

МИКРОБНА РЕЗИСТЕНТНОСТ КЪМ КАНАМИЦИН И ТОБРАМИЦИН ВЪВ ВЕТЕРИНАРНАТА МЕДИЦИНА: ОБЗОР

Тончо Динев*

**Катедра „Биохимия, микробиология и физика”, Аграрен факултет; Тракийски университет; Стара Загора; България
e-mail: dinev_sz@mail.bg*

KANAMYCIN AND TOBRAMYCIN RESISTANCE IN VETERINARY MEDICINE: A REVIEW

Toncho Dinev*

**Department of Biochemistry, Microbiology and Physics; Faculty of Agriculture; Trakia University; Stara Zagora; Bulgaria
e-mail: dinev_sz@mail.bg*

ABSTRACT

The aim of the present review is to collect and analyze experimental data regarding MIC₉₀ values of animal isolates and to determinate on this basis resistance to kanamycin and tobramycin in veterinary medicine. The analysis showed that kanamycin has much higher values of MIC₉₀ (range 0.12-≥512 µg/ml) than tobramycin (0.1-64 µg/ml). This is probably due to the fact that kanamycin is often used in veterinary medicine and likely there is widespread resistance among animal isolates. This necessitates kanamycin treatment to be initiated only after antibiogram. On the other hand tobramycin is sparingly used in veterinary medicine only for local treatment and resistant strains more often emerge as result of cross-resistance.

Key words: *kanamycin, tobramycin, MIC, resistance, animals*

Съкращения: MIC – минимални подтискащи концентрации; CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute; ТБМ – тобрамицин; КНМ - канамицин

Въведение

Аминогликозидите са широко използвани антибиотици във ветеринарната медицина за лечение на заболявания причинени от Грам-отрицателни и някои Грам-положителни микроорганизми. Тяхната употреба, обаче, се ограничава от честата поява на резистентни щамове, особено при два от представителите на групата – стрептомицин и спектиномицин (Dowling, 2013). Друг проблем е наличието на кръстосана резистентност, при която появата на устойчивост към един от аминогликозидите често е съпроводено с резистентност и към други представители на групата (Choi et al., 1980). Сериозен проблем в хуманната медицина е пренасянето на резистентност от животинските към човешките изолати (Johnson et al., 1994).

В последните години зачестиха сигналите за поява на устойчивост на микроорганизмите към много антибиотици, в това число и аминогликозиди. Целта на настоящия обзор е определяне на наличието на резистентност към КНМ, който е широко използван във ветеринарната медицина в продължение на много десетилетия, и ТБМ, който се прилага много рядко и главно в последните години, обикновено за локална употреба при третиране на бактериен кератит (Dowling, 2013).

Резултати

Според CLSI (2012) чувствителни към ТБМ са микроорганизмите, при които MIC ≤ 4 µg/ml, с междинна чувствителност са при MIC = 8, а при резистентните MIC ≥ 16 µg/ml. Според данните, представени в табл. 1 висока чувствителност към ТБМ показват

представителите на *Actinobacillus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Salmonella spp.*, *Bordetella bronchiseptica*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Rhodococcus equi*. Резистентност проявяват *Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma spp.* и *Nocardia spp.*

По данни на CLSI (2012) чувствителни към КНМ са микроорганизмите, при които MIC \leq 16 $\mu\text{g/ml}$, при MIC = 32 $\mu\text{g/ml}$ те се считат с интермедиерна активност, а при резистентните MIC \geq 64 $\mu\text{g/ml}$. В табл. 2 са представени данни, според които КНМ е активен срещу *Actinobacillus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Leptospira spp.*, *Bordetella bronchiseptica*, *Bacillus anthracis*, *Brucella canis*, *Campylobacter jejuni*, *Corynebacterium renale*, *Haemophilus somnus*, *Helicobacter pylori*, *Listeria monocytogenes*, *Moraxella bovis*, *Rhodococcus equi*. Интермедиерна чувствителност се проявява при представители на *Corynebacterium spp.*, *Salmonella spp.*, *Pasteurella spp.*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis*. В широки граници варира чувствителността спрямо *Proteus spp.* (MIC₉₀ 4-64 $\mu\text{g/ml}$), *Pseudomonas spp.* (MIC₉₀ 4-128 $\mu\text{g/ml}$), *Klebsiella pneumoniae* (MIC₉₀ 8-64 $\mu\text{g/ml}$), *Staphylococcus aureus* (MIC₉₀ 1-128 $\mu\text{g/ml}$) и особено при *Escherichia coli* (MIC₉₀ 2-512 $\mu\text{g/ml}$). Микроорганизмите от видовете *Nocardia asteroides*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Streptococcus agalactiae* проявяват резистентност към действието на КНМ.

Обсъждане

Според Dowling (2013), ТБМ има подобна на гентамицина антимикробна активност, но е 4 пъти по-активен спрямо *Pseudomonas aeruginosa*. Това мнение се потвърждава и от данните от табл. 1. Според тях стойностите на MIC₉₀ при ТБМ се движат в много тесни граници (0.1-64 $\mu\text{g/ml}$), което е указание за много висока активност на антибиотика спрямо повечето бактерии. Резистентност проявяват нокардиите и микоплазмите, както и *Streptococcus pyogenes*, което може да се дължи както на вродена устойчивост на микроорганизмите, така и на придобита, вероятно кръстосана резистентност (Choi et al., 1980).

Табл. 1 Чувствителност на някои микроорганизми спрямо ТБМ

Микроорганизми	MIC ₉₀ (µg/ml)	Вид, от който е изолиран микроорганизма	Източник
<i>Actinobacillus spp.</i>	2	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Actinobacillus spp.</i>	2	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	2	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	2	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Campylobacter jejuni</i>	2	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Corynebacterium spp.</i>	0.5–10	дребни преживни	Ziv & Soback (1989)
<i>Enterobacter spp.</i>	0.5	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Escherichia coli</i>	0.1	дребни преживни	Ziv & Soback (1989)
<i>Escherichia coli</i>	1	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Escherichia coli</i>	0.5	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.5	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Mycoplasma spp.</i>	>25	дребни преживни	Ziv & Soback (1989)
<i>Nocardia spp.</i>	>32	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Pasteurella haemolytica</i>	0.5	дребни преживни	Ziv & Soback (1989)
<i>Pasteurella multocida</i>	0.1	дребни преживни	Ziv & Soback (1989)
<i>Pasteurella multocida</i>	2	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Pasteurella multocida</i>	2	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Proteus spp.</i>	1	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Proteus spp.</i>	1	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Pseudomonas spp.</i>	1	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Rhodococcus equi</i>	1	еднокопитни	Dowling (2013)
<i>Salmonella spp.</i>	≤0.6	неуточнен	Cox (1980)
<i>Salmonella spp.</i>	2	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.5-5	дребни преживни	Ziv & Soback (1989)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Staphylococcus spp.</i>	0.5	кози	Dinev (2009)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	0.5-10	дребни преживни	Ziv & Soback (1989)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	64	неуточнен	Dowling (2013)

Табл. 2 Чувствителност на някои микроорганизми спрямо КНМ

Микроорганизми	МКС ₉₀ (µg/ml)	Вид, от който е изолиран микроорганизма	Източник
<i>Actinobacillus spp.</i>	8	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Actinobacillus spp.</i>	4	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Bacillus anthracis</i>	0.5-4	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	8	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	8-16	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Brucella canis</i>	0.5	кучета	Dowling (2013)
<i>Campylobacter jejuni</i>	4	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Corynebacterium renale</i>	≤0.25	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Corynebacterium spp.</i>	1-→25	дребни преживни	Ziv & Soback (1989)
<i>Enterobacter spp.</i>	2	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	>64	свиня	Dowling (2013)
<i>Escherichia coli</i>	2-→25	дребни преживни	Ziv & Soback (1989)
<i>Escherichia coli</i>	≥512	дребни преживни	Cid et al. (1996)
<i>Escherichia coli</i>	>16	говеда	Bottner et al. (1995)
<i>Escherichia coli</i>	>512	говеда	Orden et al. (2000)
<i>Escherichia coli</i>	>64	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Escherichia coli</i>	>64	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Haemophilus somnus</i>	8	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Helicobacter pylori</i>	2	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>64	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Leptospira spp.</i>	4	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Listeria monocytogenes</i>	16	дребни преживни	Dowling (2013)
<i>Moraxella bovis</i>	0.12	говеда	Dowling (2013)
<i>Mycoplasma spp.</i>	>25	дребни преживни	Ziv & Soback (1989)
<i>Nocardia asteroides</i>	128	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Pasteurella haemolytica</i>	0.5-→25	дребни преживни	Ziv & Soback (1989)
<i>Pasteurella haemolytica</i>	16	говеда	Bottner et al. (1995)
<i>Pasteurella haemolytica</i>	32	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Pasteurella multocida</i>	32	говеда	Dowling (2013)
<i>Pasteurella multocida</i>	0.5-10	дребни преживни	Ziv & Soback (1989)
<i>Pasteurella multocida</i>	16	говеда	Bottner et al. (1995)
<i>Pasteurella multocida</i>	8	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Pasteurella multocida</i>	8-16	свиня	Dowling (2013)
<i>Pasteurella spp.</i>	16	говеда	Bottner et al. (1995)
<i>Proteus spp.</i>	>64	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Proteus spp.</i>	4	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	128	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Pseudomonas spp.</i>	4	неуточнен	Cox et al. (1981)
<i>Rhodococcus equi</i>	2	еднокопитни	Dowling (2013)
<i>Salmonella spp.</i>	>16	говеда	Bottner et al. (1995)
<i>Salmonella spp.</i>	≤1.79	неуточнен	Cox (1980)
<i>Salmonella spp.</i>	>32	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1-→25	дребни преживни	Ziv & Soback (1989)

Табл. 2 (продължение)

Микроорганизми	МИС ₉₀ (µg/ml)	Вид, от който е изолиран микроорганизма	Източник
<i>Staphylococcus aureus</i>	1.56	говеда	Yoshimura et al. (2002)
<i>Staphylococcus aureus</i>	128	кокошка	White et al. (2003)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	кози	Dinev (2009)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	128	неуточнен	Dowling (2013)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	>25	дребни преживни	Ziv & Soback (1989)
<i>Streptococcus uberis</i>	32	неуточнен	Dowling (2013)

Вероятната причина за големите вариации на активността на КНМ спрямо *Proteus spp.* (MIC₉₀ 4-64 µg/ml), *Pseudomonas spp.* (MIC₉₀ 4-128 µg/ml), *Klebsiella pneumoniae* (MIC₉₀ 8-64 µg/ml), *Staphylococcus aureus* (MIC₉₀ 1-128 µg/ml) и *Escherichia coli* (MIC₉₀ 2-512 µg/ml) е наличието на много резистентни щамове, поради големия селекционен натиск от широката употреба на КНМ във ветеринарната медицина. Това се потвърждава и от големия диапазон, в който се движат стойностите на MIC₉₀ при КНМ (0.12-≥512 µg/ml). Най-високите стойности на MIC₉₀ са намерени при говеда и дребни преживни (≥512 µg/ml), при които антибиотика е често използван (Cid et al., 1996; Orden et al., 2000). По данни на Del Bene & Farrar (1972), резистентни към КНМ щамове се срещат много по-често, отколкото устойчиви към ТБМ, което се потвърждава и от резултатите от табл. 1 и 2.

Заклучение

ТБМ изявява широк спектър на антибактериално действие с много рядко срещаща се резистентност към неговото действие. Поради изключително рядкото му приложение във ветеринарната медицина резистентността вероятно е кръстосана и се дължи на придобиване на устойчивост спрямо други представители на групата. Резистентността към КНМ е много по-широко разпространена и се дължи основно на големия селекционен натиск от широката му употреба. Това предполага използването му за лечение да става след изработване на антибиограма, което би подобрило ефикасността на терапията и ограничило появата на резистентност.

Литература:

1. Bottner, A., P. Schmid & R. Humke, 1995. *In vitro* efficacy of cefquinome () and other anti-infective drugs against bovine bacterial isolates from , , The Netherlands, and the . *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, **42**, 377-383.
2. Choi, E. C., T. Nishimura, Y. Tanaka & N. Tanaka, 1980. *In vivo* and *in vitro* cross-resistance of kanamycin-resistant mutants of *E. coli* to other aminoglycoside antibiotics. *The Journal of Antibiotics*, **33**, 1527-1531.
3. Cid, D., S. Piriz, J. A. Ruiz-Santa-Quiteria, J. Valle, S. Vadillo & R. De La Fuente, 1996. *In vitro* susceptibility of *Escherichia coli* strains isolated from diarrhoeic lambs and goat kids to 14 antimicrobial agents. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **19**, 397-401.
4. CLSI, 2012. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement. M100-S22. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, Villanova, Pa.
5. Cox, H. U., D. G. Luther, S. S. Newman & A. F. Roy, 1981. Comparison of antibiograms determined by disk diffusion and microdilution methods for selected gram-negative bacilli. *American Journal of Veterinary Research*, **42**, 546-551.
6. Del Bene, V. & W. E. Farrar, 1972. Tobramycin: *in vitro* activity and comparison with kanamycin and gentamicin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **1**, 340-342.

7. Dinev, T., V. Urumova, M. Lyutskanov & L. Lashev, 2009. Comparative pharmacokinetics and PK/PD parameters of five aminoglycosides in goats. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, **33**, 223-228.
8. Dowling, P. M., 2013. Aminoglycosides and aminocyclitols. In: *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, 5th edn, ed. Giguere, S., John Wiley & Sons Inc, Ames, USA, 233-256.
9. Johnson, A. P., L. Burns, N. Woodford, E. J. Threlfall, J. Naidoo, E. M. Cooke & R. C. George, 1994. Gentamicin resistance in clinical isolates of *Escherichia coli* encoded by genes of veterinary origin. *Journal of Medical Microbiology*, **40**, 221-226.
10. Orden, J. A., J. A. Ruiz-Santa-Quiteria, S. Garcia, D. Cid & R. De La Fuente, 2000. *In vitro* susceptibility of *Escherichia coli* strains isolated from diarrhoeic dairy calves to 15 antimicrobial agents. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, **47**, 329-335.
11. White, D. G., S. Ayers, J. J. Maurer, S. G. Thayer & C. Hofacre, 2003. Antimicrobial susceptibilities of *Staphylococcus aureus* isolated from commercial broilers in . *Avian Diseases*, **47**, 203-210.
12. Yoshimura, H., M. Ishimaru & A. Kohma, 2002. Minimum inhibitory concentrations of 20 antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus* isolated from bovine intramammary infections in . *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, **49**, 457-460.
13. Ziv, G. & S. Soback, 1989. Pharmacotherapeutics of newer antibacterial agents in lactating ewes and goats: a review. In: *Proceedings of the 4th International Symposium on Machine Milking of Small Ruminants, Kibbutz Shefayim (near Tel Aviv)*, Israel, **IX**, 13-19.