

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ НЕБЕЗПЕКИ ТА ПОПЕРЕДНЯ ОЦІНКА РИЗИКУ, ЯК ПОЧАТКОВІ ЕТАПИ АНАЛІЗУ РИЗИКУ РОЗВИТКУ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ЛЮДЕЙ, ЯК НАСЛІДОК ЗАСТОСУВАННЯ АНТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ ПРОДУКТИВНИМ ТВАРИНАМ

*Т. І. Стецько, канд. с.-г. наук  
В. П. Музика, д-р. вет. наук  
Л. Л. Островська, канд. вет. наук*

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів  
та кормових добавок,  
вул. Донецька, 11, м. Львів, 79019, Україна

*Ризик – можливість негативного явища та вірогідні масштаби його наслідків протягом певного періоду часу, аналіз ризику – це процес, що включає ідентифікацію небезпеки, оцінку ризику, управління ризиком та повідомлення про ризик. Під ідентифікацією небезпеки (ризiku) мають на увазі ідентифікацію антимікробної речовини і антибіотикорезистентних штамів бактерій чи детермінантів резистентності, що потенційно можуть становити небезпеку для розвитку антибіотикорезистентності у людей. У статті наводяться дані, що розглядаються при ідентифікації ризику.*

*Процес оцінки ризику ставить перед собою задачу оцінити рівень ймовірності розвитку антибіотикорезистентності в людини, що пов'язується з використанням антимікробних препаратів для продуктивних тварин. Оцінка ризику складається з попередньої оцінки, оцінки експозиції, оцінки результату і загальної оцінки ризику.*

*У попередній оцінці аналізуються ті фактори, що пов'язані з використанням антимікробного препарату для тварин. Діапазон попередньої оцінки охоплює інформацію від початку застосування антимікробного препарату для тварин до їх забою чи отримання тваринної продукції. У статті наводяться фактори, які розглядаються при попередній оцінці ризику.*

**Ключові слова:** АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ, АНАЛІЗ РИЗИКУ, ФАКТОРИ РИЗИКУ, ІДЕНТИФІКАЦІЯ НЕБЕЗПЕКИ, ПОПЕРЕДНЯ ОЦІНКА РИЗИКУ.

Нерозсудливе і нераціональне використання антимікробних препаратів у ветеринарній медицині приводить до зниження ефективності антибіотикотерапії через втрату чутливості мікроорганізмів до дії цих хіміотерапевтичних агентів. Стійкі бактерії чи детермінанти резистентності, що появилися в результаті неправильного застосування антибіотичних препаратів для тварин, потенційно можуть передаватися до людських патогенів, чи бактерій-симбіонтів через продукти харчування тваринного походження [1–5]. У результаті це приводить до зниження або втрати ефективності антибіотиків, які застосовуються у хіміотерапії в гуманній медицині, що може викликати ряд негативних для здоров'я людини наслідків (збільшена тривалість хвороби, невдача у лікуванні, відсутність альтернативних варіантів антибіотикотерапії тощо) [6–8].

Для характеристики препарату, що застосовується у ветеринарній медицині для продуктивних тварин, щодо його безпечності для здоров'я людини, використовують термін «аналіз ризику». Метою аналізу ризику є проведення об'єктивної оцінки впливу антибіотиків, які застосовуються для продуктивних тварин, на здоров'я людини. Це

необхідно для того, щоб усі зацікавлені сторони, перш за все, виробники ветеринарних антимікробних лікарських засобів і їх користувачі (особливо сільгосппідприємства тваринницької галузі) були забезпечені об'єктивною інформацією щодо потенційного впливу використання різних груп антибіотиків на здоров'я тварин для забезпечення раціональної і ефективної антибіотикотерапії, а через харчовий ланцюг — на здоров'я споживачів продукції тваринництва з метою попередження негативних наслідків для людського організму.

Аналіз ризику – це загальний термін, який узагальнює в цілому проблему небезпеки антибіотикорезистентності для людського здоров'я. Методологію аналізу ризику розроблено Групою по резистентності антибіотиків Міжнародного епізоотичного бюро (МЕБ) [9]. Подібні принципи аналізу ризику ще раніше були розроблені Національною Академією наук і Національною Дослідницькою Радою Сполучених Штатів Америки (NAS/NRC) [10].

Під терміном «ризик» мають на увазі можливість негативної події та вірогідні масштаби її наслідків протягом певного періоду часу, а під терміном «аналіз ризику» - процес, що включає ідентифікацію небезпеки, оцінку ризику, управління ризиком та повідомлення про ризик.

Під ідентифікацією небезпеки мають на увазі ідентифікацію антимікробної речовини і антибіотикорезистентних штамів бактерій чи детермінантів резистентності, що потенційно можуть становити небезпеку для розвитку антибіотикорезистентності у людей. Ідентифікація небезпеки повинна включати інформацію про хімічні, біохімічні, і фізичні властивості препарату. Виробник препарату, чи структура, яка його представляє, повинен надати інформацію щодо його діючої речовини, яка б включала: хімічну назву, хімічну будову, клас антимікробних препаратів, механізм і вид антимікробної дії, спектр антимікробної активності, специфічні дані антимікробної чутливості, відносну важливість препарату для гуманної медицини. Рекомендується надавати інформацію щодо ідентифікації типу та видів бактерій, у яких розвиток резистентності до цього антибіотика має потенційне значення для людського здоров'я, а також щодо детермінантів резистентності, які можуть селекціонуватися та підтримуватися в людському організмі як результат використання антимікробного засобу для продуктивних тварин, а також інформацію про будь-які фенотипові і генетичні гомологи детермінантів резистентності, що містяться в інших бактеріях людського організму. Необхідно надати методологію дослідження антимікробної чутливості польових штамів бактерій, основу на відповідних стандартах її лабораторного визначення, яка б давала можливість контролю за якістю нового антимікробного препарату в плані визначення його антимікробної активності.

Ідентифікувавши небезпеку, переходимо до оцінки ризику. Процес оцінки ризику ставить перед собою задачу оцінити рівень ймовірності розвитку антибіотикорезистентності в людини, що асоціюється з використанням антимікробних препаратів для продуктивних тварин. Оцінка ризику складається з початкової оцінки (реліз-оцінки), оцінки експозиції (проявлення), оцінки результату і загальної оцінки ризику. Загальна оцінка ризику об'єднує компоненти оцінки ризику в повне завершення, яке забезпечує якісне визначення потенційного ризику запропонованих для ветеринарної медицини нових антимікробних препаратів для людського здоров'я.

У попередній оцінці (реліз-оцінці) аналізуються ті фактори, що пов'язані з використанням антимікробного препарату для тварин, які можуть привести до появи в них стійких штамів мікроорганізмів чи детермінантів резистентності. Діапазон попередньої оцінки охоплює інформацію від початку застосування антимікробного препарату для тварин до їх забою (м'ясо, субпродукти), чи отримання тваринної сировини чи харчового продукту (молоко, яйце, мед).

Для проведення попередньої оцінки ризику пропонується розглянути цілий ряд відповідних факторів. Ці чинники включають і ті, які визначаються в ідентифікації небезпеки. При цьому, певні специфічні фактори можуть змінюватися залежно від того, який специфічний ветеринарний антимікробний препарат розглядається. Тобто, окремі чинники можуть мати

більший вплив, ніж інші при кінцевій класифікації реліз-оцінки.

Інформація, що розглядається при попередній оцінці, повинна включати, але не обмежуватися, таким:

1) опис препарату:

а) назва препарату (активні і неактивні інгредієнти);

б) умови застосування:

– шляхи введення (парентеральний, пероральний - з водою, чи з кормом);

– дозування;

– цільові види тварин, яким цей препарат призначають;

2) опис активно діючої речовини:

– клас антимікробних ліків (наприклад, макроліди);

– хімічна назва, кількість діючої речовини та її хімічна будова.

3) механізм і тип дії:

– специфічні механізми дії антимікробних препаратів (інгібування синтезу протеїну, чи синтезу ДНК, порушення проникності плазматичної мембрани тощо);

– тип дії (бактерицидна, чи бактеріостатична);

4) спектр антимікробної дії:

– загальні дані (активний щодо грам-негативних, грам-позитивних бактерій, широкого спектру дії);

– специфічні дані антимікробної чутливості (мінімальна інгібуюча концентрація (MIC) і мінімальна бактерицидна концентрація (MBC); стосовно патогенів, бактерій-симбіонтів);

5) фармакокінетика і фармакодинаміка препарату:

– абсорбція, біодоступність, метаболізм і виділення препарату різними видами тварин;

– антимікробна дія препарату в період лікування і різні періоди після нього;

– результати одноразового застосування, результати антибіотикотерапії тощо;

б) механізми резистентності і генетична основа розвитку резистентності:

– відомий механізм (механізми) резистентності (наприклад, інактивація антимікробного препарату, зміна мішеней дії препарату, ефлюекс антибіотика тощо);

- розташування детермінантів опірності (у хромосомах, у позахромосомних плазмідах, транспозонах, інтегронах тощо);

7) поява та ступінь передачі детермінантів резистентності:

– чи можуть детермінанти опірності поширюватися серед бактерій шляхом трансформації, трансдукції, кон'югації або транспозиції?

– якщо опірність з'являється внаслідок точкових мутацій, то яка частота появи цих мутацій?

8) селективний тиск на розвиток резистентності:

– інформація щодо іншого відомого антимікробного агента, який може ко-селекціонувати резистентність;

– інформація, відома щодо перехресної опірності до інших антимікробних ліків, що застосовуються у ветеринарній і людській медицині (певні механізми опірності можуть впливати на більш ніж один клас антимікробних препаратів);

– інформація щодо термінів використання запропонованого препарату (тривалість застосування, призначення індивідуальне, для невеликої групи тварин, масово);

9) інформація про підвищену резистентність:

доступні епідеміологічні дані, які показували б існуюче переважання опірності до ліків даної групи у певних видах патогенів і кишечних бактерій-симбіонтів (ці дані можуть бути взяті з результатів моніторингу антимікробної чутливості мікроорганізмів, сучасної наукової літератури, або інших джерел);

10) інша інформація:

– додаткова інформація, що стосується рівня розвитку опірності чи зниження після

застосування препарату;

– інформація, яка б характеризувала рівень розвитку опірності у людських непатогенних бактерій;

– інформація, яка б повідомляла про зниження опірності в людських непатогенних бактеріях після припинення антибіотикотерапії.

Особливого інтересу заслуговує інформація щодо рівня резистентності від часу завершення застосування препарату до забою тварини, чи отримання тваринної сировини для виготовлення харчового продукту.

Ця оцінка повинна свідчити про те, чи має кожний з цих чинників високий, низький чи середній вплив на розвиток резистентності. Так, наприклад, спектр антимікробної дії антибіотика може розглядатися як фактор високого ризику розвитку резистентності, якщо цей антимікробний препарат є широкого спектру дії і застосовується для багатьох видів тварин. З іншого боку, фармакодинаміка антимікробного препарату може характеризуватися як фактор низького ризику розвитку резистентності, якщо цей лікарський засіб не вводили *per os* певним видам тварин у концентраціях, які б могли спричинити виникнення опірності.

Висновки щодо важливості факторів ризику, розглянутих у реліз-оцінці, варто було б представити в сумарному форматі у вигляді таблиці.

Таблиця

#### Узагальнення інтерпретації факторів, що розглядаються у попередній оцінці

Фактори	Ступінь впливу фактора на появу резистентності
	Коментарі та висновки щодо факторів
Механізм дії	
Спектр дії	
Фармакокінетика	
Фармакодинаміка	
Механізм(и) опірності	
Передача опірності	
Селекційний тиск	
Інший фактор*	

*Примітка:* \* - інші параметри, що можуть ідентифікуватися в певних випадках, якщо є упевненість, що вони є важливими для оцінки.

Якщо повна інформація щодо фактора, доречного для попередньої оцінки ризику, не доступна або не використовувалася, може розглядатися найконсервативніше значення цього чинника. Тобто, передбачається, що цей фактор мав би високий вплив на вірогідність розвитку резистентності.

Детально оцінивши кожний із факторів, роблять висновок щодо ймовірності появи у тварин стійких бактерій або детермінантів резистентності як результат застосування нового антимікробного препарату. Загальний висновок попередньої оцінки ризику антимікробного препарату може виражатися в термінах: «низька», «середня», чи «висока».

Провівши реліз-оцінку переходять до інших етапів оцінки ризику, перш за все, оціни експозиції (проявлення), яка підтверджує або спростовує проявлення у людини фактора ризику (антибіотикорезистентних штамів бактерій чи детермінантів резистентності тваринного походження). З цього моменту оцінка ризику стосується людського організму.

Таким чином, узагальнюючи сказане, можна констатувати, що попередня оцінка ризику є початковою і дуже важливою складовою загальної оцінки ризику, яка, у свою чергу є основою частиною загального аналізу ризику (оцінки безпечності використання нових ветеринарних антимікробних препаратів для здоров'я людини). Він надасть можливість якісно класифікувати антимікробний засіб для тварин щодо його можливого потенційного впливу на розвиток антибіотикорезистентності у людей. Ця класифікація дозволить визначити певні кроки, необхідні

для управління ризиком (наприклад, відмова у реєстрації, реєстрація за певних умов, які б забезпечили екологічну безпечність антимікробного засобу тощо), що дасть можливість зменшити ймовірність поширення та розвитку антибіотикорезистентності серед популяції людей.

## В И С Н О В К И

Зважаючи на стратегічний курс України щодо майбутнього вступу до Євросоюзу запровадження у практику норм та стандартів реєстрації нових антимікробних препаратів для тварин, які прийняті в країнах ЄС, матиме важливе значення для гармонізації процесу впровадження у виробництво нових, так і контролю ефективності та екологічної безпеки вже раніше зареєстрованих антибіотиків.

**Перспективи досліджень.** Подальше вивчення міжнародного досвіду в оцінці ризику ветеринарних антимікробних препаратів щодо розвитку антибіотикорезистентності в людей та впровадження цієї методики в Україні гарантувало б у майбутньому відсутність виникнення непорозумінь, які могли б стати бар'єром у торгівлі ветпрепаратами з державами ЄС.

### **RISK IDENTIFICATION AND PREVIOUS RISK EVALUATION AS THE FIRST STAGES OF THE RISK ANALYSIS OF THE DEVELOPMENT OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN PEOPLE AS A CONSEQUENCE OF THE USE OF ANTIMICROBIAL DRUGS FOR FOOD ANIMALS**

*T. I. Stetsko, V. P. Musyka, L. L. Ostrovska*

State Scientific Research Control Institute of Veterinary Preparations and Feed Additives,  
11, Donetska str., Lviv, 79019, Ukraine

## S U M M A R Y

Risk is the possibility of a negative phenomenon and the possible scope of its effects over a period of time. Risk analysis is a process that includes hazard identification, risk assessment, risk management and risk communication. Hazard identification (risk identification) implies the identification of antimicrobials and antibiotic resistant strains of bacteria or resistance determinants that may pose a risk for the development of antibiotic resistance in humans. The article presents the data considered when identifying a hazard.

The risk assessment process aims at assessing the likelihood of developing antibiotic resistance in humans, which is associated with the use of antimicrobials for productive animals. The risk assessment consists of a previous assessment, estimation of exposure, evaluation of consequence and overall risk assessment.

The previous assessment analyzes those factors that are associated with the use of antimicrobial drug for animals. The pre-evaluation range covers information since the onset of the use of antimicrobial drug for animals to the moment when they are slaughtered or derived livestock products from them. The article describes the factors that are considered in the previous assessment of risk.

**Keywords:** ANTIMICROBIAL RESISTANCE, RISK ANALYSIS, RISK FACTOR, HAZARD IDENTIFICATION, PREVIOUS RISK ASSESSMENT.

# ИДЕНТИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТИ И ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РИСКА КАК НАЧАЛЬНЫЕ ЭТАПЫ АНАЛИЗА РИСКА РАЗВИТИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ЛЮДЕЙ КАК СЛЕДСТВИЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРОДУКТИВНЫМ ЖИВОТНЫМ

*Т. И. Стецко, В. П. Музыка, Л. Л. Островская*

Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных  
препаратов и кормовых добавок,  
ул. Донецкая, 11, г. Львов, 79019, Украина

## А Н Н О Т А Ц И Я

Риск – возможность негативного явления и возможные масштабы его последствий в течение определенного периода времени, анализ риска - это процесс, включающий идентификацию опасности, оценку риска, управления риском и сообщения о риске. Под идентификацией опасности (риска) подразумевают идентификацию антимикробного вещества и антибиотикорезистентных штаммов бактерий или детерминантов резистентности, которые могут представлять опасность для развития антибиотикорезистентности у людей. В статье приводятся данные, рассматриваемые при идентификации риска.

Процесс оценки риска ставит перед собой задачу оценить степень вероятности развития антибиотикорезистентности у человека, что связано с использованием антимикробных препаратов для продуктивных животных. Оценка риска состоит из предварительной оценки, оценки экспозиции, оценки результата и общей оценки риска.

В предварительной оценке анализируются те факторы, которые связаны с использованием антимикробного препарата для животных. Диапазон предварительной оценки охватывает информацию от начала применения антимикробного препарата для животных до их забоя или получения животноводческой продукции. В статье приводятся факторы, которые рассматриваются при предварительной оценке риска.

**Ключевые слова:** АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ, АНАЛИЗ РИСКА, ФАКТОРЫ РИСКА, ИДЕНТИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТИ, ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РИСКА.

## Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Witte W.* Medical consequences of antibiotic use in agriculture // *Science*. – 1998. – Vol. 279. – P. 996-997.
2. *Ковалец Магдалена.* Антибіотики – бомба уповільненої дії // *Лабораторна діагностика*. – 2002. - № 3. – С. 29-31.
3. *Tollefson L., Altekruze S.F., Potter M. E.* Therapeutic antibiotics in animal feeds and antibiotic resistance // *Rev. Sci. Tech.* – 1997. – Vol. 16. – P. 709-715.
4. *McEwen S. A., Fedorska-Gray P. J.* Antimicrobial use and resistance in animals // *Clin. Infect. Dis.* Vol. 34 (Suppl. 3) – P. 93-106.
5. *White D. G.* Isolation and characterization of the antimicrobial resistance *Salmonella* isolated from retail ground meats // *N. Eng. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1147-1154.
6. National Academy of Sciences Committee on Drug Use in Food Animal. 1999. The use of drugs in food animals: Benefits and risks. National Academy Press, Washington D.C.
7. *Swartz M. N.* Human diseases caused by foodborne pathogens of animals origin // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 34 (Suppl. 3) – P. 11-122.
8. *Witte W.* Ecological impact of antimicrobial use in animals on different complex microflora:

environment // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2000. – Vol. 14. – P. 321-325.

9. *Vose* Antimicrobial resistance: risk analysis methodology for the potential impact on public health of antimicrobial resistant bacteria of animal origin. In: Review of Science and Technology. Vol. 20(3), 811-827. Office of International Epizootics. Paris, 2001.

10. Committee on the Institutional Means for Assessment of Risks to Public Health, Commission on Life Sciences, and National Research Council. 1983. Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process. National Academy Press, Washington, D.C.

**Рецензент** – В. О. Величко. д. вет. н., ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок