



Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького

Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies

ISSN 2518–7554 print
ISSN 2518–1327 online

doi: 10.15421/nvlvet8719
<http://nvlvet.com.ua/>

Empirical antibiotic therapy in infectious diseases of small animals

A. Vyniarska¹, M. Kajpus², D. Gufrij¹, A. Gamota¹

¹Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Ukraine

²Veterinary Clinic «On Asnyka», Tarniv, Poland

Article info

Received 21.02.2018

Received in revised form
23.03.2018

Accepted 27.03.2018

Stepan Gzhytskyi National
University of Veterinary Medicine
and Biotechnologies Lviv,
Pekarska str., 50, Lviv,
79010, Ukraine.
Tel.: +38-067-110-22-77
E-mail: alla.wynjarska@gmail.com

Veterinary Clinic «On Asnyka»,
Asnyka str., 8, Tarniv, 33-100,
Poland.
E-mail: mariusz_kaj@o2.pl

Vyniarska, A., Kajpus, M., Gufrij, D., & Gamota, A. (2018). Empirical antibiotic therapy in infectious diseases of small animals. Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. 20(87), 94–97. doi: 10.15421/nvlvet8719

Antibiotic resistance is an important risk factor for human and animal health. The inappropriate use of antibiotics for productive animals has a direct link with the selection and distribution of antibiotic resistant microorganisms in humans, which leads to the loss of effective antibiotics for the treatment of many infectious diseases in humane and veterinary medicine. This attracts the attention of the scientists of the whole world, as the number of infectious diseases increases, are not treatable and end lethal. The global problem of the use of antibiotics in productive animals, the emergence and spread of resistant pathogenic microorganisms has been reflected in a number of international declarations and documents. Organization of food products control and Agriculture (FAO), the World Health Organization (WHO) and the World Organization for Animal Health (OIE) have developed strategic principles for the purpose of productive interaction and cooperation in the field of human health, animal health and the stability of the ecological system. However, in most programs, including national ones, control over the use of antibiotics is concentrated on productive animals, in connection with the risk of the residual quantities of antibiotics and persistent microorganisms in the human body. In contrast, the use of antibiotics for small animals remains beyond the attention of scientists and is less controlled, and the danger of the emergence and spread of resistant forms of microorganisms – high. The development of resistance of microorganisms in small animals is facilitated by various factors, which are basically based on non-compliance with the principles of rational use of antibiotics. Free access to antibiotics in Ukraine complicates this situation, since the owners of animals are engaged in the treatment of their pets, which also contributes to the development of resistance of microorganisms. In this article the basic principles of rational use of antibiotics for small animals and the experience of using antibiotics of various pharmacological groups in various diseases in clinical practice in recent years are analyzed.

Key words: rational use of antibiotics, resistance of microorganisms, dogs, cats.

Емпірична антибіотикотерапія при інфекційних захворюваннях дрібних тварин

А. Винярска¹, М. Кайпус², Д. Гуфрій¹, А. Гамота¹

¹Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького, м. Львів, Україна

²Ветеринарна клініка «На Асника», м.Тарнів, Польща

Антибіотикорезистентність є важливим фактором ризику для здоров'я людей та тварин. Нераціональне застосування антибіотиків для продуктивних тварин має безпосередній зв'язок із селекцією та поширенням антибіотикорезистентних мікроорганізмів у людей, що призводить до втрати ефективних антибіотиків для лікування багатьох інфекційних захворювань у гуманній та ветеринарній медицині. Це привертає особливу увагу науковців цілого світу, оскільки зростає кількість інфекційних захворювань, які не піддаються лікуванню та закінчуються летально. Глобальність проблеми застосування антибіотиків продуктивним тваринам, виникнення та поширення резистентних патогенних мікроорганізмів знайшло відображення у низці міжнародних декларацій та документів. Організація контролю продовольчих товарів та сільського господарства (FAO), Всесвітня Організація з охорони здоров'я (WHO) та Всесвітня організація з охорони тварин (OIE) розробили стратегічні принципи з метою продуктивної взаємодії та співпраці у сфері охорони здоров'я людини, тварини та стабільності екологічної системи. Проте у більшості програм, у тому числі й національних, контроль за використанням антибіотиків зосереджено на продуктивних тваринах у зв'язку із

ризиком потрапляння залишкових кількостей антибіотиків та стійких мікроорганізмів в організм людини. На противагу цьому застосування антибіотиків для дрібних тварин залишається поза увагою науковців і є менш контрольованим, а небезпека виникнення та поширення резистентних форм мікроорганізмів – високою. Розвитку опірності мікроорганізмів у дрібних тварин сприяють різні фактори, які в основному, базуються на недотриманні принципів раціонального застосування антибіотиків. Вільний доступ до антибіотиків в Україні значно ускладнює цю ситуацію, оскільки власники тварин займаються самолікуванням своїх улюбленців, що також сприяє розвитку резистентності мікроорганізмів. У даній статті проаналізовано основні засади раціонального застосування антибіотиків дрібним тваринам та досвід використання антибіотиків різних фармакологічних груп за виникнення інфекційних захворювань у клінічній практиці впродовж останніх років.

Ключові слова: раціональне застосування антибіотиків, резистентність мікроорганізмів, дрібні тварини.

Ефективність лікування інфекційних захворювань тварин антимікробними препаратами залежить від правильного вибору лікарського засобу, який базується на специфічності у відношенні до ідентифікованого збудника з урахуванням особливостей фармакокінетики та особливостей хворої тварини (вік, маса тіла, алергологічний анамнез, функція печінки та нирок і т.п.), вибору оптимальної дози, кратності та тривалості застосування, шляхів введення, що можливо лише при постановці точного діагнозу.

Важливими засадами ефективного застосування антибіотиків є активність діючої субстанції щодо патогенного мікроорганізму, частіше кількох та створення терапевтичної концентрації у вогнищі інфекції. Антибіотикотерапія за інфекційних захворювань дрібних тварин зазвичай є емпіричною і базується на місці локалізації інфекції, рідко – етіотропною та опирається на ідентифікацію та визначення чутливості мікроорганізмів до певного виду антибіотика (Maślanka, 2014).

При лікуванні більшості інфекційних захворювань дрібних тварин використовують зазвичай бета-лактамі антибіотики (пеніциліни та цефалоспорины). На користь такого вибору вказує їхня низька токсичність, добра дистрибуція, широкий спектр дії, бактерицидна дія, достатній вибір шляхів застосування, швидкий ефект дії. Проте препарати групи пеніциліну за багаторічну історію застосування перейшли у категорію неефективних препаратів. Насамперед це стосується природних пеніцилінів. На сьогодні середнім спектром дії володіють лише амінопеніциліни, широким – потенційовані пеніциліни. Цефалоспорины володіють широким спектром антимікробної дії та активністю щодо грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, анаеробів. Метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* є стійким до більшості цефалоспоринів (Bramble et al., 2011; Leonard and Markey, 2008). Порівняно з антибіотиками групи пеніциліну всі цефалоспорины володіють високою стійкістю до лактамаз мікробної клітини, їм властива бактерицидна дія, що полягає у пригніченні біосинтезу клітинної мембрани бактерій. У клінічній практиці для лікування інфекційних захворювань дрібних тварин використовують цефалоспорины чотирьох генерацій. Препарати першої генерації володіють середнім спектром дії, не проявляючи активності щодо анаеробів та протеа, тимчасом, як для препаратів другої та третьої генерації характерний широкий спектр дії. Цефуроксим може накопичуватися в кістковій тканині, тому успішно застосовується при лікуванні кісткових патологій. Препарати II і III генерації ефективні щодо лептоспир. При захворюванні спинного і головного

мозку концентрація цефуроксима досягає 88% від його концентрації в плазмі крові (для порівняння: у пеніциліну 5%). Антибіотики цефалоспоринового ряду, у більшості випадків, використовуються для лікування раневих інфекцій, гнійних ускладнень, абсцесів, флегмон. Застосування препаратів цефалоспоринового ряду другої та третьої генерації іноді дозволяє навіть у разі відкритого перелому проводити маніпуляції з мінімальним ризиком остеомієліту і гнійних ускладнень. Застосування цефалоспоринів при внутрішньочеревних оперативних втручаннях, навіть у випадках інфікування, було результативним.

Резистентність мікроорганізмів до бета-лактамі може набувати різної форми, проте найбільше значення у її розвитку має бета-лактамаза. Не слід ігнорувати також пеніцилінази, які генеруються через кодони плазмід, цефалоспоринози та ензими. Понад 80% грам-позитивних мікроорганізмів продукують бета-лактамази, 60% паличок родини *Enterobacteriaceae* та 90% *Bacteroides fragilis* є пеніциліноопірні, частина з яких є високо специфічними хромосомальними цефалоспориноазами (Bierowiec et al., 2014). Нечутливими до бета-лактамі антибіотиків є *Prevotella bivia* і *Prevotella disiens*. Високий відсоток резистентних бактерій родини *Enterobacteriaceae* до амінопеніцилінів. У поєднанні з інгібіторами бета-лактамаз бета-лактамі антибіотики мають розширений спектр дії, до резистентних штамів у тому числі.

Для препаратів групи аміноглікозидів характерний середній спектр дії, вони є активними щодо грамнегативних, у меншій мірі до грампозитивних мікроорганізмів проявляючи бактерицидну дію, і практично не впливають на анаеробну мікрофлору. Аміноглікозиди рідко використовуються у монотерапії.

Препарати групи лінкоміцину активні щодо грампозитивних мікроорганізмів, деяких анаеробів і мікоплазм, на грамнегативні мікроорганізми не діють. У терапевтичних дозах проявляють бактериостатичну дію, механізм дії пов'язаний з пригніченням синтезу білка мікробними клітинами. Внаслідок того, що лінкоміцин володіє властивістю накопичуватися в кістковій тканині, ми застосовуємо його для лікування тварин з інфекційними ураженнями кісток і суглобів.

Важливу роль у лікуванні важких, що загрожують життю, інфекцій відіграють флуорхінолони – сучасні антибіотики з широким спектром антибактеріальної активності щодо аеробів і менш виражена ефективність відносно анаеробів. На жаль, сьогодні флуорхінолони залишаються єдиною групою антибіотиків для перорального застосування, ефективних щодо *P. aeruginosa*. Чутливість до різних хінолонів у

P. aeruginosa відрізняється, тому в кожному окремому випадку активність діючої субстанції необхідно визначати в умовах *in vitro*. Добру ефективність енрофлоксацину, орфлоксацину, марбофлоксацину встановлено за лікування псевдомонозної піодермії (Khiller, 2016).

До антибіотиків, які застосовуються рідко в практиці лікування дрібних тварин, належать макроліди, тетрацикліни, глікопептиди та феніколи. Проте, хлорамфенікол ефективний антибіотик щодо мультирезистентних ізолятів MRSA (Tarazi et al., 2013). Тоді як, ванкоміцин, препарат групи глікопептидів, що широко використовувався після 1980-х років для лікування інфекцій, викликаних метицилін-резистентними стафілококами, сьогодні втратив свою ефективність і використовується у комбінаціях з іншими антибіотиками (Wijesekara et al., 2017).

Зазвичай, антибіотики використовують у монотерапії, проте іноді виникає необхідність їхнього комбінованого застосування. Метою таких комбінацій є посилення бактерицидного ефекту щодо ідентифікованих збудників. Так, зокрема, за виникнення інфекційних захворювань, викликаних грампозитивними мікроорганізмами, у тому числі *Staphylococcus spp.* – ефективною є комбінація β-лактамічних антибіотиків з аміноглікозидами. При ідентифікації MRSA лікувальну ефективність встановлено за сукупного застосування ванкоміцину або ципрофлоксацину з аміноглікозидами. До комбінації антибіотиків ампіциліну та цефатоксиму або гентаміцину високочутливою є *Listeria monocytogenes*. Сукупне застосування амоксициліну з метронідазолом проявляє лікувальну ефективність щодо *Helicobacter pilori*. Варто зазначити, що β-лактаміні антибіотики у комбінації з аміноглікозидами володіють бактерицидною дією при багатьох ускладнених інфекціях. Комбіноване застосування спіраміцину з метронідазолом проявляє високу ефективність щодо *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*

Розширення спектру дії за виникнення мікс-інфекцій є ще однією з причин комбінованого застосування антибіотиків. Ефективне комбінування аміноглікозидів та флуорфеніколів встановлено при аеробній мікрофлорі. Коли така комбінація посилюється метронідазолом, ефективність лікування буде високою як за аеробних, так і за анаеробних інфекцій. Вдалим поєднанням є комбінування стрептоміцину з бензилпеніциліама та спіраміцину з метронідазолом. У випадку прогресуючого кашлю та нашарування вторинної мікрофлори у собак сукупно використовують комбінацію енрофлоксацину (10 мг/кг м.т., внутрішньо кожні 24 год), доксицикліну (5 мг/кг м.т., внутрішньо кожні 24 год) та амоксициліну клавуланату (13,75 мг/кг м.т., внутрішньо кожні 12 год). Тривалість такої антибіотикотерапії становить 7 тижнів. Хоча, за відсутності підтверджених рентгенологічно ознак пневмонії цей термін скорочується до 2 тижнів (Frai and Barni, 2016).

Комбіноване застосування антибіотиків проводять з метою зменшення ризику селекції резистентних штамів, особливо при сепсисі, інфекціях, що загро-

жують життю тварини, мікс-інфекціях, інфекціях ЦНС, бруцельозі собак. Так, наприклад, використання антибіотиків при лікуванні бруцельозу в собак є тривалим і прогноз часто несприятливий, але за комбінування міноцикліну (внутрішньо в дозі 25 мг/кг м.т., один раз на добу впродовж 14 діб) та стрептоміцину (25 мг/кг м.т., внутрішньом'язово двічі на добу впродовж 7 діб) забезпечується добрий лікувальний ефект (Piaszek and Piaszek, 2002).

При мікробіологічному дослідженні мікрофлори піодерми собак виділено 39 видів стафілокока. Встановлено, що найчастіше зустрічається *S. pseudintermedius* (47,4%). У досліді вивчалася їх чутливість до 15 антибіотиків: всі ізоляти показали стійкість, принаймі до одного антибіотика та 77,1% – були мультирезистентними. Для лікування піодерми, у даному випадку, застосовується лише комплексна терапія (Penna et al., 2009). Не дивлячись на полірезистентність *P. aeruginosa* до багатьох антибіотиків, сукупне використання аміноглікозидів та флуорхінолонів дає позитивні результати (Khiller, 2016).

Вкрай рідко застосовують для профілактики захворювань комбіновані антибіотики, але у випадку переломів ефективною є комбінація лінкоміцину та спектоміцину (Jodkowska et al., 2006). Це, також, стосується пацієнтів з супутніми захворюваннями, які можуть негативно вплинути на імунітет тварини та пацієнтів з високим показником АСА (IV-V). Іноді реєструються випадки двох і більше захворювань, при яких тактика антибіотикотерапії повинна бути мультимодальною. Так зокрема, при синдромі запальної кишки (СЗК) та остеоартриті, які нерідко одночасно реєструються у собак та котів – антибіотикотерапія включає тилозин та метронідазол. Ці діючі субстанції забезпечують також імуномодельючий ефект (Tveld, 2016).

Інфекційні захворювання верхніх дихальних шляхів у домашніх тварин часто нашаровуються на первинні (навколозубні абсцеси, новоутворення, грибові захворювання), збудниками яких часто виступають: *Bordetella bronchiseptica*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobakter*, *Pasteurella* і *Streptococcus*. У випадку резистентних штамів грам-негативних мікроорганізмів необхідно застосовувати амоксицилін + клавуланова кислота, або цефалоспори першої генерації у комбінації з флуорхінолонами. Якщо лікування підібрано правильно – клінічний ефект можемо спостерігати вже через 48–72 год. Однак повний курс лікування є довшим і може тривати до 10діб.

При застосуванні антибіотиків дрібним тваринам слід брати до уваги ряд факторів, якими часто нехтують: супутні захворювання, взаємодія з іншими ліками, вік, фізичні навантаження, фактори зовнішнього середовища.

Особливого підходу вимагає призначення антибіотиків при захворюваннях нирок, печінки, епілепсії. При порушенні роботи нирок необхідно уникати застосування аміноглікозидів, ванкоміцину, сульфаніламідів. Проте застосування доксицикліну не поглиблює проблем з нирками. Метаболізм лінказамідів в основному відбувається в печінці (80–90%),

тому при порушенні роботи печінки препарати цієї групи не застосовують. Важко підібрати антибіотики при епілепсії, оскільки не можна застосовувати флуорхінолони, іміпенем, з обережністю – пеніциліни, цефалоспорины, метронідазол.

Застосування антибіотиків часто проводиться в комплексній терапії з використанням препаратів інших фармакологічних груп. Варто зазначити, що при застосуванні аміноглікозидів з петлевими діуретиками зростає ризик ототоксичної та нефротоксичної дії аміноглікозидів. А застосовуючи сукупно аміноглікозиди, лінкозаміди, поліпептиди з міорелаксантами виникає небезпека нервово-м'язової блокади. У випадку флуорхінолонів кількість препаратів інших фармакологічних груп, які необхідно виключити із комплексної терапії зростає: препарати магнію, кальцію, заліза, цинку у формах для перорального застосування, глікокортикостероїди, теофілін, нестероїдні протизапальні препарати.

У період інтенсивного росту та розвитку молодим тваринам не можна застосовувати терациклінів та флуорхінолонів. При фізичному навантаженні проти-показаними є флуорхінолони, для собак-поводирів – аміноглікозиди.

Важливо пам'ятати про вплив факторів зовнішнього середовища на активність антибіотиків. Так, зокрема біодоступність тетрациклінів та флуорхінолонів знижується при наявності іонів кальцію, магнію, заліза, міді та свинцю; порушення рН середовища знижує біодоступність макролідів та флуорхінолонів, руйнує пеніциліни; фотодегідратації піддаються флуорхінолони під дією сонячного світла; сульфаниламідні не застосовують разом з новокаїном; пеніциліни руйнуються за підвищення температури. І навіть металевий посуд та «тверда вода» при антибіотикотерапії суттєво знижують ефективність препаратів.

У сучасному контексті емпірична антибіотикотерапія дрібних тварин, як і продуктивних, повинна базуватись на засадах раціонального застосування антибіотиків з метою запобігання селекції антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів. Тому, усі зацікавлені сторони, які використовують антибіотики, повинні мати глибоке розуміння та усвідомлення їх важливості у глобальному масштабі.

References

- Bierowiec, K., Płoneczka-Janeczko, K., & Rypuła, K. (2014). Cats and dogs as a reservoir for *Staphylococcus aureus* Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej. 68(1), 992–997, doi: 10.5604/01.3001.0003.1272.
- Bramble, M., Morris, D., Tolomeo, P., & Lautenbach, E. (2011). Potential Role of Pet Animals in Household Transmission of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Narrative Review. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 11(6), 617–620. doi: 10.1089/vbz.2010.0025.
- Frai, D.K., & Barni, D.P. (2016). Kliniczny wypadek respiratornej infekcji u psów. *Veterynarna praktyka*, 7(117), 16–21 (in Ukrainian).
- Jodkowska, K., Sterna, J., & Kowalczyk, P. (2006). Otwarte wieljuodłamowe złamanie kości trzewioczaszki w wyniku pogryzienia *Magazyn weterynaryjny*. 15(113), 28–30.
- Khiller, E. (2016). Likuvannia psevdomonoznoi piodermii i otytiv. *Veterynarna praktyka*. 2(112), 6–13 (in Ukrainian).
- Leonard, F.C., & Markey, B.K. (2008). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals: A review. *The Veterinary Journal*. 175(1), 27–36. doi: 10.1016/j.tvjl.2006.11.008.
- Maślanka, T. (2014). *Farmakologia kliniczna małych zwierząt*, Olsztyn.
- Penna, B., Varges, R., Medeiros, L., Martins, G.M., Martins, R.R., & Lilenbaum, W. (2009). In vitro antimicrobial susceptibility of staphylococci isolated from canine pyoderma in Rio de Janeiro, Brazil Susceptibilidade in vitro a antimicrobianos de staphylococci isolados de cães com piodermatite no estado do Rio de Janeiro, Brasil *Brazilian Journal of Microbiology*. 40(3), 490–494. doi: 10.1590/S1517-83822009000300011.
- Piaszek, J., & Piaszek, M. (2002). Występowanie i zwalczanie brucellozy. *Magazyn weterynaryjny*. 11(69), 70–71.
- Tarazi, Y.H., Almajali, A.M., Ababneh, M.M.K., Ahmed, H.S., & Jaran, A.S. (2015). Molecular study on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from dogs and associated personnel in Jordan. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 5(11), 902–908. doi: 10.1016/j.apjtb.2015.06.015.
- Tveld, D. (2016). Syndrom zapalenoj kyshky i osteoartyryt. *Veterynarna praktyka*. 9(119), 14–29 (in Ukrainian).
- Wijesekara, P.N.K., Kumbukgolla, W.W., Jayaweera, J.A.A.S., & Rawat, D. (2017). Review on Usage of Vancomycin in Livestock and Humans: Maintaining Its Efficacy, Prevention of Resistance and Alternative Therapy. *Veterinary Sciences*. 4(1), 6. doi: 10.3390/vetsci4010006.