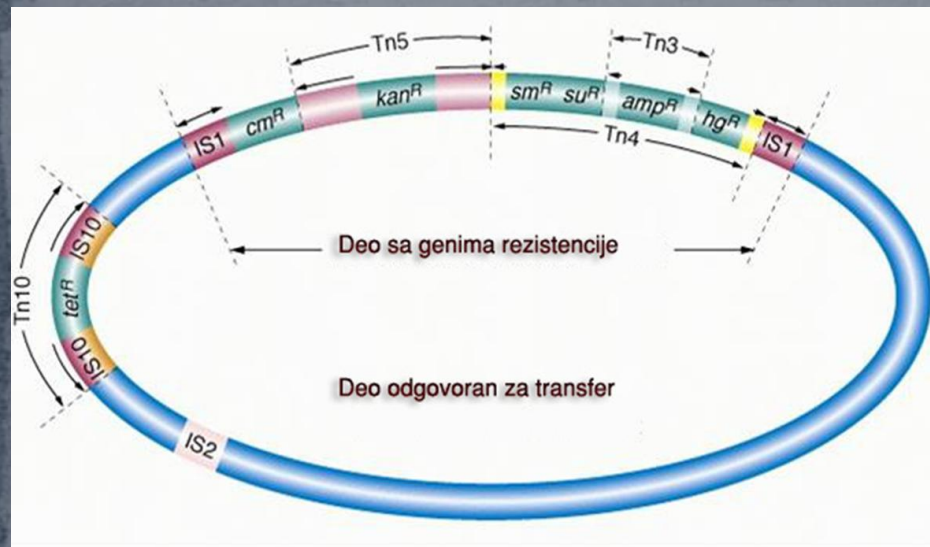
- Kod replikacije genoma bakterija greške se dešavaju u proseku kod jedne od 10^7 do 10^{12} deoba
- Primenom teorije verovatnoće Cooper je 1991 godine ustanovio da se kod infekcije izazvane sa 1000 bakterija prva mutacija pojavljuje kod jedne od njih za 7 do 14 časova

- **Rekombinacija i “horizontalni” transfer gena rezistencije**

Horizontalno prenošenje gena rezistencije između bakterija



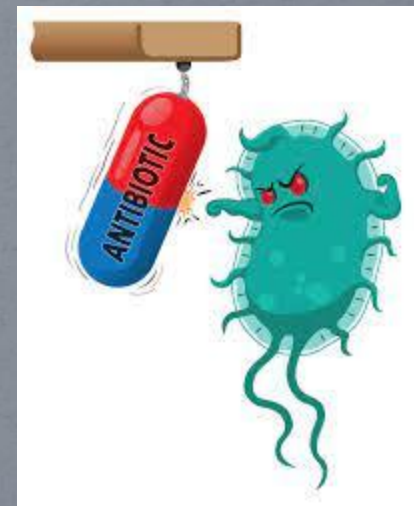
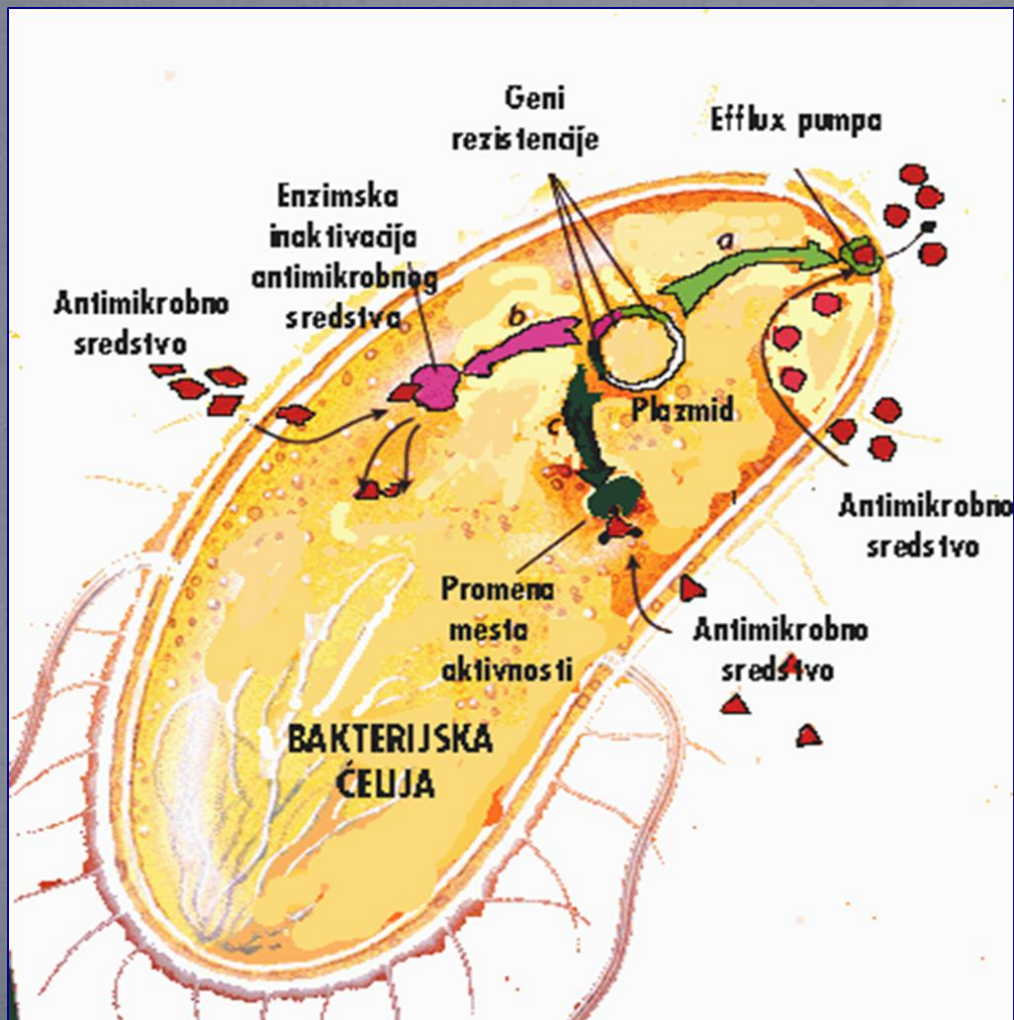
Konjugacija -najčešći način prenošenje rezistencije u prirodnim uslovima putem plazmida



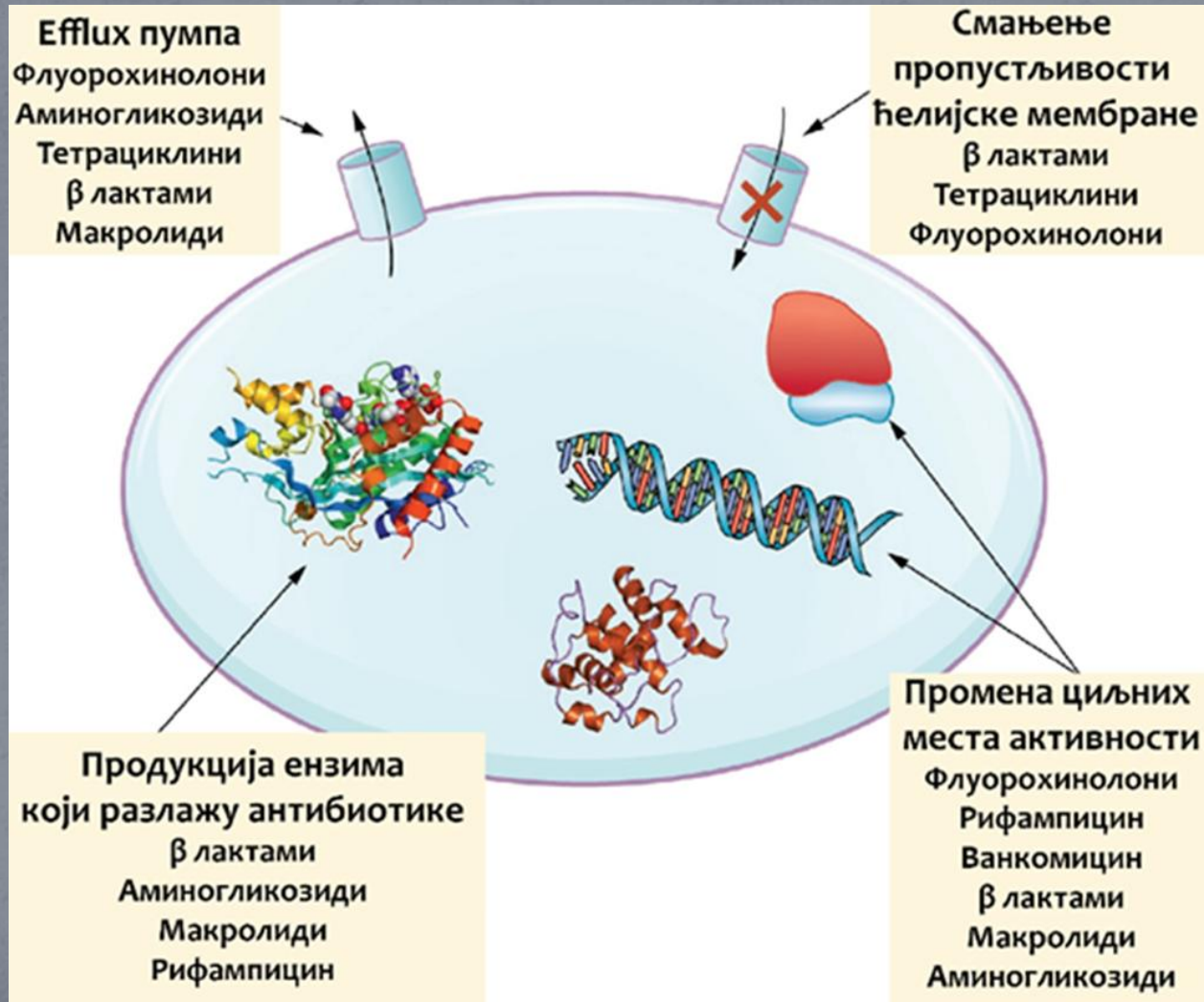
Osnovni mehanizmi kojima mikroorganizmi stiču rezistenciju prema antimikrobnim sredstvima

- Smanjenje propustljivosti ćelijske membrane prema antibioticima;
- Promena ciljnih mesta aktivnosti kod bakterija na koje deluju antibiotici;
- Produkcija enzima koji razlažu antibiotike;
- Aktivno izbacivanje antibiotika iz bakterija u spoljašnu sredinu – efluks sistem.

Osnovni mehanizmi kojima mikroorganizmi stižu rezistenciju prema antimikrobnim sredstvima



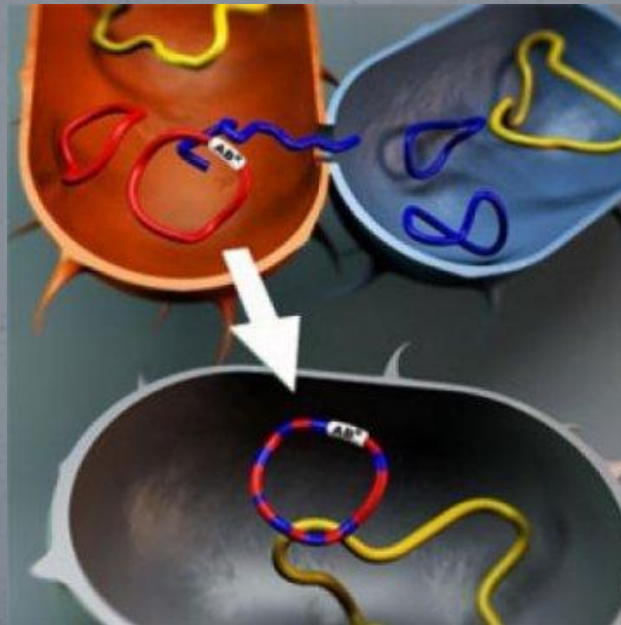
Osnovni mehanizmi kojima mikroorganizmi stiču rezistenciju prema antimikrobnim sredstvima



Stečena rezistencija

Bakterija	Najčešće stečena rezistencija	Mehanizam
<i>E. coli</i> (APEC)	Tetraciklini; Sulfonamidi/trimetoprim; β -laktami (uključujući i β -laktamaze proširenog spektra - ESBL- treća generacija cefalosporina); Fluorohinoloni	<i>tet</i> geni (efluks, zaštita ribozoma); <i>sul1/sul2</i> , <i>dfrA</i> ; <i>bla</i> _{CTX-M} , <i>bla</i> _{TEM} ; <i>gyrA/parC</i> mutacije, efluks pumpa
<i>Salmonella</i> spp.	Tetraciklini; β -laktami – ampicilin (uključujući i ESBL); Sulfonamidi; Fluorohinoloni	<i>tet</i> geni; <i>bla</i> _{TEM} , <i>bla</i> _{CTX-M} ; <i>sul</i> geni; <i>gyrA/parC</i> mutacije;
<i>Campylobacter jejuni / coli</i>	Fluorohinoloni; Tetraciklini; Makrolidi	<i>gyrA</i> mutacija (rezistencija na hinolone); <i>tetO</i> (zaštita ribozoma); mutacija 23S rRNK, <i>ermB</i>
<i>Enterococcus</i> spp.	Tetraciklini; Makrolidi; ranije Vankomicin	<i>tetM</i> , <i>tetL</i> ; <i>ermB</i> (metilizacija ribozoma); <i>vanA/vanB</i> (retko)

- Imajući u vidu načine prenošenja rezistencije, pre svega putem plazmida, sposobnost sticanja otpornosti bakterija prema antimikrobnim sredstvima predstavlja veoma dinamičnu i nepredvidljivu pojavu koja dovodi do neefikasnosti terapije infektivnih oboljenja.



Pojava i širenje rezistentnih bakterija ili gena rezistencije

- na lokalnom i globalnom nivou
- upotreba istih ili hemijski sličnih antimikrobnih sredstava kod ljudi, životinja i biljaka
- Najvažniji faktori koji doprinose pojavi i širenju rezistencije
 - postojanje determinanti rezistencije
 - upotreba antimikrobnih sredstava

U mnogim zemljama sveta postoji monitoring upotrebe antimikrobnih sredstava

- kontrola primene antimikrobnih preparata
- ispitivanje pojave i raširenosti rezistencije kod bakterija
- racionalna i odgovorna upotreba antimikrobnih sredstava kod životinja i ljudi
- **Odgovorna primena antimikrobnih sredstava**
 - **maksimalan antimikrobni efekat**
 - **minimalan uticaj na pojavu i širenje rezistencije kod mikroorganizama**

Posledice primene antimikrobnih sredstava u proteklih 80 godina

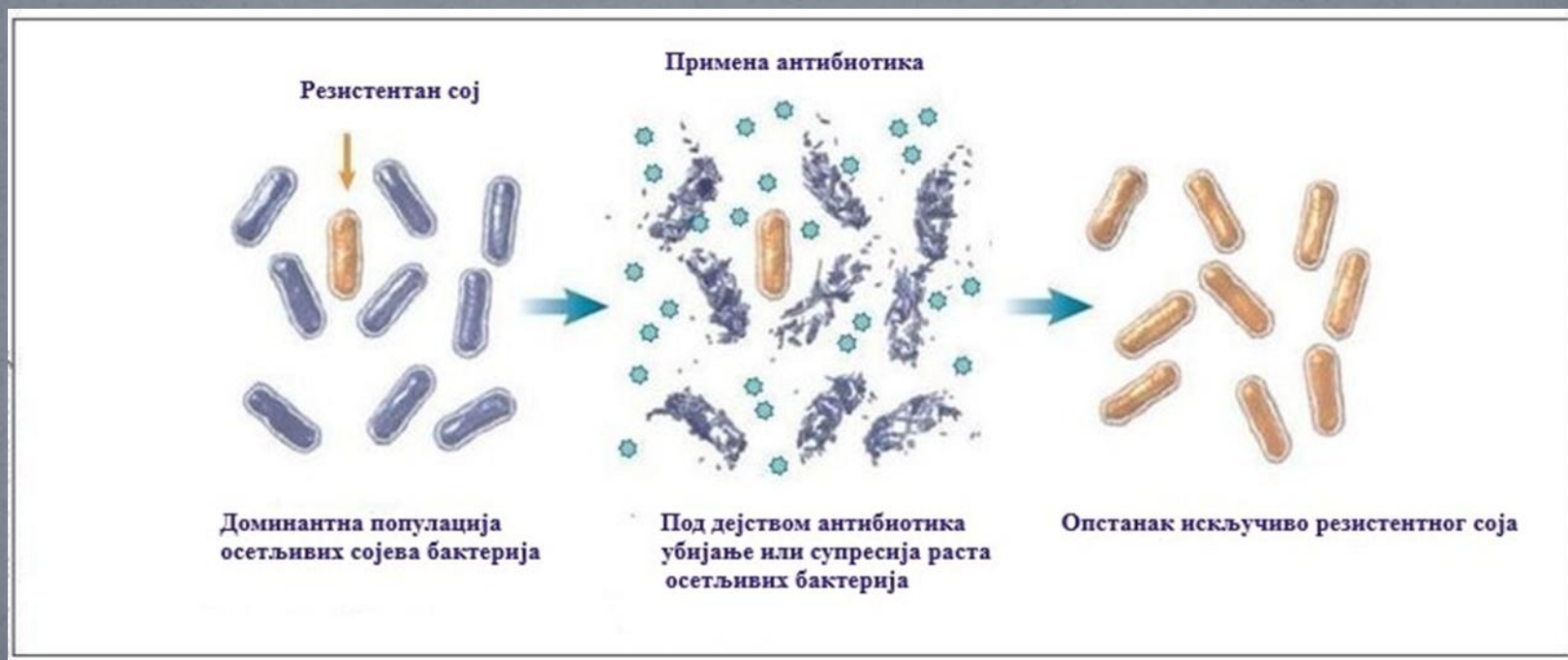
- selekcija bez presedana u istoriji evolucije
- redukovana populacija osetljivih sojeva bakterija - inhibicijom njihovog rasta ili ubijanjem
- dominacija rezistentnih sojeva u određenim ekološkim staništima
- pojava rezistentnih sojeva bakterija – izvanredan primer Darvinove teorije evolucije.



Posledice primene antimikrobnih sredstava u proteklih 80 godina

- Antimikrobna sredstava eliminišu i senzitivne saprofitske komensalne mikroorganizme iz određene sredine
- Značajan ekološki problem- narušavanje prirodnog balansa unutar mikroflore između rezistentnih i osetljivih sojeva bakterija
- Mogućnost prenošenja determinanti rezistencije od saprofitskih u patogene mikroorganizme

- Svaka pojedinačna upotreba doprinosi totalnoj ekspoziciji prirodne zajednice prema antimikrobnim sredstvima.
- Primena antibiotika obezbeđuje selektivni pritisak za rast i širenje rezistentnih sojeva bakterija, a prekomerna i nepotrebna upotreba antibiotika u humanoј i veterinarskoј medicini dovodi do povišenja prevalencije rezistencije.



HOSPITAL



Farmer – intensive production



Farme – intezivna proizvodnja



Posledice prekomerne i često nepotrebne primene antimikrobnih sredstava u veterinarskoj medicini

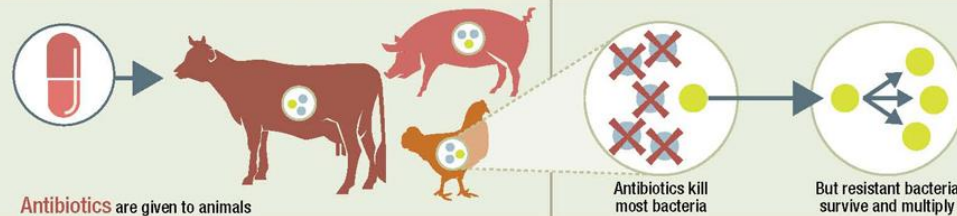
- pojava rezistentnih sojeva bakterija kod domaćih životinja;
- direktno ili indirektno prenošenje rezistentnih patogenih sojeva bakterija od životinja na ljude;
- horizontalno prenošenje gena rezistencije od bakterija od životinja u patogene bakterije ljudi;
- povećanje broja infekcija ljudi izazvanih rezistentnim sojevima bakterija; i
- neefikasnosti antimikrobne terapije kod ljudi i životinja.

ANTIBIOTIC RESISTANCE

from the farm to the table

RESISTANCE

All animals carry **bacteria** in their intestines



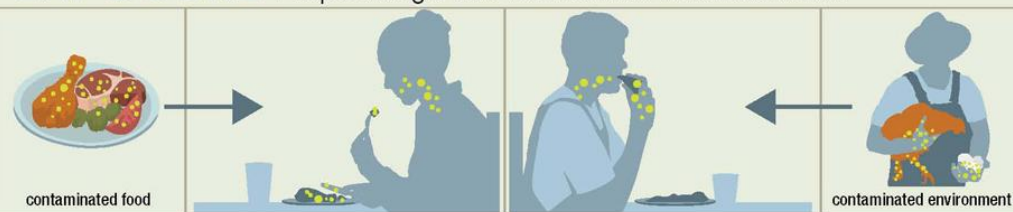
SPREAD

Resistant bacteria can spread to...



EXPOSURE

People can get sick with resistant infections from...



IMPACT

Some resistant infections cause...



Learn more about antibiotic resistance and food safety at www.cdc.gov/foodsafety/antibiotic-resistance.html

Cross rezistencija

- **Vankomicin- Avoparcin**
 - Danska - tokom 1994. godine upotrebljeno avoparcina kod životinja 24.000 kg - 1000 puta više od vankomicina kod ljudi;
 - Australija - prosečno od 1992 do 1996 godine upotrebljeno 62,642 kilograma avoparcina i 582 kg vankomicina
- **Dalfopristin/quinupristin (Synercid) - Virginiamycin**
- **Everninomycin (Ziracin) -Avilamycin**

Pojava rezistencije bakterija prema antimikrobnim sredstvima potencirana je:

- prekomernom i nepotrebnom upotrebom antimikrobnih sredstava širom sveta u humanoj i veterinarskoj medicini i poljoprivredi
- lakom dostupnošću bez dozvole i recepta lekara i veterinara u mnogim nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju



Pojava i širenje rezistentnih bakterija i gena rezistencije



Rezistencija mikroorganizama na antibiotike

“Pojava rezistencije mikroorganizama na antibiotike ozbiljno pretila da nas vrati unazad. Do 2050. godine broj ljudi koji će umirati od infekcija uzrokovanih rezistentnim mikroorganizmima na antibiotike biće veći od trenutnog broja ljudi koji umiru od malignih bolesti” Keiji Fukuda the World Health Organization

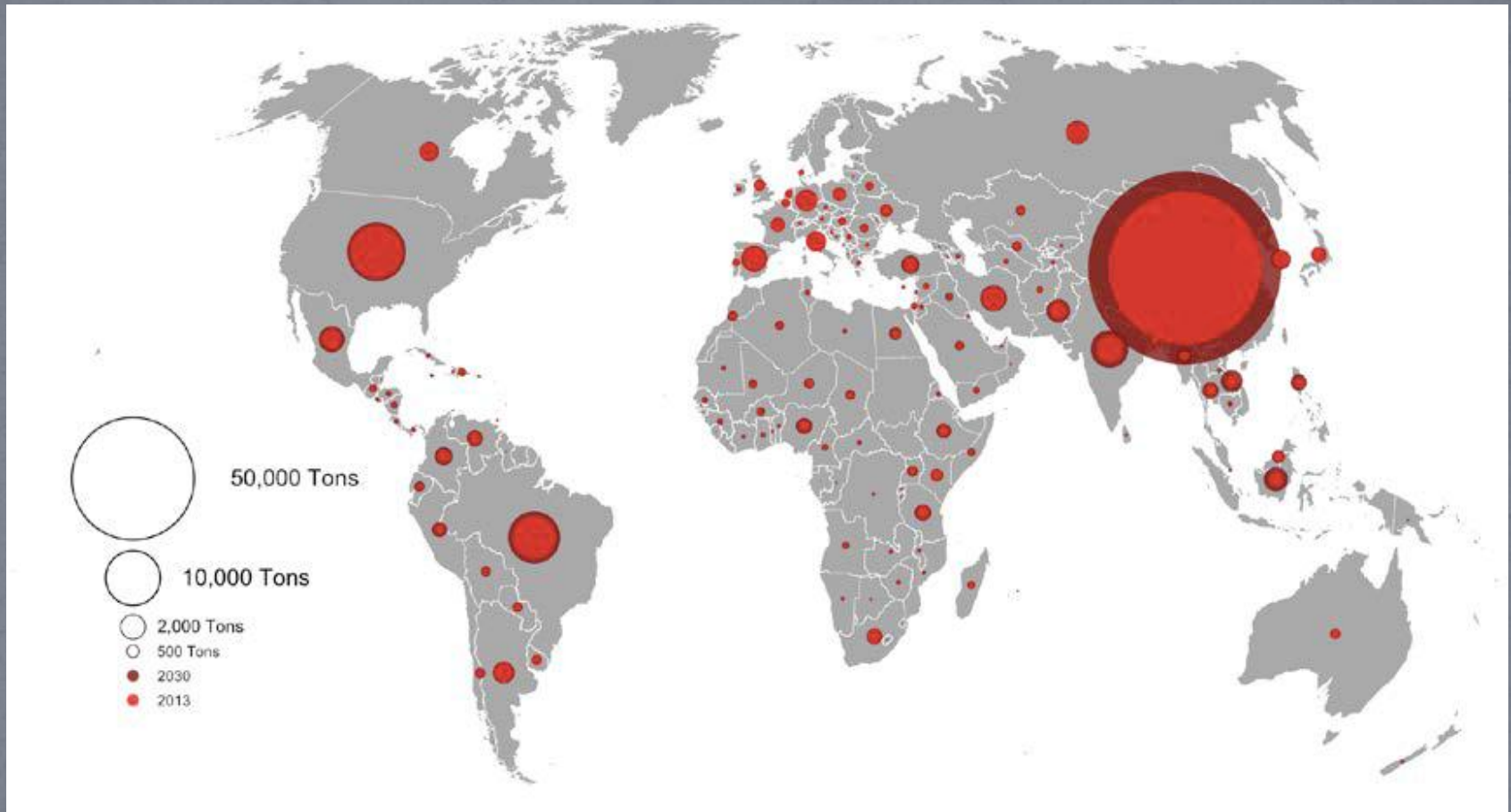


World Health
Organization

- Prediktivnom analitikom utvrđeno je da će se usled širenja rezistencije bakterija povećati broj usled neefikasne antibiotske terapije smrtnih slučajeva ljudi u svetu godišnje sa sadašnjih 700.000 na 10 miliona 2050. godine, i da će doći do smanjenja svetskog bruto proizvoda za 2 do 3.5% ili za 100.000 milijardi dolara.
- Vaša upotreba utiče na svrsishodnost upotrebe antibiotika i kod nas, a sama primena dugosežno utiče u budućnosti i na terapijsku uspešnost antimikrobnih sredstava i kod novih generacija ljudi i životinja.



Upotreba antimikrobnih sredstava kod životinja 2013. i 2030. godine



Van Boeckel i sar. *Science*, 2017

U mnogim zemljama sveta postoji monitoring upotrebe antimikrobnih sredstava

- kontrola primene antimikrobnih preparata,
- ispitivanje pojave i raširenosti rezistencije kod bakterija,
- racionalna i odgovorna upotreba antimikrobnih sredstava kod životinja i ljudi.
- odgovorna primena antimikrobnih sredstava
 - maksimalan antimikrobni efekat i
 - minimalan uticaj na pojavu i širenje rezistencije kod mikroorganizama.

Svetska zdravstvena organizacija (SZO)

68. Skupština maj 2015. godine usvojena Rezolucija o Globalnom akcionom planu za kontrolu rezistencije na antibiotike koji ima pet strateških ciljeva:

1. jačanje javne pozornosti i poznavanja problema antimikrobne rezistencije;
2. bolje razumevanje fenomena rezistencije putem epidemiološkog nadzora i istraživanja;
3. smanjenje incidencije infekcija;
4. optimizovanje upotrebe antimikrobnih sredstava u humanoj i veterinarskoj medicini; i
5. obezbeđivanje održivih ulaganja u borbu protiv antimikrobne rezistencije.

U skladu sa Globalnim planom do sredine 2017. godine države su trebale da razviju svoje sopstvene nacionalne akcione planove o antimikrobnoj rezistenciji.

71. Generalna skupština Ujedinjenih nacija

- 21. septembar 2016. godine - Deklaracija o rastućoj opasnosti od rezistentnih mikroorganizama prema antimikrobnim sredstvima i neophodnosti preduzimanja opsežnih i koordinisanih aktivnosti u rešavanju ovog gorećeg globalnog problema, a koji dotiče zdravlje ljudi, zdravlje životinja i proizvodnju hrane.
- Sve države treba da razviju nacionalni akcioni plan o antimikrobnoj rezistenciji, koji treba da se zasniva na ranije usvojenim:
- Globalnom planu Svetske zdravstvene organizacije – SZO (World Health Organization - WHO, 2015),
- Akcionom planu Organizacije za hranu i poljoprivredu Ujedinjenih nacija – FAO (Food and Agriculture Organization - FAO, 2016), i
- Strategijom Svetske organizacije za zdravlje životinja – OIE (World Organisation for Animal Health - WOAH, 2016).

Organizacija za hranu i poljoprivredu Ujedinjenih nacija (FAO)

Jun 2015. godine usvojila je rezoluciju o antimikrobnoj rezistenciji. Akcioni plan FAO za antimikrobnu rezistenciju odnosi se na:

- 1) poboljšanje pozornosti javnosti o antimikrobnoj rezistenciji i rizicima koji ovaj globalni problem donosi;
- 2) razvijanje adekvatnih sistema nadzora i monitoringa antimikrobne rezistencije i upotrebe antimikrobnih sredstava u poljoprivredi i duž lanca proizvodnje hrane;
- 3) unapređenje kontrole upotrebe antimikrobnih sredstava i praćenja antimikrobne rezistencije; i
- 4) uvođenje dobre proizvođačke prakse u poljoprivredu i prehrambenu industriju, kao i odgovorne upotrebe antimikrobnih sredstava.

Svetska organizacija za zdravlje životinja (WOAH/OIE)

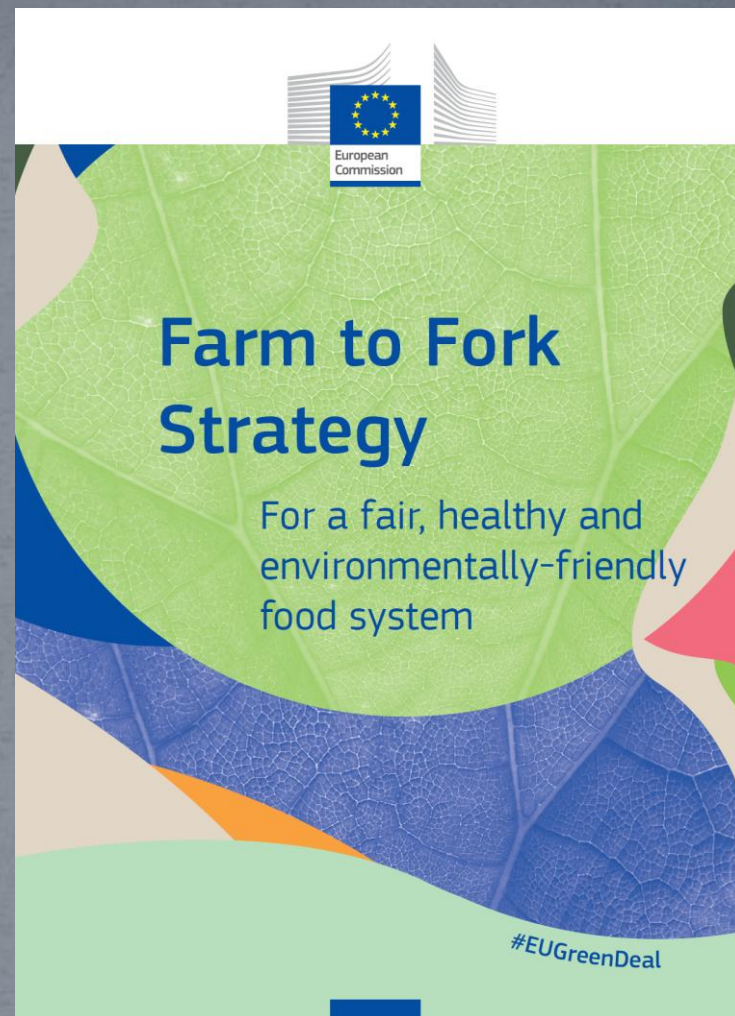
Maj 2016. godine 84. generalna skupština usvojena je strategija koja je obuhvatila sve aktivnosti koje treba da se sprovode u borbi protiv antimikrobne rezistencije:

- 1) poboljšanje pozornosti i razumevanje ozbiljnosti problema;
- 2) unapređenje znanja o antimikrobnoj rezistenciji jačanjem epizootiološkog nadzora i istraživanja;
- 3) uspostavljanje dobrog sistema upravljanja i obezbeđivanje adekvatnih kapaciteta; i
- 4) primenu međunarodnih standarda.

- WOAHO/OIE je usvajanjem i izradom većeg broja rezolucija i smernica omogućio:
- harmonizaciju nacionalnih programa epizootiološkog nadzora i monitoringa antimikrobne rezistencije, kao i monitoringa upotrebe antimikrobnih sredstava;
- uvođenje odgovorne i mudre upotrebe antimikrobnih sredstava kod životinja,
- analizu rizika od pojave i širenja antimikrobne rezistencije usled korišćenja antibiotika i hemoterapeutika u veterinarskoj medicini;
- standardizaciju laboratorijske metodologije ispitivanja osetljivosti bakterija prema antimikrobnim sredstvima; i
- formiranje liste antimikrobnih sredstava od značaja u veterinarskoj medicini.

Aktuelna dešavanja u Evropskoj uniji

- U maju 2020. Evropska komisija je usvojila strategiju od farme do trpeze, puta EU ka održivim sistemima proizvodnje ishrane.
- Jedan od najvažnijih ciljeva je smanjenje do 2030. godine 50% ukupne primene antibiotika u EU kod domaćih životinja.
- Uredba EU 2019/6 Evropskog Parlamenta i Saveta Evropske Unije od 11. decembra 2018 - Novi zakon o lekovima EU



Aktuelna dešavanja u Evropskoj uniji

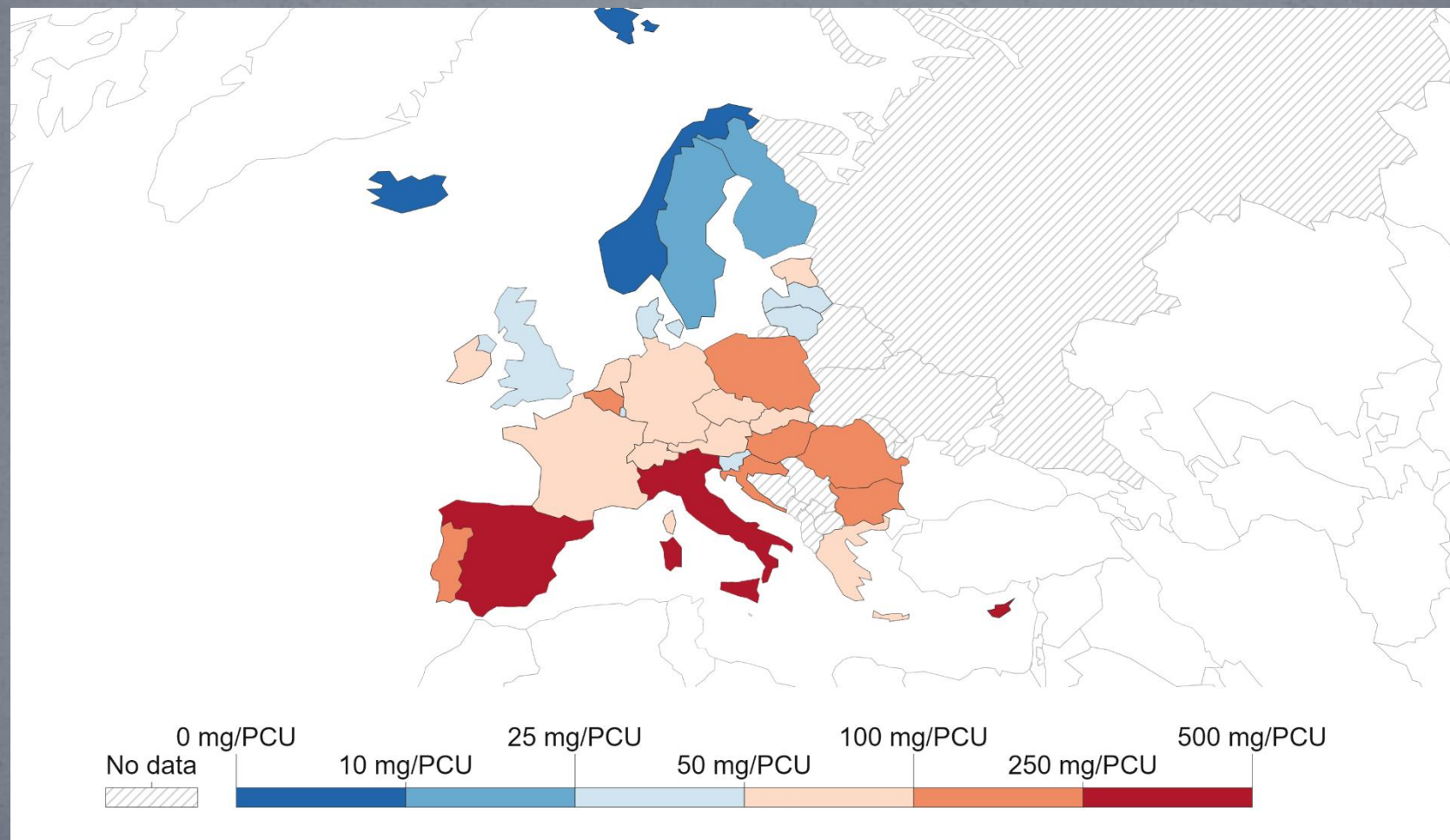
Kontrola antimikrobne rezistencije kod životinja trebalo bi da obuhvati sledeće mere kojima bi se redukovalo pojavljivanje i širenje rezistentnih bakterija:

- (a) ograničavanje izuzev terapijskih drugih primena antibiotika;
- (b) poboljšanje biosigurnosti na farmama kao i higijenskih uslova i prakse;
- c) razvoj obrazovnih programa usmerenih na veterinare i farmere; i
- d) povezivanje sistema nadzora antimikrobne rezistencije bakterija kod ljudi i kod životinja.

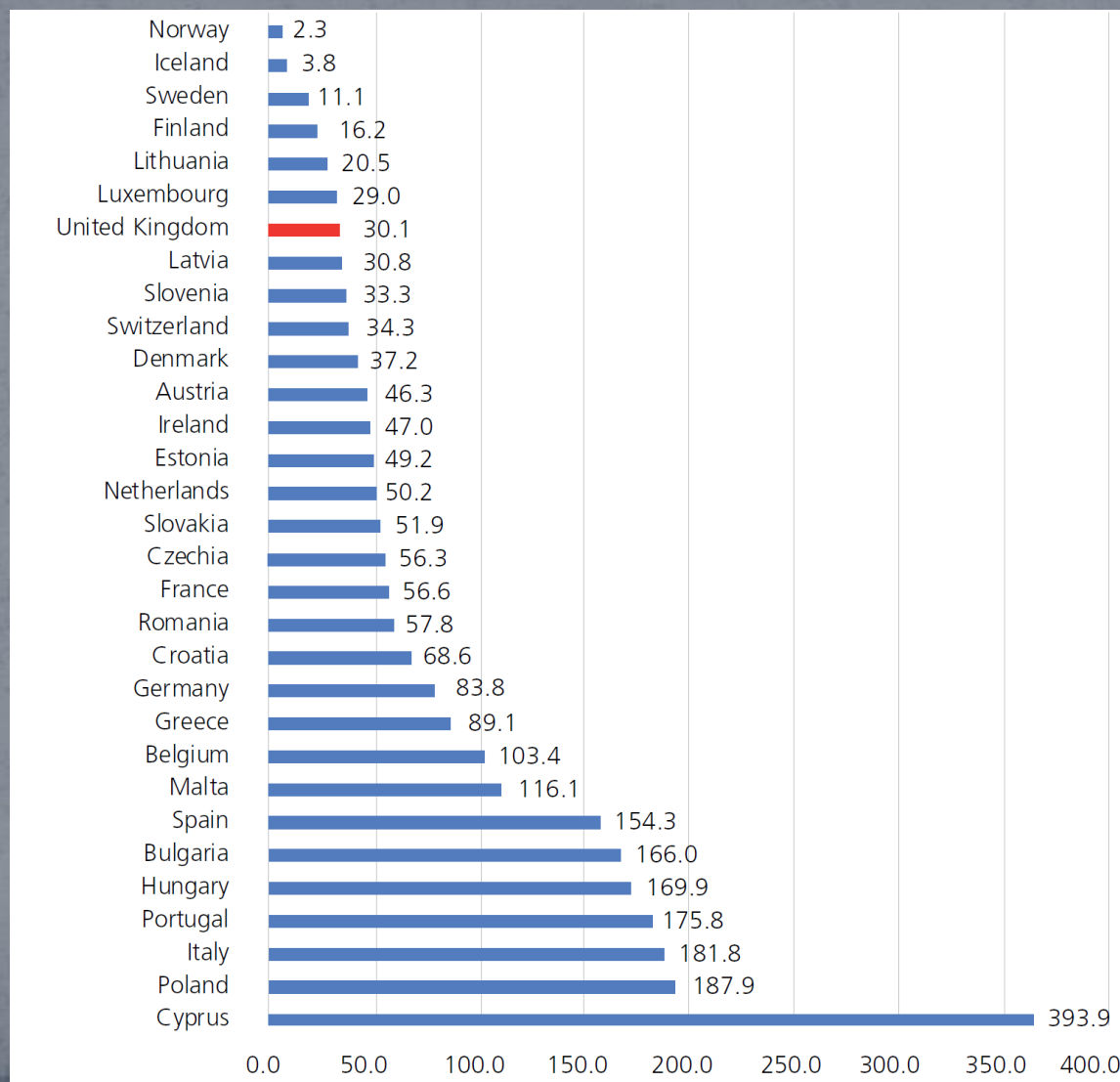
Evropska Unija - monitoring antimikrobne rezistencije - Odluka 2020/1729/EU

- Monitoring i izveštavanje o antimikrobnoj rezistenciji komensalnih i zoonotskih bakterija kod domaćih životinja, uključujući svinje, živinu i goveda, regulisani su Odlukom 2020/1729/EU (ranija Odluka 2013/652/EU)
- Države članice EU su dužne da redovno izveštavaju o dobijenim rezultatima ispitivanja osetljivosti prema antibioticima reprezentativnog broja izolata *Salmonella* spp, *Campylobacter jejuni* i *Escherichia coli* uključujući ESBL (β -laktamaze proširenog spektra delovanja) kao i sojeva *E.coli* koji produkuju AmpC β -laktamaze i karbapenemaze
- Osim toga, države članice na dobrovoljnoj osnovi prikupljaju i prosleđuju podatke o antimikrobnoj rezistenciji *Campylobacter coli*, *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium*.

Upotreba antibiotika kod domaćih životinja u državama članicama EU 2016. godine u miligramima aktivnih supstanci po kilogramu težine životinja (mg/PCU)



Upotreba antibiotika kod domaćih životinja u državama članicama EU 2016. godine u miligramima aktivnih supstanci po kilogramu težine životinja (mg/PCU)



Uredba EU 2019/6 Evropskog Parlamenta i Saveta od 11. decembra 2018. godine o veterinarsko-medicinskim proizvodima

- Član 107 – profilaksa samo u izuzetnim slučajevima, a metafilaksa kada je visok rizik od širenje infekcije i kada ne postoji alternativa,
- Član 96, 97, 101, 103, 108 – čuvanje zapisa pet godina – proizvodnja, prodaja, primena veterinarsko-medicinskih proizvoda – antibiotika.

Od 2024. godine EU države članice su u obavezi da obezbede podatke o upotrebi antimikrobnih sredstava po životinjskim vrstama.

Delegirajuća Uredba Komisije (EU) 2021/1760

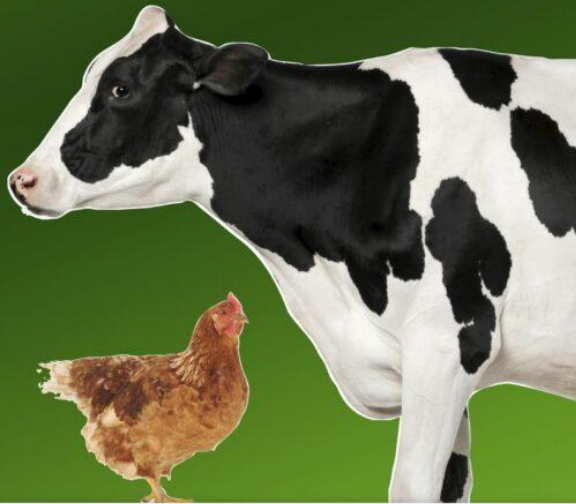
- Kriterijumi za određivanje antimikrobnih sredstava rezervisanih za lečenje određenih infekcija kod ljudi

• **VETERINARIANS KNOW, CARE AND CONTRIBUTE** •

HELP US
**SPREAD
THE WORD**
TO PROTECT THE ACCESS
TO ANTIBIOTICS IN
VETERINARY MEDICINE
ALSO IN THE
FUTURE

**BANNING
AUTHORISED
ANTIMICROBIALS**

FOR ALL ANIMALS *WITHOUT
SCIENTIFIC EVIDENCE* WILL CAUSE
ANIMAL SUFFERING AND WILL
ENDANGER PUBLIC HEALTH



FVE Federation of Veterinarians of Europe

FECAVA Federation of European Companion Animal Veterinary Associations

Jedno zdravlje i nauka nadmašuju politički pristup: antibiotici ostaju dostupni evropskim veterinarima

- Velikom većinom (201 "za", 450 "protiv", 32 uzdržana), odlučeno je da evropski veterinari neće biti lišeni trećine raspoloživih antibiotika (polimiksini/ kolistini, makrolidi, (fluoro) hinoloni i 3. i 4. generacija cefalosporina), neophodnih za lečenje mnogih pacijenata
- Nisu prošle izmene Uredbe 2019/6 u Evropskom Parlamentu 16. septembar 2019. godine.

Implementaciona Uredba Komisije (EU) 2022/1255 određuje antimikrobna sredstva ili grupe antimikrobnih sredstava rezervisanih za lečenje određenih infekcija ljudi

- karboksipenicilini, ureidopenicilini,
- ceftobiprol, ceftarolin, kombinacije cefalosporina sa inhibitorima beta-laktamaze, sideroforni cefalosporini,
- karbapenemi, penemi, derivati monobaktama,
- derivati fosfonske kiseline,
- glikopeptidi, lipopeptidi, oksazolidinoni, fidaksomicin, plazomicin, glicilciklini, eravaciklin, omadaciklin.

Implementaciona Uredba Komisije (EU) 2021/1248

- **Dobra distributivna praksa za veterinarske lekove**

Implementaciona Uredba Komisije (EU) 2023/905

- **Primena zabrane upotrebe određenih antimikrobnih lekova kod životinja**
- **Zabrana uvoza proizvoda životinjskog porekla iz trećih zemalja u EU**



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Kategorizacija antibiotika za upotrebu u veterinarskoj medicini u EU

Kategorizacija klasa antibiotika za upotrebu u veterinarskoj medicini (sa primjerima supstanci koje su odobrene u EU za upotrebu u humanoj ili veterinarskoj medicini)

A

Aminopenicilini

mecillin
pivmecillinam

Ketolidi

telitromicin

Monobaktami

aztreonam

Rifamicini (osim rifaksimina)

rifampicin

Karboksipenicilin i ureidopenicilin, uključujući kombinacije sa inhibitorima beta laktamaze

piperacillin-tazobactam

Karbapenemi

meropenem
doripenem

Lipopeptidi

daptomicin

Oksazolidinoni

linezolid

Riminofenazini

klofazimin

Sulfoni

dapson

Streptogramini

pristinamycin
virginiamicin

Ljekovi koji je koriste isključivo za liječenje tuberkuloze ili drugih mikobakterijskih bolesti

isoniazid
etambutol
pirazinamid
etionamid

Drugi cefalosporini i penemi (ATC kod J01DI), uključujući kombinacije cefalosporina treće generacije sa inhibitorima beta- laktamaze

ceftobiprol
ceftarolin
ceftolozan-tazobaktam
faropenem

Glikopeptidi

vankomicin

Gliciciklini

tigeciklin

Derivati fosfonske kiseline

fosfomicin

Pseudomonske kiseline

mupirocin

Supstance koje su novoodobrene u humanoj medicini nakon objave AMEG kategorizacije

treba utvrditi

IZBJEGAVATI

B

Cefalosporini, 3. i 4. generacije osim kombinacija sa inhibitorima β -laktamaze

cefoperazon
cefovecin
cefkinom
ceftiofur

Polimiksini

kolistin
polimiksin B

Hinoloni: fluorhinoloni i drugi hinoloni

cinoksacin
danofloksacin
difloksacin
enrofloksacin
flumeklin
ibafloksacin

marbifloksacin
norfloksacin
orbifloksacin
oksolinska kiselina
pradofloksacin

OGRANIČITI



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Kategorizacija antibiotika za upotrebu u veterinarskoj medicini u EU

C	Aminoglikozidi (osim spektinomicina) amikacin apramicin dihidrostreptomycin framicetin gentamicin kanamicin neomicin paromomicin streptomycin tobramicin	Aminopenicilini u kombinaciji sa inhibitorima beta laktamaze amoksisilin + klavulanska kiselina ampicilin + sulbaktam	Amfenikoli hloramfenikol florfenikol tiamfenikol	Makrolidi eritromicin qamitromicin oleandomicin spiramicin tildipirozin tilmikozin tulatromicin tilosin tilvalosin	OPREZNO
		Cefalosporini 1. i 2. generacije i cefamicini cefacetril cefadroksil cefaleksin cefalonijum cefalotin cefapirin cefazolin	Linkozamidi klindamicin linkomicin pirimicin	Pleuromutilini tiamulin valnemulin	
D	Aminopenicilini, bez inhibitora beta-laktamaze amoksisilin ampicilin metampicilin	Aminoglikozidi: Samo spektinomycin spektinomycin	Sulfonamidi, inhibitori dihidrofolat reduktaze i kombinacije formosulfatazol ftalilsulfatazol sulfacetamid sulfahlorpiridazin sulfaklozin sulfadiazin sulfadimetoksin sulfadimidin sulfadoksin sulfafurazol sulfaqvanidin		PROMIŠLJENO
	Tetraciklini hlortetraciklin doksiciklin oksitetraciklin tetraciklin	Antistafilokokni penicilini (penicilini otporni na beta - laktamazu) kloksacilin dikloksacilin nafcilin oksacilin			
	Prirodni penicilini uskog spektra (penicilini osjetljivi na beta-laktamazu) benzatin benzilpenicilin benzatin fenoksimetilpenicilin benzilpenicilin penetamat hidrojudid	feneticilin fenoksimetilpenicilin prokain benzilpenicilin	Ciklični polipeptidi bacitracin	Nitroimidazoli metronidazol	
			Steroidni antibakterijski lijekovi fuzidna kiselina	Derivati nitrofurana furaltadon furazolidon	

Aktuelna dešavanja u Republici Srbiji

- U Republici Srbiji od 2010. godine antibiotici se kod domaćih životinja koriste isključivo u terapijske i metafilaktičke/profilaktičke svrhe i zabranjena je njihova primena kao stimulatora rasta.
- Vlada Republike Srbije donela je 7. februara 2019. godine Uredbu o Nacionalnom programu za kontrolu rezistencije bakterija na antibiotike za period 2019-2021. i koja je objavljena u Službenom glasniku RS 08/2019.

Akcioni plan kontrole rezistencije bakterija na antibiotike u Republici Srbiji

- formiranje Nacionalne multisektorske koordinacione grupe;
- prikupljanje i analiza podataka o rezistenciji bakterija izolovanih od životinja, kao i bakterija izolovanih iz hrane životinjskog porekla;
- razvoj softverskog rešenja za praćenje rezistencije kod životinja;
- imenovanje laboratorija koje će vršiti ispitivanje na antimikrobnu rezistenciju referentnim metodama;
- ovlašćivanje odnosno određivanje nacionalne referentne laboratorije;

- prikupljanje podataka o prometu antibiotika (podaci o prodaji) u veterinarskoj medicini;
- razvoj softvera - elektronski sistem za praćenje prometa antibiotika u veterinarskoj medicini;
- unapređenje prikupljenih podataka o prodaji prema vrstama životinja;
- definisanje liste/ grupe veterinarskih lekova za životinje koje se koriste za proizvodnju hrane, u skladu sa OIE preporukama;

- **priprema nacionalnih vodiča za upotrebu antibiotika u veterinarskoj medicini;**
- **kampanja za racionalnu upotrebu antibiotika - kontinuirano informisanje i edukacija stručne javnosti o racionalnoj upotrebi antibiotika u humanoj i veterinarskoj medicini;**
- **promocija metoda za prevenciju bolesti i promocija vakcinacije;**
- **promocija biosigurnosnih mera na gazdinstvima/farmama.**

- Iako je još dvadeset godina planirano u Upravi za veterinu uvođenje informacionog sistema i formiranje baza podataka proizvodnje i prometa lekova do danas nije došlo do realizacije ovog projekta. Danas na osnovu broja životinja može se utvrditi samo promet antimikrobnih sredstava u miligramima aktivnih supstanci po kilogramu težine životinja (mg/PCU), bez mogućnosti preciznije analize upotrebe antibiotika kod određenih vrsta i kategorija životinja.
- U Republici Srbiji nije do danas ni uspostavljen monitoring antimikrobne rezistencije bakterija kod životinja na reprezentativnom broju izolata *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* i *Enterococcus faecium*.

ZAKLJUČAK

Usled brojnih kako objektivnih tako i subjektivnih razloga većina aktivnosti Akcionog plana za kontrolu rezistencije bakterija Republike Srbije nije realizovano, a u cilju poboljšanja kontrole antimikrobne rezistencije kod životinja neophodno je bez odlaganja:

- (a) primeniti Nacionalni program i akcioni plan za kontrolu rezistencije bakterija na antibiotike,
- (b) izraditi i implementirati smernice odgovorne upotrebe antimikrobnih sredstava u veterinarskoj medicini,
- (c) uspostaviti sistem nadzora potrošnje antimikrobnih sredstava u skladu sa Uredbom (EU) 2019/6,
- (d) uspostaviti monitoring antimikrobne rezistencije komensalnih i zoonotskih bakterija kod domaćih životinja u skladu sa zahtevima Odluke (EU) 2020/1729.

ZAKLJUČAK

- Osnovna strategija u cilju usporavanja širenja rezistencije je racionalna upotreba antibiotika zbog čega je neophodno i u veterinarskoj medicini hitno doneti rigorozniju politiku njihove primene.
- Važan korak ka smanjenju potrošnje antibiotika predstavlja sprečavanje pojave i širenja bakterijskih infekcija koji se zasniva na poboljšanju tehnologije držanja domaćih životinja, redovnom sprovođenju adekvatnih zoohigijenskih mera, uvođenja plana biosigurnosti na farmama i široj primeni aktivne imunizacije.
- Izazovi u rešavanju rezistencije bakterija na antibiotike su ogromni i zahtevaju blisku saradnju lekara, veterinara, farmaceuta, stočara ali i političara i celokupnog društva u okviru koncepta Jedno zdravlje.