

Antibiootikumide vastutustundlik kasutamine

Birgit Aasmäe, PhD

Veterinaarmeditsiini ja loomakasvatuse instituut

Eesti Maaülikool

Antibiootikumid

- Antibiootikumid on vajalik ravimrühm nii loomade kui inimeste bakterinakkuste ravis, kuid paratamatult kaasneb sellega ka resistentsete mikroobide arenemine ja levik.
- Antibiootikumide laialdane kasutamine loob eeldused resistentsete mikroobitüvede väljaselekteerumiseks nii loomade kui inimeste mikrofloora hulgas.
- Mikroobide ülekandumine:
 - Loomalt inimesele, inimeselt loomale otse ja keskkonna ning toidu vahendusel

AB ravi ebaõnnestumise sagedased põhjused

- Nakatumine juba resistentsse mikroobiga
- Resistentsuse geeni ülekandumine ühelt bakterilt (ka normaalmikroflooralt!) teisele, ühelt bakteripõlvkonnalt teisele.
- Ravi ilma bakteriaalse diagnoosita – tegemist viirusega või üldse mitte nakkusega.

Kõigi koostatud AMR (*antimicrobial resistance*) dokumentide eesmärk:

- Viia resistentsuse teke miinimumini
- Ühendada resistentsuse teema, kaasates humaanmeditsiini, veterinaarmeditsiini ja toidusektori.
- Antibiootikum – bakteriaalsete infektsioonide ravimiseks mõeldud aine.

Ajaloost

- Resistentsuse olemasolu ei ole midagi ennekuulmatut.
- Sir Alexander Fleming avastas penitsilliini 1928, kui nägi, et agarplaadil mingi kontaminant (seen) on pärssinud *Staphylococcus aureus*'e kasvu.
- Penitsilliini kasutamine ravimina algas 1940.
- Juba 1945 hoiatas Fleming, et mitteasjakohane penitsilliini kasutamine võib tekitada resistentseid bakterite "mutantvorme".
- Mõned aastad hiljem dokumenteeritud, et üle 50% *Staph. aureus* tüvede resistentsed penitsilliinile.

Resistentsuse geenide tõenäoline päritolu I

- Resistentsuse geenid ja ülekandemehhanismid eksisteerisid ammu enne ravimite kasutuselevõttu.
- Antibiootikumiresistentseid baktereid ja resistentsuse determinante on leitud Arktika jääs ja ajalooliste väljakaevamiste käigus.
- Ühe teooria kohaselt pärinevad resistentsuse mehhanismid antibiootikume tootvatelt bakteritelt ja olid mõeldud nende bakterite kaitseks nende endi antibiootikumide eest.

Resistentsuse geenide tõenäoline päritolu II

- Teise teooria kohaselt on resistentsuse geenid algselt mõeldud kaitsma bakterit mitteantibiootiliste ainete eest (looduslikud ained), samuti osalesid ainevahetuses.
- Resistentsuse geenide reservuaar on looduses eri mikroobides kogu aeg olemas ja antakse ühtedelt mikroobidelt teistele üle, sealhulgas ka patogeenidele.
- Seega, resistentsus ei ole ainult inim- ja veterinaarmeditsiini puudutav probleem, see hõlmab ka keskkonda, toitu jm, nn „üks tervis“ (one health) küsimus.

Resistentsuse liigid

- Loomulik resistentsus
- Omandatud resistentsus
- Mutatsiooni resistentsus
- Ristresistentsus

Loomulik resistentsus

- Tavaliselt seotud mikroobi üldise füsioloogia ja anatoomiaga.
 - Bakteril puudub antibiootikumiga seonduv sihtpunkt
 - Antibiootikum ei suuda läbida rakumembraani
 - Spetsiaalsed väljavoolusüsteemid, mis nõ pumpavad antibiootikumi rakust välja (*efflux system*)

Loomulik resistentsus

- Näiteks:
 - Paljud gramnegatiivsed mikroobid resistentsed beetalaktaamide suhtes
 - AB ei läbi mikroobi rakumembraani
 - Mikroobidel vähe penitsilliini siduvaid proteiine („kinnituskohti“)
 - Mikroobid toodavad beetalaktmaasensüüme (*S. Aureus*)
 - Streptokokkidel loomulik „barjäär“ aminoglükosiidide suhtes
 - Gramnegatiivsed aeroobid reeglina resistentsed rifampiini suhtes – rifampiini toimekoht rakus sees, ei läbi membraani
 - Mükoplasmad resistentsed beetalaktaamide suhtes

Omandatud resistentsus

- Omandatud resistentsuse korral:
 - Muteerunud geenid kaasatakse normaalsesse protsessidesse bakterirakus
 - Resistentsuse geenid omandatakse teistelt bakteritelt või keskkonnast
 - Mõlemad variandid üheaegselt
 - Resistentsus kujuneb AB-ga kokkupuutel, ellu jäävad resistentsuse mehhanismi välja kujundanud bakterid
 - Resistentsed mikroobid püsivad loomas (inimeses) ja keskkonnas

Mutatsiooniresistentsus

- Mutatsiooniresistentsuse korral tekivad mingit kindlat antibiootikumitundlikkust kontrolliva kromosoomi spontaansed mutatsioonid, kandub ühelt bakterilt teisele vertikaalselt (järgmisele põlvkonnale).
- Tekib nõ loomuliku resistentsuse üleproduktsioon.
- Mutatsioonid ise tekivad suhteliselt harva, kuid bakterite ülihea paljunemisvõime tõttu suureneb resistentsete bakterite arv pärast mutatsiooni tekkimist väga kiiresti.

Ristresistentsus

- Ühe AB suhtes resistentsed mikroobid võivad olla resistentsed ka teise AB suhtes, millel on sama toimemehhanism või sama kinnitumiskoht (nt penitsilliinid ja tsefalosporiinid).
- Reeglina sama rühma AB vahel, mõnikord seletamatu põhjus.

Resistentsuse ülekandumise mehhanismid

Võimalik nii vertikaalne (ühelt bakteripõlvkonnalt teisele) kui

horisontaalne ülekanne (ühelt bakteriliigilt teisele, keskkonnast bakterile jne).

Resistentsuse horisontaalse ülekandumise mehhanismid

- Konjugatsioon – plasmiidide ülekandumine ühelt bakterilt teisele „paaritumislaadse protsessi“ käigus (*mating-like process*).
- Transduktsioon – DNA ülekanne ühelt bakterilt teisele bakteriofaagide (kõige sagedamini viiruste, nn „vektorite“) vahendusel.
- Transformatsioon – katteta („palja“) DNA nn „üleskorjamine“ keskkonnast või DNA otsene ülekanne ühelt bakterilt teisele.

Resistentsuse ülekandumises osalevad struktuurid

- Plasmiidid
- Transposoonid
- Integroonid

Plasmiidid

- Kõige sagedamini ja kõige efektiivsemalt vahendavad resistentsuse ülekannet, omandatud resistentsuse peamine ülekandemehhanism.
- Ekstrakromosomaalsed, isepaljunevad geneetilised elemendid.
- Ei ole bakteri elutegevuseks vajalikud, aga kannavad geene, mis annavad bakterile ellujäämiseks eelised – nt antibiootikumiresistentsuse geene.
- Kanduvad üle nii patogeenide kui normaalmikrofloora vahel, nii vertikaalselt kui horisontaalselt, võivad tekitada resistentsuse loomal mõne päevaga.

Transposoonid

- Transposoonid („hüppavad geenid“) - spetsiifilised DNA fragmendid, geneetilised elemendid.
- Ei paljune ise, aga liiguvad bakteriraku kromosoomis või genoomis ühest kohast teise.
- Võivad nõ hüpata kromosoomist plasmidi, ühest plasmidist teise ja kromosoomi tagasi, soodustavad resistentsete geenikombinatsioonide kujunemist.

Integroonid

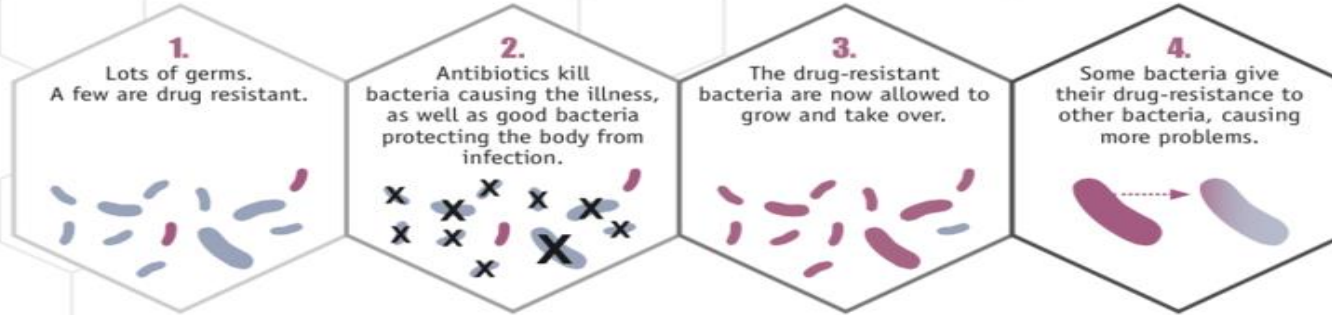
- Kodeerivad samuti resistentsuse geene.
- Tavaliselt transposoonide koostisosad.
- Ise ei liigu, aga kodeerivad mehhanisme, mis korjavad üles või nõ lõikavad bakteri küljest lahti resistentsuse geene, seeläbi soodustavad resistentsuse geenide horisontaalset ülekannet.

Mikroobide resistentsuse uurimise tähtsus

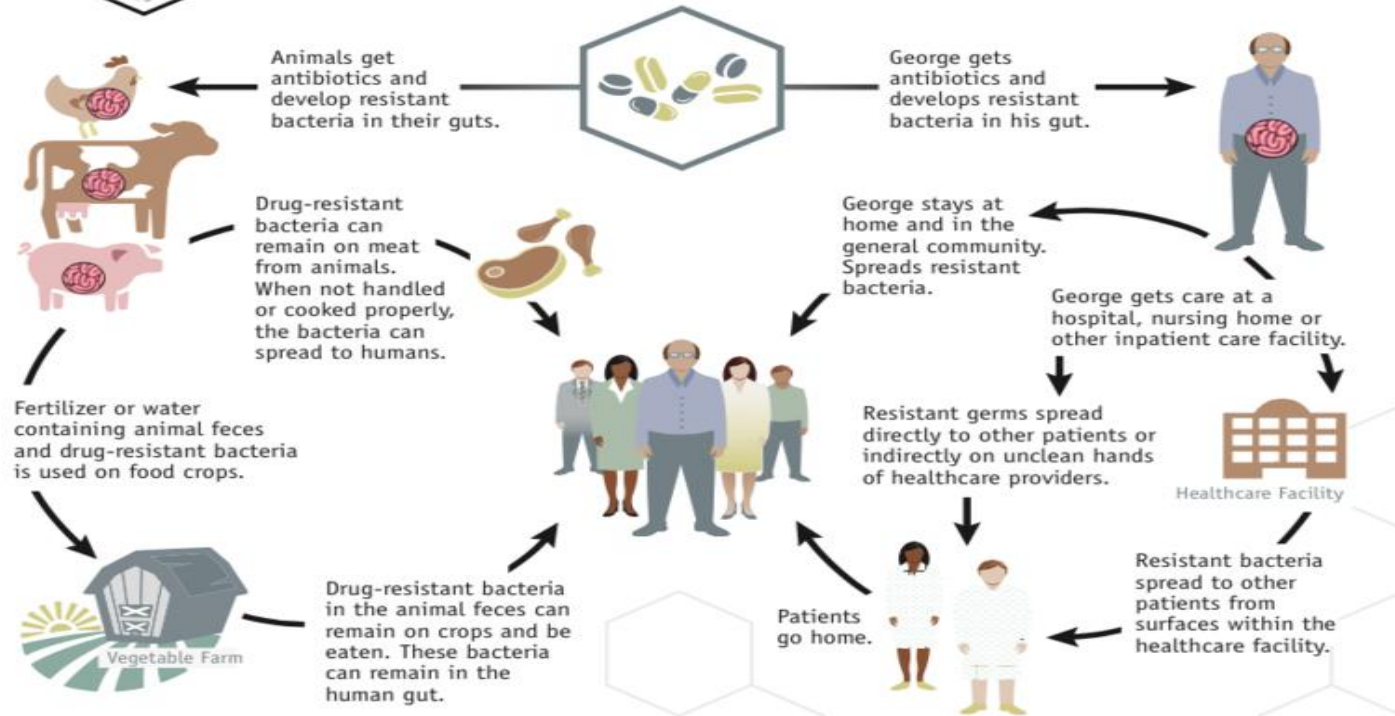
- On tarvis teada resistentsuse hetkeolukorda, et planeerida ravimite kasutamist karjas (sama ka inimmeditsiinis).
- Resistentsed bakterid ja resistentsust kandvad geenid tsirkuleerivad pinnases, taimedes, loomades, toidus.
- Levivad otsesekontakti kaudu, söödaga, toiduga (veega), loomade müügi vahendusel.
- Ülekanne loomalt inimesele ja inimeselt loomale.



How Antibiotic Resistance Happens



Examples of How Antibiotic Resistance Spreads

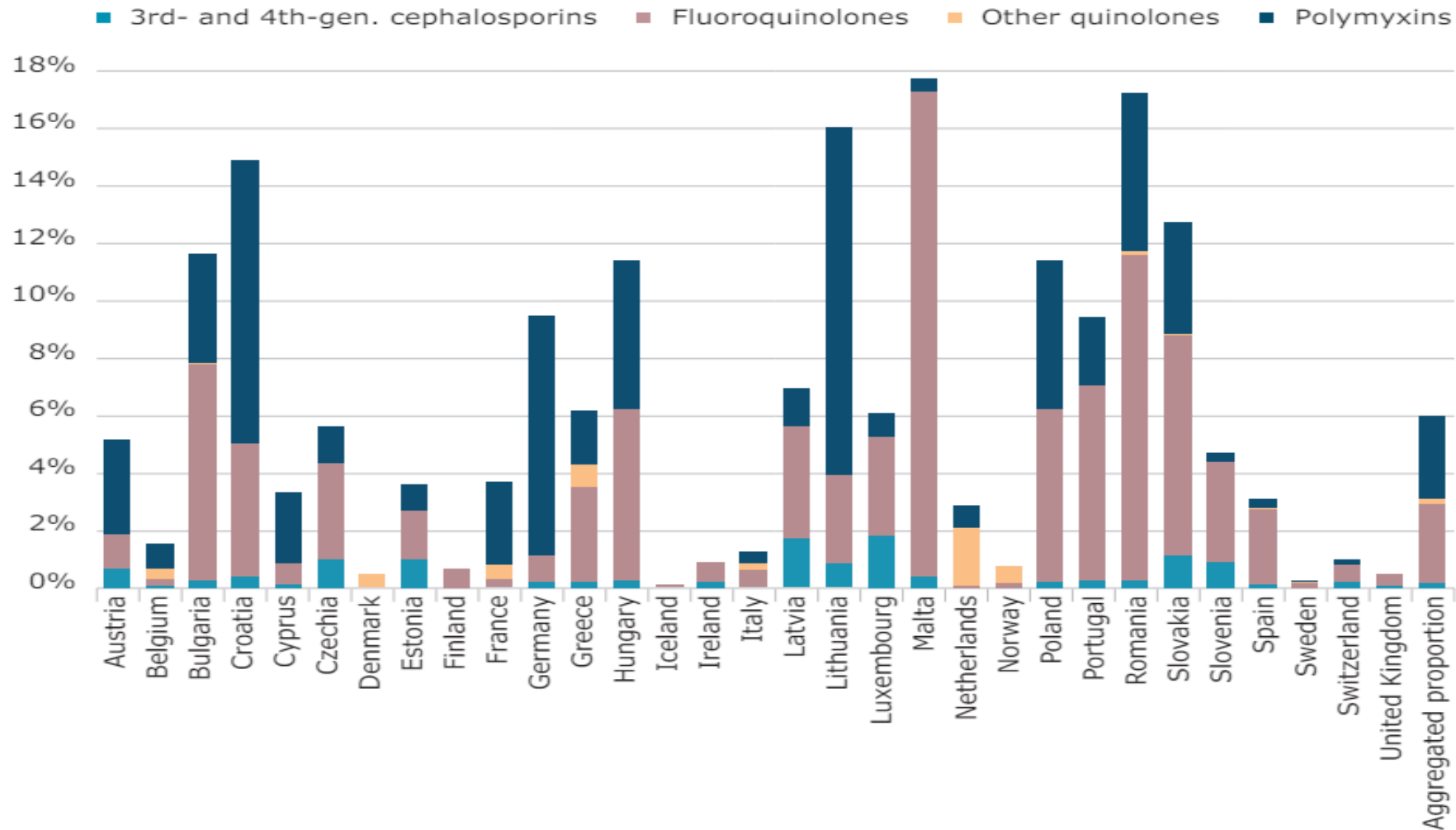


Simply using antibiotics creates resistance. These drugs should only be used to treat infections.

Kriitilise tähtsusega antibiootikumid inimmeditsiinis

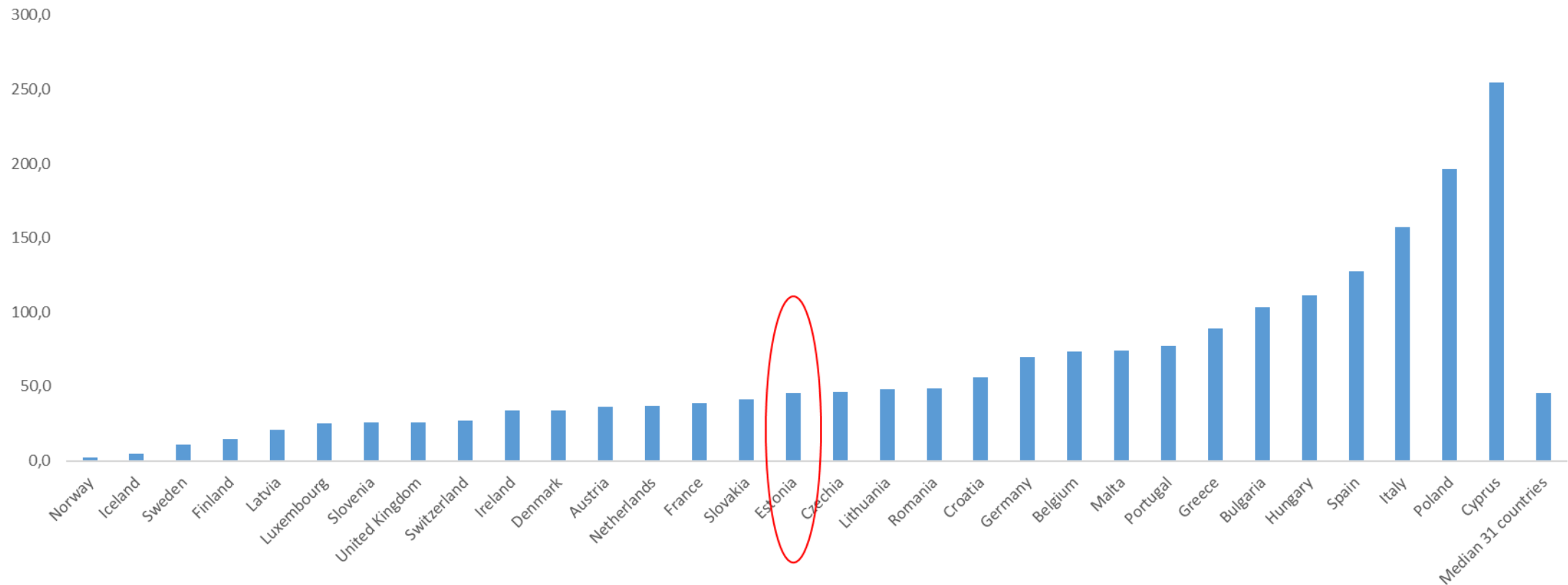
- Tsefalosporiinid 3., 4. ja 5. põlvkond
- Glükopeptiidid (valnemuliin)
- (Makroliidid, ketoliidid (nt tulatromütsiin))
- Polümüksiinid (kolistiin)
- Kinoloonid (enrofloksatsiin jt –floksatsiinid)

Inimmeditsiinis kriitiliste antibiootikumide müük mg/PCU EU riikides aastal 2022



AB kasutamine veterinaarseks otstarbeks EU riikides (ESVAC, 2022)

2022, mg/PCU



Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group (AMEG) antibiootikumide klassifikatsioon

A	Amdinopenicillins mecillinam pivmecillinam	Carbapenems meropenem doripenem	Drugs used solely to treat tuberculosis or other mycobacterial diseases isoniazid ethambutol pyrazinamide ethionamide	Glycopeptides vancomycin	AVOID
	Ketolides telithromycin	Lipopeptides daptomycin		Glycylcyclines tigecycline	
	Monobactams aztreonam	Oxazolidinones linezolid		Phosphonic acid derivates fosfomycin	
	Rifamycins (except rifaximin) rifampicin	Riminofenazines clofazimine		Pseudomonic acids mupirocin	
	Carboxypenicillin and ureidopenicillin, including combinations with beta lactamase inhibitors piperacillin-tazobactam	Sulfones dapsona		Other cephalosporins and penems (ATC code J01DI), including combinations of 3rd-generation cephalosporins with beta lactamase inhibitors ceftobiprole ceftaroline ceftolozane-tazobactam faropenem	
		Streptogramins pristinamycin virginiamycin			

B

Cephalosporins, 3rd- and 4th-generation, with the exception of combinations with β -lactamase inhibitors

cefoperazone
cefovecin
cefquinome
ceftiofur

Polymyxins

colistin
polymyxin B

Quinolones: fluoroquinolones and other quinolones

cinoxacin
danofloxacin
difloxacin
enrofloxacin
flumequine
ibafloxacin

marbofloxacin
norfloxacin
orbifloxacin
oxolinic acid
pradofloxacin

RESTRICT

C

Aminoglycosides (except spectinomycin)

amikacin
apramycin
dihydrostreptomycin
framycetin
gentamicin
kanamycin
neomycin
paromomycin
streptomycin
tobramycin

Aminopenicillins, in combination with beta lactamase inhibitors

amoxicillin + clavulanic acid
ampicillin + sulbactam

Cephalosporins, 1st- and 2nd-generation, and cephamycins

cefacetrile
cefadroxil
cefalexin
cefalonium
cefalotin
cefapirin
cefazolin

Amphenicols

chloramphenicol
florfenicol
thiamphenicol

Lincosamides

clindamycin
lincomycin
pirlimycin

Pleuromutilins

tiamulin
valnemulin

Macrolides

erythromycin
gamithromycin
oleandomycin
spiramycin
tildipirosin
tilmicosin
tulathromycin
tylosin
tylvalosin

Rifamycins: rifaximin only

rifaximin

CAUTION

D

Aminopenicillins, without beta-lactamase inhibitors

amoxicillin
ampicillin
metampicillin

Tetracyclines

chlortetracycline
doxycycline
oxytetracycline
tetracycline

Natural, narrow-spectrum penicillins (beta lactamase-sensitive penicillins)

benzathine benzylpenicillin
benzathine phenoxymethylpenicillin
benzylpenicillin
penethamate hydriodide

pheneticillin
phenoxymethylpenicillin
procaine benzylpenicillin

Aminoglycosides: spectinomycin only

spectinomycin

Anti-staphylococcal penicillins (beta-lactamase-resistant penicillins)

cloxacillin
dicloxacillin
nafcillin
oxacillin

Sulfonamides, dihydrofolate reductase inhibitors and combinations

formosulfathiazole
phthalylsulfathiazole
sulfacetamide
sulfachlorpyridazine
sulfaclozine
sulfadiazine
sulfadimethoxine
sulfadimidine
sulfadoxine
sulfafurazole
sulfaguanidine

sulfalene
sulfamerazine
sulfamethizole
sulfamethoxazole
sulfamethoxypyridazine
sulfamonomethoxine
sulfanilamide
sulfapyridine
sulfaquinoxaline
sulfathiazole
trimethoprim

Cyclic polypeptides

bacitracin

Nitroimidazoles

metronidazole

Steroid antibacterials

fusidic acid

Nitrofuran derivatives

furaltadone
furazolidone

PRUDENCE

Klasside (kategooriate) tõlgendus

- **Klass A (“Avoid”): Ei kasutata EL-s loomdel.** Toiduloomadel keelatud kasutada, teistel loomadel ainult erijuhtudel.
- **Klass B (“Restrict”):** Kinoloonid, 3nda ja 4nda põlvkonna tsefalosporiinid, polümüksiinid (kolistiin). Humaanmeditsiinis kriitilise tähtsusega. **Kasutamine loomadel ainult reservantibiootikumina.**
- **Klass C (“Caution”):** Humaanmeditsiinis reeglina alternatiivid olemas, kuid loomadel kasutada vaid siis, kui klassi D antibiootikumid ei toimi.
- **Klass D (“Prudence”): Esimese valiku antibiootikumid.** Kasutada mõistlikult:
 - Vältida mittevajalikku manustamist
 - Vältida pikki ravikuure
 - Rühmaravi ainult siis, kui individuaalne ravi ei ole võimalik

Antibiootikumide kasutamine Eestis

- Antibiootikumirühmadest kasutatakse Eestis siiski palju beetalaktaamantibiootikume, millega Eesti liigitub selgelt nn „Põhjamaade koolkonda“.
- Kriitiliste antibiootikumide kasutamine peaks olema oluliselt väiksem.

Antibiootikumide kasutamine veterinaarmeditsiinis Eestis

	Müüdn kogus (kilogrammides)					
	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Aminoglükosiidid	473	407	418	376	255	170
Amfenikoolid	56	49	45	45	69	62
Fluorokinoloonid	143	132	130	104	93	73
Linkosamiidid	78	66	38	61	48	39
Makroliidid	349	216	184	108	179	218
Penitsilliinid ja penitsilliinide kombinatsioonid*	2 159	1 824	1 651	1 438	1 422	1 931
Pleuromutiliinid	856	956	997	1 209	1 172	1 331
Polümüksiinid	83	44	25	18	47	39
Sulfoonamiidide ja trimetoprimi kombinatsioonid	440	651	589	406	455	412
Tetratsükliinid	1 395	1 862	1 691	1 655	1 620	1 528
Tsefalosporiinid 1. ja 2. põlvkond	62	55	51	52	52	44
Tsefalosporiinid 3. ja 4. põlvkond	104	88	81	61	53	42
Teised antibiootikumid ja antibakteriaalsed ained	656	819	848	843	896	663
KOKKU	6 855	7 169	6 748	6 374	6 360	6 553
Muutuse %	-1%	5%	-6%	-6%	0%	3%

Antibiootikumide kasutamise korrektne analüüs puudub

Eestis puudub analüüs antibiootikumide kasutamise kohta loomaliigiti.

On loodud aruandlussüsteem antibiootikumide kasutamise kohta toiduloomadel (2023?).

Loodetavasti ilmub varsti ka analüüs aruandluse põhjal.

Täpselt sama vajalik on andmete kogumine antibiootikumide kasutamise kohta kõigil teistel loomaliikidel.

Ilma selle infota ei ole võimalik analüüsida seoseid antibiootikumide kasutamise ja resistentsuse kujunemise vahel.

Gram-positiivset mikrofloorat mõjutavad antibiootikumid

- **Penitsilliinid ja tsefalosporiinid, ka karbapeneemid ja monobaktaamid – beetalaktaamantibiootikumid.** Sisaldavad beetalaktaamtuuma, keemiliselt sarnased.
- Makroliidid
- Linkosamiidid
- Pleuromutiliinid, glükopeptiidid, streptogramiinid.

Penitsilliinid, klassifikatsioon

Looduslikud

Bensüülpenitsilliin e Pen G, produtseeritakse pärmseente poolt. Suukaudsel manustamisel lammutuvad maohappe toimele kiiresti.

Happekindlad penitsilliinid

Fenoksümetüülpenitsilliin e Pen V, saab manustada ka suu kaudu.

Penitsillinaasresistentsed penitsilliinid

Oksatsilliin, kloksatsilliin, naftsilliin jm

Laia (laiendatud) toimespektriga sünteetilised penitsilliinid

Aminobensüülpenitsilliinid: ampitsilliin, amoksitsilliin.

- **Sünteeetilised laia (laiendatud) toimega penitsilliinid**
 - **Amidopenitsilliinid:** mecillinam
 - **Pseudominase vastased penitsilliinid:**
 - **Karboksüpenitsilliinid:** karpenitsilliin, ticarcillin
 - **Ureidopenitsilliinid:** azlotsilliin, mezlotsilliin, piperatsilliin.
- Sellel slaidil nimetatud toimeained jätta
humaanmeditsiini tarbeks!

Penitsilliinide toimespekter I

Looduslikud penitsilliinid: Streptokokid, penitsillinaasi mittetootvad stafülokokid, mõned G+ ja G- batsilid, nt *Corynebacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus influenzae*.

Anaeroobid: *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* (mõned tüved), *Clostridium*.

Spiroheedid: *Leptospira*, *Borrelia*.

Aminopenitsilliinid: Toimivad, kui looduslike suhtes resistentsus. Lisaks mõned enterobakterid (*E. coli*, *Proteus*, *Salmonella*).

Penitsilliinide toimespekter II

- **Penitsillinaasresistentsed penitsilliinid:** *Staph. aureus* b+, mõned G+ ja G- bakterid ja spiroheedid. Üldiselt vähemefektiivsed kui teised penitsilliinid.
- **Laiendatud spektriga penitsilliinid:** enterobakterid, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Salmonella*, *Klebsiella*. Teiste bakterite suhtes vähemefektiivsed kui teised penitsilliinid.

Penitsilliinide kasutamine

- **Penitsilliinid alati esimene valik, kui mikroob on tundlik penitsilliinide suhtes!**
- Alustada algusest – kui mikroob tundlik bensüülpenitsilliini suhtes, on bensüülpenitsilliin esimene valik. Kui bensüülpenitsilliini suhtes resistentne, aga laiema toimespektriga penitsilliini (nt amoksitsilliini) suhtes tundlik, on amoksitsilliin esimene valik.

Tsefalosporiinid

- Poolsünteetilised antibiootikumid, keemiliselt sarnased penitsilliinidele.
- Vastavalt toimespektrile ja farmakokineetilistele erinevustele jagatakse viide põlvkonda, lisaks mõned põlvkonnavälised toimeained.

Tsefalosporiinide põlvkonnad

- **Esimese põlvkonna** tsefalosporiinid on kitsa toimespektriga, toimivad peamiselt G+ mikroobidesse. Tsefalotiin, tsefaleksiin, tsefaloridiin.
- Teise ja kolmanda ja neljanda põlvkonna esindajad laia toimespektriga, toimivad G+ kokkidesse ja enamikesse G- mikroobidesse.
- **Teine põlvkond:** tsefuroksiim, tsefamandool, tseftoksitiin.
- **Kolmas põlvkond:** tseftriaksoon, tsefotaksiim, tsefaperasoon, tseftasidiim.
- **Neljas põlvkond:** tsefkvinoom
- **Viies põlvkond:** tseftobiprool, tseftaroliin (ei kasutata veterinaarias)
- Mõned toimeained nn põlvkonnavälised.

Tsefalosporiinide kasutamine

- **Reegel (kinnitatud ka mitmete EU tasemel juhenditega): tsefalosporiinid ei tohiks mitte kunagi olla rutiinselt esimene valik!**
- Vältida veterinaarmeditsiinis tsefalosporiinide kasutamist! Erandjuhul kasutada ainult esimese või teise põlvkonna tsefalosporiine.
- Tsefalosporiinid on humaanmeditsiinis vajalikud mitmete eriti raskete infektsioonide (nt tuberkuloos) ravis, ei ole mõistlik veterinaarmeditsiinis kasutamisega kujundada laiapõhjalist resistentsust.

Teised beetalaktaamantibiootikumid – beetalaktamaasi inhibiitorid

- Klavulaanhape (peamiselt kasutatav)
- Sulbaktaam
- Tasobaktaam
- Väikese antibakteriaalse aktiivsusega, inaktiveerivad penitsilliine lagundava ensüümi beetalaktamaasi. Kasutatakse kombinatsioonis beetalaktaamantibiootikumidega (amoksitsilliin+klavulaanhape).
- **Uue antibiootikumide klassifikatsiooni (AMEG) järgi tuleks laiatoimelise penitsilliini ja beetalaktamaasi inhibiitori kombinatsiooni kasutamist loomadel vältida!**

Karbapeneemid (beetalaktaamid)

- Imipeneem, meropeneem, biapeneem.
- Toimivad peaaegu kõigi kliiniliselt oluliste aeroobsete ja anaeroobsete grampositiivsete ja gramnegatiivsete kokkide ja kepikeste vastu.
- Saab kasutada koertel ja kassidel, kuid nende **kasutamine veterinaarmeditsiinis peaks olema nii vähene kui võimalik!**

Monobaktaamid (beetalaktaamid)

- Aztreonaam.
- Kasutatakse inimestel paljude gramnegatiivsete bakterite põhjustatud infektsioonide korral.
- Veterinaarmeditsiinis kasutatakse harva, **kasutada nii vähe kui võimalik!**

Makroliidid (mitte-beetalaktaamid)

- Esindajad erütromütsiin, tülosiin, spiramütsiin, tilmükosiin, tulatromütsiin, gamitromütsin, tülvalosiin.
- Keerulise keemilise struktuuriga, toimivad paljudesse G+ mikroobidesse, mõnedesse *Listeria* tüvedesse.
- **Kasutatakse erandjuhul siis, kui mikroob resistentne beetalaktaamidele, mitte esimese valikuna!**
- Bakteriostaatilised, suurtes kontsentratsioonides bakteritsiidsed.

Uuema põlvkonna makroliidid

- Roksitromütsiin, diritromütsiin, claritromütsiin, azitromütsiin.
- Happekindlad, ei tekita eriti seedetrakti kõrvaltoimeid, parem biosaadavus suukaudse manustamise järel, pikem poolestusaeg, suurem kontsentratsioon kudedes.
- Siiski veterinaarmeditsiinis vähe kasutusel (koerad, kassid, varsad),
kasutada nii vähe kui võimalik!

Ketoliidid

- Poolsünteetilised uued makroliidid: telitromütsiin, tsetromütsiin.
- Suukaudseks manustamiseks.
- Toimespekter teiste uute makroliididega sarnane.
- Kasutatakse inimestel (peamiselt).

Linkosamiidid (mitte-beetalaktaamid)

- Keemiliselt sarnased makroliididele.
- Esindajad linkomütsiin, klindamütsiin, pirlimütsiin
- Toimivad paljudesse G+ mikroobidesse, anaeroobidesse ja mükoplasmadesse.
- Bakteriostaatilised. Pärsivad mikroobiraku valgusünteesi.
- **Sarnaselt makroliididega kasutada siis, kui mikroob resistentne beetalaktaamide suhtes!**

Pleuromutiliinid (mitte-beetalaktaamid)

- Toimivad peamiselt anaeroobidesse ja mükoplasmadesse.
- Esindajad tiamuliin, valnemuliin.
- Mitte kasutada hobustel.
- **Kasutada äärmisel vajadusel, reeglina jätta reservantibiootikumiks!**

Streptogramiinid (mitte-beetalaktaamid)

- Looduslikud: virginiamütsiin, pristinamütsiin.
- Poolsünteetilised: kinupristiin, dalfopristiin.
- Virginiamütsiini on kasutatud sigadel düsenteeria raviks, kuid tulemused mõnikord halvad – infektsiooni ei hävitata, ravikuur pikk (mitu nädalat).
- **Pigem mitte kasutada, äärmisel juhul reservantibiootikumina!**

Glükopeptiidid (mitte-beetalaktaamid)

- Vankomütsiin, teikoplaniin, avopartsiin.
- Toimivad gram-positiivsetesse bakteritesse, eriti kokkidesse.
- Enterococcus spp hulgas vankomütsiiniresistentsus (VRE) – humaanmeditsiinis suur probleem.
- Avopartsiin – oli kasutusel veterinaarias.
- **Mitte kasutada veterinaarmeditsiinis!**

Peamiselt gramnegatiivsesse mikrofloorasse toimivad antibiootikumid

Aminoglükosiidid

Streptomütsiin

Dihüdrostreptomütsiin

Neomütsiin

Kanamütsiin

Amikatsiin

Gentamütsiin

Tobramütsiin

Aminotsüklioolid

Spektinomütsiin

Apramütsiin

G- antibiootikumide kasutamine

- Veterinaarmeditsiinis kasutatakse näidustuse olemasolul peamiselt väikloomadel, hobustel.
- **Toiduloomadel ei ole soovitatav kasutada** – toksilised, väga pikad liha keeluajad (kuni 90 päeva).

Teised gramnegatiivsetesse mikroobidesse toimivad antibiootikumid – polümüksiin, kolistiin

- Peamiselt gramnegatiivsetesse mikroobidesse toimivad. Toksilisuse tõttu soovitatakse vähe kasutada.
- Kolistiini on kasutatud ka toiduloomadel suu kaudu manustatuna seedetrakti mikrofloora mõjutamiseks.
- Käesoleval hetkel kolistiiniresistentsus humaanmeditsiinis suur probleem (kolistiini kasutati nt karbapeneem-resistentse *Klebsiella pneumonia* puhul, see bakter nüüd sageli ka kolistiiniresistentne), **range soovitus veterinaarmeditsiinis kolistiini mitte kasutada!**

Laia toimespektriga antibiootikumid

- **Reegel: laia toimespektriga antibiootikumid enamikel juhtudel viimane valik!**
- Erandid: naha, silma, kõrva, kuse-suguorganite infektsioonid, nendel juhtudel sageli segainfektsioon, siis lai spekter näidustatud.

Tetratsükliinid

Bakteriostaatilised. Kui esimese valiku antibiootikumid ei toimi ja lai spekter näidustatud, võib kasutada tetratsükliine.

Toimeained näiteks:

Tetratsükliin-hüdrokloriid

Oksütetratsükliin-hüdrokloriid

Doksütsükliin-hüklaat

Minotsükliin-hüdrokloriid

Fluorokinoloonid

- Mikroobidevastane aktiivsus sõltub kontsentratsioonist. Kõrgemates kontsentratsioonides bakteriostaatiline efekt (paradoksaalne).
- Resistentsus tekib suhteliselt kiiresti. **Tuleb jätta kinoloonid reservantibiootikumideks! Kui vähegi võimalik, mitte kasutada.**
- Toimeained näiteks: enrofloksatsiin, marbofloksatsiin, danofloksatsiin.

Klooramfenikool, tiamfenikool, floorfenikool

- Bakteriostaatilised.
- **Klooramfenikool: KASUTAMINE TOIDULOOMADEL KEELATUD!**
- Tiamfenikooli ja floorfenikooli kasutada reservantibiootikumina, väga harvadel juhtudel esimese valikuna, kui teist võimalust ei ole (vastavalt antibiogrammile).

Nitrofuraanid, nitroimidasoolid

- Bakteritsiidsed.
- **TOIDULOOMADEL KEELATUD KASUTADA!** Teistel loomaliikidel piirdub kasutamine kuse-suguorganite infektsioonide raviga.
- Toimeained nt: nitrofurasoon, nitrofurantoiin, furasolidoon, metronidasool, dimetridasool, ronidasool.

Jonofoorid

- Lasolotsiid, maduramütsiin: koktsidioosi tõrjeks.
- Monensiin: Toimib vatsas, mõjutab vabade rasvhapete sünteesi, aitab vältida lüpsilehmade ketoosi (manustatakse vatsasisese ravivahendina). **Kasutada näidustuse olemasolul, mitte rutiinse vahendina!**
- **Rutiinne manustamine kõigile loomadele on kasvu stimuleerimine, EUs keelatud alates 2006!**

Jonofooride kasutamine lehmadel rutiinse profülaktikana võib oluliselt vähendada piima rasva- ja valgusisaldust.

- Narasiin, salinomütsiin: koktsidioosi tõrjeks.

Sulfoonamiidid, trimetoprim

- Eraldi bakteriostaatilised, kombinatsioon bakteritsiidne.
- Mõnedel juhtudel võib olla esimene valik:
 - Võõrdepõrsaste *E. coli* infektsioon
 - Vasikate seedetrakti infektsioonid

Rifampiinid

- Toimeaine nt rifamütsiin.
- Resistentsus tekib väga kiiresti, kasutamine veterinaarmeditsiinis ei ole õigustatud.

Antibiootikumide mõistlik kasutamine, põhireeglid

- 1. Enne antibiootikumiravi alustamist veenduda, et tegemist on bakteriaalse infektsiooniga. Ideaalsel juhul võtta enne ravi alustamist proov, määrata tekitaja, tekitaja tundlikkus antibiootikumidele.
- 2. Valida üks sellesse konkreetsesse tekitajasse toimiv kitsa spektriga antibiootikum.
- 3. Laia spektriga antibiootikumid reeglina varupreparaadid (kui teised ei toimi).
- Õiged doosid, manustamisintervallid.

TERVED LOOMAD
EI VAJA
ANTIBIOOTIKUME!

Kompleksne lähenemine farmis

1. **Välista ebavajalik AB kasutamine:** rutiinne profülaktika, kasvu stimuleerimine
2. **Vähenda ravivajadust (hoia loomad tervena)**
3. **Välidi infektsiooni levikut:** bioturvalisus, hügieen
4. Kui ravi on vajalik, **kasuta optimaalset varianti:** korrektne diagnoos, õige toimeaine, õige raviplaan
5. **Monitoori AB kasutamist ja mikroobide resistentsust!**

Kuidas monitoorida? Näiteks:

- Mitu haigusjuhtu kuu, aasta jooksul?
- Kas tehti laborianalüüs, st millised mikroobid põhiliselt tekitajateks?
- Milliseid antibiootikume milliste haiguste korral kasutati?
- Mida oleks saanud ravida alternatiivsete vahenditega?
- Kas toimus AB kasutamist profülaktikaks? Miks? Kuidas seda saanuks vältida?
 - Jne, farmispetsiifiline lähenemine

Haiged loomad vajavad ravi!

- Penitsilliin – esimene valik enamikel juhtudel.
- Mastiit.
 - Streptokokid, stafülokokid (β -laktamaasnegatiivsed) – penitsilliin
 - Stafülokokid, β -lakt.positiivne – ei ravi AB (praakimine)
 - E. coli - (enamikel juhtudel) ei ravi AB (vedelikteraapia, NSAID)
 - Kinnislehmaravi ABga – selektiivne, ainult kõrge som. rakuarvuga loomad

- Sõrgade haigused – salitsüülhappe pulber vm lokaalne ravi, ei vaja enamikel juhtudel AB ravi.
- Emakapõletik: ägedal juhul penitsilliin lihastesse. Enamik reproduktiivorganite haigusi ei vaja AB ravi.
- Vasikate kõhulahtisus: esimene valik on toetav ravi: vedelikteraapia, söepasta, elektrolüüdid, NSAIDid. *E. coli* korral sulfa/trimetoprim, teiste tekitajate (krüptosp. vm) vastav ravi.

Ei vaja AB ravi (reeglina, alati võivad olla erandid)

- Enamik sõrahaigusi
- Enamik vasikate kõhulahtisuse juhte
- Päramiste peetus
- Emakapõletik
- Lokaalne haavaravi
- Kirurgilised protseduurid
- Profülaktikaks
- Viirushaigused

Bakterite põhjustatud tõsised haigused vajavad ravi!

- Üks äärmus - paljudel juhtudel kasutatakse antibiootikume harjumusest, kasutatakse kas siis, kui ei ole näidustust.
- Teine äärmus – „kokkuhoiu“ ettekäändel ei ravita loomi üldse, nt üldpiima hulka pannakse ka mastiiti põdevate loomade piim.
- Kui haigus vajab ravi, tuleb ravida, vajadusel ka antibiootikumidega, kui on võimalik antibiootikumide kasutamist vältida, tuleb vältida!

Kuidas muuta antibiootikumide kasutamise „halbu harjumusi“?

- Kõikide osapoolte ühesugune arusaam ja kokkulepe
 - Farmer, põllumeeste organisatsioonid
 - Loomaarstid
 - Toiduainete tööstus
 - Tarbija
- Antibiootikumide kasutamise registreerimine ja andmete analüüs on kohustuslik, individuaalne tagasiside kontrollivalt asutuselt
- Igal loomapidamisettevõttel „üks-ühele“ leping teenindava loomaarstiga
- **Antibiootikumiravi määrab ja antibiootikumide kasutamise eest vastutab loomaarst!**

Aitäh kuulamast!